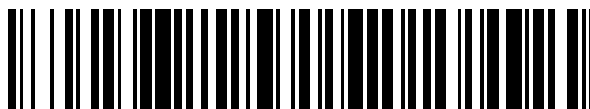


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 259**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2006 PCT/US2006/018019**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2006 WO06122165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2006 E 06752463 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 1879553**

54 Título: **Terapia ocular usando agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 que tienen tasas de aclaramiento en la parte anterior mejoradas**

30 Prioridad:

10.05.2005 US 679771 P

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

10.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUGHES, PATRIC, M.;
BURKE, JAMES, A. y
CHANG-LIN, JOAN-EN**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 798 259 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

Terapia ocular usando agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 que tienen tasas de aclaramiento en la parte anterior mejoradas

Antecedentes

La presente invención se refiere generalmente a agentes del receptor adrenérgico alfa 2 que se someten a aclaramiento desde la parte anterior de un ojo para tratar un ojo de un paciente, y más específicamente a composiciones oftálmicas y sistemas de administración de fármaco que proporcionan una liberación prolongada de los agentes del receptor adrenérgico alfa 2 a un ojo al que se administran los agentes, y a métodos de elaboración y uso de tales composiciones y sistemas, por ejemplo, para tratar o reducir uno o más síntomas de un estado ocular para mejorar o mantener la visión de un paciente.

En terapias oculares, se usan agonistas alfa (por ejemplo, agonistas de receptores adrenérgicos alfa) para reducir la producción de humor acuoso y aumentar el flujo de salida de humor acuoso a través de la malla trabecular. El flujo de salida a través de la malla trabecular representa aproximadamente el 90% de la capacidad de drenaje de fluidos del ojo, y el resto, aproximadamente el 10%, se proporciona mediante el flujo de salida uveoescleral en el que el fluido fluye en el músculo ciliar bajo la malla trabecular. Dos ejemplos de agonistas alfa usados para terapia ocular incluyen apraclonidina (IOPIDINE) y brimonidina-P (ALPHAGAN-P).

La brimonidina, 5-bromo-6-(2-imidazolidinilidenamino)quinoxalina, es un agonista del receptor adrenérgico selectivo alfa 2 que es eficaz en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto disminuyendo la producción de humor acuoso y aumentando el flujo de salida uveoescleral. La apraclonidina tiene generalmente una actividad estimuladora alfa 1 y alfa 2 mixta. La brimonidina está disponible en dos formas químicas, tartrato de brimonidina y base libre de brimonidina. El tartrato de brimonidina (Alphagan® P) está públicamente disponible de Allergan para tratar el glaucoma. La formulación de brimonidina ocular tópica, Alphagan® P al 0,15% (Allergan, Irvine, CA), está actualmente disponible comercialmente para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto. La solubilidad del tartrato de brimonidina en agua es, 34 mg/ml en agua y 2,4 mg/ml en un tampón fosfato de pH 7,0 mientras que la solubilidad de la base libre de brimonidina es despreciable en agua.

Estudios recientes han sugerido que la brimonidina puede promover la supervivencia de células nerviosas ganglionares retinianas dañadas por la activación del adrenorreceptor alfa 2 en la retina y/o el nervio óptico. Por ejemplo, la brimonidina puede proteger neuronas dañadas de un daño adicional en varios modelos de isquemia y glaucoma.

La degeneración de las células ganglionares inducida por el glaucoma es una de las principales causas de ceguera. Esto indica que la brimonidina puede utilizarse en un nuevo enfoque terapéutico para la gestión del glaucoma en el que la neuroprotección y la reducción de la presión intraocular son resultados valorados del régimen terapéutico. Sin embargo, para que la brimonidina proteja el nervio óptico, debe tener acceso al segmento posterior del ojo a niveles terapéuticos. Las técnicas actualmente disponibles para administrar brimonidina a la cámara posterior del ojo no son suficientes para abordar este problema.

Los agentes que se administran al vítreo de un ojo de un paciente pueden eliminarse del vítreo por difusión al espacio retrozonular (aclaramiento en la parte anterior) con aclaramiento a través del humor acuoso, como a través del flujo de salida de la malla trabecular y el flujo de salida uveoescleral, o por eliminación transretiniana (aclaramiento en la parte posterior). La mayoría de los compuestos que son relativamente hidrófilos a moderadamente lipófilos utilizan la primera ruta (aclaramiento en la parte anterior) a menos que exista un mecanismo de transporte facilitado o activo para estos, mientras que los compuestos extremadamente lipófilos y aquellos con mecanismos de transporte transretiniano utilizarán la última (es decir, saldrán a través de la retina). Por ejemplo, las macromoléculas y péptidos, incluidos los antibióticos, se eliminan a menudo por la ruta anterior. En comparación, los agonistas de receptores adrenérgicos alfa 2 existentes se eliminan a través de la ruta posterior. Éste es probablemente el resultado de un mecanismo de transporte catiónico orgánico en la barrera hematorretiniana externa, el RPE. Desafortunadamente, los compuestos que se eliminan a través de la retina tienen semividas intravítreas extremadamente cortas. Además, estos compuestos tienden a tener razones de concentración de humor acuoso/humor vítreo extremadamente pequeñas en estado estacionario. Esto impacta de manera drástica en el tratamiento de los tejidos de la parte anterior de la administración posterior de tales compuestos.

La administración intravítrea de agentes terapéuticos puede lograrse inyectando una composición que contiene líquido en el vítreo, o colocando sistemas de administración de fármaco poliméricos, tales como implantes y micropartículas, en el vítreo. Los ejemplos de implantes biocompatibles para la colocación en el ojo se han divulgado en varias patentes, como las patentes estadounidenses n.ºs 4.521.210; 4.853.224; 4.997.652; 5.164.188; 5.443.505; 5.501.856; 5.766.242; 5.824.072; 5.869.079; 6.074.661; 6.331.313; 6.369.116; y 6.699.493.

Otras terapias oculares pueden incluir la administración periocular de fármacos a un paciente. La penetración de fármacos directamente en el segmento posterior del ojo está restringida por las barreras hematorretinianas. La barrera

hematorretiniana se separa de manera anatómica en barreras sanguíneas internas y externas. El movimiento de solutos o fármacos en las estructuras oculares internas desde el espacio periocular se restringe por el epitelio pigmentario de la retina (RPE), la barrera hematorretiniana externa. Las células de esta estructura se unen por uniones intercelulares zonulae ocludentae. El RPE es una barrera de transporte de iones estrecha que restringe el transporte paracelular de solutos a través del RPE. La permeabilidad de la mayoría de los compuestos a través de las barreras hematorretinianas es muy baja. Sin embargo, los compuestos extremadamente lipófilos, como la cloranfenicol y bencilpenicilina, pueden penetrar en la barrera hematorretiniana, alcanzando concentraciones apreciables en el humor vítreo después de la administración sistémica. La lipofiliidad del compuesto se correlaciona con su tasa de penetración y es consistente con la difusión celular pasiva. Sin embargo, la barrera hematorretiniana es impermeable a los compuestos polares o cargados en ausencia de un mecanismo de transporte. Los fármacos hidrófilos a moderadamente lipófilos pueden difundirse en el cuerpo ciliar-iris, alcanzando concentraciones muy bajas en la cámara posterior o la raíz del iris. El flujo global anterior de humor acuoso compite con la eliminación posterior de los fármacos. Para los compuestos que no pueden penetrar de manera pasiva el RPE, pero se eliminan a través de la retina, es extraordinariamente difícil alcanzar concentraciones terapéuticas de fármacos a dosis razonables debido a los procesos de velocidad diferencial implicados.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes que pueden usarse para tratar estados oculares, y que tienen propiedades farmacocinéticas diferentes que los agentes existentes.

Los documentos WO 2005/110367 A2 y WO 2005/110368 A1 describen implantes intraoculares biocompatibles que incluyen un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 y un polímero biodegradable asociado con el agonista para facilitar su liberación en un ojo durante un período prolongado de tiempo. Los implantes pueden colocarse en un ojo para tratar uno o más estados oculares, como una vasculopatía ocular o glaucoma, entre otras, o para mejorar la visión en un ojo normal.

El documento WO 2005/107705 A2 describe medicamentos y métodos para tratar estados oculares insertando un implante que comprende un agente activo en un sitio ocular de un paciente, obteniendo así una mejora de un síntoma del estado ocular (es decir, un efecto terapéutico) durante un período prolongado de tiempo durante el cual una cantidad terapéutica o una cantidad detectable del agente activo no está presente en el sitio ocular.

El documento WO 2005/110362 A1 describe implantes biodegradables dimensionados y adecuados para la implantación en una región o sitio ocular y métodos para tratar estados oculares. Los implantes proporcionan una liberación prolongada de un agente activo en una cantidad terapéuticamente eficaz durante un período de tiempo de entre 30 días y un año, o más.

Merkli *et al.* han proporcionado una revisión del uso de polímeros biodegradables insolubles en sistemas oftálmicos para la liberación sostenida de fármacos (véase el European Journal of Pharmaceutics and biopharmaceutics, 1995, 41(5), págs. 271-283).

El documento WO 03/077952 A describe un sistema de administración de fármaco que comprende un ciclofructano, un fármaco y un portador polimérico.

Sumario

Sujeto a las reivindicaciones adjuntas, la presente invención se refiere a materiales oftálmicamente terapéuticos, tales como composiciones que contienen líquido y sistemas de administración de fármaco poliméricos, que incluyen un componente terapéutico que incluye un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 (es decir, los compuestos A-E tal como se describirán posteriormente) y se somete a aclaramiento desde el segmento anterior del ojo de un individuo al que se administra el material. El agonista del receptor adrenérgico alfa 2 puede tener una semivida vítrea mayor de aproximadamente tres horas. Los presentes materiales son eficaces en el tratamiento de un(os) estado(s) ocular(es) que afecta(n) al segmento anterior de un ojo, o los segmentos anterior y posterior del ojo. Los materiales son adecuados para la administración intravítrea o periocular y pueden proporcionar administración de fármaco y beneficios terapéuticos prolongados a pacientes a los que se les han administrado los materiales. Los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 pueden proporcionarse en formulaciones que contienen líquido y/o micropartículas y implantes poliméricos bioerosionables y/o no bioerosionables. También se describen los métodos de elaboración y uso de los presentes materiales.

Los materiales oftálmicamente terapéuticos según la divulgación en el presente documento comprenden un componente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 (es decir, los compuestos A-E) que tienen una estructura eficaz para proporcionar la eliminación del agonista de la cámara anterior de un ojo al que se administra el agonista.

Los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 sometidos a aclaramiento en la parte anterior (es decir, los compuestos A-E) de los presentes materiales pueden ser un agonista o agente que activa de manera selectiva los receptores adrenérgicos alfa 2, por ejemplo, uniéndose a un receptor adrenérgico alfa 2, en relación con otros tipos de receptores adrenérgicos, tales como receptores adrenérgicos alfa 1. La activación selectiva puede lograrse en diferentes

condiciones, pero preferiblemente, la activación selectiva se determina en condiciones fisiológicas, tales como condiciones asociadas con un ojo de un paciente humano o animal.

5 Un método de producción de los presentes materiales oftálmicamente terapéuticos puede comprender seleccionar un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 (es decir, los compuestos A-E) que tiene una semivida vítrea mayor de aproximadamente 3 horas; y combinar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 seleccionado con un componente portador líquido o un componente polimérico para formar un material adecuado para la administración a un ojo.

10 Los materiales oftálmicamente terapéuticos son adecuados para su uso en métodos de tratamiento de uno o más estados oculares que comprenden una etapa de administrar los presentes materiales a un ojo de un paciente. Los materiales pueden administrarse por vía intravítrea y/o pueden administrarse por vía periocular. Cuando se usan sistemas de administración de fármaco para administrar los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 sometidos a aclaramiento en la parte anterior, puede obtenerse administración sostenida y beneficios terapéuticos prolongados.

15 Todas y cada una de las características descritas en el presente documento, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de tales características, se incluyen dentro del alcance de la presente invención siempre que las características incluidas en una combinación de este tipo no sean inconsistentes entre sí. Además, cualquier característica o combinación de características puede excluirse específicamente de cualquier realización de la presente invención.

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

Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 es un gráfico de la concentración vítrea de brimonidina en función del tiempo después de una única administración intravítrea de 928 ng de brimonidina en el vítreo de ojos de conejos (n=4).

Descripción

30 Se han inventado materiales oftálmicamente terapéuticos y métodos que proporcionan un tratamiento eficaz de estados oculares, tales como trastornos o enfermedades de los segmentos anterior y/o posterior de un ojo de un individuo, tal como un humano o un animal. Los presentes materiales oftálmicamente terapéuticos comprenden un componente terapéutico que comprende un agonista del receptor adrenérgico alfa 2. Los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 de los presentes materiales se seleccionan de los compuestos A-E y son eficaces para proporcionar aclaramiento o eliminación en la parte anterior del agonista del ojo. Los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 de los presentes materiales son eficaces para permitir que los agonistas se sometan a aclaramiento a través de la ruta anterior o la cámara anterior, en comparación con la ruta posterior o a través de la retina de un ojo al que se administran los materiales. Por tanto, los presentes materiales pueden proporcionar uno o más efectos terapéuticos para tratar estados de la parte anterior del ojo, estados de la parte posterior del ojo, y combinaciones de estados de las partes anterior y posterior del ojo. Por ejemplo, Los presentes materiales pueden reducir la presión intraocular elevada en un ojo, pueden proporcionar neuroprotección, y tratar el glaucoma, y/o pueden reducir la presión intraocular y proporcionar neuroprotección.

Definiciones

Para los propósitos de esta descripción, se usan los siguientes términos tal como se definen en esta sección, a menos que el contexto de la expresión indique un significado diferente.

50 Tal como se usa en el presente documento, un "sistema de administración de fármaco intraocular" se refiere a un dispositivo o elemento que está estructurado, dimensionado o configurado de otra manera para su colocación en un ojo. Los presentes sistemas de administración de fármaco son generalmente biocompatibles con las condiciones fisiológicas de un ojo y no provocan efectos secundarios adversos inaceptables o indeseables. Los presentes sistemas de administración de fármaco pueden colocarse en un ojo sin perturbar la visión del ojo. Los presentes sistemas de administración de fármaco pueden estar en forma de una pluralidad de partículas, tales como micropartículas, o pueden estar en forma de implantes, que son más grandes en tamaño que las presentes partículas. Los sistemas de administración de fármaco intraoculares descritos en el presente documento incluyen un componente polimérico.

60 Tal como se usa en el presente documento, una "composición" se refiere a un material adecuado para la administración a un ojo de un individuo. Las composiciones pueden incluir sistemas de administración de fármaco poliméricos si se desea. Las composiciones pueden comprender un portador líquido, y composiciones se refiere a material tal como disoluciones, suspensiones, emulsiones, y similares.

65 Tal como se usa en el presente documento, un "componente terapéutico" se refiere a una parte de un sistema de administración de fármaco o composición que comprende uno o más agentes terapéuticos, principios activos o sustancias usados para tratar un estado médico del ojo. El componente terapéutico puede ser una región discreta de

un implante intraocular, o puede distribuirse de manera homogénea por todo el implante o las partículas o la composición. Los agentes terapéuticos del componente terapéutico son normalmente oftálmicamente aceptables, y se proporcionan en una forma que no provoca reacciones adversas cuando el material oftálmicamente terapéutico se coloca en un ojo.

Tal como se usa en el presente documento, “asociado con” significa mezclado con, dispersado dentro de, acoplado a, unido de manera covalente, cubriendo o rodeando.

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

Tal como se usa en el presente documento, un “estado ocular” es una enfermedad, afección o estado que afecta o implica el ojo o 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 periorbitales (como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está dentro de o adyacente al globo ocular.

Un estado de la parte anterior del ojo es una enfermedad, afección o estado que afecta o que implica una región o sitio ocular anterior (es decir, el frente del ojo), como un músculo periorbital, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que se ubica en la parte anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o los músculos ciliares. Por lo tanto, un estado de la parte anterior del ojo afecta o implica principalmente a la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás del iris, pero frente a la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior.

Por tanto, un estado de la parte anterior del ojo puede incluir una enfermedad, afección o estado, tal como, por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmus; catarata; enfermedades conjuntivales; conjuntivitis; enfermedades corneales; úlcera corneal; síndromes de sequedad ocular; enfermedades de los párpados; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos de la refracción y estrabismo. El glaucoma también puede considerarse un estado de la parte anterior del ojo porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

Un estado de la parte posterior del ojo es una enfermedad, afección o estado que afecta o implica principalmente una región o sitio ocular posterior como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), vítreo, cámara vítrea, retina, epitelio pigmentario de la retina, membrana de Bruch, nervio óptico (es decir, el disco óptico) y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

Por tanto, un estado de la parte posterior del ojo puede incluir una enfermedad, afección o estado, tal como por ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovascularización coroidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones fúngicas o causadas por virus; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular no exudativa asociada con la edad y degeneración macular exudativa asociada con la edad; edema, tal como edema macular, edema macular quístico y edema macular diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta un sitio o ubicación ocular posterior; tumores oculares; trastornos de la retina, como oclusión venosa retiniana central, retinopatía diabética (incluida la retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (PVR), enfermedad oclusiva arterial retiniana, desprendimiento de retina, enfermedad retiniana uveítica; oftalmia simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; un estado de la parte posterior del ojo provocado o influenciado por un tratamiento ocular con láser; estados de la parte posterior del ojo provocados o influenciados por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión venosa retiniana de rama, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética de no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma puede considerarse un estado de la parte posterior del ojo porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debido al daño o la pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

El término “polímero biodegradable” se refiere a un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en el que la erosión del polímero o polímeros a lo largo del tiempo se produce concurrente con o después de la liberación del agente terapéutico. Los términos “biodegradable” y “bioerosionable” son equivalentes y se usan de manera intercambiable en el presente documento. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes.

Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refiere a la reducción o

resolución o prevención de un estado ocular, lesión ocular o daño, o el fomento de la cicatrización de tejidos oculares lesionados o dañados.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere al nivel o cantidad de agente necesario para tratar un estado ocular, o reducir o prevenir lesión ocular o daño sin producir efectos secundarios negativos o adversos significativos al ojo o una región del ojo.

Los presentes materiales descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, composiciones que contienen líquido, tales como formulaciones, y sistemas de administración de fármaco poliméricos. Puede entenderse que las presentes composiciones incluyen disoluciones, suspensiones, emulsiones, y similares, tal como otras composiciones que contienen líquido usadas en terapias oftálmicas. Los sistemas de administración de fármaco poliméricos comprenden un componente polimérico, y puede entenderse que incluyen implantes biodegradables, implantes no biodegradables, micropartículas biodegradables, tales como microesferas biodegradables, y similares. También puede entenderse que los presentes sistemas de administración de fármaco abarcan elementos en forma de comprimidos, obleas, varillas, láminas, y similares. Los sistemas de administración de fármaco poliméricos pueden ser sólidos, semisólidos o viscoelásticos.

Los agonistas de los presentes materiales se refieren a agentes que se unen a o interactúan con un receptor diana, tal como un receptor expresado sobre una superficie celular, y activan el receptor diana. Tal como se usa en el presente documento, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se selecciona de los compuestos A-E y es un agente que interactúa de manera selectiva con receptores adrenérgicos alfa 2. Por ejemplo, un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 del presente material es normalmente un agente que activa de manera selectiva receptores adrenérgicos alfa 2 en relación con receptores adrenérgicos alfa 1. En determinados materiales, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 activa o estimula de manera selectiva un subtipo de los receptores adrenérgicos alfa 2. Por ejemplo, el agonista puede activar de manera selectiva uno o más de los receptores alfa 2a, los alfa 2b o los alfa 2c, en determinadas condiciones, tales como condiciones fisiológicas. Los presentes agonistas pueden activar de manera parcial o completa los receptores adrenérgicos alfa 2. También puede entenderse que los presentes agonistas abarcan agonistas modificados o modificados por ingeniería genética del receptor adrenérgico alfa 2, tales como un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 convencional o públicamente conocido que se ha modificado o modificado por ingeniería genética para tener el aclaramiento deseado en la parte anterior descrito en el presente documento. Los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 modificados o modificados por ingeniería genética interactúan con receptores adrenérgicos alfa 2 para activar los receptores, pero difieren de otros agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 al menos por el aclaramiento de tales agonistas del ojo. Para propósitos de conveniencia, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 de los presentes materiales también pueden denominarse “agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 sometidos a aclaramiento en la parte anterior”.

Determinadas realizaciones de los presentes materiales comprenden un componente terapéutico que comprende un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 (es decir, los compuestos A-E) que se someten a aclaramiento de manera preferencial a través del segmento anterior de un ojo en relación con el segmento posterior del ojo. O, dicho de otra manera, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se somete a aclaramiento del ojo mezclando con el humor acuoso presente en las cámaras anterior y/o posterior de un ojo o a través del cuerpo ciliar-iris, en lugar de someterse a aclaramiento a través de la retina del ojo. En determinadas realizaciones, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 tiene una tasa de aclaramiento en la parte anterior que es al menos el 30% mayor que una tasa de aclaramiento en la parte posterior. Por ejemplo, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 puede tener una tasa de aclaramiento en la parte anterior que es al menos aproximadamente el 40% mayor, o el 50% mayor, o el 60% mayor, o el 70% mayor, o el 90% mayor que la tasa de aclaramiento en la parte posterior. Por tanto, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 tienen una mayor razón de tasa de aclaramiento en la parte anterior/tasa de aclaramiento en la parte posterior que otros agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 que se someten a aclaramiento a través de la retina. Además, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 pueden tener una alta razón de concentración en el humor acuoso/humor vítreo. El aclaramiento mejorado en la parte anterior puede observarse cuando el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se administra por vía intraocular, tal como en el segmento posterior de un ojo, tal como en el vítreo de un ojo, y puede observarse cuando el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se administra por vía periocular, tal como cuando el agente se administra en una o más de las siguientes regiones: regiones retrobulbares, regiones subconjuntivales, regiones subtenón, regiones supracoroideas y regiones intraesclerales. En muchas situaciones, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se someterá a aclaramiento del ojo pasando desde la cámara anterior a través de la malla trabecular en el ángulo o en el ángulo de filtración.

En otras realizaciones, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 tiene una tasa de aclaramiento en la parte anterior y en la parte posterior sustancialmente iguales. De manera importante, los presentes materiales comprenden un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que tiene un aclaramiento en la parte anterior medible. Por ejemplo, cuando se administra al vítreo de un ojo, una muestra del humor acuoso obtenida de un individuo contendrá una cantidad medible del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 después de un determinado periodo de tiempo. En comparación, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 existentes, tales como brimonidina, no se detectan o no pueden calcularse en el humor acuoso cuando se administran por vía intravítrea o por vía periocular, tal como se ha comentado en el presente documento.

Tal como se ha comentado anteriormente, el componente terapéutico de los presentes materiales puede comprender un agonista adrenérgico alfa 2 modificado o modificado por ingeniería genética. Por ejemplo, el agonista adrenérgico alfa 2 modificado o modificado por ingeniería genética puede comprender una estructura base eficaz en la interacción con o la activación de un receptor adrenérgico alfa 2, y un agente de carga o componente modificador asociado con la estructura base para proporcionar un aclaramiento mejorado en la parte anterior en relación con una estructura base idéntica sin el agente de carga o componente modificador. El agente de carga o componente modificador puede acoplarse a o unirse de manera covalente a la estructura base. Por ejemplo, el agente de carga o componente modificador puede unirse de manera covalente directamente a la estructura base, o puede acoplarse indirectamente a la estructura base a través de uno o más agentes de unión. El agente de carga o componente modificador puede alterar la hidrofiliidad o lipofiliidad de la estructura base para lograr el aclaramiento deseado en la parte anterior. Preferiblemente, el agente de carga o componente modificador no interfiere sustancialmente con la interacción de la estructura base con un receptor adrenérgico alfa 2.

Algunos agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 modificados o modificados por ingeniería genética pueden comprender un agente de carga o componente modificador asociado con la estructura base de una manera que permite al agente de carga o componente modificador disociarse de la estructura base en determinadas condiciones. Por ejemplo, un agente de carga puede unirse de manera temporal a la estructura base, y después de una determinada cantidad de tiempo, la unión se degrada y la estructura base se libera del agente de carga. La unión puede ser sensible a la luz que pasa a través del ojo, o puede ser sensible a uno o más agentes químicos que pueden aplicarse de manera tópica al ojo. O, la estructura base puede complejarse con el agente de carga o componente modificador, y el complejo disociarse a lo largo del tiempo en el vítreo de un ojo.

Un ejemplo no limitativo de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 modificado o modificado por ingeniería genética que tiene una semivida vítrea relativamente larga es un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 acoplado a un polietilenglicol (PEG). Por ejemplo, un agente de PEG puede unirse de manera covalente a un grupo amino o sulfhidrilo presente en el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 a través de un grupo químicamente reactivo en el agente de PEG. El agonista del receptor adrenérgico alfa 2 modificado o modificado por ingeniería genética resultante puede tener una estructura lineal o ramificada. En determinadas realizaciones, el agente de PEG tiene un peso molecular de desde aproximadamente 30 kDa hasta aproximadamente 60 kDa, por ejemplo, aproximadamente 40 kDa o aproximadamente 50 kDa.

Un segundo ejemplo no limitativo de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 modificado o modificado por ingeniería genética que tiene una semivida vítrea relativamente larga es un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que incluye uno o más componentes lipófilos. Por ejemplo, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 puede acoplarse a un hidrocarburo hidrófobo que incluye uno o más grupos hidrófilos. Un ejemplo de un agente de este tipo incluye hidrocarburos que contienen hidroxilo. Tales agentes pueden ser eficaces para proporcionar tanto grupos hidrófobos como hidrófilos y alterar así la semivida vítrea del agonista adrenérgico alfa 2. Un ejemplo específico de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 modificado o modificado por ingeniería genética incluye alquilpropanodiol acoplado a un agonista del receptor adrenérgico alfa 2. Los ejemplos adicionales incluyen alquilpropanodiolos distintos del 1-O-hexadecilpropanodiol. Se ha demostrado que 1-O-hexadecilpropanodiol es eficaz para ralentizar la liberación de ganciclovir en el vítreo de ojos de conejos (Cheng *et al.*, "Treatment or prevention of herpes simplex virus retinitis with intravitreally injectable crystalline 1-O-Hexadecylpropanediol-3-phosphoganciclovir", (2002) Investigative Ophthalmology & Visual Science, 43(2):515-521).

Los ejemplos adicionales de agentes de carga o componentes modificadores adecuados pueden identificarse y obtenerse usando métodos habituales conocidos por los expertos habituales en la técnica. Por tanto, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 de los presentes componentes terapéuticos pueden identificarse clasificando los agentes por las propiedades farmacocinéticas deseadas, tales como semivida vítrea, razones de concentración en el humor acuoso/humor vítreo, y similares, usando los métodos descritos anteriormente. Los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 seleccionados o clasificados pueden combinarse con uno o más componentes o precursores de componentes de los presentes composiciones y sistemas de administración de fármaco.

El agente de carga o componente modificador puede ser eficaz para aumentar el peso molecular de los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2. Con el peso molecular aumentado, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 pueden presentar una tasa reducida de aclaramiento en la parte posterior de un ojo, y/o pueden presentar un aclaramiento mejorado en la parte anterior del ojo. Un ejemplo de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 modificado incluye una estructura base de brimonidina acoplada o asociada con un polietilenglicol. El agonista adrenérgico alfa 2 del componente terapéutico puede tener una mayor razón de concentración en el humor acuoso/humor vítreo y mayor semivida vítrea en relación con otros agonistas del receptor adrenérgico alfa 2, tales como brimonidina.

Otro ejemplo de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 modificado o modificado por ingeniería genética que tiene una semivida vítrea relativamente larga es un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que previene el transporte trans RPE por los transportadores de cationes orgánicos. Muchos de los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 están positivamente cargados a pH fisiológico. El transporte de cationes orgánicos puede mediar por transportadores dependientes de calcio específicos del sustrato y por transportadores independientes de calcio menos específicos. Se han identificado dos familias principales de transportadores de cationes orgánicos: transportadores de cationes

orgánicos (OCT) y transportadores de cationes orgánicos/carnitina (OCTN). Los transportadores OCT se han identificado en el epitelio pigmentario retiniano (la barrera hematorretiniana exterior). De manera adicional, se ha identificado un nuevo transportador de cationes orgánicos, distinto de la familia de OCT conocida, en el RPE.

5 La brimonidina es un sustrato para el transportador de cationes orgánicos presente en la conjuntiva. Es posible que la eliminación de brimonidina a través de la retina/RPE pueda ser el resultado de un transportador de cationes orgánicos. El pKa del nitrógeno de imidazol en la brimonidina es 7,78.

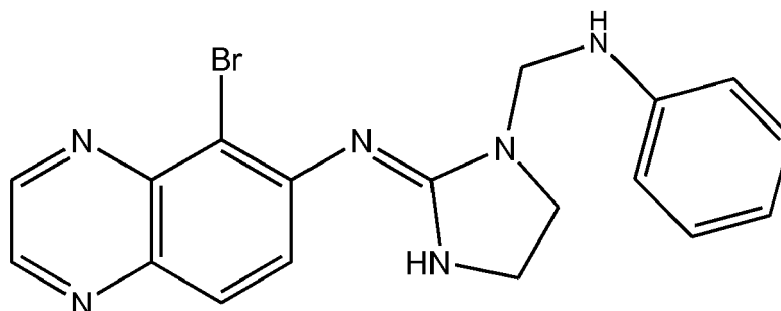
10 Por tanto, los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 pueden ser agentes eficaces para activar los receptores adrenérgicos alfa 2 sin ser un sustrato para los transportadores de cationes orgánicos. Tales agonistas pueden no incluir necesariamente un agente de carga, tal como se describió anteriormente. Por ejemplo, la generación de un profármaco de base de N-Mannich puede crear un compuesto que no sea un sustrato para los transportadores de cationes orgánicos. Otro ejemplo de los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 que podrían poseer un transporte de cationes orgánicos disminuido es un profármaco de sulfonilo de brimonidina. Se esperaría que estos compuestos tengan una eliminación transretiniana disminuida y una semivida vítrea prolongada. La síntesis de estos compuestos es sencilla para los expertos en la técnica.

20 Por tanto, determinadas realizaciones de los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 pueden ser no catiónicas a un pH fisiológico, tal como al pH del interior de un ojo. Dicho de otro modo, los presentes agonistas pueden estar presentes como moléculas con carga neutra o aniónicas en el interior de un ojo. En determinadas realizaciones, los presentes agonistas no son catiónicos a un pH desde aproximadamente 6,0 hasta aproximadamente 7,8. Por ejemplo, los presentes agonistas no son catiónicos a un pH desde aproximadamente 7,0 hasta aproximadamente 7,4. En determinadas realizaciones, los agonistas no son catiónicos a un pH de aproximadamente 7,2, o a un pH de aproximadamente 7,3, o a un pH de aproximadamente 7,4. En determinadas realizaciones, una parte principal de los presentes agonistas en las composiciones y/o sistemas de administración de fármaco no son catiónicos a los pH o intervalos de pH mencionados. Por ejemplo, aproximadamente el 90%, o aproximadamente el 80%, o aproximadamente el 70%, o aproximadamente el 60%, o aproximadamente el 50% de los agonistas pueden ser no catiónicos en los pH o intervalos de pH mencionados.

30 Cuando los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 son cationes orgánicos (por ejemplo, moléculas orgánicas que tienen una carga neta positiva transitoria o permanente), los agonistas pueden tener una funcionalidad básica con un pKa de menos de aproximadamente 7. Determinados agonistas pueden tener un pKa de aproximadamente 6,5, o aproximadamente 6, o aproximadamente 5,5, o aproximadamente 5.

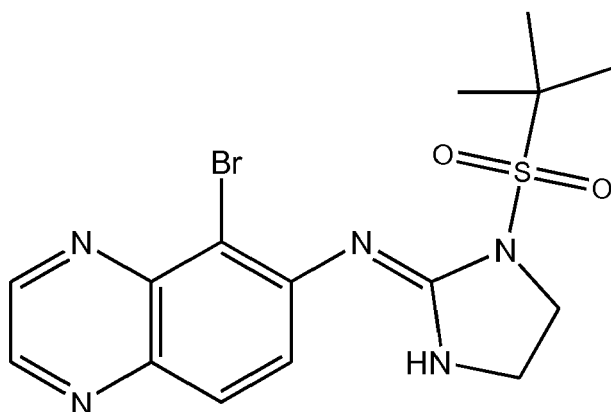
35 Los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 adicionales según la presente descripción incluyen agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 que no tienen grupos ionizables. Otros agonistas adicionales del receptor adrenérgico alfa 2 pueden tener solo funcionalidades ácidas, en comparación con las funcionalidades básicas. Se pueden proporcionar funcionalidades ácidas acoplando o asociando uno o más restos ácidos con una estructura de base de agonista del receptor adrenérgico alfa 2.

40 Un ejemplo de un profármaco de base de N-Mannich se proporciona a continuación como el compuesto A.



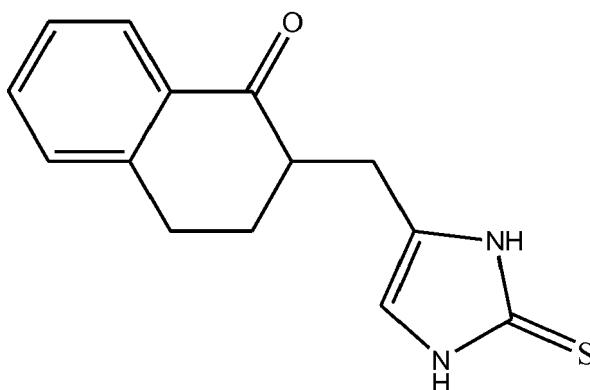
45 Este profármaco de base de N-Mannich tendrá un pKa de 6,9, por tanto, tendrá una fracción mucho mayor de especies no cargadas. La descomposición química de nuevo a brimonidina puede producirse. Optimizar la tasa de descomposición de vuelta a la brimonidina puede dar como resultado una semivida vítrea apropiada.

50 Un ejemplo de profármaco de sulfonilo se proporciona a continuación como el compuesto B:

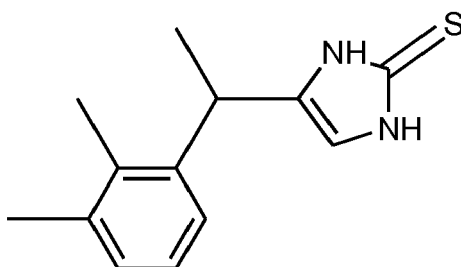


La tasa de hidrólisis química de los profármacos de sulfonilo de vuelta a la brimonidina puede optimizarse mediante una selección juiciosa del resto sulfonilo. El profármaco de sulfonilo tendrá un pKa de 5 y estará no cargado a pH fisiológico.

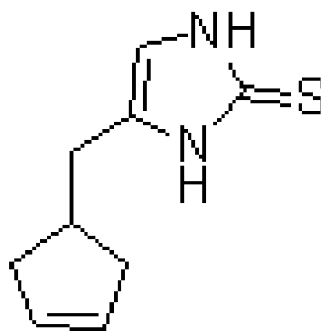
Otro ejemplo de los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 incluye agentes que activan los receptores adrenérgicos alfa 2 y que son neutros a un pH fisiológico. Por ejemplo, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 no es un catión a un pH fisiológico, tal como al pH del interior del ojo de un humano. A continuación, se proporciona un ejemplo de dicho agonista como el compuesto C.



Otro ejemplo de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 de este tipo se proporciona a continuación como el compuesto D



Otro ejemplo de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 de este tipo se proporciona a continuación como el compuesto E



Los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 sometidos a aclaramiento en la parte anterior pueden identificarse y obtenerse usando experimentos farmacocinéticos habituales y métodos convencionales que son habituales para los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, pueden producirse posibles agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 sometidos a aclaramiento en la parte anterior usando técnicas de síntesis química convencionales, tales como técnicas adecuadas para producir agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 convencionales, tales como brimonidina, xilazina, medetomidina, ketamina, clonidina, apraclonidina y similares. Si se desea, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 puede modificarse o modificarse por ingeniería genética, tal como se describió anteriormente. La actividad del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 puede clasificarse usando ensayos de clasificación convencionales para someter a prueba los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 convencionales. Dichos ensayos de clasificación son habituales para los expertos en la técnica.

Los posibles agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 sometidos a aclaramiento en la parte anterior pueden clasificarse inyectando el posible agonista en un vítreo de conejo. El humor vítreo y el humor acuoso pueden muestrearse en función del tiempo, y puede medirse la cantidad de posible agonista en el humor vítreo y acuoso. La concentración vítreo del posible agonista puede representarse gráficamente en función del tiempo, y usando técnicas farmacocinéticas convencionales, puede calcularse la semivida vítreo para el posible agonista y el aclaramiento del posible agonista. De manera similar, la concentración acuosa del posible agonista puede representarse gráficamente en función del tiempo, y pueden usarse técnicas farmacocinéticas convencionales para determinar el aclaramiento en la parte anterior de los posibles agonistas. Los agentes con las semividas vítreas deseadas y/o los que son medibles en el humor acuoso pueden usarse en los presentes materiales. Por ejemplo, los agentes que tienen semividas vítreas mayores de aproximadamente tres horas pueden seleccionarse para los presentes materiales oftálmicamente terapéuticos.

Los compuestos que tienen una semivida vítreo corta (por ejemplo, menos de aproximadamente tres horas), probablemente se eliminan del ojo a través de una ruta posterior a través de la retina (Cunha-Vaz *et al.*, "The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina", *J. Physiol.*, 191:467-486 (1967); Barza *et al.*, "The effects of infection and probenecid on the transport of carbenicillin from the rabbit vitreous humor", *Invest Ophthalmol Vis. Sci.*, 22:720-726 (1982); Miller *et al.*, "Fleroxacin pharmacokinetics in aqueous and vitreous humors determination by using complete concentration-time data from individual rabbits", *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 36:32-38 (1992); Cunha-Vaz, "The blood-ocular barriers", *Surv. Ophthalmol.*, 5:279-296 (1979); Maurice *et al.*, "Handbook of Experimental Pharmacology: Pharmacology of the Eye", Sears, Eds., vol. 69, (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg), 19-116 (1986); y Lesar *et al.*, "Antimicrobial drug delivery to the eye", *Drug Intell Clin. Pharm.*, 19:642-654 (1985)).

Debido a la gran superficie de retina disponible para intercambios entre el vítreo y el plasma, no se produce una difusión en la parte anterior estricta de las moléculas para los que compuestos puedan atravesar la retina y el epitelio pigmentario de la retina (RPE). En cambio, los compuestos se difundirán de manera a través de una distribución de concentración inicial seguida de eliminación desde el vítreo a través de la retina (por ejemplo, la ruta de eliminación transretiniana o posterior). De manera adicional, una baja razón de concentración en el humor acuoso/humor vítreo para el compuesto es una evidencia adicional de un mecanismo transretiniano de eliminación para tales compuestos (Maurice, "The exchange of sodium between the vitreous body and the blood and aqueous humor", *J. Physiol.*, 137:119-125 (1957); y Maurice, "Protein dynamics in the eye studied with labelled proteins", *Am J Ophthalmol.*, 49:361-367 (1959)).

En comparación, los compuestos eliminados por la ruta de la cámara anterior desarrollarán una relación de concentración en el humor acuoso/humor vítreo que se correlaciona bien con su peso molecular (Maurice *et al.*, "Handbook of Experimental Pharmacology: Pharmacology of the Eye", Sears, Eds., vol. 69, (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg), 19-116 (1986)). Los ejemplos de compuestos que se someten a aclaramiento por la ruta anterior incluyen albúmina, gentamicina, estreptomina, sulfacetamida, tobramicina, kanamicina, así como otras macromoléculas y péptidos. Es importante tener en cuenta que tales compuestos no son compuestos del receptor adrenérgico alfa 2.

En vista de lo anterior, una realización de la presente invención se refiere a un material oftálmicamente terapéutico que comprende un componente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que tiene una estructura (es decir, los compuestos A-E) eficaz para proporcionar la

eliminación del agonista de la cámara anterior de un ojo al que se administra el agonista. Por ejemplo, el material oftálmicamente terapéutico comprende un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 (es decir, los compuestos A-E) que se somete a aclaramiento por la ruta anterior (por ejemplo, a través del flujo de salida de la malla trabecular y/o el flujo de salida uveoescleral) en comparación con someterse a aclaramiento únicamente a través de la ruta posterior (por ejemplo, a través de la retina).

El agonista del receptor adrenérgico alfa 2 de los presentes materiales (es decir, los compuestos A-E) se proporciona en una cantidad eficaz para proporcionar uno o más efectos terapéuticos. Por ejemplo, un material puede comprender una cantidad de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior que proporciona neuroprotección a las neuronas en un ojo, una reducción en la presión intraocular elevada, y combinaciones de los mismos. Como otro ejemplo, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 sometidos a aclaramiento en la parte anterior pueden proporcionarse en cantidades que sean eficaces en el tratamiento del glaucoma. En determinados materiales, tales como los sistemas de administración de fármaco poliméricos descritos en el presente documento, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior puede liberarse del sistema de administración de fármaco en tales cantidades terapéuticamente eficaces.

Algunos de los presentes materiales comprenden un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que tiene una semivida intravítrea después de la dosificación en disolución mayor de aproximadamente tres horas. Por ejemplo, determinados materiales comprenden un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior que tiene una semivida intravítrea de 4 horas, o 5 horas, o 10 horas, o 15 horas, o más. La determinación de la semivida de tales agonistas puede determinarse tal como se describe en el presente documento.

El agonista del receptor adrenérgico alfa 2 de los presentes materiales (es decir, los compuestos A-E) puede asociarse con un agente de carga, tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 puede acoplarse a un polietilenglicol (PEG). En determinadas realizaciones, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 tiene un peso molecular mayor que el peso molecular de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 diferente que se elimina del segmento posterior de un ojo (por ejemplo, a través de la ruta transretiniana).

Tal como se comenta en el presente documento, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 de los presentes materiales pueden tener tasas de aclaramiento en la parte anterior y en la parte posterior sustancialmente iguales, o pueden tener una tasa mejorada de aclaramiento en la parte anterior en relación con la tasa de aclaramiento en la parte posterior. En algunos materiales, la tasa de aclaramiento en la parte anterior es menor que la tasa de aclaramiento en la parte posterior, pero el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 tiene una tasa de aclaramiento en la parte anterior que es eficaz para permitir que el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se mida por encima de un límite de cuantificación en el humor acuoso de un ojo al que se le ha administrado.

Los presentes materiales son oftálmicamente aceptables. Por tanto, los presentes materiales pueden administrarse a un ojo de un individuo sin efectos secundarios negativos o adversos sustanciales. En determinados materiales, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se administra a la cámara anterior, la cámara posterior o una combinación de la cámara anterior y la cámara posterior cuando el material se administra al ojo.

Tal como se comenta en el presente documento, los presentes materiales pueden producirse mediante una variedad de métodos. En una realización, el material oftálmicamente terapéutico comprende un componente terapéutico producido mediante un procedimiento que comprende una etapa de selección de un agonista de receptor adrenérgico alfa 2 que tiene una semivida vítrea mayor de aproximadamente tres horas. Los métodos para determinar la semivida vítrea de tales agonistas se describen en el presente documento. Otras realizaciones pueden comprender la selección de un agonista que tenga una semivida vítrea de aproximadamente 4 horas, o 5 horas, o 10 horas, o 15 horas, o más.

En determinadas realizaciones, los presentes materiales comprenden un componente terapéutico producido mediante un procedimiento que comprende administrar un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 a un ojo de un sujeto; determinar la concentración del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 en el cuerpo vítreo o humor vítreo y/o humor acuoso en función del tiempo; determinar la semivida vítrea y/o el aclaramiento del agonista del receptor adrenérgico alfa 2; y combinar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 con al menos otro componente útil en los presentes materiales si la semivida del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 es mayor de aproximadamente tres horas. En situaciones en las que pueden usarse métodos de modelización, pueden cambiarse u omitirse algunas de las etapas anteriores usadas para producir el componente terapéutico. Por tanto, el componente terapéutico puede producirse mediante un procedimiento que comprende determinar si la semivida del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 es mayor de aproximadamente tres horas, y si es así, combinar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 con uno o más componentes o precursores de componentes de las composiciones o los sistemas de administración de fármaco poliméricos. Puede entenderse específicamente que la semivida es la semivida intravítrea después de la dosificación en disolución del agonista del receptor adrenérgico alfa 2.

Los presentes materiales también pueden incluir sales del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior u otros agentes terapéuticos cuando sea apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son aquellas formadas a partir de ácidos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato o

bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

Tal como se comenta en el presente documento, puede entenderse que los presentes materiales son composiciones que contienen líquido. Por tanto, algunos de los presentes materiales pueden comprender un componente portador líquido asociado con el componente terapéutico en forma de una composición adecuada para la administración a un paciente mediante administración intravítrea y/o administración periocular. Tal como se usa en el presente documento, la administración periocular se refiere a la administración del componente terapéutico a una región retrobulbar, una región subconjuntival, una región subtenón, una región o espacio supracoroidea y/o una región o espacio intraescleral. Por ejemplo, un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior puede asociarse con agua, solución salina, tampón fosfato u otro portador líquido oftálmicamente aceptable. Las presentes composiciones que contienen líquido están preferiblemente en forma inyectable. Dicho de otro modo, las composiciones pueden administrarse por vía intraocular, tal como por inyección intravítrea, usando una jeringa y aguja u otro dispositivo similar (por ejemplo, véase la publicación de patente estadounidense n.º 2003/0060763), o las composiciones pueden administrarse por vía periocular usando un dispositivo de inyección.

El componente terapéutico de las presentes composiciones puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1% o menos a aproximadamente el 5% o aproximadamente el 10% o aproximadamente el 20% o aproximadamente el 30% o más (p/v o p/p) de la composición. Para las composiciones administradas por vía intravítrea, proporcionar concentraciones o cantidades relativamente altas del componente terapéutico en las presentes composiciones puede ser beneficioso ya que puede requerirse que se coloquen o inyecten cantidades reducidas de la composición en el segmento posterior del ojo para proporcionar la misma cantidad o más del componente terapéutico en el segmento posterior del ojo en relación con otras composiciones.

En determinadas realizaciones, el material comprende además un componente de excipiente. Puede entenderse que el componente de excipiente incluye agentes de solubilización, agentes de inducción de la viscosidad, agentes tampón, agentes de tonicidad, agentes conservantes, y similares.

En algunas realizaciones de las presentes composiciones, un agente de solubilización puede ser una ciclodextrina. Dicho de otro modo, los presentes materiales pueden comprender un componente de ciclodextrina proporcionado en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% (p/v) hasta aproximadamente el 5% (p/v) de la composición. En realizaciones adicionales, la ciclodextrina comprende hasta aproximadamente el 10% (p/v) de determinadas ciclodextrinas, tal como se comenta en el presente documento. En realizaciones adicionales, la ciclodextrina comprende hasta aproximadamente el 60% (p/v) de determinadas ciclodextrinas, tal como se comenta en el presente documento. El componente de excipiente de las presentes composiciones puede comprender uno o más tipos de ciclodextrinas o derivados de ciclodextrina, tales como alfa-ciclodextrinas, beta-ciclodextrinas, gamma-ciclodextrinas y derivados de las mismas. Tal como entienden los expertos habituales en la técnica, los derivados de ciclodextrina se refieren a cualquier compuesto sustituido o modificado de otra manera que tenga la estructura química característica de una ciclodextrina lo suficientemente como para funcionar como una ciclodextrina, por ejemplo, para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los agentes terapéuticos y/o reducir los efectos secundarios no deseados de los agentes terapéuticos y/o formar complejos de inclusión con los agentes terapéuticos.

Los agentes de inducción de la viscosidad de los presentes materiales incluyen, sin limitación, polímeros que son eficaces para estabilizar el componente terapéutico en la composición. El componente de inducción de la viscosidad está presente en una cantidad eficaz para aumentar, aumentar de manera sustancialmente ventajosa, la viscosidad de la composición. Las viscosidades aumentadas de las presentes composiciones pueden mejorar la capacidad de las presentes composiciones para mantener el componente terapéutico, incluidas las partículas de componente terapéutico, en una suspensión sustancialmente uniforme en las composiciones durante períodos prolongados de tiempo, por ejemplo, durante al menos aproximadamente una semana, sin requerir procesamiento de resuspensión. La viscosidad relativamente alta de las presentes composiciones también puede tener un beneficio adicional de al menos ayudar a las composiciones a tener la capacidad de tener una cantidad o concentración aumentada del componente terapéutico, tal como se comenta en otra parte en el presente documento, por ejemplo, mientras se mantiene tal componente terapéutico en suspensión sustancialmente uniforme durante períodos prolongados de tiempo.

Se puede emplear cualquier componente de inducción de la viscosidad adecuado, por ejemplo, un componente de inducción de la viscosidad oftálmicamente aceptable, en las presentes composiciones. Muchos de estos componentes de inducción de la viscosidad se han propuesto y/o usado en composiciones oftálmicas usadas sobre o en el ojo. El componente de inducción de la viscosidad está presente en una cantidad eficaz para proporcionar la viscosidad deseada a la composición. Ventajosamente, el componente de inducción de la viscosidad está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 0,5% o aproximadamente el 1,0% a aproximadamente el 5% o aproximadamente el 10% o aproximadamente el 20% (p/v o p/p) de la composición. La cantidad específica del componente de inducción de la viscosidad empleado depende de varios factores que incluyen, por ejemplo y sin limitación, el componente de inducción de la viscosidad específico que se emplea, el peso molecular del componente de inducción de viscosidad que se emplea, la viscosidad deseada para la presente composición que se produce y/o se usa y factores similares.

El componente de inducción de la viscosidad comprende preferiblemente un componente polimérico y/o al menos un agente viscoelástico, tal como los materiales que son útiles en procedimientos quirúrgicos oftálmicos. Los ejemplos de componentes de inducción de la viscosidad útiles incluyen, pero no se limitan a, ácido hialurónico, carbómeros, poli(ácido acrílico), derivados celulósicos, poliacarbófilo, polivinilpirrolidona, gelatina, dextrina, polisacáridos, poliacrilamida, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), derivados de los mismos y sus mezclas.

El peso molecular de los componentes de inducción de la viscosidad actualmente útiles puede estar en un intervalo de aproximadamente 10.000 Dalton o menos a aproximadamente 2 millones de Dalton o más. En una realización particularmente útil, el peso molecular del componente de inducción de la viscosidad está en un intervalo de aproximadamente 100.000 Dalton o aproximadamente 200.000 Dalton a aproximadamente 1 millón de Dalton o aproximadamente 1,5 millones de Dalton. De nuevo, el peso molecular del componente de inducción de la viscosidad útil según la presente invención puede variar a lo largo de un intervalo sustancial basado en el tipo de componente de inducción de la viscosidad empleado, y la viscosidad final deseada de la presente composición en cuestión, así como, posiblemente uno o más de otros factores.

Si se desea, se pueden proporcionar agentes de tamponamiento en una cantidad eficaz para controlar el pH de la composición. Los agentes de tonicidad pueden proporcionarse en una cantidad eficaz para controlar la tonicidad u osmolalidad de las composiciones. Algunas de las presentes composiciones incluyen tanto un componente tampón como un componente de tonicidad, que puede incluir uno o más alcoholes de azúcar, tales como manitol, o sales, tales como cloruro de sodio, tal como se comenta en el presente documento. El componente tampón y el componente de tonicidad pueden elegirse de los que son convencionales y bien conocidos en la técnica oftálmica. Los ejemplos de tales componentes tampón incluyen, pero no se limitan a, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato y similares y mezclas de los mismos. Los tampones fosfato son particularmente útiles. Los componentes de tonicidad útiles incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, cualquier otro componente de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado y mezclas de los mismos.

La cantidad de componente tampón empleado es preferiblemente suficiente para mantener el pH de la composición en un intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, más preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5. La cantidad de componente de tonicidad empleado es preferiblemente suficiente para proporcionar una osmolalidad a las presentes composiciones de un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400, más preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 350, mOsmol/kg respectivamente. Ventajosamente, las presentes composiciones son sustancialmente isotónicas.

Los agentes conservantes que pueden usarse en los presentes materiales incluyen alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, parabenos de metilo y etilo, hexetidina, componentes de clorito, tales como dióxido de cloro estabilizado, cloritos metálicos y similares, otros conservantes oftálmicamente aceptables y similares y mezclas de los mismos. La concentración del componente conservante, si existe, en las presentes composiciones es una concentración eficaz para conservar la composición, y a menudo está en un intervalo de aproximadamente el 0,00001% a aproximadamente el 0,05% o aproximadamente el 0,1% (p/v) de la composición.

Las presentes composiciones pueden producirse usando técnicas convencionales habitualmente conocidas por expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, un componente terapéutico puede combinarse con un portador líquido. La composición puede esterilizarse. En determinadas realizaciones, tales como realizaciones sin conservantes, las composiciones pueden esterilizarse y envasarse en cantidades de dosis única. Las composiciones pueden envasarse previamente en dispensadores intraoculares que pueden desecharse después de una única administración de la dosis unitaria de las composiciones.

Las presentes composiciones pueden prepararse usando técnicas de combinación/procesamiento adecuadas, por ejemplo, una o más técnicas de combinación convencionales. El procesamiento de la preparación debe elegirse para proporcionar las presentes composiciones en formas que sean útiles para la colocación o inyección intravítrea o periocular en los ojos de humanos o animales. En una realización útil, se elabora una dispersión concentrada de componente terapéutico combinando el componente terapéutico con agua y los excipientes (distintos del componente de inducción de la viscosidad) que van a incluirse en la composición final. Los componentes se mezclan para dispersar el componente terapéutico y luego se esterilizan en autoclave. El componente de inducción de la viscosidad puede comprarse estéril o esterilizado mediante procesamiento convencional, por ejemplo, filtrando una solución diluida seguida por liofilización para producir un polvo estéril. El componente de inducción de la viscosidad estéril se combina con agua para elaborar un concentrado acuoso. La dispersión concentrada de componente terapéutico se mezcla y se añade como una suspensión al concentrado de componente de inducción de la viscosidad. Se añade agua en una cantidad suficiente (c.s.p.) para proporcionar la composición deseada y la composición se mezcla hasta que sea homogénea.

En una realización, se elabora una suspensión estéril viscosa adecuada para la administración usando un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior. Un procedimiento para producir una composición de este tipo puede comprender una elaboración a granel de suspensiones estériles y llenado aséptico.

Otras realizaciones de los presentes materiales están en forma de un sistema de administración de fármaco polimérico que es capaz de proporcionar una administración de fármacos sostenida durante períodos prolongados de tiempo después de una única administración. Por ejemplo, los presentes sistemas de administración de fármaco pueden liberar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior durante al menos aproximadamente 1 mes, o aproximadamente 3 meses, o aproximadamente 6 meses, o aproximadamente 1 año, o aproximadamente 5 años o más. Por lo tanto, tales realizaciones de los presentes materiales pueden comprender un componente polimérico asociado con el componente terapéutico en forma de un sistema de administración de fármaco polimérico adecuado para la administración a un paciente mediante al menos una de administración intravítrea y administración periocular.

El sistema de administración de fármaco polimérico puede estar en forma de implantes poliméricos biodegradables, implantes poliméricos no biodegradables, micropartículas poliméricas biodegradables y combinaciones de los mismos. Los implantes pueden estar en forma de varillas, obleas, láminas, filamentos, esferas y similares. Las partículas son más pequeñas que los implantes divulgados en el presente documento, y pueden variar en forma. Por ejemplo, determinadas realizaciones de la presente invención utilizan partículas sustancialmente esféricas. Puede entenderse que estas partículas son microesferas. Otras realizaciones pueden utilizar partículas configuradas al azar, tales como partículas que tienen una o más superficies lisas o planas. El sistema de administración de fármaco puede comprender una población de tales partículas con una distribución de tamaño predeterminada. Por ejemplo, una parte principal de la población puede comprender partículas que tienen una medición de diámetro deseada.

Tal como se comenta en el presente documento, el componente polimérico de los presentes sistemas de administración de fármaco puede comprender un polímero seleccionado del grupo que consiste en polímeros biodegradables, polímeros no biodegradables, copolímeros biodegradables, copolímeros no biodegradables y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el componente polimérico comprende un polímero de poli(lactida-co-glicólida) (PLGA). En otras realizaciones, el componente polimérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(lactida-co-glicólida) (PLGA), poliésteres, poli(ortoéster), poli(fosfazina), poli(éster fosfato), policaprolactonas, gelatina, colágeno, derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos. El componente polimérico puede asociarse con el componente terapéutico para formar un implante seleccionado del grupo que consiste en implantes sólidos, implantes semisólidos e implantes viscoelásticos.

El agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior (es decir, los compuestos A-E) puede estar en forma particulada o de polvo y atrapado por una matriz de polímero biodegradable. Habitualmente, las partículas del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometidas a aclaramiento en la parte anterior en los implantes intraoculares tendrán un tamaño promedio eficaz menor de aproximadamente 3000 nanómetros. Sin embargo, en otras realizaciones, las partículas pueden tener un tamaño máximo promedio mayor de aproximadamente 3000 nanómetros. En determinados implantes, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de aproximadamente un orden de magnitud más pequeño de 3000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 500 nanómetros. En implantes adicionales, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 400 nanómetros, y en todavía realizaciones adicionales, un tamaño de menos de aproximadamente 200 nanómetros. Además, cuando tales partículas se combinan con un componente polimérico, las partículas intraoculares poliméricas resultantes pueden usarse para proporcionar un efecto terapéutico deseado.

El agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior de los presentes sistemas (es decir, los compuestos A-E) es preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta el 90% en peso del sistema de administración de fármaco. Más preferiblemente, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior es desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% en peso del sistema. En una realización preferida, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior comprende aproximadamente el 40% en peso del sistema (por ejemplo, el 30% -50%). En otra realización, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior comprende aproximadamente el 60% en peso del sistema.

Los materiales o composiciones poliméricas adecuados para su uso en los sistemas de administración de fármaco incluyen los materiales que son compatibles, es decir biocompatibles, con el ojo para no provocar interferencia sustancial con el funcionamiento o la fisiología del ojo. Tales materiales incluyen preferiblemente polímeros que son biodegradables o bioerosionables al menos parcialmente y más preferiblemente de manera sustancialmente completa.

Además de lo anterior, los ejemplos de materiales poliméricos útiles incluyen, sin limitación, tales materiales derivados de y/o que incluyen ésteres orgánicos y éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluyendo los monómeros. Además, los materiales poliméricos derivados de y/o que incluyen, anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros, también pueden encontrar uso. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros de adición o condensación, ventajosamente polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden reticularse o no reticularse, por ejemplo, no más que reticularse ligeramente, reticulándose tal como menos de aproximadamente el 5%, o menos de aproximadamente el 1% del material polimérico. En su mayor parte, además de carbono e hidrógeno,

los polímeros incluirán al menos uno de oxígeno y nitrógeno, ventajosamente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, por ejemplo, hidroxilo o éter, carbonilo, por ejemplo, no oxocarbonilo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Los polímeros expuestos en Heller, *Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery*, in: *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, págs. 39-90, que describe la encapsulación para la administración controlada de fármaco, pueden encontrar uso en los presentes sistemas de administración de fármaco.

De interés adicional son los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, ya sean homopolímeros o copolímeros, y polisacáridos. Los poliésteres de interés incluyen polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona y combinaciones de los mismos. Generalmente, al emplear el L-lactato o D-lactato, se logra un polímero o material polimérico que se erosiona lentamente, mientras que la erosión se mejora sustancialmente con el racemato de lactato.

Entre los polisacáridos útiles se encuentran, sin limitación, alginato de calcio y celulosas funcionalizadas, particularmente ésteres de carboximetilcelulosa caracterizados por ser insolubles en agua, por tener un peso molecular de aproximadamente 5 kD a 500 kD, por ejemplo.

Otros polímeros de interés incluyen, sin limitación, poliésteres, poliéteres y combinaciones de los mismos que son biocompatibles y pueden ser biodegradables y/o bioerosionables.

Algunas características preferidas de los polímeros o materiales poliméricos para su uso en los presentes sistemas pueden incluir biocompatibilidad, compatibilidad con el componente terapéutico, facilidad de uso del polímero para elaborar los sistemas de administración de fármaco de la presente invención, una semivida en el entorno fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferiblemente mayor de aproximadamente un día, sin aumentar significativamente la viscosidad del vítreo y la insolubilidad en agua.

Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz están deseablemente sujetos a inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros solubles en agua pueden reticularse con reticulaciones inestables hidrolíticas o biodegradables para proporcionar polímeros insolubles en agua útiles. El grado de estabilidad puede variar ampliamente, dependiendo de la elección del monómero, si se emplea un homopolímero o copolímero, empleando mezclas de polímeros, y si el polímero incluye grupos ácidos terminales.

También es importante para controlar la biodegradación del polímero y, por tanto, el perfil de liberación prolongada de los sistemas de administración de fármaco el peso molecular promedio relativo de la composición polimérica empleada en los presentes sistemas. Pueden incluirse diferentes pesos moleculares de la misma o diferentes composiciones poliméricas en los sistemas para modular el perfil de liberación. En determinados sistemas, el peso molecular promedio relativo del polímero oscilará desde aproximadamente 9 hasta aproximadamente 64 kD, habitualmente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 54 kD, y más habitualmente desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 45 kD.

En algunos sistemas de administración de fármaco, se usan copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, en los que la tasa de biodegradación se controla por la razón de ácido glicólico con respecto a ácido láctico. El copolímero más rápidamente degradado tiene cantidades aproximadamente iguales de ácido glicólico y ácido láctico. Los homopolímeros o copolímeros que tienen razones distintas de iguales son más resistentes a la degradación. La razón de ácido glicólico con respecto a ácido láctico también afectará la fragilidad del sistema, en el que es deseable un sistema o implante más flexible para geometrías más grandes. El % de poli(ácido láctico) en el copolímero de poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico) (PLGA) puede ser del 0-100%, de manera preferible aproximadamente el 15-85%, de manera más preferible aproximadamente el 35-65%. En algunos sistemas, se usa un copolímero de PLGA 50/50.

La matriz de polímero biodegradable de los presentes sistemas puede comprender una mezcla de dos o más polímeros biodegradables. Por ejemplo, el sistema puede comprender una mezcla de un primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable diferente. Uno o más de los polímeros biodegradables pueden tener grupos ácidos terminales.

La liberación de un fármaco de un polímero erosionable es la consecuencia de varios mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen la desorción de la superficie de los implantes, la disolución, la difusión a través de canales porosos del polímero hidratado y la erosión. La erosión puede ser global o superficial o una combinación de ambos. Puede entenderse que el componente polimérico de los presentes sistemas se asocia con el componente terapéutico de manera que la liberación del componente terapéutico en el ojo es por uno o más de difusión, erosión, disolución y ósmosis. Tal como se ha comentado en el presente documento, la matriz de un sistema de administración de fármaco intraocular puede liberar el fármaco a una tasa eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior durante más de una semana después de la implantación en un ojo. En determinados sistemas, las cantidades terapéuticas del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior se liberan durante más de aproximadamente un mes, e incluso durante aproximadamente doce meses o más. Por ejemplo, el componente terapéutico puede liberarse en el ojo durante un período de tiempo desde aproximadamente noventa días hasta

aproximadamente un año después de que el sistema se coloca en el interior de un ojo.

La liberación del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior de los sistemas de administración de fármaco que comprende una matriz de polímero biodegradable puede incluir un estallido inicial de liberación seguido por un aumento gradual en la cantidad liberada del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior, o la liberación puede incluir un retraso inicial en la liberación del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior seguido por un aumento en la liberación. Cuando el sistema se degrada sustancialmente por completo, el porcentaje del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior que se ha liberado es de aproximadamente cien.

Puede ser deseable proporcionar una tasa de liberación relativamente constante del agente terapéutico del sistema de administración de fármaco a lo largo de la vida útil del sistema. Por ejemplo, puede ser deseable que el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior se libere en cantidades desde aproximadamente 0,01 µg hasta aproximadamente 2 µg por día durante la vida útil del sistema. Sin embargo, la tasa de liberación puede cambiar para que o bien se aumente o bien se disminuya dependiendo de la formulación de la matriz de polímero biodegradable. Además, el perfil de liberación del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior puede incluir una o más partes lineales y/o una o más partes no lineales. Preferiblemente, la tasa de liberación es mayor que cero una vez que el sistema ha comenzado a degradarse o erosionarse.

Los sistemas de administración de fármaco, tales como los implantes intraoculares, pueden ser monolíticos, es decir, que tienen el agente o agentes activos distribuidos de manera homogénea a través de la matriz de polímero, o encapsulados, en los que un depósito de agente activo está encapsulado por la matriz de polímero. Debido a la facilidad de fabricación, se prefieren habitualmente los implantes monolíticos a las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control proporcionado por el implante encapsulado de tipo depósito puede ser beneficioso en algunas circunstancias, en las que el nivel terapéutico del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior está dentro de una ventana estrecha. Además, el componente terapéutico, incluyendo el/los agente(s) terapéutico(s) descrito(s) en el presente documento, puede distribuirse en un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, el sistema de administración de fármaco puede incluir una parte que tiene una mayor concentración del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior en relación con una segunda parte del sistema.

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

Los implantes también pueden ser al menos algo flexibles de manera que faciliten tanto la inserción del implante en el ojo, como en el vítreo, como la adaptación del implante. El peso total del implante es habitualmente de aproximadamente 250-5000 µg, más preferiblemente de aproximadamente 500-1000 µg. Por ejemplo, un implante puede ser de aproximadamente 500 µg o aproximadamente 1000 µg. Sin embargo, también pueden formarse implantes más grandes y procesarse adicionalmente antes de la administración a un ojo. Además, pueden ser deseables implantes más grandes cuando se proporcionan cantidades relativamente mayores del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior en el implante. Para individuos no humanos, las dimensiones y el peso total del implante/de los implantes pueden ser mayores o menores, dependiendo del tipo de individuo. Por ejemplo, los humanos tienen un volumen vítreo de aproximadamente 3,8 ml, en comparación con aproximadamente 30 ml para los caballos y aproximadamente 60-100 ml para los elefantes. Por consiguiente, un implante dimensionado para su uso en un ser humano puede ampliarse o reducirse a escala para otros animales, por ejemplo, aproximadamente 8 veces más grande para un implante para un caballo, o aproximadamente 26 veces más grande para un implante para un elefante.

Los sistemas de administración de fármaco pueden prepararse en los que el centro puede ser de un material y la superficie puede tener una o más capas de la misma composición o una diferente, en los que las capas pueden reticularse, o de un peso molecular diferente, diferente densidad o porosidad, o similar. Por ejemplo, cuando es deseable liberar rápidamente un bolo inicial de agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior, el centro puede ser un polilactato recubierto con un copolímero de polilactato-poliglicolato, para mejorar la tasa de degradación inicial. Alternativamente, el centro puede ser poli(alcohol vinílico) recubierto con polilactato, de manera que tras la degradación del exterior del polilactato, el centro se disolvería y se eliminaría por lavado rápidamente del ojo.

Los sistemas de administración de fármaco pueden ser de cualquier geometría, incluyendo fibras, láminas, películas, microesferas, esferas, discos circulares, placas y similares. El límite superior para el tamaño del sistema se

determinará por factores como la tolerancia para el sistema, las limitaciones de tamaño en la inserción, la facilidad de manejo, etc. Cuando se emplean láminas o películas, las láminas o películas estarán en el intervalo de al menos aproximadamente 0,5 mm x 0,5 mm, habitualmente de aproximadamente 3-10 mm x 5-10 mm con un grosor de aproximadamente 0,1-1,0 mm para facilitar el manejo. Cuando se emplean fibras, el diámetro de la fibra estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 3 mm y la longitud de fibra estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,5-10 mm. Las esferas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 μ m a 4 mm de diámetro, con volúmenes comparables para otras partículas conformadas.

El tamaño y la forma del sistema también pueden usarse para controlar la tasa de liberación, el período de tratamiento y la concentración de fármaco en el sitio de implantación. Por ejemplo, los implantes más grandes administrarán una dosis proporcionalmente más grande, pero dependiendo de la razón superficie con respecto a masa, pueden tener una tasa de liberación más lenta. El tamaño y la geometría particulares del sistema se eligen para adaptarse al sitio de implantación.

Las proporciones de agente terapéutico, polímero y cualquier otro modificador pueden determinarse de manera empírica formulando varios implantes, por ejemplo, con proporciones variables de tales componentes. Puede usarse un método aprobado por la USP para la prueba de disolución o liberación para medir la tasa de liberación (norma USP 23; NF 18 (1995) págs. 1790-1798). Por ejemplo, utilizando el método de sumidero infinito, se añade una muestra pesada del implante a un volumen medido de una disolución que contiene NaCl al 0,9% en agua, en el que el volumen de la disolución será tal que la concentración de fármaco después de la liberación sea menor del 5% de saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. El aspecto del fármaco disuelto en función del tiempo puede seguirse por diversos métodos conocidos en la técnica, tales como de manera espectrofotométrica, HPLC, espectroscopía de masas, etc., hasta que la absorbancia se vuelve constante o hasta que se ha liberado más del 90% del fármaco.

Además del componente terapéutico, y similar a las composiciones descritas en el presente documento, los sistemas de administración de fármaco poliméricos divulgados en el presente documento pueden incluir un componente de excipiente. Puede entenderse que el componente de excipiente incluye agentes de solubilización, agentes de inducción de la viscosidad, agentes de tamponamiento, agentes de tonicidad, agentes conservantes, y similares.

De manera adicional, moduladores de liberación tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 5.869.079 pueden incluirse en los sistemas de administración de fármaco. La cantidad de modulador de liberación empleado dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador y el perfil de liberación del agente terapéutico en ausencia del modulador. Los electrolitos tales como el cloruro de sodio y el cloruro de potasio también pueden incluirse en los sistemas. Cuando el agente o potenciador de tamponamiento es hidrófilo, también puede actuar como un acelerador de liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las tasas de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, lo que aumenta el área de superficie del fármaco expuesto, aumentando así la tasa de bioerosión del fármaco. De manera similar, un agente o potenciador de tamponamiento se disuelve más lentamente, ralentizando la exposición de las partículas de fármaco y, por tanto, ralentizando la tasa de bioerosión del fármaco.

Pueden emplearse diversas técnicas para producir los sistemas de administración de fármaco descritos en el presente documento. Las técnicas útiles incluyen, pero no se limitan necesariamente a, métodos de evaporación de disolventes, métodos de separación de fases, métodos interfaciales, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, métodos de extrusión, métodos de coextrusión, métodos de prensa de Carver, métodos de corte por troquel, compresión térmica, combinaciones de los mismos y similares.

Los métodos específicos se comentan en la patente estadounidense n.º 4.997.652. Los métodos de extrusión pueden usarse para evitar la necesidad de disolventes en la fabricación. Cuando se usan métodos de extrusión, el polímero y el fármaco se eligen de manera que sean estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, habitualmente al menos aproximadamente 85°C. Los métodos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente de aproximadamente 65°C a aproximadamente 130°C. Un implante puede producirse llevando la temperatura hasta de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C para la mezcla fármaco/polímero, tal como aproximadamente 130°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, de 0 a 30 minutos, o de 5-15 minutos. Por ejemplo, un periodo de tiempo puede ser de aproximadamente 10 minutos, preferiblemente aproximadamente de 0 a 5 min. Luego se extruyen los implantes a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C, tal como aproximadamente 75°C.

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

Pueden usarse métodos de compresión para elaborar los sistemas de administración de fármaco, y normalmente producen elementos con tasas de liberación más rápidas que los métodos de extrusión. Los métodos de compresión pueden usar presiones de aproximadamente 50-150 psi, más preferiblemente aproximadamente 70-80 psi, incluso más preferiblemente aproximadamente 76 psi, y usar temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 115°C, más preferiblemente aproximadamente 25°C.

En determinadas realizaciones de la presente invención, un método de producción de un sistema de administración de fármaco intraocular de liberación sostenida comprende combinar un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior y un material polimérico para formar un sistema de administración de fármaco adecuado para la colocación en un ojo de un individuo. El sistema de administración de fármaco resultante es eficaz para liberar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior en el ojo durante periodos prolongados de tiempo. El método puede comprender una etapa de extruir una mezcla particulada del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior y el material polimérico para formar una composición extruida, tal como un filamento, lámina, y similar.

Cuando se desean partículas poliméricas, el método puede comprender conformar la composición extruida en una población de partículas poliméricas o una población de implantes, tal como se describe en el presente documento. Tales métodos pueden incluir una o más etapas de corte de la composición extruida, molido de la composición extruida, y similares.

Tal como se comenta en el presente documento, el material polimérico puede comprender un polímero biodegradable, un polímero no biodegradable, o una combinación de los mismos. Los ejemplos de polímeros incluyen todos y cada uno de los polímeros y agentes identificados anteriormente.

Las realizaciones de la presente invención también se refieren a composiciones que comprenden los presentes sistemas de administración de fármaco. Por ejemplo, y en una realización, una composición puede comprender el presente sistema de administración de fármaco y un componente portador oftálmicamente aceptable. Un componente portador de este tipo puede ser una composición acuosa, por ejemplo, solución salina o un líquido tamponado con fosfato.

Otra realización de la invención se refiere a agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 sometidos a aclaramiento en la parte anterior (es decir, los compuestos A-E). Tales agonistas tienen estructuras químicas o físicas que son eficaces para proporcionar un aclaramiento en la parte anterior del agonista del ojo al que se administran. Tales agonistas pueden administrarse al ojo mediante administración intravítrea o periocular. Tales agonistas pueden usarse en la fabricación de un medicamento para tratar uno o más estados oculares, tales como glaucoma. En determinadas realizaciones, los agonistas pueden usarse en un medicamento para tratar un estado que afecta al segmento anterior del ojo y al segmento posterior del ojo.

Otra realización se refiere a un método de producción de un material oftálmicamente terapéutico que comprende un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior (es decir, los compuestos A-E). En un aspecto amplio, el método comprende las etapas de seleccionar un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que tiene una semivida vítrea mayor de aproximadamente 3 horas; y combinar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 seleccionado con un componente portador líquido o un componente polimérico para formar un material adecuado para la administración a un ojo. O dicho de otra manera, un método de producción de los presentes materiales puede comprender una etapa de seleccionar agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 que tienen una alta razón de concentración en el humor acuoso/humor vítreo y semividas intravítreas largas.

El método puede comprender adicionalmente una o más de las siguientes etapas que se usarán normalmente para seleccionar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior: administrar un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 a un ojo de un sujeto y determinar la concentración del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 en al menos uno del humor vítreo y humor acuoso en función del tiempo; y administrar un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 a un ojo de un sujeto y determinar al menos uno de la semivida vítrea y el aclaramiento del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 del ojo.

El material formado en el método puede ser una composición que contiene líquido, un implante polimérico biodegradable, un implante polimérico no biodegradable, micropartículas poliméricas, o combinaciones de los mismos. Tal como se comenta en el presente documento, el material puede estar en forma de implantes sólidos, implantes semisólidos e implantes viscoelásticos. En determinadas realizaciones, el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior se combina con un componente polimérico para formar una mezcla, y el método comprende además extruir la mezcla.

Realizaciones adicionales de la presente invención se refieren al material oftálmicamente terapéutico de la invención para su uso en métodos de mejora o mantenimiento de la visión de un ojo de un paciente. En general, los métodos comprenden una etapa de administrar el presente material oftálmicamente terapéutico a un ojo de un individuo que lo necesita. La administración, tal como administración intravítrea o periocular de los presentes materiales, puede ser eficaz en el tratamiento de estados de la parte anterior del ojo, estados de la parte posterior del ojo, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, algunos de los presentes materiales pueden administrarse a un paciente para proporcionar neuroprotección a células neuronales oculares y para reducir la presión intraocular elevada. Los presentes materiales pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de glaucoma. La administración de los presentes materiales es eficaz para administrar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 a una o más estructuras posteriores del ojo incluyendo la úvea, el vítreo, la retina, la coroides, el epitelio pigmentario de la retina.

Las presentes composiciones y sistemas de administración de fármaco pueden tratar de manera eficaz estados de la parte anterior del ojo, tales como condiciones o enfermedades que afectan al segmento anterior de un ojo (incluyendo la cámara anterior y la cámara posterior del ojo) cuando se administran por vía intraocular en el segmento posterior de un ojo, o por vía periocular, tal como se describió anteriormente. Además, las presentes composiciones y sistemas de administración de fármaco también pueden tratar de manera eficaz estados de la parte posterior del ojo, tales como estados o enfermedades que afectan al segmento posterior de un ojo (incluyendo la retina del ojo).

En realizaciones adicionales, las presentes composiciones y sistemas de administración de fármaco pueden administrarse a un paciente en combinación con una o más composiciones oftálmicas tópicas. Por ejemplo, las presentes composiciones y sistemas de administración de fármaco pueden administrarse en combinación con una composición eficaz para reducir la presión intraocular (PIO) de un ojo de un paciente. Las presentes terapias de combinación pueden mejorar el aclaramiento en la parte anterior de los agentes terapéuticos de las presentes composiciones y sistemas de administración de fármaco. Por ejemplo, reduciendo la PIO de un paciente, por ejemplo, en aproximadamente 5 mmHg, puede obtenerse el movimiento mejorado del agente terapéutico hacia el segmento anterior del ojo. Se ha propuesto que el movimiento de FITC-dextrano desde el humor vítreo hacia el humor acuoso se mejoró cuando se redujo la PIO con una disolución tópica de bunazosina aplicada a ojos de conejo (Sugiura *et al.*, "Effects of intraocular pressure change on movement of FITC-dextran across vitreous-aqueous interface", (1989), Jpn J. Ophthalmol, 33(4):441-450).

Otras terapias de combinación pueden incluir la administración de las presentes composiciones y/o sistemas de administración de fármaco en combinación con procedimientos quirúrgicos que intentan disminuir la PIO. Por ejemplo, las presentes composiciones y/o sistemas de administración de fármaco pueden administrarse en pacientes que han recibido o que recibirán cirugía de la malla trabecular usando técnicas quirúrgicas láser o mecánicas.

Puede entenderse que los cationes orgánicos son moléculas orgánicas que tienen una carga neta positiva transitoria o permanente, por ejemplo, a un pH fisiológico. Los ejemplos de cationes orgánicos incluyen anticolinérgicos, adrenérgicos, antineoplásicos, simpaticomiméticos, antihistamínicos, xenobióticos, algunas vitaminas, y una variedad de aminos endógenas, tales como colina, epinefrina, dopamina y guanidina. Tales cationes orgánicos pueden transportarse a través de barreras o membranas por transportadores de cationes orgánicos. La inhibición, incluyendo la inhibición competitiva e inhibición no competitiva, puede reducir el transporte de cationes orgánicos usando transportadores de cationes orgánicos.

Por tanto, las terapias de combinación adicionales pueden incluir la administración de las presentes composiciones y/o sistemas de administración de fármaco en combinación con la administración de un inhibidor de transportadores de cationes orgánicos de RPE. Por ejemplo, la administración de un inhibidor de transportadores de cationes orgánicos de RPE puede disminuir la tasa de transporte en la parte posterior de los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 y producir así un aumento en la semivida intravítrea de los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 y un aumento o mejora asociados a la tasa de aclaramiento en la parte anterior. Los ejemplos de inhibidores de transportadores de cationes orgánicos de RPE adecuados incluyen inhibidores metabólicos y cationes orgánicos. Los ejemplos de inhibidores metabólicos incluyen, sin limitación, carbonilcianida-p-(trifluorometoxi)fenilhidrazona, 2,4-dinitrofenol, NaN_3 , rotenona y HgCl_2 . La inhibición competitiva puede producirse con cationes orgánicos. Los ejemplos de cationes orgánicos incluyen, sin limitación, quinacrina, pirilamina, quinidina, valinomicina, diprivedrina, carbacol, difenilhidramina, diltiazem, timolol, propanolol y verapamilo. Tales inhibidores son útiles en la inhibición del transporte de verapamilo en líneas celulares de RPE humanas (Han *et al.*, "Characterization of a Novel Cationic Drug Transporter in Human Retinal Pigment Epithelial Cells", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 296(2): 450-457, 2001). Otros inhibidores incluyen cimetidina, que es un inhibidor de alta afinidad del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), y tirosina, que es un inhibidor de alta afinidad del OCT1. En determinadas realizaciones, los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 pueden administrarse a un ojo de un paciente en combinación con un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que está presente como un catión a pH fisiológicos. Por ejemplo, los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 pueden administrarse junto con brimonidina. Tales agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 catiónicos pueden inhibir de manera competitiva el transporte de cationes orgánicos de los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2.

Los inhibidores de transportadores de cationes orgánicos de RPE pueden administrarse de manera separada de los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2, o pueden administrarse en combinación con los presentes agonistas. Por tanto, la terapia de combinación puede incluir la administración de una única composición o sistema de administración de fármaco polimérico que comprende los presentes agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 y uno o más inhibidores de transportadores de cationes orgánicos de RPE.

Cuando se usa un aparato de jeringa para administrar los presentes materiales, el aparato puede incluir una aguja de tamaño apropiado, por ejemplo, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30. Tal aparato puede usarse de manera eficaz para inyectar los materiales en el segmento posterior o en una región periocular de un ojo de un humano o animal. Las agujas pueden ser lo suficientemente pequeñas como para proporcionar una abertura que se selle por sí sola después de retirar la aguja.

Los presentes métodos pueden comprender una única inyección en el segmento posterior de un ojo o pueden implicar inyecciones repetidas, por ejemplo, a lo largo de períodos de tiempo que oscilan desde aproximadamente una semana o aproximadamente 1 mes o aproximadamente 3 meses hasta aproximadamente 6 meses o aproximadamente 1 año o más.

Los presentes materiales se administran preferiblemente a pacientes en forma estéril. Por ejemplo, los presentes materiales pueden ser estériles cuando se almacenan. Puede emplearse cualquier método de esterilización habitual adecuado para esterilizar los materiales. Por ejemplo, los presentes materiales pueden esterilizarse usando radiación. Preferiblemente, el método de esterilización no reduce la actividad o la actividad biológica o terapéutica de los agentes terapéuticos de los presentes sistemas.

Los materiales pueden esterilizarse por radiación gamma. Como un ejemplo, los sistemas de administración de fármaco pueden esterilizarse mediante de 2,5 a 4,0 mrad de radiación gamma. Los sistemas de administración de fármaco pueden esterilizarse de manera terminal en su sistema de envasado primario final, incluido el dispositivo de administración, por ejemplo, aplicador de jeringas. Alternativamente, los sistemas de administración de fármaco pueden esterilizarse solos y luego envasarse de manera aséptica en un sistema aplicador. En este caso, el sistema aplicador puede esterilizarse por radiación gamma, óxido de etileno (ETO), calor u otros medios. Los sistemas de administración de fármaco pueden esterilizarse por radiación gamma a bajas temperaturas para mejorar la estabilidad o cubrirse con argón, nitrógeno u otros medios para eliminar el oxígeno. La radiación beta o el haz de electrones también pueden utilizarse para esterilizar los implantes, así como la radiación UV. La dosis de radiación de cualquier fuente puede reducirse dependiendo de la carga biológica inicial de los sistemas de administración de fármaco, de manera que puede ser mucho menor de 2,5 a 4,0 mrad. Los sistemas de administración de fármaco pueden fabricarse en condiciones asépticas a partir de componentes de partida estériles. Los componentes de partida pueden esterilizarse por calor, radiación (gamma, beta, UV), ETO o filtración estéril. Los polímeros semisólidos o las disoluciones de polímeros pueden esterilizarse antes de la fabricación del sistema de administración de fármaco y la incorporación del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior mediante filtración estéril de calor. Los polímeros esterilizados pueden usarse para producir de manera aséptica sistemas de administración de fármaco estériles.

Además del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior incluido en los presentes materiales oftálmicamente terapéuticos divulgados anteriormente en el presente documento, los materiales también pueden incluir uno o más agentes terapéuticos oftálmicamente aceptables adicionales. Por ejemplo, un material oftálmicamente terapéutico puede incluir uno o más antihistamínicos, uno o más antibióticos, uno o más betabloqueantes, uno o más esteroides, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunosupresores, uno o más agentes antivirales, uno o más agentes antioxidantes, y mezclas de los mismos.

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

Los ejemplos de antihistamínicos incluyen, y no se limitan a, loradatina, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripelenamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metildiazina, y trimprazina, doxilamina, feniramina, pirilamina, clorciclizina, tonzilamina, y derivados de los mismos.

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

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

Los ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides, tales como cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluzacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, riamcinolona hexacetonida, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, triamcinolona acetona, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, Taxotere y derivados del mismo, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, pipsulfán,

ciclofosfamida y flutamida, y derivados de los mismos.

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

- 5 Los ejemplos de agentes antivirales incluyen interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, didesoxicitidina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir, y derivados de los mismos.

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

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

- 20 Los presentes materiales se configuran para liberar una cantidad del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior eficaz para tratar o reducir un síntoma de un estado ocular, tal como un estado ocular tal como glaucoma.

Los materiales divulgados en el presente documento también pueden configurarse para administrar agentes terapéuticos adicionales, tal como se describió anteriormente, que previenen enfermedades o estados, tales como los siguientes:

- 25 **MACULOPATÍAS/DEGENERACIÓN RETINIANA:** degeneración macular asociada con la edad no exudativa (DMAE), degeneración macular asociada con la edad exudativa (DMAE), neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, edema macular diabético.

- 30 **UVEITIS/RETINITIS/COROIDITIS:** epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, enfermedad infecciosa (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (*Pars planitis*), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples manchas blancas evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigiosa, síndrome de fibrosis subretiniana y uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

- 35 **ENFERMEDADES VASCULARES/ENFERMEDADES EXUDATIVAS:** enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, papiloflebitis, vasculitis en rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioideas, vitreorretinopatía exudativa familiar.

- 40 **TRAUMÁTICAS/QUIRÚRGICAS:** oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea.

- 45 **TRASTORNOS PROLIFERATIVOS:** retinopatía proliferativa vítrea y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía de la prematuridad (fibroplástico retrolental).

- 50 **TRASTORNOS INFECCIOSOS:** histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con la infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con la infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con la infección por VIH, retinitis viral, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, miasis.

- 55 **TRASTORNOS GENÉTICOS:** trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de los conos, *fundus flavimaculatus*, enfermedad de Best, distrofia de patrón del epitelio pigmentario retiniano, retinosquiasis ligada al cromosoma X, distrofia de Sorsby del fondo, maculopatía concéntrica benigna, distrofia de Bietti del cristalino, pseudoxantoma elástico, síndrome de Osler Weber.

DESGARROS/AGUJEROS RETINIANOS: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro retiniano gigante.

- 60 **TUMORES:** enfermedad retiniana asociada con tumores, tumores sólidos, metástasis tumorales, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neurofibromas, tracomas y granulomas piógenos, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinada de la retina y del epitelio pigmentario retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares.

- 65 **DIVERSAS:** coroidopatía puntacta interna, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda, trastornos inflamatorios e inmunitarios oculares, disfunciones

vasculares oculares, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular y similares.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits para tratar un estado ocular del ojo, que comprende: a) un envase, tal como una jeringa u otro aplicador, que comprende un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior tal como se describe en el presente documento; y b) instrucciones para su uso. Las instrucciones pueden incluir etapas de cómo manipular el material, cómo insertar el material en una región ocular, y qué esperar del uso del material. El envase puede contener una dosis única del agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos proporcionan a los expertos habituales en la técnica sistemas de administración de fármaco específicos preferidos, métodos de elaboración de tales sistemas, y métodos para tratar estados dentro del alcance de la presente invención. No se pretende que los siguientes ejemplos limiten el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Aclaramiento intravítreo de brimonidina

Se examinó el aclaramiento intravítreo de brimonidina en conejos albinos. Se administró de manera bilateral a los conejos a través de una inyección intravítrea de 50 microlitros de una disolución que contenía 928 nanogramos de brimonidina. Se recogieron muestras de humor vítreo en diferentes puntos de tiempo y se determinó la concentración de brimonidina en el humor vítreo.

Tal como se muestra en la figura 1, la concentración vítrea de brimonidina descendió de manera exponencial desde 608 ± 116 ng/ml a las 0,5 horas tras la dosis hasta $9,68 \pm 6,48$ ng/ml a las 10 horas tras la dosis. Se determinó que la semivida vítrea estimada ($t_{1/2}$) de brimonidina era de 1,45 horas. Se estimó que la tasa de aclaramiento vítreo era de 0,487 ml/hora.

Basándose en estos resultados, se concluyó que la brimonidina se elimina del vítreo por una ruta transretiniana. Estos resultados demuestran que los agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 hidrófilos a moderadamente lipófilos que tienen una ruta transretiniana de aclaramiento desde el segmento posterior del ojo, no pueden administrarse de manera eficaz a las cámaras anterior y/o posterior del ojo a través de administración intravítrea.

Ejemplo 2

Propiedades farmacocinéticas de implantes intravítreos de brimonidina

Se prepararon implantes poliméricos biodegradables que contenían brimonidina según los métodos descritos en el presente documento. Se elaboraron los implantes a partir de poli(ácido láctico) (PLA) y se incluyeron 200 microgramos de brimonidina. Se administraron estos implantes de brimonidina al vítreo de ojos de conejos. Se obtuvieron muestras de humor vítreo y humor acuoso en diversos puntos de tiempo, y se determinó la cantidad de brimonidina en las muestras, tal como se muestra en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

	Concentración de brimonidina				
Día	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar-iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)
8	NC	942 (3010) ^d	45,1 $\pm$ 13,4	3630 $\pm$ 2111	47,2 $\pm$ 13,1
31	NC	25,9 $\pm$ 9,11	17,0 $\pm$ 3,92	35,3 $\pm$ 15,5	9,35 $\pm$ 6,25 ^b
58	NC	69,4 $\pm$ 55,3	17,9 $\pm$ 12,5 ^b	122 $\pm$ 57,3 ^a	5,6 $\pm$ 3,24 ^b
91	NC	42,9 $\pm$ 18,7 ^c	50,1 $\pm$ 14,8	488 $\pm$ 471 ^b	59,3 $\pm$ 43,2
136	NC	107 $\pm$ 41,5	16,2 $\pm$ 12,3 ^a	22,6 $\pm$ 5,9	NC
184	NC	NC	1,18 $\pm$ 0,71 ^b	59,8 $\pm$ 35,0 ^b	NC

En la tabla 1, NC significa "no calculable" porque más del 50% de las concentraciones que contribuyen a la media eran BLQ (por debajo del límite de cuantificación). Los datos se expresan como la media $\pm$ EEM (N=4 ojos y N=2 plasma por tiempo de muestreo). Además, las letras a, b, c y d se definen de la siguiente manera:

a N=4. Una muestra era BLQ (incluida en el cálculo de la media como 0).

b N=4. Dos muestras eran BLQ (incluidas en el cálculo de la media como 0).

c N=3. Una muestra no era detectable (ND).

d N=2. Dos muestras estaban por encima del límite de cuantificación (valor medio estimado entre paréntesis).

La CE_{50} para que la brimonidina active el receptor adrenérgico alfa 2 en sistemas de ensayo aislados es aproximadamente de 2 nM. Basado en duplicar esto como una concentración objetivo (C_{ss}) y el aclaramiento vítreo (CI) una administración constante de 2,5 µg de brimonidina a 0,57 ng/hora (R_o) es deseable para que los dispositivos de implantes intravítreos mantengan el nivel deseado de fármaco en estado estacionario durante una duración de seis meses utilizando la siguiente ecuación: $R_o = C_{ss} * CI$.

De manera inesperada, tal como se muestra en la tabla 1, cuando se implantaron los implantes de brimonidina en el vítreo, los implantes liberaron brimonidina para proporcionar altas concentraciones vítreas y retinianas de brimonidina que se mantuvieron a lo largo de un largo período de tiempo, pero solo proporcionaron cantidades bajas o indetectables de brimonidina en el humor acuoso. Por tanto, los implantes de brimonidina dieron como resultado niveles terapéuticos de brimonidina en la retina para la neuroprotección, pero no en la cámara anterior. Por tanto, se concluyó que la brimonidina cuando se administra por vía intravítrea puede proporcionar un efecto neuroprotector, pero puede no proporcionar una reducción en la presión intraocular asociada con los efectos en el segmento anterior del ojo.

Ejemplo 3

Propiedades farmacocinéticas de brimonidina administrada por vía subconjuntival a un ojo

Se administró brimonidina a la subconjuntiva de conejos blancos New Zealand mediante la implantación de una oblea de poli(ácido láctico) (PLA) que contenía 250 µg de brimonidina, una varilla de poli-orto-éster (POE) que contenía 200 µg de brimonidina, o una única inyección de 100 µl que contenía 20 µg o 200 µg de microesferas de PLA de brimonidina. Una inyección de 100 µL de 10 mg/ml de microesferas (20 µg de brimonidina) contenía el 98% (p/p) de polímero de PLA que tenía una viscosidad inherente de 0,6 dl/g (es decir, 980 µg de PLA) y el 2% (p/p) de base libre de brimonidina (es decir, 20 µg). Una inyección menor o igual a 100 µL o 200 µL de microesferas 100 mg/ml o 200 mg/ml, respectivamente (200 µg de brimonidina) contenía el 98% (p/p) de polímero de PLA que tenía una viscosidad inherente de 0,6 dl/g (es decir, 9,8 mg de PLA) y el 2% (p/p) de base libre de brimonidina (es decir, 200 µg). Una oblea de 1 mg que contenía 250 µg de brimonidina contenía el 75% (p/p) de polímero de PLA (R206) (750 µg) y el 25% (p/p) de tartrato de brimonidina (250 µg). Una varilla de 1 mg que contenía 250 µg de brimonidina contenía el 80% (p/p) de polímero APF 255 POE (APF94) (800 µg) y el 20% (p/p) de brimonidina (200 µg). Una varilla de 1 mg que contenía 200 µg de brimonidina contenía el 80% (p/p) de polímero APF 260 POE (APF99) (800 µg) y el 20% (p/p) de brimonidina (200 µg). Una varilla de 1 mg que contenía 200 µg de brimonidina contenía el 80% (p/p) de polímero APF 423 POE (APF162) (800 µg) y el 20% (p/p) de brimonidina (200 µg).

Se usaron treinta grupos de conejos (2 conejos por grupo). Los grupos se dividieron en 6 secciones de 5 grupos. Una sección recibió 10 mg/ml de microesferas que contenían 20 µg de brimonidina, una sección recibió 100 mg/ml de microesferas que contenían 200 µg de brimonidina, una sección recibió 1 mg de implantes de POE-AP94 que contenían 200 µg de brimonidina, una sección recibió 1 mg de implantes de POE-AP99 que contenía 200 µg de brimonidina, una sección recibió 1 mg de implantes de POE-AP162 que contenían 200 µg de brimonidina, y una sección recibió 1 mg de obleas de PLA que contenían 250 µg de brimonidina. En cada sección, un grupo se sometió a observación oftálmica a los 5 días después de la dosificación (DAD) y se sacrificaron a los 8 DAD, un grupo se sometió a observación oftálmica a los 5 y 29 DAD y se sacrificaron a los 31 DAD, un grupo se sometió a observación oftálmica a los 5, 29, y 54 DAD y se sacrificaron a los 60 DAD, y dos grupos se sometieron a observación oftálmica a los 5, 29, 54 y 86 DAD y se sacrificaron a los 93 DAD. Los sistemas de administración de fármaco se formularon para proporcionar una concentración objetivo de brimonidina de 10-20 nM (3-6 ng/ml) ya que se requieren al menos 2 nM de brimonidina para proporcionar neuroprotección óptica.

La dosis de brimonidina se basó en una tasa de aclaramiento vítreo de 0,487 ml/día y una concentración terapéutica objetivo para la brimonidina. Basándose en la relación $C_{ss} = R_o/CI$, en la que R_o = tasa de administración, C_{ss} = concentración en estado estacionario, y CI = aclaramiento vítreo, la tasa de liberación a lo largo de un período de 3 meses se calculó que era de aproximadamente 1,46 – 2,92 ng/día. Las microesferas 10 mg/ml y 100 mg/ml proporcionaron tasas de liberación de 1,4 y 14 µg/día durante 60 días. El APF255, APF260 y APF423 proporcionaron tasas de liberación de aproximadamente 2,2, 2,6 y 2,5 µg/día, respectivamente. La oblea de PLA proporcionó una tasa de liberación de aproximadamente 5 µg/día a lo largo de 30 días y 1,25 µg/día hasta 90 días. Un solo implante fue suficiente, y se usaron métodos convencionales para determinar la farmacocinética intraocular y sistémica.

- Los ojos se prepararon para la cirugía mediante la aplicación tópica de dos gotas de tropicamida al 1% y dos gotas de clorhidrato de fenilefrina al 2,5%. Se aplicó Betadine y se lavó de los ojos, y se administraron 1-2 gotas de clorhidrato de proparacaina al 0,5% a cada ojo. Después de realizar una incisión conjuntival de 3 mm que se extiende desde el limbo y lateral al músculo recto dorsal, se realizó una única inyección subconjuntival o la implantación de un sistema de administración de fármaco con brimonidina. Se administraron varillas y obleas usando pinzas. Las conjuntivas se suturaron y recibieron un lubricante ocular. Las inyecciones subconjuntivales se realizaron elevando la conjuntiva bulbar en el cuadrante dorso-temporal usando pinzas. Se realizó una inyección en el espacio subconjuntival.
- Se realizaron exámenes oculares macroscópicos una vez a la semana y durante la primera semana, se realizaron exámenes oftalmológicos más exhaustivos (lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta). Los exámenes incluyeron observaciones de los párpados, conjuntiva, córnea, cámara anterior, iris, cristalino, vítreo y retina. La presión intraocular (PIO) se registró a las 8 de la mañana, a las 12 del mediodía y a las 4 de la tarde usando un neumatómetro clásico Medtronic Solan, modelo 30, en conejos acondicionados. Se recogieron y almacenaron tejido lagrimal, tejido de humor acuoso y tejidos restantes.
- Basándose en los exámenes oculares macroscópicos, no se observó congestión conjuntival, hinchazón ni secreción.
- Basándose en la lámpara de hendidura y la oftalmoscopia indirecta, un número insignificante de ojos presentó congestión conjuntival. Se observó que un número menor de ojos tenía cataratas que se concluyó que no estaban relacionadas con los fármacos. Se observó pigmentación conjuntival en algunos ojos, y no se consideró de significancia toxicológica. De manera similar, algunos ojos presentaron una vascularización aumentada que no se consideró toxicológicamente significativa.
- En el día 14, la PIO media para los ojos tratados con implantes de APF 423 POE (200 µg de brimonidina) fue significativamente mayor que la PIO media en el nivel inicial a las 8:00 a.m. También se observó una PIO mayor los días 7, 14, 56 y 89/90 a las 4:00 p.m. para los ojos tratados con APF 423.
- En el día 30, la PIO media para los ojos tratados con implantes de APF 255 POE (200 µg de brimonidina) fue significativamente menor que la PIO media en el nivel inicial para los ojos tratados con placebo a las 8:00 a.m. y al mediodía. En el día 56, la PIO media para los ojos tratados con APF 255 fue significativamente menor que la PIO media para la base a las 8:00 a.m. y al mediodía.
- En el día 30, la PIO media para los ojos tratados con implantes de APF 260 POE (200 µg de brimonidina) fue significativamente menor que la PIO media para el nivel inicial a las 8:00 a.m. y menor que la PIO media para el nivel inicial y para los ojos tratados placebo al mediodía.
- En el día 56, la PIO media a las 8:00 a.m., al mediodía y a las 4:00 p.m. para los ojos tratados con microesferas de PLGA1206_01 (20 µg de brimonidina) fue significativamente menor que la PIO media para el nivel inicial.
- Tras una única implantación subconjuntival bilateral de varilla de APF 255 POE, APF 260 POE o APF 423 POE, se detectó brimonidina por debajo del límite de los niveles de cuantificación en todos los tejidos oculares en cada punto de tiempo hasta el día 91 tras el implante, excepto el tejido del cristalino en el día 8 con el implante de APF 255 POE. Tras una única implantación subconjuntival de oblea de BF9, se detectó brimonidina a niveles BLQ en todos los tejidos oculares. Tras una única inyección subconjuntival de microesferas de 100 µl, se detectó brimonidina a niveles BLQ en todos los tejidos en todos los puntos de tiempo hasta el día 91 después tras el implante, excepto para el cuerpo ciliar-iris en el día 8 y el día 33, y el cristalino en el día 8 y el día 33.
- Las concentraciones plasmáticas de brimonidina estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación en todas las muestras. Las concentraciones de brimonidina observadas se describen en las tablas 2-7 a continuación.

Tabla 2 - concentración de brimonidina tras la inyección subconjuntival de 100 µl de microesferas que contienen 20 µg de brimonidina

Día	Concentración de brimonidina					
	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar-iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)	Plasma (ng/ml)
8	NC	4,36 ± 3,04 ^a	NC	NC	NC	NC
33	NC	18,1 ± 3,0 ^a	1,40 ± 0,73 ^b	NC	NC	0,040 ^c (BLQ, 0,079)
57	NC	NC	NC	NC	NC	NC
91	NC	NC	NC	NC	NC	NC

En la tabla 2, NC = no calculable, a significa N=4 y una muestra es BLQ, b significa N=4 y dos muestras son BLQ, y c significa N=2, y una muestra es BLQ.

- 5 Tabla 3 - concentraciones de brimonidina tras la inyección subconjuntival de 100 µl de microesferas que contienen 200 µg de brimonidina

	Concentración de brimonidina					
Día	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar-iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)	Plasma (ng/ml)
8	NC	26,9 ± 10,8	10,4 ± 9,7 ^a	NC	NC	NC
33	NC	NC	0,703 ± 0,352 ^b	NC	NC	NC
57	NC	NC	NC	NC	NC	NC
91	NC	NC	NC	NC	NC	NC

En la tabla 3, NC = no calculable, a significa N=4 y una muestra es BLQ, y b significa N=4 y dos muestras son BLQ.

- 10 Tabla 4 - concentraciones de brimonidina tras la implantación subconjuntival de APF 255 POE que contiene 200 µg de brimonidina

	Concentración de brimonidina					
Día	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar-iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)	Plasma (ng/ml)
8	NC	NC	0,463 ± 0,463 ^a	NC	NC	NC
33	NC	NC	NC	NC	NC	NC
57	NC	NC	NC	NC	NC	NC
91	NC	NC	NC	NC	NC	NC

- 15 En la tabla 4, NC = no calculable, y a significa N=4 y dos muestras son BLQ.

Tabla 5 - concentraciones de brimonidina tras la implantación subconjuntival de APF 260 POE que contiene 200 µg de brimonidina

	Concentración de brimonidina					
Día	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar-iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)	Plasma (ng/ml)
8	NC	NC	NC	NC	NC	NC
33	NC	NC	NC	NC	NC	0,064 ^a (BLQ, 0,127)
57	NC	NC	NC	NC	NC	NC
91	NC	NC	NC	NC	NC	0,59 ^a (BLQ, 1,17)

- 20 En la tabla 5, NC = no calculable, y a significa N=2 y una muestra es BLQ.

Tabla 6: concentraciones de brimonidina tras la implantación subconjuntival del implante APF 423 POE que contiene 200 µg de brimonidina

	Concentración de brimonidina					
Día	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar-iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)	Plasma (ng/ml)
8	NC	NC	NC	NC	NC	NC

	Concentración de brimonidina					
Día	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar-iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)	Plasma (ng/ml)
33	NC	NC	NC	NC	NC	NC
57	NC	NC	NC	NC	NC	0,267 ^a (0,267, BLQ)
91	NC	NC	NC	NC	NC	0,084 ^a (BLQ, 0,167)

En la tabla 6, NC = no calculable, y a significa N=2 y una muestra es BLQ.

Tabla 7 - concentraciones de brimonidina tras la implantación subconjuntival de una oblea que contiene 250 µg de brimonidina

	Concentración de brimonidina					
Día	Humor acuoso (ng/ml)	Cuerpo ciliar-iris (ng/g)	Cristalino (ng/g)	Retina (ng/g)	Humor vítreo (ng/ml)	Plasma (ng/ml)
8	NC	NC	NC	NC	NC	NC
33	NC	NC	NC	NC	NC	NC
57	NC	NC	NC	NC	NC	NC
91	NC	NC	NC	NC	NC	0,032 ^a (BLQ, 0,063)

En la tabla 7, NC = no calculable, y a significa N=2 y una muestra es BLQ.

- En lo anterior, las muestras se cuantificaron usando métodos CL-EM/EM con límites de cuantificación de 10 ng/ml para muestras de humor acuoso y vítreo, 0,05 ng/ml para muestras de plasma, 0,5 ng para muestras de cuerpo ciliar-iris, muestras de cristalino y muestras de retina.

- En resumen, la administración subconjuntival de sistemas de administración de fármaco poliméricos que contenían 20-250 µg de brimonidina no pudo suministrar cantidades suficientes de brimonidina al humor acuoso para reducir la PIO. Usando estos sistemas de administración de fármaco y métodos de administración, no se observaron concentraciones intraoculares terapéuticas de brimonidina.

Ejemplo 4

Fabricación y prueba de sistemas de administración de fármaco que contienen un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior y una matriz de polímero biodegradable

- Los sistemas de administración de fármaco biodegradables se elaboran combinando un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior con una composición polimérica biodegradable en un mortero de acero inoxidable. La combinación se mezcla a través de un agitador Turbula ajustado a 96 RPM durante 15 minutos. La combinación de polvo se raspa de la pared del mortero y luego se vuelve a mezclar durante 15 minutos adicionales. La combinación de polvo mezclada se calienta hasta un estado semifundido a temperatura especificada durante un total de 30 minutos, formando un fundido de polímero/fármaco.

- Las varillas se fabrican granulando el fundido de polímero/fármaco usando un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) de calibre 9, cargando el gránulo en el tambor rotatorio y extruyendo el material a la temperatura de extrusión del núcleo especificada en filamentos. Luego, los filamentos se cortan en sistemas de administración de fármaco o implantes de un tamaño de aproximadamente 1 mg. Las varillas tienen unas dimensiones de aproximadamente 2 mm de largo x 0,72 mm de diámetro. Los implantes de varilla pesan entre aproximadamente 900 µg y 1100 µg.

- Las obleas se forman aplanando el fundido polimérico con una prensa Carver a una temperatura especificada y cortando el material aplanado en obleas, cada una con un peso de aproximadamente 1 mg. Las obleas tienen un diámetro de aproximadamente 2,5 mm y un grosor de aproximadamente 0,13 mm. Los implantes de obleas pesan entre aproximadamente 900 µg y 1100 µg.

Pueden realizarse pruebas de liberación *in vitro* en cada lote de implante (varilla u oblea). Cada implante puede colocarse en un vial con tapón de rosca de 24 ml con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a 37°C y se

extraen alícuotas de 1 ml y se reemplazan con un volumen igual de medio recién preparado en el día 1, 4, 7, 14, 28, y cada dos semanas después de esto.

Los ensayos de fármacos pueden realizarse mediante HPLC, que consiste en un módulo de separación Waters 2690 (o 2696) y un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996. Una columna Ultrasphere, C-18 (2), 5 µm; 4,6 x 150 mm calentada a 30° C puede usarse para la separación y el detector puede ajustarse a 264 nm. La fase móvil puede ser MeOH - fase móvil tamponada (10:90) con una velocidad de flujo de 1 ml/min y un tiempo de ejecución total de 12 min por muestra. La fase móvil tamponada puede comprender ácido 1-heptano sulfónico 13 mM, sal de sodio-ácido acético glacial-trietilamina-metanol (68:0,75:0,25:31). Las tasas de liberación pueden determinarse calculando la cantidad de fármaco que se libera en un volumen dado de medio a lo largo del tiempo en µg/día.

Los polímeros elegidos para los implantes pueden obtenerse de Boehringer Ingelheim o Purac America, por ejemplo. Los ejemplos de polímeros incluyen: RG502, RG752, R202H, R203 y R206 y Purac PDLG (50/50). RG502 es poli(D,L-lactida-co-glicolida) (50:50), RG752 es poli(D,L-lactida-co-glicolida) (75:25), R202H es poli(D,L-lactida) al 100% con grupo de extremo ácido o grupos ácidos terminales, R203 y R206 son ambos poli(D,L-lactida) al 100%. Purac PDLG (50/50) es poli(D,L-lactida-co-glicolida) (50:50). La viscosidad inherente de RG502, RG752, R202H, R203, R206 y Purac PDLG son 0,2, 0,2, 0,2, 0,3, 1,0 y 0,2 dl/g, respectivamente. El peso molecular promedio de RG502, RG752, R202H, R203, R206 y Purac PDLG son 11700, 11200, 6500, 14000, 63300 y 9700 Dalton, respectivamente.

Ejemplo 5

Tratamiento de glaucoma con un implante de agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior

Se trata a un hombre de 58 años diagnosticado con glaucoma mediante la administración de un sistema de administración de fármaco biodegradable administrado a cada ojo del paciente. Se coloca un implante intravítreo de 1 mg que contiene aproximadamente 500 µg de PLGA y aproximadamente 500 µg de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior en su ojo izquierdo en una ubicación que no interfiere con la visión del hombre. Un implante similar se administra por vía subconjuntival al ojo derecho del paciente. Una reducción más rápida de la presión intraocular en el ojo derecho parece deberse a la ubicación del implante. Después de aproximadamente 3 meses desde la cirugía, la presión intraocular del hombre permanece estable a niveles aceptables, y la degeneración del nervio óptico parece estar reducida.

Ejemplo 6

Tratamiento de glaucoma con una composición de agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior

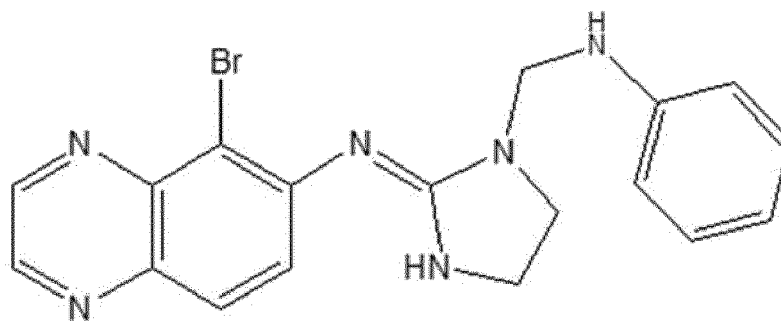
Se trata a una mujer de 62 años con glaucoma con una inyección intravítrea de una disolución que contiene aproximadamente 20 µg de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 sometido a aclaramiento en la parte anterior. La paciente presenta una reducción aceptable en la presión intraocular elevada y una disminución en la degeneración nerviosa. La paciente informa una mejora general en la calidad de vida.

REIVINDICACIONES

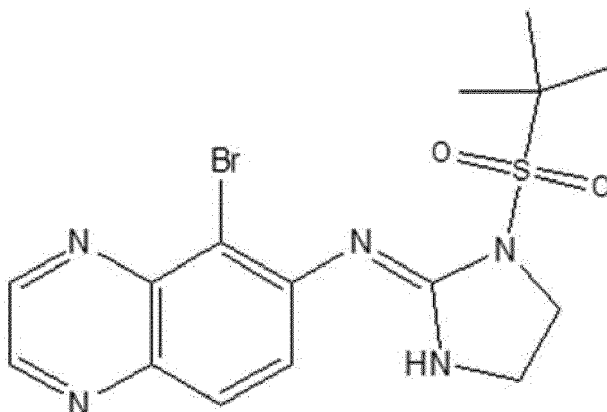
1. Material oftálmicamente terapéutico, que comprende:

5 un componente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que tiene una estructura eficaz para proporcionar la eliminación del agonista de la cámara anterior de un ojo al que se administra el agonista,

10 en el que el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se selecciona de:

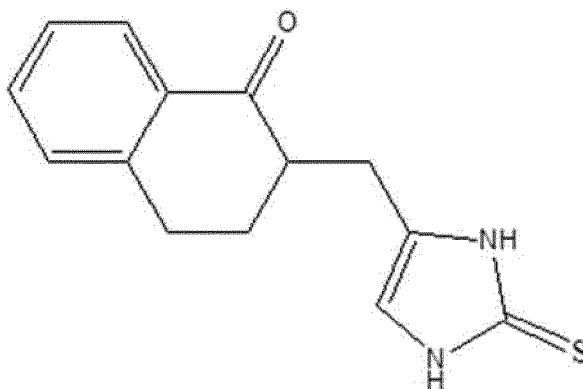


Compuesto A;



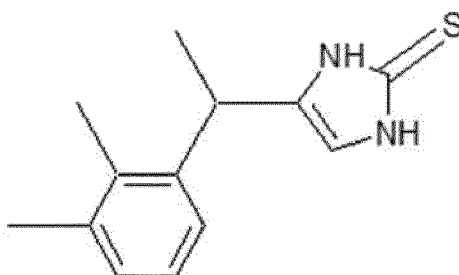
15

Compuesto B;

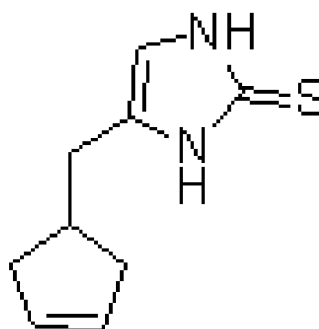


20

Compuesto C;



Compuesto D; o



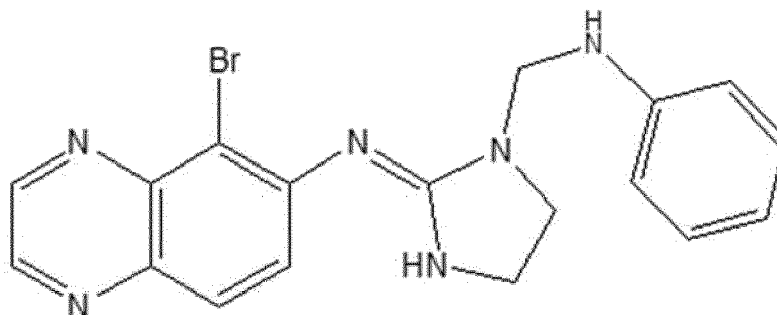
Compuesto E.

- 5
 - 10
 - 15
 - 20
 - 25
 - 30
 - 35
 - 40
 - 45
2. Material según la reivindicación 1, que comprende además un componente portador líquido asociado con el componente terapéutico en forma de una composición adecuada para la administración a un paciente mediante al menos una de administración intravítrea y administración periocular.
 3. Material según la reivindicación 1, que comprende además un componente polimérico asociado con el componente terapéutico en forma de un sistema de administración de fármaco polimérico adecuado para la administración a un paciente mediante al menos una de administración intravítrea y administración periocular.
 4. Material según la reivindicación 3, en el que el sistema de administración de fármaco polimérico se selecciona del grupo que consiste en implantes poliméricos biodegradables, implantes poliméricos no biodegradables, micropartículas poliméricas biodegradables, y combinaciones de los mismos.
 5. Material según la reivindicación 3, en el que el componente polimérico comprende un polímero de poli(lactida-co-glicólida).
 6. Material según la reivindicación 3, en el que el componente polimérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(lactida-co-glicólida) (PLGA), poliésteres, poli(ortoéster), poli(fosfazina), poli(éster fosfato), poli-e-aprolactonas, gelatina, colágeno, derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.
 7. Sistema según la reivindicación 3, en el que el componente terapéutico y el componente polimérico se asocian en forma de un implante seleccionado del grupo que consiste en implantes sólidos, implantes semisólidos e implantes viscoelásticos.
 8. Material según la reivindicación 1, en el que el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se proporciona en una cantidad para proporcionar un efecto terapéutico seleccionado del grupo que consiste en neuroprotección, reducción en la presión intraocular, y combinaciones de los mismos.
 9. Material según la reivindicación 1, en el que el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 tiene una semivida intravítrea después de la dosificación en disolución mayor de aproximadamente tres horas.
 10. Material según la reivindicación 1, que comprende además un componente de excipiente.
 11. Método de producción de un material oftálmicamente terapéutico, que comprende:
 - seleccionar un agonista del receptor adrenérgico alfa 2; y

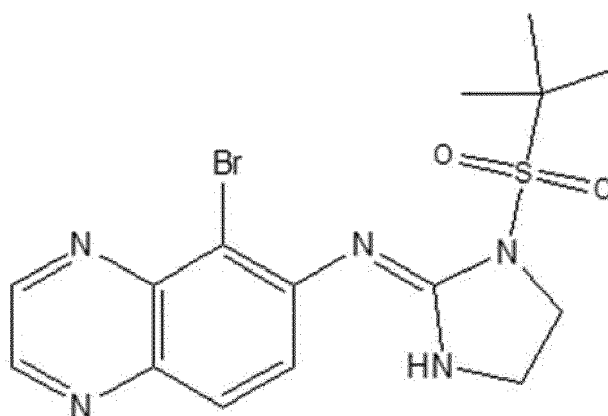
combinar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 seleccionado con un componente portador líquido o un componente polimérico para formar un material adecuado para la administración a un ojo,

en el que el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se selecciona de:

5

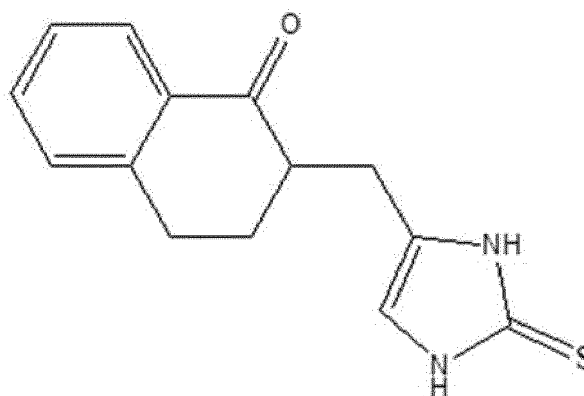


Compuesto A;



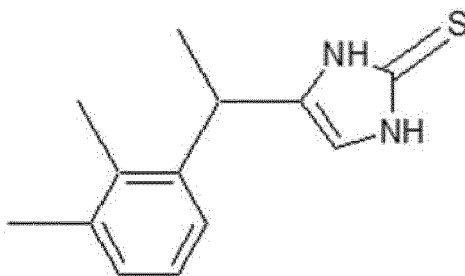
10

Compuesto B;

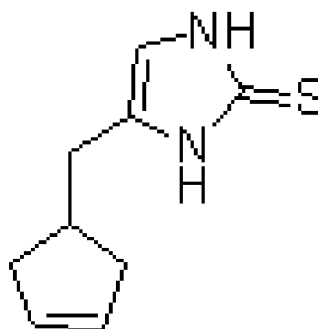


15

Compuesto C;



Compuesto D; o



Compuesto E.

5

10

15

20

25

30

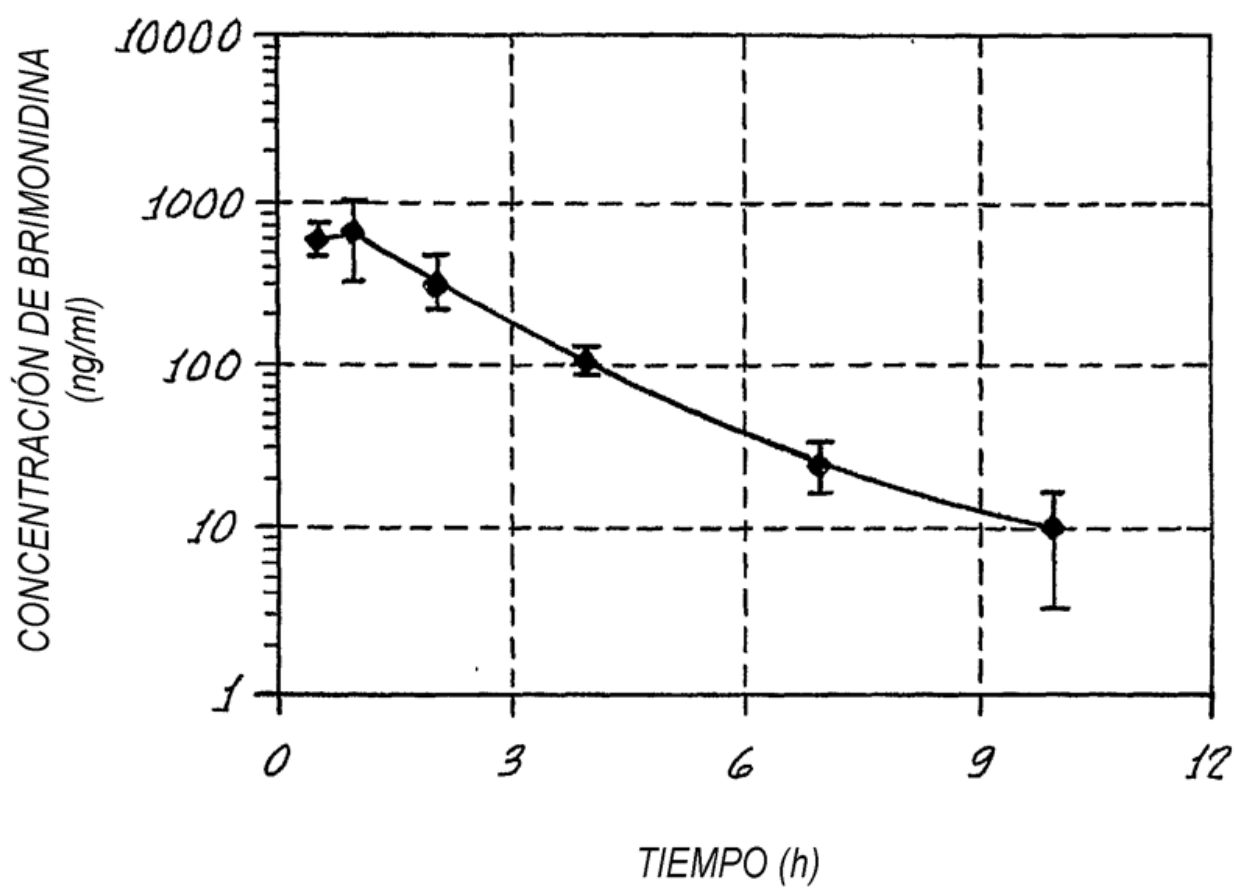
35

40

45

12. Método según la reivindicación 11, en el que el material se selecciona del grupo que consiste en una composición que contiene líquido, implantes poliméricos biodegradables, implantes poliméricos no biodegradables y micropartículas poliméricas.
13. Método según la reivindicación 11, en el que el material se selecciona del grupo que consiste en implantes sólidos, implantes semisólidos e implantes viscoelásticos.
14. Método según la reivindicación 11, en el que el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 se combina con un componente polimérico para formar una mezcla, y el método comprende además extruir la mezcla.
15. Material oftálmicamente terapéutico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en un método de mejorar o mantener la visión de un ojo de un paciente, que comprende la etapa de administrar el material a un ojo de un individuo.
16. Material oftálmicamente terapéutico para su uso según la reivindicación 15, en el que la mejora o el mantenimiento de la visión de un ojo de un paciente es mediante el tratamiento de un estado ocular seleccionado del grupo que consiste en estados de la parte anterior del ojo, estados de la parte posterior del ojo, y combinaciones de los mismos.
17. Material oftálmicamente terapéutico para su uso según la reivindicación 15, en el que la mejora o el mantenimiento de la visión de un ojo de un paciente es mediante la provisión de neuroprotección a células neuronales oculares y la reducción de la presión intraocular elevada.
18. Material oftálmicamente terapéutico para su uso según la reivindicación 15, en el que la mejora o el mantenimiento de la visión de un ojo de un paciente es mediante el tratamiento de glaucoma.
19. Material oftálmicamente terapéutico para su uso según la reivindicación 15, en el que el material se administra mediante una etapa seleccionada del grupo que consiste en administración intraocular, administración periocular, y combinaciones de las mismas.
20. Material oftálmicamente terapéutico para su uso según la reivindicación 15, en el que el material se administra mediante inyección intravítrea del material en el ojo.
21. Material oftálmicamente terapéutico para su uso según la reivindicación 15, en el que la administración comprende administración subconjuntival o administración periocular para administrar el agonista del receptor adrenérgico alfa 2 a una estructura posterior del ojo seleccionada del grupo que consiste en: la úvea, el vítreo, la retina, la coroides, el epitelio pigmentario de la retina, y combinaciones de los mismos.

- 5
22. Material oftálmicamente terapéutico para su uso según la reivindicación 15, en el que la administración comprende administrar el material a una ubicación en el ojo seleccionada del grupo que consiste en la cámara anterior, la cámara posterior, y combinaciones de las mismas.
 23. Material oftálmicamente terapéutico para su uso según la reivindicación 15, en el que la administración comprende el uso de una jeringa o un trocar para administrar el material al ojo.

**FIG 1**