

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0613401-7 A2**

(22) Data de Depósito: 17/10/2006
(43) Data da Publicação: 11/01/2011
(RPI 2088)



★ B R P I 0 6 1 3 4 0 1 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00
A61K 31/56

(54) Título: **TERAPIA OCULAR USANDO DERIVADOS DE GLICOCORTICÓIDES QUE PENETRAM SELETIVAMENTE NOS TECIDOS DO SEGMENTO POSTERIOR**

(30) Prioridade Unionista: 18/10/2005 US 60/728,209

(73) Titular(es): ALLERGAN, INC.

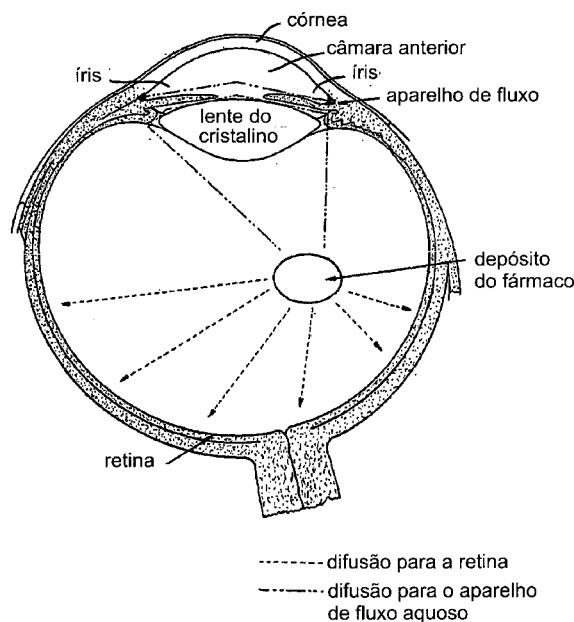
(72) Inventor(es): Jeffrey L. Edelman, Kelly M. Harrison

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006040429 de 17/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/047607 de 26/04/2007

(57) Resumo: TERAPIA OCULAR USANDO DERIVADOS DE GLICOCORTICÓIDES QUE PENETRAM SELETIVAMENTE NOS TECIDOS DO SEGMENTO POSTERIOR. A presente invenção refere-se a materiais oftalmicamente terapêuticos, tais como as composições contendo líquidos e os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos, incluem um componente terapêutico que inclui um Derivado de Glicocorticoide, o qual, com a distribuição para o segmento posterior do olho de um mamífero, não se difunde significativamente para o segmento anterior do dito olho. Os métodos de preparar e utilizar os presentes materiais são também descritos.





PI0613401-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TERAPIA OCULAR USANDO DERIVADOS DE GLICOCORTICÓIDES QUE PENE-TRAM SELETIVAMENTE NOS TECIDOS DO SEGMENTO POSTERIOR".

A presente invenção refere-se ao olho do mamífero que é um

5 órgão complexo que compreende um revestimento externo que inclui a esclera (a porção branca dura do exterior do olho) e a córnea, a porção externa clara que reveste a pupila e a íris. Em uma secção transviesal do meio, a partir do anterior até o posterior, o olho compreende componentes que inclu-

10 em, sem limitação: a córnea, a câmara anterior (um componente oco enchi-do com um fluido claro aquoso chamado o humor aquoso e ligado pela córnea na frente e pelo cristalino na direção posterior), a íris (um componente semelhante a uma cortina que pode abrir-se e fechar-se em resposta à luz ambiente), o cristalino, a câmara posterior (enchida com um líquido viscoso chamado o humor vítreo), a retina (o revestimento mais profundo do fundo

15 do olho compreendido de neurônios sensíveis à luz), a coróide (e a camada intermediária que fornece vasos sanguíneos para as células do olho), e a esclera. A câmara posterior compreende aproximadamente 2/3 do volume interno do olho, enquanto que a câmara anterior e os seus componentes associados (cristalino, íris etc.) compreendem cerca de 1/3 do volume do

20 olho.

A distribuição de agentes terapêuticos para a superfície anterior do olho é efetuada de modo relativamente rotineiro por meios tópicos, tais como os colírios. Entretanto, a distribuição de tais agentes terapêuticos para o interior ou o fundo do olho, mesmo as porções internas da córnea, apre-

25 senta desafios únicos. Estão disponíveis fármacos que podem ser de uso no tratamento de doenças do segmento posterior do olho, incluindo as patologias da esclera posterior, do trato uveal, do vítreo, da coróide, da retina e da cabeça do nervo óptico (ONH).

Entretanto, um fator limitativo principal no uso efetivo de tais a-

30 gentes é, na realidade, levar o agente para o tecido afetado. A urgência de desenvolver tais métodos pode ser deduzida a partir do fato que as causas principais de deterioração da visão e cegueira são as doenças ligadas ao

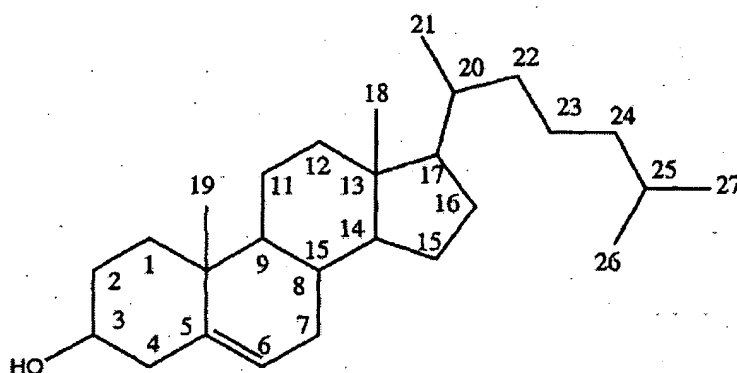
segmento posterior. Essas doenças incluem, sem limitação, a degeneração macular relacionada à idade (ARMD), a vitreorretinopatia proliferativa (PVR), o edema macular diabético (DME), e a endoftalmite. O glaucoma, que é frequentemente considerado como uma condição da câmara anterior que afeta o fluxo (e, assim, a pressão intra-ocular (IOP)) do humor aquoso, também tem um componente de segmento posterior; de fato, certas formas de glaucoma não são caracterizadas por alta IOP, porém, principalmente, por degeneração retinal sozinha.

A presente invenção refere-se ao uso de Derivados de Glicocorticóides (GDs) que são projetados seletivamente para possuírem a capacidade de serem direcionados para o tecido do segmento posterior do olho, ou que possuem a capacidade, quando administrados ao segmento posterior do olho, de penetrarem preferencialmente no, serem absorvidos pelo, e permanecerem dentro do, segmento posterior do olho, em comparação com o segmento anterior do olho. Mais especificamente, a invenção é descrita para composições oftálmicas e sistemas de distribuição de fármacos que proporcionam liberação prolongada dos Derivados de Glicocorticóides para o segmento posterior (ou tecido compreendido no segmento posterior) de um olho ao qual são administrados os agentes, e para métodos de preparar e usar tais composições e sistemas, por exemplo, para tratar ou reduzir um ou mais sintomas de uma condição ocular, para melhorar ou manter a visão de um paciente.

Os glicocorticóides são uma das três classes principais de hormônios esteróides, as outras duas sendo os hormônios sexuais e os mineralcorticóides. Os glicocorticóides de ocorrência natural incluem o cortisol (hidrocortisona), que é essencialmente para a manutenção da vida. O cortisol é um ligante natural ao receptor nuclear de glicocorticóide, um membro da superfamília de esteróides de receptores nucleares, uma família muito grande de receptores que também inclui os receptores de retinóides RAR e RXR, o receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR), o receptor de tireóide e o receptor de androgênio. Entre outras atividades, o cortisol estimula a gliconeogênese a partir de aminoácidos e lipídios, estimula a de-

composição de gorduras e inibe a captação de glicose a partir do músculo e tecido adiposo.

Os glicocorticóides podem, portanto, ser distinguidos por sua atividade, a qual está associada com o metabolismo da glicose, e por sua estrutura. Todos os hormônios esteróides derivam a sua estrutura de núcleo a partir do colesterol, que tem a seguinte estrutura e esquema de numeração.



Os glicocorticóides são derivados de colesterol grandes de múltiplos anéis; as características compreendendo um grupo hidroxila em C₁₁, e/ou uma ligação dupla entre C₄ e C₅. A ligação dupla entre os carbonos 5 e 6 não é uma parte essencial de um glicocorticóide, nem é a identidade de qualquer grupo R particular em C₁₇.

Os corticosteróides são hormônios esteróides liberados pelo córtex adrenal; eles compreendem os mineralcorticóides (o único mineralcorticóide de ocorrência natural é a aldosterona) e os glicocorticóides. O termo "corticosteróide" é algumas vezes usado para significar glicocorticóide e, a não ser que especificamente indicado de outro modo, esse será o significado nesse pedido de patente. Os glicocorticóides ilustrativos incluem, sem limitação, a dexametasona, a betametasona, a triancinolona, a triancinolona acetona, o diacetato de triamcinolona, a triancinolona hexacetona, o dipropionato de beclometasona, o monoidrato de dipropionato de beclometasona, o pivalato de flumetasona, o diacetato de diflorasona, a fluocinolona acetona, a fluorometolona, o acetato de fluorometolona, o propionato de clobetasol, a desoximetasona, a fluoximesterona, a fluprednisolona, a hidrocortisona, o acetato de hidrocortisona, o butirato de hidrocortisona, o hidrocortisona fosfato de sódio, o hidrocortisona succinato de sódio, o cipionato de hidrocorti-

sona, o probutato de hidrocortisona, o valerato de hidrocortisona, o acetato de cortisona, o acetato de parametasona, a metilprednisolona, o acetato de metilprednisolona, o metilprednisolona succinato de sódio, a prednisolona, o acetato de prednisolona, o prednisolona fosfato de sódio, o tebutato de prednisolona, o pivalato de clocortolona, a flucinolona, o 21-acetato de dexametasona, o 17-valerato de betametasona, a isoflupredona, a 9-fluorcortisona, a 6-hidroxidexametasona, a diclorisona, a meclorisona, o flupredideno, o doxibetasol, a halopredona, a halometasona, a clobetasona, a diflucortolona, o acetato de isoflupredona, a fluoridroxandrostenediona, a beclometasona, a flumetasona, a diflorasona, o clobetasol, a cortisona, a parametasona, a clocortolona, o ácido livre de 21-hemissuccinato de prednisolona, o metassulfobenzoato de prednisolona, o terbutato de prednisolona, o 21-palmitato de triancinolona acetonida, a prednisolona, a fluorometolona, a medrisona, o loteprednol, o fluazacort, a betametasona, a prednisona, a metilprednisolona, a triancinolona hexacatonida, o acetato de parametasona, a diflorasona, a fluocinolona e a fluocinonida, os seus derivados, os sais desses, e as suas misturas. Alguns desses compostos são GDs, como definidos nesse pedido de patente, e outros são origens possíveis de tais GDs.

Em 1950, o Prêmio Nobel para Medicina foi outorgado para hen-

ch, Kendall e Richenstein por seu trabalho em relação aos glicocorticóides adrenais (de ocorrência natural) e sintéticos. Desde aquela ocasião, esses compostos, incluindo, sem limitação, a hidrocortisona e os glicocorticóides sintéticos dexametasona e prenisolona, têm sido uma peça valiosa do arsenal de armas dos médicos para combater a inflamação, as doenças e as condições inflamatórias, tais como a asma aguda.

O receptor de glicocorticóide (GR) é encontrado em quase todos os tecidos do corpo humano. Os receptores nucleares, incluindo o receptor de glicocorticóide, são fatores de transcrição dependentes de ligantes que, quando ativados, se ligam ao DNA cromossômico e iniciam ou inibem a transcrição de genes particulares. Como um resultado, os esteróides têm muitos efeitos sobre diversos sistemas do corpo.

Historicamente, o uso sistêmico ou tópico de curta duração dos

glicocorticóides tem estado bastante isento de efeitos colaterais sérios, e os efeitos terapêuticos de tal uso são, algumas vezes, bastante milagrosos, particularmente no tratamento de doenças relacionadas à inflamação, tais como a artrite e similar. Entretanto, por causa dos efeitos diversos e algo insatisfatoriamente caracterizados que esses compostos têm, o uso prolongado de glicocorticóides, particularmente a exposição sistêmica prolongada a esses agentes, pode dar surgimento a uma variedade de efeitos colaterais algumas vezes sérios, tais como a intolerância à glicose, a diabetes, o ganho de peso, a osteoporose, e a redistribuição da gordura, bem como a fraqueza e o adelgaçamento da pele.

O uso tópico de esteróides no tratamento de condições oftálmicas (particularmente a inflamação ocular) é também bastante conhecido. Os médicos verificaram que a administração tópica de esteróides é segura e efetiva para uso de curta duração no tratamento de condições da câmara anterior do olho. Para inflamação moderada a grave, o etabonato de loteprednol 0,5% (Lotemax[®]), o acetato de prednisolona (Pred Forte[™]), o prednisolona fosfato de sódio (Inflamase Forte[®]) e a rimexolona (Vexol[®]) têm sido usados com sucesso, enquanto que as fluormetolonas são prescritas para inflamação branda a moderada - adicionalmente, a dexametosona e a hidrocortisona são também usadas para uso ocular tópico. A triancinolona (Kena-log 50[®] - aprovado para uso dermatológico) tem sido usada com êxito como uma medicação de uso não-indicado em bula ("off-label") para a injeção intravítrea para o tratamento de edema macular.

Todas as preparações de esteróides tópicos acima mencionadas são projetadas e/ou usadas principalmente para a inflamação superficial ou do segmento anterior. Entretanto, a aplicação tópica de fármacos esteróides não resulta em concentrações significativas do fármaco entrando no segmento posterior. De fato, somente uma pequena fração do fármaco tipicamente aplicado à superfície do olho acaba dentro do olho, com a maior parte do fármaco que de fato entra no olho permanecendo contida dentro do segmento anterior. O Retisert[®] é um implante não biodegradável para a distribuição para o segmento posterior. Ele compreende a fluocinolona acetona, e

foi aprovado para o tratamento de uveíte posterior não infecciosa crônica. O Retisert® tem também estado associado com 90,3% dos olhos em estudo que desenvolvem cataratas, necessitando remoção cirúrgica. Vide Hudson, Henry L., Retinal Physician julho de 2005 (www.retinalphysician.com/article.aspx?article=100098), incorporado nesse documento por referência. Alguns oftalmologistas recentemente fizeram uso da suspensão de triancinolona acetônida Kenalog® 40 por injeção no vítreo de pacientes que sofriam de condições que incluíam, sem limitação, o edema macular cístico, o edema macular diabético, e a degeneração macular úmida. Os poucos esteróides, tais como a dexametasona e a triancinolona acetônida, que foram descritos serem usados de modo intravítreo tendem a migrar por difusão para os tecidos do segmento anterior, o que pode causar efeitos colaterais sérios e indesejados.

Adicionalmente, em maio de 2003, a Oculex Pharmaceuticals anunciou que as descobertas preliminares a partir de um ensaio clínico testando um implante intravítreo biodegradável contendo 700 µg do corticosteroide dexametasona mostraram que o implante, tendo o nome comercial Posurdex®, era altamente efetivo na melhora da visão em paciente que sofriam de edema macular persistente.

Quando se tratando as condições do segmento posterior com esteróides, é particularmente preferível reduzir a exposição dos tecidos do segmento anterior aos esteróides - o uso de longa duração de esteróides pode resultar em incidência extremamente alta de cataratas do cristalino, hipertensão ocular, e glaucoma induzido por esteróides.

Em parte, a presente invenção é descrita para métodos de tratar uma variedade de condições do segmento posterior, incluindo (sem limitação): o edema macular cístico, o edema macular diabético, a retinopatia diabética, a uveíte, e a degeneração macular úmida, pela administração de GDs, incluindo os GDs substituídos em C₁₇ e/ou C₂₁, para especificamente alvejar o tecido do segmento posterior do olho, para opor-se à migração para o segmento anterior. Em outras modalidades, a invenção é descrita para composições que compreendem tais componentes de glicocorticóides e para

métodos de administrar tais glicocorticóides.

Em uma modalidade particularmente preferida, uma composição compreendendo um ou mais GDs é administrada diretamente ao segmento posterior através de, por exemplo, injeção ou incisão cirúrgica. Em uma modalidade adicional, a composição é injetada diretamente no humor vítreo em uma solução ou suspensão fluida de cristais ou partículas amorfas compreendendo um composto de GD. Em uma outra modalidade, a composição está compreendida dentro de um implante intravítreo. O GD pode, sem limitação, estar compreendido em um reservatório de tal implante, pode estar unido a uma matriz de implante biodegradável em um modo tal que ele seja liberado à medida que a matriz for degradada, ou pode estar fisicamente misturado com a matriz polimérica biodegradável.

Adicionalmente, embora menos preferido, um GD da presente invenção pode ser administrado ao segmento posterior indiretamente, tal como (sem limitação) por administração ocular tópica, por injeção subconjuntival ou subescleral.

Todos os GDs da presente invenção possuem certas propriedades de acordo com a presente invenção. Primeiramente, o GD deve possuir uma taxa de dissolução relativamente lenta. Por "taxa de dissolução relativamente lenta" pretende-se uma taxa de dissolução a partir da fase sólida para a líquida vítrea, que seja menor do que aquela da triancinolona acetona, preferivelmente 50% ou menos da taxa de dissolução da triancinolona acetona, ainda mais preferivelmente 25% ou menos que a taxa de dissolução da triancinolona acetona, 10% ou menos que aquela da triancinolona acetona.

Em segundo lugar, o GD deve possuir uma solubilidade relativamente baixa no humor vítreo. Por "solubilidade relativamente baixa" pretende-se uma solubilidade que seja menor do que aquela da triancinolona acetona, preferivelmente 50% ou menor que a taxa de dissolução da triancinolona acetona, ainda mais preferivelmente 25% ou menor que a taxa de dissolução da triancinolona acetona, ou 10% ou menor que aquela da triancinolona acetona.

Em uma outra modalidade de solubilidade, o GD usado na presente invenção tem uma solubilidade aquosa menor que cerca de 21 mg/ml, preferivelmente menor que cerca de 10 mg/ml, ainda mais preferivelmente menor que cerca de 5 mg/ml, ou menor que cerca de 2 mg/ml, ou menor que
5 cerca de 1 mg/ml, ou menor que cerca de 0,5 mg/ml ou menor que cerca de 0,2 mg/ml ou menor que cerca de 0,14 mg/ml na temperatura ambiente e pressão atmosférica (nível do mar).

Finalmente, o GD deve ser altamente lipofílico, de modo a separar-se bem nas membranas do tecido retinal e rapidamente atingir uma alta
10 concentração local do GD no tecido retinal. Isso significa que um GD tem uma lipofilicidade ($\log P$, onde P é o coeficiente de separação de octanol/água) de mais que 2,53, ou mais que 3,00, ou mais que cerca de 3,5 ou mais que cerca de 4,00, ou mais que cerca de 4,20 na temperatura ambiente e pressão atmosférica (nível do mar).

15 Embora um GD mais preferido possua todas essas propriedades, um GD pode possuir menos que todas as tais propriedades, desde que ele possua a propriedade de permanecer terapeuticamente ativo na câmara posterior quando distribuído de modo intravítreo, ao mesmo tempo não estando presente em concentrações terapeuticamente efetivas na câmara an-
20 terior.

A câmara vítrea banha a superfície posterior do cristalino e está conectada à câmara anterior via um canal fluido que circunda o cristalino e continua através da pupila. Os solutos (incluindo os glicocorticóides solubili-
25 zados) no vítreo podem difundir-se anteriormente ao cristalino, ou em torno do cristalino até o aparelho de fluxo da câmara anterior (a rede trabecular, canal de Sclemm), desse modo causando cataratas induzidas por esteróides, hipertensão ocular ou glaucoma.

Os presentes inventores videificaram que os esteróides que são somente moderadamente solúveis no fluido vítreo e que têm uma taxa de
30 dissolução lenta da forma sólida até a solúvel não migram bem para o segmento anterior. Embora não desejando limitar o escopo da invenção por teoria, e somente como uma ilustração, os requerentes acreditam que os GDs

da presente invenção não tenham força de difusão suficiente devido a sua falta de solubilidade no vítreo para mover o esteróide solúvel através do caminho indicado até a câmara anterior. A lipofilicidade dos GDs da presente invenção, ao mesmo tempo, encoraja a sua separação do fluido vítreo aquoso para a bicamada lipídica das membranas das células da retina. Isso é
5 acreditado criar um fluxo intravítreo de baixo nível do GD a partir do vítreo até a retina, em uma concentração suficiente para proporcionar o benefício terapêutico para o tecido retinal, porém em um nível baixo o suficiente para conferir exposição substancialmente reduzida ao cristalino e aos tecidos do
10 segmento anterior.

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é uma visão do olho humano, mostrando os segmentos anterior e posterior.

A figura 2 mostra os traços por fluorofotometria ocular de varredura da dispersão da fluoresceína (unidades arbitrárias de fluorescência) a
15 partir da retina e da íris da coelha em um único olho, dois dias após a injeção intravítrea de VEGF nesse olho, e 50 minutos após a injeção intravenosa de fluoresceína (12 mg/kg).

A figura 3 mostra os traços por fluorofotometria ocular de varredura da dispersão da fluoresceína (unidades arbitrárias de fluorescência) a
20 partir da retina e da íris da coelha em um único olho tratado com 1 mg (100 μ L) de dexametasona cristalina suspensa em PBS, dois dias após a injeção intravítrea de VEGF nesse olho, e 50 minutos após injeção intravenosa de fluoresceína (12 mg/kg). Os resultados indicam que a dexametasona administrada de modo intravítreo está presente em ambos os segmentos posteri-
25 or e anterior para inibir a ruptura de BRB e BAB, respectivamente.

A figura 4 mostra os traços por fluorofotometria ocular de varredura da dispersão da fluoresceína (unidades arbitrárias de fluorescência) a
30 partir da retina e da íris da coelha, em um único olho tratado com 1 mg de triancinolona acetônida contida em 100 μ L de uma suspensão aquosa e injetado no vítreo sob as mesmas condições descritas para a figura 3. Isto também inibiu completamente a ruptura de BRB e BAB estimulada por VEGF.

A figura 5 mostra os traços por fluorofotometria ocular de varredura da dispersão da fluoresceína (unidades arbitrárias de fluorescência) a partir da retina e da íris da coelha em um único olho tratado com 100 µl (1 mg) de uma suspensão aquosa de beclometasona injetados no vítreo do olho de uma coelha, seguidos por VEGF como descrito acima. Como com a dexametasona e a triancinolona, a beclometasona inibiu a ruptura de BRB e BAB induzida por VEGF.

A figura 6 mostra os traços por fluorofotometria ocular de varredura da dispersão da fluoresceína no olho da coelha injetado com VEGF, e indica que 1 mg (100 µl) de propionato de fluticasona, seguido por administração intravítrea de VEGF, completamente bloqueia a ruptura de BRB, porém não tem nenhum efeito sobre a ruptura de BAB.

A figura 7 mostra os traços por fluorofotometria ocular de varredura da dispersão da fluoresceína no olho da coelha injetado com VEGF, e indica que 1 mg (100 µl) de 17,21-dipropionato de beclometasona, seguido por administração intravítrea de VEGF, completamente bloqueia a ruptura de BRB, porém não tem nenhum efeito sobre a ruptura de BAB.

Os GDs dos presentes materiais referem-se aos agentes que se ligam ou interagem com, e ativam, o receptor de glicocorticóide. De preferência, os agentes se ligam ou interagem com o GR em uma proporção maior que com o receptor de mineralcorticóide, ainda mais preferivelmente em uma proporção pelo menos duas vezes tão grande, ou pelo menos 5 vezes tão grande, ou pelo menos 10 vezes tão grande, ou pelo menos 50 vezes tão grande, ou pelo menos 100 vezes tão grande ou pelo menos 1000 vezes tão grande quanto o receptor de mineralcorticóide. Os GDs do componente terapêutico têm uma razão de concentração de humor vítreo/humor aquoso maior e uma meia-vida vítrea maior do que os outros esteróides identicamente administrados, tais como a dexametasona e a triancinolona acetona.

Os GDs posteriormente direcionados podem ser examinados, por exemplo, injetando o GD potencial no vítreo de um coelho. O humor vítreo e o humor aquoso podem ser amostrados como uma função do tempo, e a quantidade do GD potencial no humor vítreo e no aquoso pode ser me-

dida. A concentração vítrea do GD potencial pode ser plotada como uma função do tempo, e usando técnicas padrões de farmacocinética, a meia-vida vítrea para o GD e a depuração do GD potencial podem ser calculadas.

5 Similarmente, a concentração aquosa do GD pode ser plotada como uma função do tempo, e as técnicas padrões de farmacocinética podem ser usadas para determinar a depuração anterior do GD potencial. Usam-se nos presentes materiais agentes com meias-vidas vítreas desejadas e/ou que estão seletivamente presentes no humor vítreo, em vez do humor aquoso. Por exemplo, os agentes que têm meias-vidas vítreas maiores do
10 que cerca de três horas podem ser selecionados para os materiais terapêuticos oftalmicamente presentes.

Condições Patológicas do Segmento Posterior

Em parte, a presente invenção é, em geral, descrita para métodos para o tratamento do segmento posterior do olho. De preferência, o
15 segmento posterior do olho compreende, sem limitação, o trato uveal, o vítreo, a retina, a coróide, o nervo óptico, e o epitélio pigmentado retinal (RPE). A doença ou condição relacionada a esta invenção pode compreender qualquer doença ou condição que possa ser prevenida ou tratada pela ação de um glicocorticóide, especialmente um GD, sobre a parte posterior do olho.

20 Embora não pretendendo de modo algum limitar o escopo desta invenção, alguns exemplos de doenças ou condições que podem ser prevenidas ou tratadas pela ação de um fármaco ativo sobre a parte posterior do olho, de acordo com a presente invenção, podem incluir as maculopatias/degeneração retinal, tais como o edema macular, a uveíte anterior, a oclusão da veia retinal, a degeneração macular relacionada à idade não exsudativa, a degeneração macular relacionada à idade (ARMD) exsudativa, a neovascularização coróide, a retinopatia diabética, a neurorretinopatia macular aguda, a coriorretinopatia serosa central, o edema macular cistóide, e o
25 edema macular diabético; a uveíte/retinite/coroidite, tal como a epiteliopatia pigmentar placóide multifocal aguda, a doença de Behcet, a retinocoroidopatia do chumbo de caça, as infecções (sífilis, lyme, tuberculose, toxoplasmose), a uveíte intermediária (pars planitis), a coroidite multifocal, a síndrome
30

do ponto branco passageiro múltiplo (mewds); a sarcoidose ocular, a esclerite posterior, a coroidite serpiginosa, a síndrome da fibrose e uveíte subretinal, a síndrome de Vogt-Koyanagi e Harada; as doenças vasculares/doenças exsudativas, tais como a doença oclusiva arterial retinal, a oclusão da veia retinal central, a coagulopatia intravascular disseminada, a oclusão do ramo da veia retinal, as alterações hipertensivas do fundo, a síndrome isquêmica ocular, os microaneurismas arteriais da retina, a doença de Coat, a telangiectasia parafóvea, a oclusão da veia hemirretinal, a papiloflebite, a oclusão da artéria retinal central, a oclusão do ramo da artéria retinal, a doença da artéria carótida (CAD), a angiíte do ramo gelado, a retinopatia falciforme e outras hemoglobinopatias, as estrias angiíodes, a vitreorretinopatia exsudativa familiar, e a doença de Eales; as condições traumáticas/cirúrgicas, tais como a oftalmia simpática, a doença retinal uveítica, o descolamento retinal, o trauma, as condições causadas por laser, as condições causadas por terapia fotodinâmica, a fotocoagulação, a hipoperfusão durante a cirurgia, a retinopatia por radiação, e a retinopatia por transplante de medula óssea; os distúrbios proliferativos, tais como a retinopatia vítrea proliferativa e as membranas epirretinianas, e a retinopatia diabética proliferativa; os distúrbios infecciosos, tais como a histoplasmose ocular, a toxocaríase ocular, a síndrome da histoplasmose ocular presumida (POHS), a endoftalmite, a toxoplasmose, as doenças da retina associadas com infecção por HIV, a doença coróide associada com infecção por HIV, a doença uveítica associada com infecção por HIV, a retinite viral, a necrose retinal aguda, a necrose retinal externa progressiva, as doenças retinais fúngicas, a sífilis ocular, a tuberculose ocular, a neurorretinite subaguda unilateral difusa, e a miíase; os distúrbios genéticos, tais como a retinite pigmentosa, os distúrbios sistêmicos com distrofias retiniais associadas, a cegueira noturna estacionária congênita, as distrofias dos cones, a doença de Stargardt e o fundus flavimaculatus, a doença de Best, a distrofia de padrão do epitélio pigmentado retinal, a retinosquise ligada ao X, a distrofia do fundo de Sorsby, a maculopatia concêntrica benigna, a distrofia cristalina de Bietti, e o pseudoxantoma elástico; as lacerações/buracos da retina, tais como o descolamento da reti-

na, o buraco macular, e a laceração retinal gigante; os tumores, tais como a doença retinal associada com os tumores, a hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retinal, o melanoma uveal posterior, o hemangioma coróide, o osteoma coróide, a metástase coróide, a hamartoma combinada da retina e do epitélio pigmentado retinal, o retinoblastoma, os tumores vasoproliferativos do fundo ocular, o astrocitoma retinal, e os tumores linfóides intra-oculares; e outras doenças dividasas que afetam a parte posterior do olho, tais como a coroidopatia interna puntiforme, a epiteliopatia pigmentar placóide multifocal posterior aguda, a degeneração retinal miópica, e a epiteliite pigmentar retinal aguda. De preferência, a doença ou a condição é a retinite pigmentosa, a retinopatia vítrea proliferativa (PVR), a degeneração macular relacionada à idade (ARMD), a retinopatia diabética, o edema macular diabético, o descolamento da retina, a laceração retinal, a uveíte, ou a retinite por citomegalovírus. O glaucoma pode também ser considerado uma condição ocular posterior porque o objetivo terapêutico é impedir a perda, ou reduzir a ocorrência de perda, de visão devida ao dano às, ou perda de, células da retina ou células do nervo óptico (isto é, neuroproteção).

Os presentes materiais reivindicados, e usados nos métodos reivindicados, aqui contidos incluem, sem limitação, as composições contendo líquidos (tais como as formulações) e os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos. As presentes composições podem ser entendidas incluir as soluções, as suspensões, as emulsões, e similares, tais como outras composições contendo líquidos usadas nas terapias oftálmicas. Os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos compreendem um componente polimérico, e podem ser entendidos incluir os implantes biodegradáveis, os implantes não biodegradáveis, as micropartículas biodegradáveis, tais como as microesferas biodegradáveis, e similares. Os presentes sistemas de distribuição de fármacos podem também ser entendidos incluir elementos na forma de comprimidos, discos ("wafers"), bastões, folhas, e similares. Os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos podem ser sólidos, semi-sólidos, ou viscoelásticos.

Conforme usado nesse documento, a administração "periocular"

refere-se à distribuição do componente terapêutico para uma região retro-bulbar, uma região subconjuntival, uma região subtendão, uma região ou espaço supracoróide, e/ou uma região ou espaço intra-escleral. Por exemplo, um GD posterior direcionado pode estar associado com água, solução salina, um veículo líquido ou semi-sólido polimérico, tampão de fosfato, ou outro veículo líquido oftalmicamente aceitável. As presentes composições contendo líquidos estão preferivelmente em uma forma injetável. Em outras palavras, as composições podem ser administradas de modo intra-ocular, tal como por injeção intravítrea, usando uma serina e agulha ou outro dispositivo similar (por exemplo, vide a Publicação de Patente U.S. Nº 2003/0060763), pelo presente incorporada por referência nesse documento em sua totalidade, ou as composições podem ser administradas de modo periocular usando um dispositivo de injeção.

Também conforme usado aqui, o termo uma quantidade ou concentração "terapeuticamente efetiva" significa uma quantidade ou concentração de um GD ou de uma composição contendo GD, suficiente, quando aplicada ao segmento posterior do olho, para melhorar pelo menos um sintoma de uma doença, condição ou distúrbio que afeta o dito segmento posterior, em comparação com um olho não tratado.

Uma "quantidade biologicamente significativa" significa uma quantidade de um GD ou de outro esteróide presente no segmento anterior de um olho, suficiente para causar um aumento estatisticamente significativo em um ou outro, ou em ambos a) pressão intra-ocular ou b) formação de catarata, em comparação com um olho não tratado.

O GD dos presentes métodos e composições pode estar presente em uma quantidade na faixa de cerca de 0,05% ou menos, ou cerca de 0,1% ou cerca de 0,2% ou cerca de 0,5% a cerca de 5% ou cerca de 10% ou cerca de 20% ou cerca de 30% ou mais (p/v) da composição. Embora o GD possa estar contido em solução (incluindo, sem limitação, uma solução supersaturada), em uma modalidade preferida, o GD está presente, pelo menos em parte, como cristais ou partículas em uma suspensão.

Para as composições administradas de modo intravítreo, o for-

necimento de concentrações relativamente altas do GD (por exemplo, na forma de cristais) pode ser benéfico, pelo fato de que podem ser requeridas quantidades reduzidas da composição a serem colocadas ou injetadas no segmento posterior do olho, para proporcionar a mesma quantidade ou mais do componente terapêutico no segmento posterior do olho em relação às outras composições.

Em certas modalidades, o material adicionalmente compreende um GD e um componente de excipiente. O componente de excipiente pode ser entendido incluir agentes solubilizantes, agentes indutores de viscosidade, agentes de tampão, agentes de tonicidade, agentes conservantes, e similares.

Em algumas modalidades das presentes composições, um agente solubilizante pode ser uma ciclodextrina. Em outras palavras, os presentes materiais podem compreender um componente de ciclodextrina proporcionado em uma quantidade de cerca de 0,1% (p/v) a cerca de 5% (p/v) da composição. Nas modalidades adicionais, a ciclodextrina compreende até cerca de 10% (p/v) de certas ciclodextrinas, conforme discutido nesse documento. Nas modalidades adicionais, a ciclodextrina compreende até cerca de 60% (p/v) de certas ciclodextrinas, conforme discutido nesse documento.

O componente de excipiente das presentes composições pode compreender um ou mais tipos de ciclodextrinas ou derivados de ciclodextrina, tais como as alfa-dextrinas, as beta-ciclodextrinas, as gama-ciclodextrinas, e os seus derivados. Conforme entendido pelas pessoas versadas na técnica, os derivados de ciclodextrina referem-se a qualquer composto substituído ou de outro modo modificado que tenha a estrutura química característica de uma ciclodextrina suficientemente para funcionar como uma ciclodextrina, por exemplo, aumentar a solubilidade e/ou a estabilidade dos agentes terapêuticos e/ou reduzir os efeitos colaterais indesejados dos agentes terapêuticos e/ou formar complexos inclusivos com os agentes terapêuticos.

Os agentes indutores de viscosidade dos presentes materiais incluem, sem limitação, os polímeros que são efetivos em estabilizar o componente terapêutico na composição. O componente indutor de viscosidade

está presente em uma quantidade efetiva para aumentar, vantajosa e substancialmente aumentar, a viscosidade da composição. As viscosidades aumentadas das presentes composições podem aumentar a capacidade das presentes composições de manter o GD, incluindo as partículas contendo GD, em suspensão substancialmente uniforme, nas composições, por períodos prolongados de tempo, por exemplo, por pelo menos cerca de uma semana, sem requerer processamento de suspensão novamente. A viscosidade relativamente alta de certas das presentes composições pode também ter um benefício adicional de pelo menos auxiliar as composições a terem a capacidade de ter uma quantidade ou concentração aumentada do GD, conforme discutido alhures nesse documento, por exemplo, ao mesmo tempo mantendo tal GD em suspensão substancialmente uniforme por períodos prolongados de tempo.

Administração Intra-ocular Direta

De preferência, os GDs da presente invenção são administrados diretamente à câmara vítrea do olho, por meios que incluem a administração de uma solução, suspensão, ou outro meio de transporte dos cristais ou das partículas do GD, ou como parte de um implante intravítreo, através de, por exemplo, incisão ou injeção.

O humor vítreo contido na câmara posterior do olho é uma substância aquosa viscosa. A injeção de um fluido ou suspensão de viscosidade substancialmente menor no segmento posterior poderia, portanto, resultar na presença de duas fases ou camadas de diferente densidade dentro do olho, o que, por sua vez, pode resultar na "união" das partículas de GD ou na flutuação da solução menos densa. Se o material injetado ou inserido contiver um fármaco na forma de um sólido (por exemplo, como cristais, partículas ou um implante ou reservatório não suturado), o material sólido cairá até o fundo do olho e permanecerá lá até que ele se dissolva. Adicionalmente, um índice refrativo substancialmente diferente entre o vítreo e a composição contendo GD injetada ou inserida pode prejudicar a visão.

As composições terapêuticas, incluindo os GDs descritos como parte da presente invenção, podem estar suspensas em uma formulação

viscosa tendo uma viscosidade relativamente alta, tal como uma que se aproxime daquela do humor vítreo. Tal formulação viscosa compreende um componente indutor de viscosidade. O agente terapêutico da presente invenção pode ser administrado de modo intravítreo como, sem limitação, uma
5 injeção aquosa, uma suspensão, uma emulsão, uma solução, um gel ou inserido em um implante de liberação continuada ou de liberação prolongada, biodegradável ou não-biodegradável.

O componente indutor de viscosidade preferivelmente compreende um componente polimérico e/ou pelo menos um agente viscoelástico,
10 tal como aqueles materiais que são úteis em procedimentos cirúrgicos oftálmicos.

Os exemplos de componentes indutores de viscosidade úteis incluem, porém não estão limitados ao, ácido hialurônico, carbômeros, poli(ácido acrílico), derivados celulósicos, policarbofil, polivinilpirrolidona, gelatina,
15 dextrina, polissacarídeos, poliacrilamida, poli(álcool vinílico), poli(acetato de vinila), seus derivados e suas misturas.

O peso molecular dos componentes indutores de viscosidade pode estar em uma faixa até cerca de 2 milhões Dáltons, tal como de cerca de 10.000 Dáltons ou menos até cerca de 2 milhões Dáltons ou mais. Em
20 uma modalidade particularmente útil, o peso molecular do componente indutor de viscosidade está em uma faixa de cerca de 100.000 Dáltons ou cerca de 200.000 Dáltons até cerca de 1 milhão Dáltons ou cerca de 1,5 milhão Dáltons.

Em uma modalidade muito útil, um componente indutor de viscosidade é um componente de hialuronato polimérico, por exemplo, um
25 componente de hialuronato de metal, preferivelmente selecionado a partir de hialuronatos de metais alcalinos, hialuronatos de metais alcalino-terrosos e suas misturas, e ainda mais preferivelmente selecionado a partir de hialuronatos de sódio, e suas misturas. O peso molecular de tal componente de
30 hialuronato preferivelmente está em uma faixa de cerca de 50.000 Dáltons ou cerca de 100.000 Dáltons até cerca de 1,3 milhão Dáltons ou cerca de 2 milhões Dáltons.

Em uma modalidade, os GDs da presente invenção podem estar compreendidos em um componente de hialuronato polimérico em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,01% a cerca de 0,5% (p/v) ou mais. Em uma modalidade útil adicional, o componente de hialuronato está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1% a cerca de 4% (p/v) da composição. Nesse último caso, a viscosidade muito alta do polímero forma um gel que torna lenta a taxa de sedimentação de qualquer fármaco suspenso, e impede a união do GD injetado.

O GD desse aspecto da invenção reivindicada pode incluir quaisquer ou todos os sais, pró-medicamentos, conjugados, ou precursores de tais GDs terapeuticamente úteis, incluindo aqueles especificamente identificados nesse documento.

Em certas modalidades, as composições da presente invenção podem compreender mais do que um agente terapêutico, desde que pelo menos tal agente terapêutico seja um GD, tendo uma ou mais das propriedades descritas nesse documento como importantes para impedir a migração do GD para o segmento posterior e/ou a penetração do GD no tecido do segmento posterior, tecido esse que pode incluir, sem limitação, o tecido retinal. Em outras palavras, a composição terapêutica da presente invenção, de qualquer forma administrada, pode incluir um primeiro agente terapêutico, e um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou uma combinação de agentes terapêuticos, desde que pelo menos um de tais agentes terapêuticos seja um GD. Um ou mais dos agentes terapêuticos em tais composições podem ser formados como, ou estar presentes em, partículas ou cristais.

Nesses aspectos da presente invenção, o componente indutor de viscosidade está presente em uma quantidade efetiva para aumentar, de modo vantajoso substancialmente aumentar, a viscosidade da composição. Sem desejar limitar a invenção a qualquer teoria particular de operação, acredita-se que o aumento da viscosidade das composições até valores bem mais que a viscosidade da água, por exemplo, pelo menos cerca de 100 cps, em uma taxa de cisalhamento de 0,1/segundo, sejam obtidas composições que sejam altamente efetivas para colocação, por exemplo, injeção, no seg-

mento posterior de um olho de um ser humano ou animal. Juntamente com a colocação ou a injetabilidade vantajosa dessas composições contendo GD no segmento posterior, acredita-se que a viscosidade relativamente alta das presentes composições aumente a capacidade de tais composições de manter o componente terapêutico (por exemplo, compreendendo partículas que contêm GD) em suspensão substancialmente uniforme nas composições por períodos prolongados de tempo, e possa auxiliar na estabilidade de armazenagem da composição.

Vantajosamente, as composições desse aspecto da invenção podem ter viscosidades de pelo menos cerca de 10 cps ou pelo menos cerca de 100 cps ou pelo menos cerca de 1000 cps, mais preferivelmente pelo menos cerca de 10.000 cps e ainda mais preferivelmente pelo menos cerca de 70.000 cps ou mais, por exemplo, até cerca de 200.000 cps ou cerca de 250.000 cps, ou cerca de 300.000 cps ou mais, em uma taxa de cisalhamento de 0,1/segundo. Nas modalidades particulares, as presentes composições não somente têm a viscosidade relativamente alta observada acima, como também têm a capacidade, ou são estruturadas ou constituídas de modo a serem efetivamente capazes, de serem colocadas, por exemplo, injetadas, em um segmento posterior de um olho de um ser humano ou animal, preferivelmente através de uma agulha de escala 27, ou mesmo através de uma agulha de escala 30.

Os componentes indutores de viscosidade preferivelmente são componentes redutores de cisalhamento, de modo tal que, à medida que a formulação viscosa é passada através ou injetada no segmento posterior de um olho, por exemplo, através de uma abertura estreita, tal como uma agulha de escala 27, sob condições de alto cisalhamento, a viscosidade da composição seja substancialmente reduzida durante tal passagem. Após tal passagem, a composição readquire substancialmente a sua viscosidade pré-injeção, de modo a manter quaisquer partículas contendo GD em suspensão no olho.

Qualquer componente indutor de viscosidade oftalmicamente aceitável pode ser empregado de acordo com os GDs na presente invenção.

Muitos tais componentes indutores de viscosidade têm sido propostos e/ou usados nas composições oftálmicas utilizadas sobre o, ou no, olho. O componente indutor de viscosidade está presente em uma quantidade efetiva para proporcionar a viscosidade desejada para a composição. Vantajosamente, o componente indutor de viscosidade está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,5% ou cerca de 1,0% a cerca de 5% ou cerca de 10% ou cerca de 20% (p/v) da composição. A quantidade específica do componente indutor de viscosidade empregado depende de diversos fatores, incluindo, por exemplo, e sem limitação, o componente indutor de viscosidade específico que está sendo empregado, o peso molecular do componente indutor de viscosidade que está sendo empregado, a viscosidade desejada para a composição contendo GD que está sendo produzida e/ou usada e fatores similares.

Polímeros Biocompatíveis

Em uma outra modalidade da invenção, os agentes terapêuticos (incluindo pelo menos um GD) podem ser distribuídos de modo intra-ocular em uma composição que compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em, um agente terapêutico compreendendo um GD e um polímero biocompatível adequado para a administração ao segmento posterior de um olho. Por exemplo, a composição pode, sem limitação, compreender um implante intra-ocular ou um polímero líquido ou semi-sólido. Alguns implantes intra-oculares são descritos em publicações que incluem as Patentes U.S. Nºs 6.726.918; 6.699.493; 6.369.116; 6.331.313; 5.869.079; 5.824.072; 5.766.242; 5.632.984; e 5.443.505, essas e todas as outras publicações citadas ou mencionadas nesse documento, pelo presente, incorporadas por referência nesse documento em sua totalidade, a não ser que expressamente indicado de outro modo. Esses são somente exemplos de implantes particulares preferidos, e outros estarão disponíveis para a pessoa versado na técnica.

O polímero em combinação com o agente terapêutico contendo GD pode ser entendido ser um componente polimérico. Em algumas modalidades, as partículas podem compreender o D,L-polilactídeo (PLA) ou o látex

(pérolas de poliestireno modificado com carboxilato). Em outras modalidades, as partículas podem compreender materiais diferentes do D,L-polilactídeo (PLA) ou do látex (pérolas de poliestireno modificado com carboxilato). Em certas modalidades, o componente de polímero pode compreender um polissacarídeo. Por exemplo, o componente de polímero pode compreender um mucopolissacarídeo. Em pelo menos uma modalidade específica, o componente de polímero é o ácido hialurônico.

Entretanto, nas modalidades adicionais, e independente do método de administração do GD, o componente polimérico pode compreender qualquer material polimérico útil em um corpo de um mamífero, quer seja derivado de uma fonte natural, quer seja sintético. Alguns exemplos adicionais de materiais poliméricos úteis, para os propósitos dessa invenção, incluem os polímeros à base de carboidratos, tais como a metilcelulose, a carboximetilcelulose, a hidroximetilcelulose, a hidroxipropilcelulose, a hidroxietilcelulose, a etil celulose, a dextrina, as ciclodextrinas, o alginato, o ácido hialurônico e o quitosano, os polímeros à base de proteínas, tais como a gelatina, o colágeno e as glicolproteínas, e os hidróxi ácido poliésteres, tais como o polilactídeo-coglicolídeo (PLGA) capaz de biodesgaste, o poli(ácido láctico) (PLA), o poliglicolídeo, o poli(ácido hidroxibutírico), a policaprolactona, a polivalerolactona, o polifosfazeno, e os poliortoésteres. Os polímeros podem também ser reticulados, combinados ou usados como copolímeros na invenção. Os outros veículos de polímeros incluem a albumina, os polianidridos, os polietileno glicóis, os metacrilatos de polivinil poliidroalquila, a pirrolidona e o poli(álcool vinílico).

Alguns exemplos de polímeros que não são capazes de desgastar incluem o silicone, os policarbonatos, os poli(cloreto de vinila), as poliamidas, as polissulfonas, os poli(acetatos de vinila), o poliuretano, os derivados de acetato de etilvinila, as resinas acrílicas, o poli(álcool vinílico) reticulado e a polivinilpirrolidona reticulada, o poliestireno e os derivados de acetato de celulose.

Esses materiais poliméricos adicionais podem ser úteis em uma composição compreendendo os agentes de GD terapeuticamente úteis des-

critos nesse documento, ou para uso em quaisquer dos métodos, incluindo aqueles que envolvam a administração intravítrea de tais métodos. Por exemplo, e sem limitação, o PLA ou o PLGA pode ser acoplado a um GD para uso na presente invenção, ou como partículas em suspensão ou como parte de um implante. Esse conjugado insolúvel lentamente se desgastará com o tempo, desse modo liberando continuamente o GD.

O termo "polímero biodegradável" refere-se a um polímero ou polímeros que se degradam *in vivo*, e onde o desgaste do polímero ou polímeros com o tempo ocorre simultâneo com a, ou subsequente à, liberação do agente terapêutico de GD. Os termos "biodegradável" e "capaz de biodesgaste" são equivalentes e são usados de modo intercambiável nesse documento. Um polímero biodegradável pode ser um homopolímero, um copolímero, ou um polímero compreendendo mais do que duas unidades poliméricas diferentes.

O termo "quantidade terapeuticamente efetiva", como usado nesse documento, refere-se ao nível ou à quantidade de agente de GD necessária para tratar uma condição do segmento posterior, ou reduzir ou prevenir a lesão ou o dano ocular sem causar efeitos colaterais negativos ou adversos significativos para o segmento anterior do olho.

20 Veículos da Formulação

Independentemente do modo de administração ou da forma do agente terapêutico (por exemplo, em solução, suspensão, como um agente tópico, injetável ou implantável), as composições terapêuticas contendo GD da presente invenção serão administradas em um componente de veículo farmacêuticamente aceitável. O agente, ou agentes, terapêutico pode também ser combinado com um componente de veículo farmacêuticamente aceitável na fabricação de uma composição. Em outras palavras, uma composição, como descrita nesse documento, pode compreender um componente terapêutico e uma quantidade efetiva de um componente de veículo farmacêuticamente aceitável. Em pelo menos uma modalidade, o componente de veículo é de base aquosa. Por exemplo, a composição pode compreender a água.

Em certas modalidades, o agente terapêutico contendo GD é administrado em um componente de veículo, e pode também incluir uma quantidade efetiva de pelo menos um de um componente indutor de viscosidade, um componente de suspensão novamente, um componente de conservante, um componente de tonicidade e um componente de tampão. Em algumas modalidades, as composições descritas nesse documento não incluem nenhum componente de conservante adicionado. Em outras modalidades, uma composição pode opcionalmente incluir um componente de conservante adicionado. Ademais, a composição não pode ser incluída com nenhum componente de suspensão novamente.

As formulações para a administração tópica ou intra-ocular dos agentes terapêuticos contendo GD (incluindo, sem limitação, os implantes ou as partículas contendo tais agentes) preferivelmente incluirão uma quantidade grande de água líquida. Tais composições são preferivelmente formuladas em uma forma estéril, por exemplo, antes de serem usadas no olho. O componente de tampão acima mencionado, se presente nas formulações intra-oculares, está presente em uma quantidade efetiva para controlar o pH da composição. As formulações podem conter, além, ou em vez, do componente de tampão, pelo menos um componente de tonicidade em uma quantidade efetiva para controlar a tonicidade ou a osmolalidade das composições. De fato, o mesmo componente pode servir tanto como um componente de tampão quanto um componente de tonicidade. Mais preferivelmente, as presentes composições incluem tanto um componente de tampão quanto um componente de tonicidade.

O componente de tampão e/ou o componente de tonicidade, se quaisquer dos dois estiverem presentes, podem ser escolhidos a partir daqueles que são convencionais e bastante conhecidos na técnica oftálmica. Os exemplos de tais componentes de tampão incluem, porém não estão limitados aos, tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato, tampões de borato e similares e suas misturas. Os tampões de fosfato são particularmente úteis. Os componentes de tonicidade úteis incluem, porém não estão limitados aos, sais, particularmente o cloreto de sódio, o cloreto de

potássio, qualquer outro componente de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado e suas misturas. Os componentes de tonicidade não-iônicos podem compreender os polióis derivados de açúcares, tais como o xilitol, o sorbitol, o manitol, o glicerol e similares.

5 A quantidade de componente de tampão empregada preferivelmente é suficiente para manter o pH da composição em uma faixa de cerca de 6 a cerca de 8, mais preferivelmente cerca de 7 a cerca de 7,5. A quantidade de componente de tonicidade empregada preferivelmente é suficiente para proporcionar uma osmolalidade para as presentes composições em
10 uma faixa de cerca de 200 a cerca de 400, mais preferivelmente cerca de 250 a cerca de 350, mOsmol/kg, respectivamente. De modo vantajoso, as presentes composições são substancialmente isotônicas.

 As composições da, ou usadas na, presente invenção podem incluir um ou mais outros componentes em quantidades efetivas para proporcionar uma ou mais propriedades e/ou benefícios úteis para as presentes
15 composições. Por exemplo, embora as presentes composições possam estar substancialmente isentas de componentes de conservantes adicionados, em outras modalidades, as presentes composições incluem quantidades efetivas de componentes de conservantes, preferivelmente tais componentes
20 que sejam mais compatíveis com, ou propícios para, o tecido no segmento posterior do olho no qual a composição é colocada do que o álcool benzílico. Os exemplos de tais componentes de conservantes incluem, sem limitação, os conservantes de amônio quaternário, tais como o cloreto de benzalcônio ("BAC" ou "BAK") e o polioxâmero; os conservantes de biguanida, tais como a polioximetileno biguanida (PHMB); as metil e etil parabenos;
25 a hexetidina; os componentes de clorito, tais como o dióxido de cloro estabilizado, os cloritos de metais e similares; outros conservantes oftalmicamente aceitáveis e similares e as suas misturas. A concentração do componente de conservante, se algum, nas presentes composições é uma concentração efetiva para conservar a composição, e (dependendo da natureza
30 do conservante particular usado) é freqüente e geralmente usada em uma faixa de cerca de 0,00001% a cerca de 0,05% (p/v) ou cerca de 0,1% (p/v)

da composição.

A distribuição intravítrea dos agentes terapêuticos pode ser obtida por injeção de uma composição contendo líquido no vítreo, ou por colocação dos sistemas de distribuição de fármacos poliméricos, tais como os implantes e as micropartículas, tais como as microesferas, no vítreo. Os exemplos de implantes biocompatíveis para a colocação no olho foram descritos em diversas patentes, tais como as Patentes U.S. 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; e 6.699.493.

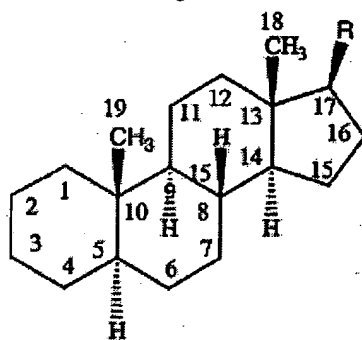
A outra rota de administração dos agentes terapêuticos contendo GD da presente invenção ao interior do olho pode incluir a distribuição periocular dos fármacos para um paciente. A penetração dos fármacos diretamente no segmento posterior do olho é limitada pelas barreiras hematorretinianas. A barreira hematorretiniana é anatomicamente separada em barreiras sanguíneas internas e externas. O movimento dos solutos ou fármacos nas estruturas oculares internas a partir do espaço periocular é limitado pelo epitélio pigmentado retinal (RPE), a barreira hematorretiniana externa. As células dessa estrutura são unidas por junções intercelulares "zonulae occludentes". O RPE é uma barreira de transporte de íons impermeável que limita o transporte para celular de solutos através do RPE. A permeabilidade da maioria dos compostos através das barreiras hematorretinianas é muito baixa. Os compostos lipofílicos, entretanto, tais como o cloranfenicol e a benzilpenicilina, podem penetrar na barreira hematorretiniana, atingindo concentrações apreciáveis no humor vítreo após a administração sistêmica. A lipofilia do composto correlaciona-se com a sua taxa de penetração e é consistente com a difusão celular passiva. A barreira hematorretiniana, entretanto, é impermeável aos compostos polares ou carregados na ausência de um mecanismo de transporte.

Estrutura dos GDs Ilustrativos

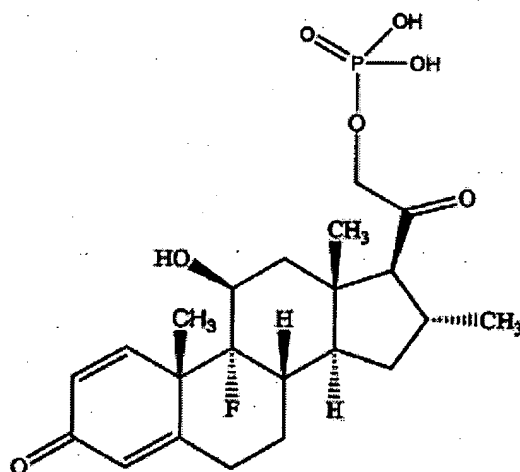
Os GDs da presente invenção são compostos que 1) se ligam seletivamente ao, e ativam o, receptor de glicocorticóide (glicocorticóides), 2) têm uma solubilidade aquosa menor do que aquela da triancinolona acetoni-

da (21 µg/ml) e/ou uma lipofilicidade (log P) maior do que aquela da triancinolona acetona (2,53). O log P é o coeficiente de lipofilicidade, onde P é o coeficiente de separação de octanol/água.

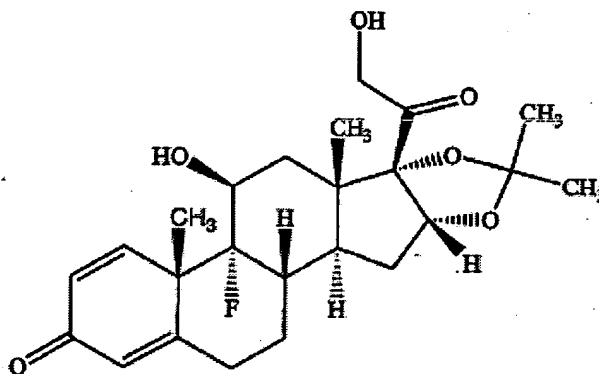
De acordo com o presente pedido de patente, a estrutura de a-
5 nel de esteróide básica é como se segue



Por exemplo, o sal de fosfato do glicocorticóide dexametossonea tem a seguinte estrutura:



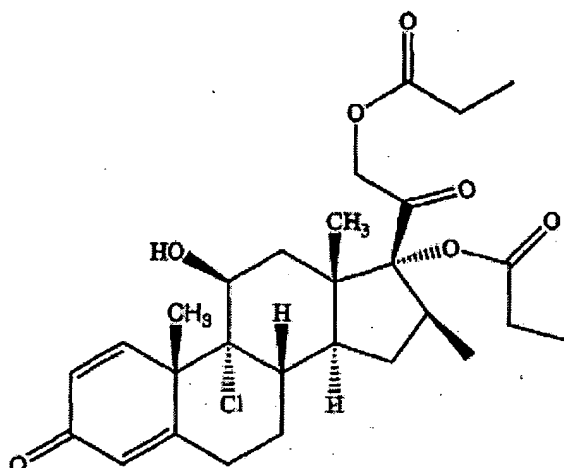
Similarmente, o glicocorticóide triancinolona acetona tem a estrutura:



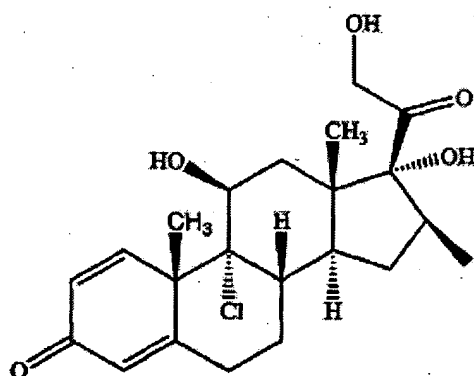
ções e nos métodos da presente invenção também se ligam seletivamente ao, e ativam o, receptor de glicocorticóide, têm uma solubilidade menor do que aquela da triancinolona acetona (21 µg/ml) e/ou uma lipofilicidade (log P) maior do que aquela da triancinolona acetona (2,53).

5 Em uma modalidade útil, os GDs da presente invenção compreendem um grupo acila ligado, via uma ligação de éster, a um glicocorticóide na posição C₁₇ e/ou na posição C₂₁ (se esse átomo de carbono estiver presente). De preferência, o éster é uma ligação de monoéster. Entretanto, em uma outra modalidade, o éster é uma ligação de diéster. Os grupos acila
10 úteis incluem, sem limitação, os grupos acetila, butirila, valerila, propionila, ou furoila. Os grupos potencialmente úteis adicionais incluiriam o grupo benzoila e/ou outros grupos acila cíclicos ou aromáticos, substituídos ou não substituídos. Idealmente, o(s) grupo(s) acila deve(m) ter alta hidrofobicidade; desse modo, os grupos alquila ou acila aromáticos são particularmente pre-
15 feridos no presente pedido, embora aqueles contendo substituintes polares sejam menos preferidos, e, em algumas modalidades da invenção, estejam ausentes. Em certas das modalidades da presente invenção, o grupo acila está ligado ao esteróide por um éster de tiol.

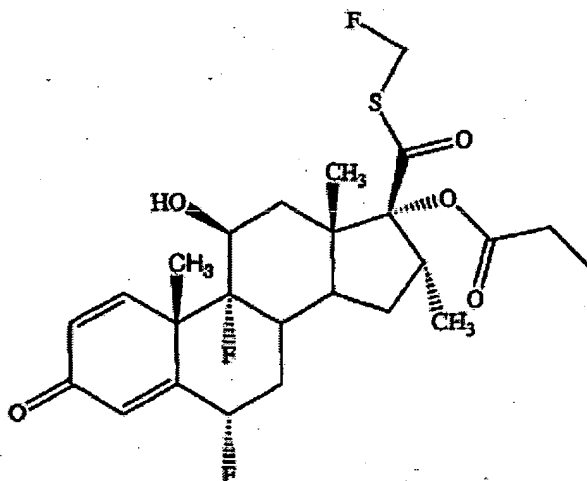
 Certos glicocorticóides substituídos com éster de acila em C₁₇
20 e/ou C₂₁ são usados para o tratamento de condições inflamatórias e outras condições por rotas que incluem, sem limitação, tais como a administração à pele tópica ou sistêmica. Por exemplo, o dipropionato de beclometasona é usado no tratamento de asma brônquial e para contrair os pólipos nasais. Ela é formulada em uma forma de pó, e é administrada por inalação. Ela tem
25 a seguinte estrutura:



Embora o dipropionato de beclometasona seja algumas vezes chamado simplesmente "beclometasona", esse é um uso incorreto da nomenclatura química. A beclometasona não substituída tem a seguinte estrutura:



- 5 Um outro composto compreende o propionato de fluticasona, tendo a seguinte estrutura:



Em relação a um glicocorticóide de "origem" não tendo substituições hidrofóbicas (por exemplo, um composto idêntico não tendo as substituições indicadas de um grupo hidrofóbico (preferivelmente o éster de acila) nas posições C₁₇ e/ou C₂₁), a adição de tais substituições de acordo com a presente invenção tende a resultar em uma solubilidade diminuída em meio aquoso e coeficiente de lipofilicidade (log P, onde P é o coeficiente de separação de octanol/água) aumentado, e tornar lenta a taxa de dissolução do composto da fase de cristal para a solubilizada. Esses atributos físicoquímicos reduzem experimentalmente a quantidade de composto que migra do segmento posterior para o segmento anterior, desse modo resultando em efeitos colaterais relacionados ao segmento anterior reduzidos. Ao mesmo tempo, esses compostos são mais capazes de migrarem para os tecidos do segmento posterior, tal como a retina, o RPE, etc., desse modo seletivamente sendo direcionados para tal tecido. Quando os GDs forem administrados ao vítreo na forma cristalina ou particulada, os GDs possuem uma duração prolongada de ação com distribuição intravítrea comparada ao glicocorticóide de origem.

Uma lista não exclusiva de GDs atualmente preferidos inclui, sem limitação, o 17-acetato de dexametasona, o 17, 21-acetato de dexametasona, o 21-acetato de dexametasona, o 17-butirato de clobetasona, o 17, 21-dipropionato de beclometasona, o 17-propionato de fluticasona, o 17-propionato de clobetasol, o 17, 21-dipropionato de betametasona, o 17,21-dipropionato de alclometasona, o 17,21-dipropionato de dexametasona, o 17-propionato de dexametasona, o 17-propionato de halobetasol, e o 17-valerato de betametasona. O uso desses compostos para o tratamento de condições do segmento posterior do olho, particularmente por administração ocular, tal como a administração ocular intravítrea, subconjuntival, subescleral ou tópica, conferirá um aperfeiçoamento terapêutico significativo, comparado às terapias existentes, no tratamento de doenças do olho posterior, tais com aquelas listadas acima, que incluem, sem limitação, a ARMD seca e úmida, o edema macular diabético, a retinopatia diabética proliferativa, a uveíte, e os tumores oculares.

Se desejado, agentes de tamponamento podem ser proporcionados em uma quantidade efetiva para controlar o pH da composição. Os agentes de tonicidade podem ser proporcionados em uma quantidade efetiva para controlar a tonicidade ou a osmolalidade das composições. Certas das presentes composições incluem tanto um componente de tampão quanto um componente de tonicidade, o qual pode incluir um ou mais álcoois de açúcar, tais como o manitol, ou sais, tais como o cloreto de sódio, conforme discutido nesse documento. O componente de tampão e o componente de tonicidade podem ser escolhidos a partir daqueles que são convencionais e bastante conhecidos na técnica oftálmica. Os exemplos de tais componentes de tampão incluem, porém não estão limitados aos, tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato, tampões de borato e similares e suas misturas. Os tampões de fosfato são particularmente úteis. Os componentes de tonicidade úteis incluem, porém não estão limitados aos, sais, particularmente o cloreto de sódio, o cloreto de potássio, qualquer outro componente de tonicidade oftalmicamente aceitável, adequado, e as suas misturas.

A quantidade de componente de tampão empregada preferivelmente é suficiente para manter o pH da composição em uma faixa de cerca de 6 a cerca de 8, mais preferivelmente cerca de 7 a cerca de 7,5. A quantidade de componente de tonicidade empregada preferivelmente é suficiente para proporcionar uma osmolalidade para as presentes composições em uma faixa de cerca de 200 a cerca de 400, mais preferivelmente cerca de 250 a cerca de 350, mOsmol/kg, respectivamente. De modo vantajoso, as presentes composições são substancialmente isotônicas.

Os agentes conservantes que podem ser usados nos presentes materiais incluem o álcool benzílico, o cloreto de benzalcônio, os metil e etil parabenos, a hexetidina, os componentes de clorito, tais como o dióxido de cloro estabilizado, os cloritos de metais e similares, outros conservantes oftalmicamente aceitáveis e similares e as suas misturas. A concentração do componente de conservante, se algum, nas presentes composições é uma concentração efetiva para conservar a composição, e está freqüentemente em uma faixa de cerca de 0,00001% a cerca de 0,05% ou cerca de 0,1%

(p/v) da composição.

As presentes composições podem ser produzidas usando práticas convencionais, rotineiramente conhecidas pelas pessoas versadas na técnica. Por exemplo, um componente terapêutico contendo GD pode ser combinado com um veículo líquido. A composição pode ser esterilizada. Em 5 certas modalidades, tais como as modalidades sem conservantes, as composições podem ser esterilizadas e acondicionadas em quantidades de doses únicas. As composições podem ser pré-acondicionadas em dosadores intra-oculares, os quais podem ser descartados após uma única administração 10 da dose de unidade das composições.

As presentes composições podem ser preparadas usando técnicas adequadas de combinação/processamento, por exemplo, uma ou mais técnicas convencionais de combinação. O processamento de preparação deve ser escolhido para proporcionar as presentes composições nas formas 15 que são úteis para a colocação ou a injeção intravítrea ou periocular nos olhos de seres humanos ou animais. Em uma modalidade útil, uma dispersão de componente terapêutico concentrado é feita por combinação do componente terapêutico contendo GD com a água, e os excipientes (diferentes do componente indutor de viscosidade) a serem incluídos na composição final. 20 Os ingredientes são misturados para dispersar o componente terapêutico e então sofrem esterilização em autoclave. O componente indutor de viscosidade pode ser adquirido estéril ou esterilizado por processamento convencional, por exemplo, através de filtração de uma solução diluída, seguida por liofilização para produzir um pó estéril. O componente indutor de viscosidade, estéril, é combinado com a água para preparar um concentrado aquoso. 25 A dispersão de componente terapêutico concentrado é misturada e adicionada como uma pasta fluida ao concentrado de componente indutor de viscosidade. A água é adicionada em uma quantidade suficiente (q.s.) para proporcionar a composição desejada e a composição é misturada até ficar 30 homogênea.

Em uma modalidade, uma suspensão viscosa, estéril, adequada para administração, é feita usando um GD. Um processo para produzir tal

composição pode compreender a combinação em massa da suspensão estéril e o enchimento asséptico.

As outras modalidades dos presentes materiais estão na forma de um sistema de distribuição de fármaco polimérico, que é capaz de proporcionar a distribuição do fármaco continuada, por períodos prolongados de tempo, após uma única administração. Por exemplo, os presentes sistemas de distribuição de fármacos podem liberar o GD por pelo menos cerca de 1 mês, ou cerca de 3 meses, ou cerca de 6 meses, ou cerca de 1 ano, ou cerca de 5 anos ou mais. Assim, tais modalidades dos presentes materiais podem compreender um componente polimérico associado com o componente terapêutico na forma de um sistema de distribuição de fármaco polimérico, adequado para a administração a um paciente por pelo menos uma de administração intravítrea e administração periocular.

O sistema de distribuição de fármaco polimérico pode estar na forma de implantes poliméricos biodegradáveis, implantes poliméricos não biodegradáveis, micropartículas poliméricas biodegradáveis, e suas combinações. Os implantes podem estar na forma de bastões, discos, folhas, filamentos, esferas, e similares. As partículas são geralmente menores do que os implantes descritos nesse documento, e podem variar no formato. Por exemplo, certas modalidades da presente invenção utilizam partículas substancialmente esféricas. Essas partículas podem ser entendidas serem microesferas. Outras modalidades podem utilizar partículas configuradas aleatoriamente, tais como as partículas que têm uma ou mais superfícies planas ou planares. O sistema de distribuição de fármaco pode compreender um grupo de tais partículas com uma distribuição de tamanho predeterminada. Por exemplo, uma porção principal do grupo pode compreender partículas tendo uma medida de diâmetro desejada.

Conforme discutido nesse documento, o componente polimérico dos presentes sistemas de distribuição de fármacos pode compreender um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em polímeros biodegradáveis, polímeros não-biodegradáveis, copolímeros biodegradáveis, copolímeros não biodegradáveis, e suas combinações. Em certas modalidades, o

componente polimérico compreende um polímero de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA). Em outras modalidades, o componente polimérico compreende um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em poli-ácido láctio (PLA), poli-ácido glicólico (PGA), poli-lactídeo-co-glicolídeo (PLGA), poliésteres, poli (orto éster), poli(fosfazina), poli (éster de fosfato), polycaprolactonas, gelatina, colágeno, seus derivados, e suas combinações. O componente polimérico pode ser associado com o componente terapêutico para formar um implante selecionado a partir do grupo que consiste em implantes sólidos, implantes semi-sólidos, e implantes viscoelásticos.

10 O GD pode estar em uma forma de particulado ou pó e ser capturado por uma matriz de polímero biodegradável. Normalmente, as partículas de GD em implantes intra-oculares terão um tamanho médio efetivo medindo menos do que cerca de 3000 nanômetros. Entretanto, em outras modalidades, as partículas podem ter um tamanho máximo médio maior do que
15 cerca de 3000 nanômetros. Em certos implantes, as partículas podem ter um tamanho de partícula médio efetivo aproximadamente uma ordem de magnitude menor do que 3000 nanômetros. Por exemplo, as partículas podem ter um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 500 nanômetros. Nos implantes adicionais, as partículas podem ter um tamanho de
20 partícula médio efetivo de menos do que cerca de 400 nanômetros, e nas modalidades ainda adicionais, um tamanho menor do que cerca de 200 nanômetros. Ademais, quando tais partículas forem combinadas com um componente polimérico, as partículas intra-oculares poliméricas resultantes podem ser usadas para proporcionar um efeito terapêutico desejado.

25 Se formulado como parte de um implante ou outro sistema de distribuição de fármaco, o GD dos presentes sistemas é preferivelmente de cerca de 1% a 90% em peso do sistema de distribuição de fármaco. Mais preferivelmente, o GD é de cerca de 20% a cerca de 80% em peso do sistema. Em uma modalidade preferida, o GD compreende cerca de 40% em
30 peso do sistema (por exemplo, 30%-50%). Em uma outra modalidade, o GD compreende cerca de 60% em peso do sistema.

Os materiais ou as composições poliméricas adequadas, para

uso nos sistemas de distribuição de fármacos, incluem aqueles materiais que são compatíveis, ou seja, biocompatíveis, com o olho, de modo a não causar nenhuma interferência substancial com o funcionamento ou a fisiologia do olho. Tais materiais preferivelmente incluem os polímeros que são
5 pelo menos parcialmente, e mais preferivelmente, substancial e completamente biodegradáveis ou capazes de biodesgaste.

Além do precedente, os exemplos de materiais poliméricos úteis incluem, sem limitação, tais materiais derivados de, e/ou que incluem, ésteres orgânicos e éteres orgânicos, os quais, quando degradados, resultam
10 em produtos de degradação fisiologicamente aceitáveis, incluindo os monômeros. Também, os materiais poliméricos derivados de, e/ou que incluem, anidridos, amidas, ortoésteres e similares, sozinhos ou em combinação com outros monômeros, podem também encontrar uso. Os materiais poliméricos podem ser polímeros de adição ou condensação, vantajosamente polímeros
15 de condensação. Os materiais poliméricos podem ser reticulados ou não reticulados, por exemplo, não mais do que ligeiramente reticulados, tal como menos do que cerca de 5%, ou menos do que cerca de 1% do material polimérico que está sendo reticulado. Em geral, além de carbono e hidrogênio, os polímeros incluirão pelo menos um de oxigênio e nitrogênio, vantajosa-
20 mente oxigênio. O oxigênio pode estar presente como óxi, por exemplo, hidróxi ou éter, carbonila, por exemplo, não oxo-carbonila, tal como éster de ácido carboxílico, e similar. O nitrogênio pode estar presente como amida, ciano e amina. Os polímeros apresentados em Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delividey, Em: CRC Critical Reviews in Therapeutic
25 Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, págs. 39-90, que descreve a encapsulação para a distribuição de fármaco controlada, podem encontrar uso nos presentes sistemas de distribuição de fármacos.

Os polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, ou homopolímeros ou copolímeros, e os polissacarídeos são de interesse adicional.
30 Os poliésteres de interesse incluem os polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racêmico, ácido glicólico, policaprolactona, e suas combinações. Geralmente, por emprego do L-lactato ou do D-lactato, obtém-se

um polímero ou material polimérico que se desgasta lentamente, ao passo que o desgaste é substancialmente aumentado com o racemato de lactato.

Entre os polissacarídeos úteis estão, sem limitação, o alginato de cálcio, e as celulosas funcionalizadas, particularmente os ésteres de carboximetilcelulose caracterizados por serem insolúveis em água, um peso molecular de cerca de 5 kDa a 500 kD, por exemplo.

Os outros polímeros de interesse incluem, sem limitação, os poliésteres, os poliéteres e as suas combinações, os quais são biocompatíveis e podem ser biodegradáveis e/ou capazes de biodesgaste.

Algumas características preferidas dos polímeros ou dos materiais poliméricos, para uso nos presentes sistemas, podem incluir a biocompatibilidade, a compatibilidade com o componente terapêutico, a facilidade de uso do polímero na preparação dos sistemas de distribuição de fármacos da presente invenção, uma meia-vida no meio fisiológico de pelo menos cerca de 6 horas, preferivelmente maior do que cerca de um dia, não aumentando significativamente a viscosidade do vítreo, e a insolubilidade em água.

Os materiais poliméricos biodegradáveis que são incluídos para formar a matriz estão desejavelmente sujeitos à instabilidade enzimática ou hidrolítica. Os polímeros solúveis em água podem ser reticulados com reticulações instáveis hidrolíticas ou biodegradáveis, para proporcionar polímeros insolúveis em água úteis. O grau de estabilidade pode ser amplamente variado, dependendo da escolha do monômero, quer seja empregado um homopolímero, quer seja um copolímero, empregando misturas de polímeros, e se o polímero inclui grupos ácido terminais.

O peso molecular médio relativo da composição polimérica empregada nos presentes sistemas também é importante para controlar a biodegradação do polímero e, portanto, o perfil de liberação prolongado dos sistemas de distribuição de fármacos. Diferentes pesos moleculares de composições poliméricas iguais ou diferentes podem ser incluídos nos sistemas, para modular o perfil de liberação. Em certos sistemas, o peso molecular médio relativo do polímero variará de cerca de 9 a cerca de 64 kD, normalmente de cerca de 10 a cerca de 54 kD, e mais usualmente de cerca

de 12 a cerca de 45 kD.

Em alguns sistemas de distribuição de fármacos, usam-se copolímeros de ácido glicólico e ácido láctico, onde a taxa de biodegradação é controlada pela razão de ácido glicólico para ácido láctico. O copolímero mais rapidamente degradado tem quantidades aproximadamente iguais de ácido glicólico e ácido láctico. Os homopolímeros, ou os copolímeros tendo razões diferentemente de igual, são mais resistentes à degradação. A razão de ácido glicólico para ácido láctico também afetará a fragilidade do sistema, onde um sistema ou implante mais flexível for desejável para geometrias maiores. A % de poli(ácido láctico) no copolímero de poli(ácido láctico) poli(ácido glicólico) (PLGA) pode ser 0-100%, preferivelmente cerca de 15-85%, mais preferivelmente cerca de 35-65%. Em alguns sistemas, usa-se um copolímero de PLGA a 50/50.

A matriz de polímero biodegradável dos presentes sistemas pode compreender uma mistura de dois ou mais polímeros biodegradáveis. Por exemplo, o sistema pode compreender uma mistura de um primeiro polímero biodegradável e um segundo polímero biodegradável diferente. Um ou mais dos polímeros biodegradáveis podem ter grupos ácido terminais.

A liberação de um fármaco a partir de um polímero capaz de desgaste é a consequência de diversos mecanismos ou combinações de mecanismos. Alguns desses mecanismos incluem a dessorção da superfície dos implantes, a dissolução, a difusão através de canais porosos do polímero hidratado e o desgaste. O desgaste pode ser da maior parte ou da superfície ou uma combinação de ambos. Pode ser entendido que o componente polimérico dos presentes sistemas está associado com o componente terapêutico, de modo que a liberação do componente terapêutico para o olho seja por um ou mais de difusão, desgaste, dissolução, e osmose. Conforme discutido nesse documento, a matriz de um sistema de distribuição de fármaco intra-ocular pode liberar o fármaco em uma taxa efetiva para a liberação continuada de uma quantidade do GD por mais do que uma semana após a implantação em um olho. Em certos sistemas, as quantidades terapêuticas do GD são liberadas por mais do que cerca de um mês, e mesmo

por cerca de doze meses ou mais. Por exemplo, o componente terapêutico pode ser liberado no olho por um período de tempo de cerca de noventa dias a cerca de um ano após o sistema ser colocado no interior de um olho.

A liberação do GD a partir dos sistemas de liberação de fármacos compreendendo uma matriz de polímero biodegradável pode incluir um
5 repente inicial de liberação, seguido por um aumento gradual na quantidade do GD liberado, ou a liberação pode incluir um retardo inicial na liberação do GD, seguido por um aumento na liberação. Quando o sistema estiver substancial e completamente degradado, a porcentagem do GD que tenha sido
10 liberado é aproximadamente cem.

Pode ser desejável proporcionar uma taxa relativamente constante de liberação do agente terapêutico a partir do sistema de distribuição de fármaco, durante a vida do sistema. Por exemplo, pode ser desejável para o GD ser liberado em quantidades de cerca de 0,01 μg a cerca de 2 μg
15 por dia pela vida do sistema. Entretanto, a taxa de liberação pode alterar para aumentar ou diminuir, dependendo da formulação da matriz de polímero biodegradável. Além disso, o perfil de liberação do GD pode incluir uma ou mais porções lineares e/ou uma ou mais porções não lineares. De preferência a taxa de liberação é maior do que zero, assim que o sistema tiver
20 começado a degradar ou desgastar.

Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser monolíticos, tais como os implantes intra-oculares, isto é, tendo o agente ou os agentes ativos homogeneamente distribuídos através da matriz polimérica, ou encapsulados, onde um reservatório do agente ativo é encapsulado pela matriz
25 polimérica. Devido à facilidade de fabricação, os implantes monolíticos são normalmente preferidos sobre as formas encapsuladas. Entretanto, o maior controle proporcionado pelo implante do tipo reservatório, encapsulado, pode ser de benefício em algumas circunstâncias, onde o nível terapêutico do GD incidir em uma janela estreita. Além disso, o componente terapêutico,
30 incluindo o(s) agente(s) terapêutico(s) descrito(s) nesse documento, pode ser distribuído em um padrão não homogêneo na matriz. Por exemplo, o sistema de distribuição de fármaco pode incluir uma porção que tenha uma

concentração maior do GD em relação a uma segunda porção do sistema.

Os implantes poliméricos descritos aqui podem ter um tamanho de entre cerca de 5 μm e cerca de 2 mm, ou entre cerca de 10 μm e cerca de 1 mm para a administração com uma agulha, maior do que 1 mm, ou maior do que 2 mm, tal como 3 mm ou até 10 mm, para a administração por implante cirúrgico. A câmara vítrea em seres humanos é capaz de acomodar implantes relativamente grandes de geometrias variadas, tendo comprimentos de, por exemplo, 1 a 10 mm. O implante pode ser um precipitado cilíndrico (por exemplo, um bastão) com dimensões de cerca de 2 mm x 0,75 mm de diâmetro. Ou o implante pode ser um precipitado cilíndrico com um comprimento de cerca de 7 mm a cerca de 10 mm, e um diâmetro de cerca de 0,75 mm a cerca de 1,5 mm.

Os implantes podem também ser pelo menos algo flexíveis, de modo a facilitar tanto a inserção do implante no olho, tal como no vítreo, quanto a acomodação do implante. O peso total do implante é normalmente cerca de 250-5000 μg , mais preferivelmente cerca de 500-1000 μg . Por exemplo, um implante pode ser cerca de 500 μg , ou cerca de 1000 μg . Entretanto, implantes maiores podem também ser formados e adicionalmente processados antes da administração a um olho. Além disso, implantes maiores podem ser desejáveis onde quantidades relativamente maiores do GD forem proporcionadas no implante. Para os indivíduos não humanos, as dimensões e o peso total do(s) implante(s) podem ser maiores ou menores, dependendo do tipo de indivíduo. Por exemplo, os seres humanos têm um volume vítreo de aproximadamente 3,8 ml, comparado com aproximadamente 30 ml para os cavalos, e aproximadamente 60-100 ml para os elefantes. Um implante dimensionado para uso em um ser humano pode ser aumentado ou reduzido adequadamente para os outros animais, por exemplo, cerca de 8 vezes maior para um implante para um cavalo, ou cerca de, por exemplo, 26 vezes maior para um implante para um elefante.

Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser preparados onde o centro puder ser de um material e a superfície puder ter uma ou mais camadas de uma composição igual ou uma diferente, onde as camadas

possam ser reticuladas, ou de um peso molecular diferente, densidade ou porosidade diferente, ou similar. Por exemplo, onde for desejável liberar rapidamente um bolo inicial de GD, o centro pode ser um polilactato revestido com um copolímero de polilactato-poliglicolato, de modo a aumentar a taxa de degradação inicial. Alternativamente, o centro pode ser o poli(álcool vinílico) revestido com polilactato, de modo que, com a degradação do exterior de polilactato, o centro dissolvide-se e seria rapidamente depurado do olho.

Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser de qualquer geometria, incluindo as fibras, as folhas, os filmes, as microesferas, as esferas, os discos circulares, as placas e similares. O limite superior para o tamanho do sistema será determinado por fatores tais como a tolerância pelo sistema, as limitações de tamanho na inserção, a facilidade de manuseio, etc. Onde forem empregadas folhas ou filmes, as folhas ou os filmes estarão na faixa de pelo menos cerca de 0,5 mm x 0,5 mm, normalmente cerca de 3-10 mm x 5-10 mm, com uma espessura de cerca de 0,1-1,0 mm para a facilidade de manuseio. Onde forem empregadas fibras, o diâmetro da fibra geralmente estará na faixa de cerca de 0,05 a 3 mm e o comprimento da fibra geralmente estará na faixa de cerca de 0,5-10 mm. As esferas podem estar na faixa de cerca de 0,5 μ m a 4 mm de diâmetro, com volumes comparáveis para as outras partículas moldadas.

O tamanho e a forma do sistema podem também ser usados para controlar a taxa de liberação, o período de tratamento, e a concentração de fármaco no local de implantação. Por exemplo, os implantes maiores distribuirão uma dose proporcionalmente maior, porém, dependendo da razão de superfície para massa, podem ter uma taxa de liberação mais lenta. O tamanho e a geometria particulares do sistema são escolhidos para adequarem-se ao local de implantação.

As proporções de agente terapêutico contendo GD, polímero, e quaisquer outros modificadores podem ser determinadas empiricamente por formulação de diversos implantes, por exemplo, com proporções variadas de tais ingredientes. Um método aprovado pela USP para o teste de dissolução

ou liberação pode ser usado para medir a taxa de liberação (USP 23; NF 18 (1995) págs. 1790-1798). Por exemplo, usando o método de penetração infinita, uma amostra pesada do implante é adicionada a um volume medido de uma solução contendo 0,9% de NaCl em água, onde o volume de solução
5 será tal que a concentração de fármaco seja, após liberação, menor do que 5% de saturação. A mistura é mantida a 37°C e agitada lentamente para manter os implantes em suspensão. O aspecto do fármaco dissolvido como uma função do tempo pode ser seguido por diversos métodos conhecidos na técnica, tais como por espectrofotometria, HPLC, espectroscopia de massa,
10 etc., até a absorvância tornar-se constante ou até mais do que 90% do fármaco tiver sido liberado.

Além do componente terapêutico contendo GD, e similar às composições descritas nesse documento, os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos descritos aqui podem incluir um componente de exci-
15 piente. O componente de excipiente pode ser entendido incluir agentes solubilizantes, agentes indutores de viscosidade, agentes de tampão, agentes de tonicidade, agentes conservantes, e similares.

Adicionalmente, os moduladores de liberação, tais como aqueles descritos na Patente U. S. Nº 5.869.079, podem ser incluídos nos sistemas
20 de distribuição de fármacos. A quantidade de modulador de liberação empregado será dependente do perfil de liberação desejado, da atividade do modulador, e do perfil de liberação do agente terapêutico na ausência de modulador. Os eletrólitos, tais como o cloreto de sódio e o cloreto de potássio, podem também ser incluídos nos sistemas. Onde o agente ou o intensi-
25 ficador de tamponamento for hidrofílico, ele pode também atuar como um acelerador de liberação. Os aditivos hidrofílicos atuam para aumentar as taxas de liberação através de dissolução mais rápida do material que circunda as partículas de fármaco, o que aumenta a área de superfície do fármaco exposto, desse modo aumentando a taxa de biodesgaste do fármaco. Simi-
30 larmente, um agente ou intensificador de tamponamento hidrofóbico dissolve-se mais lentamente, tornando lenta a exposição de partículas de fármacos, e desse modo tornando lenta a taxa de biodesgaste do fármaco.

Divide as técnicas podem ser empregadas para produzir tais sistemas de distribuição de fármacos. As técnicas úteis incluem, porém não estão necessariamente limitadas aos, métodos de evaporação de solvente, métodos de separação de fases, métodos interfaciais, métodos de moldagem, métodos de moldagem por injeção, métodos de extrusão, métodos de co-extrusão, método de prensagem de carver, métodos de corte de matriz, compressão a quente, suas combinações e similares.

Os métodos específicos são discutidos na Patente U.S. Nº 4.997.652. Os métodos de extrusão podem ser usados para evitar a necessidade por solventes na fabricação. Quando utilizando os métodos de extrusão, o polímero e o fármaco são escolhidos de modo a serem estáveis nas temperaturas requeridas para a fabricação, normalmente pelo menos cerca de 85 graus Celsius. Os métodos de extrusão utilizam temperaturas de cerca de 25 graus C a cerca de 150 graus C, mais preferivelmente cerca de 65 graus C a cerca de 130 graus C. Um implante pode ser produzido levando a temperatura para cerca de 60 graus C a cerca de 150 graus C para a mistura de fármaco/polímero, tal como cerca de 130 graus C, por um período de tempo de cerca de 0 a 1 hora, 0 a 30 minutos, ou 5-15 minutos. Por exemplo, um período de tempo pode ser cerca de 10 minutos, preferivelmente cerca de 0 a 5 min. Os implantes são então extrudados em uma temperatura de cerca de 60 graus C a cerca de 130 graus C, tal como cerca de 75 graus C.

Além disso, o implante pode ser co-extrudado de modo que um revestimento seja formado sobre uma região de núcleo durante a fabricação do implante.

Os métodos de compressão podem ser usados para preparar os sistemas de distribuição de fármacos, e tipicamente produzem elementos com taxas mais rápidas de liberação do que os métodos de extrusão. Os métodos de compressão podem usar pressões de cerca de 344,74-1.034,21 kPa (50-150 psi), mais preferivelmente cerca de 482,63-551,58 kPa (70-80 psi), ainda mais preferivelmente cerca de 524,00 kPa (76 psi), e usar temperaturas de cerca de 0 graus C a cerca de 115 graus C, mais preferivelmente cerca de 25 graus C.

Em certas modalidades da presente invenção, um método de produzir um sistema de distribuição de fármaco intra-ocular, de liberação continuada, compreende combinar um GD e um material polimérico para formar um sistema de distribuição de fármaco, adequado para a colocação em um olho de um indivíduo. O sistema de distribuição de fármaco resultante é efetivo na liberação do GD no olho por períodos prolongados de tempo. O método pode compreender uma etapa de extrudar uma mistura particulada do GD e do material polimérico, para formar uma composição extrudada; tal como um filamento, folha, e similar.

Quando forem desejadas partículas poliméricas, o método pode compreender moldar a composição extrudada em um grupo de partículas poliméricas ou um grupo de implantes, conforme descrito nesse documento. Tais métodos podem incluir uma ou mais etapas de cortar a composição extrudada, moer a composição extrudada, e similar.

Conforme discutido nesse documento, o material polimérico pode compreender um polímero biodegradável, um polímero não biodegradável, ou uma combinação desses. Os exemplos de polímeros incluem cada um e todos os polímeros e agentes identificados acima.

As modalidades da presente invenção também se referem às composições que compreendem os presentes sistemas de distribuição de fármacos. Por exemplo, e em uma modalidade, uma composição pode compreender o presente sistema de distribuição de fármaco e um componente de veículo oftalmicamente aceitável. Tal componente de veículo pode ser uma composição aquosa, por exemplo, solução salina ou um líquido tamponado com fosfato.

Uma outra modalidade refere-se a um método de produzir um material oftalmicamente terapêutico, o qual compreende um GD. Em um aspecto amplo, o método compreende as etapas de selecionar um GD e combinar o GD selecionado com um componente de veículo líquido ou um componente polimérico, para formar um material adequado para a administração a um olho. Ou estabelecido de modo diferente, um método de produzir os presentes materiais pode compreender uma etapa de selecionar os GDs

tendo uma baixa razão de concentração de humor aquoso/humor vítreo e longa meia-vida intravítrea.

O método pode adicionalmente compreender uma ou mais das seguintes etapas, as quais tipicamente serão usadas para selecionar o GD:

- 5 administrar um GD a um olho de um paciente e determinar a concentração do GD em pelo menos um do humor vítreo e humor aquoso como uma função do tempo; e administrar um GD a um olho de um paciente e determinar pelo menos uma da meia-vida vítrea e depuração do GD da câmara posterior do olho.

- 10 O material formado no método pode ser uma composição contendo líquido, um implante polimérico biodegradável, um implante polimérico não biodegradável, micropartículas poliméricas, ou suas combinações. Conforme discutido nesse documento, o material pode estar na forma de implantes sólidos, implantes semi-sólidos, e implantes viscoelásticos. Em certas
- 15 modalidades, o GD é combinado com um componente polimérico para formar uma mistura, e o método adicionalmente compreende extrudar a mistura.

- As modalidades adicionais da presente invenção relacionam-se aos métodos de aperfeiçoar ou manter a visão de um olho de um paciente. Em geral, os métodos compreendem uma etapa de administrar o presente
- 20 material oftalmicamente terapêutico a um olho de um indivíduo necessitado disso. A administração, tal como a administração intravítrea ou periocular (ou menos preferivelmente, tópica), dos presentes materiais pode ser efetiva no tratamento de condições oculares posteriores, sem afetar significativamente a câmara anterior. Os presentes materiais podem ser particularmente úteis
- 25 no tratamento de inflamação e edema da retina. A administração dos presentes materiais é efetiva na distribuição do GD para uma ou mais estruturas posteriores do olho, incluindo o trato uveal, o vítreo, a retina, a coróide, o epitélio pigmentado retinal.

- Quando um aparelho de seringa for usado para administrar os
- 30 presentes materiais, o dispositivo pode incluir uma agulha apropriadamente dimensionada, por exemplo, uma agulha de escala 27 ou uma agulha de escala 30. Tal dispositivo pode ser efetivamente usado para injetar os mate-

riais no segmento posterior ou em uma região periocular de um olho de um ser humano ou animal. As agulhas podem ser suficientemente pequenas para proporcionar uma abertura que se autovede após a remoção da agulha.

Os presentes métodos podem compreender uma única injeção
5 no segmento posterior de um olho ou podem envolver injeções repetidas, por exemplo, durante períodos de tempo variando de cerca de uma semana ou cerca de 1 mês ou cerca de 3 meses a cerca de 6 meses ou cerca de 1 ano ou mais.

Os presentes materiais são preferivelmente administrados aos
10 pacientes em uma forma estéril. Por exemplo, os presentes materiais podem estar estéreis quando armazenados. Qualquer método adequado rotineiro de esterilização pode ser empregado para esterilizar os materiais. Por exemplo, os presentes materiais podem ser esterilizados usando radiação. De preferência, o método de esterilização não reduz a atividade ou a atividade bioló-
15 gica ou terapêutica dos agentes terapêuticos dos presentes sistemas.

Os materiais podem ser esterilizados por irradiação gama. Como um exemplo, os sistemas de distribuição de fármacos podem ser esterilizados por 2,5 a 4,0 mrad de irradiação gama. Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser esterilizados no fim, em seu sistema de acondiciona-
20 mento primário final, que inclui um dispositivo de administração, por exemplo, o aplicador de seringa. Alternativamente, os sistemas de distribuição de fármacos podem ser esterilizados sozinhos e então acondicionados assepticamente em um sistema de aplicador. Nesse caso, o sistema de aplicador pode ser esterilizado por irradiação gama, óxido de etileno (ETO), calor ou outros meios. Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser esterilizados
25 por irradiação gama em baixas temperaturas, para melhorar a estabilidade, ou cobertos com argônio, nitrogênio ou outro meio para remover o oxigênio. A irradiação beta ou o feixe de elétrons pode também ser usado para esterilizar os implantes, assim como a irradiação UV. A dose de irradiação a partir
30 de qualquer fonte pode ser diminuída, dependendo da biocarga dos sistemas de distribuição de fármacos, de modo tal que ela possa ser muito menor do que 2,5 a 4,0 mrad. Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser

manufaturados sob condições assépticas a partir de componentes de partida estéreis. Os componentes de partida podem ser esterilizados por calor, irradiação (gama, beta, UV), ETO ou filtração estéril. Os polímeros semi-sólidos ou as soluções de polímeros podem ser esterilizadas antes da fabricação do sistema de distribuição de fármaco e da incorporação do GD por filtração estéril de calor. Os polímeros esterilizados podem então ser usados para produzir assepticamente os sistemas de distribuição de fármacos estéreis.

Em um outro aspecto da invenção, proporcionam-se kits para tratar uma condição ocular do olho, compreendendo: a) um recipiente, tal como uma seringa ou outro aplicador, compreendendo um GD como descrito nesse documento; e b) instruções para uso. As instruções podem incluir as etapas de como manusear o material, como inserir o material em uma região ocular, e o que se esperar da utilização do material. O recipiente pode conter uma única dose do GD.

15 EXEMPLOS

Exemplo 1:

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) recombinante foi obtido de um fornecedor (R&D Systems). As coelhas Dutch Belt foram anestesiadas com inalação de isoflurano e cloridrato de proparacaína a 0,5% tópico, e a injeção intravítrea de um olho com 500 ng de VEGF em solução salina tamponada com fosfato (PBS) estéril, contendo 0,1% de soro albumina bovino, foi efetuada usando uma agulha de escala 28 de 1,27 cm (1/2 polegada). O outro olho recebeu o mesmo volume do veículo, sem o VEGF.

O grau de ruptura de BRB e BAB induzida por VEGF da barreira hematorretiniana e da barreira hematoaquosa foi medido por fluorofotometria ocular de varredura (Fluorotron Master, Ocumetrics Inc.); em diversos tempos após a injeção intravítrea. Nesse modelo, uma marca fluorescente é administrada intravenosamente, seguindo por determinação da quantidade de fluoresceína nos segmentos anterior e posterior e uma indicação de dispersão iridial e retinal, respectivamente.

Sob condições normais, a barreira hematorretiniana e hematoaquosa impede que os solutos no sangue se infiltrem no vítreo (e, até uma

proporção algo menor, porém muito significativa, no aquoso). Em contraste, na presença de doença retinal, tal como a degeneração macular, a retinopatia, o edema macular, a neovascularização retinal etc., há uma dispersão do sangue para o tecido retinal, e o traçador fluorescente estará visível no vítreo e no aquoso do olho. A injeção de VEGF copia essa condição patológica.

A figura 2 mostra traços representativos da dispersão de fluoresceína (unidades arbitrárias de fluorescência) a partir da retina e da íris da coelha, de um único olho, dois dias (48 horas) após a injeção intravítrea de VEGF. A fluoresceína sódica em 1 ml de solução salina foi injetada via a veia marginal da orelha, em uma concentração de 50 mg/kg, e os níveis oculares de fluoresceína na câmara vitreorretiniana e na câmara anterior foram determinados 50 minutos posteriormente.

Comparado aos olhos normais não tratados das coelhas, o VEGF causou um aumento de aproximadamente 18 vezes na fluoresceína contida no vítreo, e um aumento de aproximadamente 6 vezes na fluoresceína contida no aquoso, o que reflete a ruptura na barreira hematorretiniana (BRB) que causa a dispersão retinal, e na barreira hematoaquosa (BAB) com dispersão da íris, respectivamente.

Ambas essas respostas foram completamente bloqueadas pelos corticosteróides dexametasona, triancinolona e beclometasona, quando esses corticosteróides foram administrados de modo sistêmico ou intravítreo. Vide *infra* e Edelman e outros, EXP. EYE RES. 80:249-258 (2005), incorporado por referência nesse documento. Assim, quando, após tratamento com o esteróide, ambas as câmaras anterior e posterior estiverem sem a dispersão de fluoresceína após a provocação com VEGF, isso indica que o esteróide é capaz de infiltrar-se em ambas as câmaras efetivamente.

Cinco corticosteróides (dexametasona, triancinolona, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona e beclometasona) foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co. e avaliados nesse sistema de modelo. Em combinação, esses compostos definem uma faixa de solubilidades de quase três unidades log (1000 vezes) a partir do mais solúvel em água até o menos solúvel em água, e uma faixa de coeficientes de lipofilicidade, log P, de 1,95

a 4,4.

Dez miligramas de cada composto são adicionados a 1 ml de solução salina tamponada com fosfato estéril (PBS; pH 7,4). No dia 0, 100 µl de uma suspensão a 10 mg/ml de cada esteróide são injetados no vítreo do olho de uma coelha. O veículo de PBS é injetado no outro olho. O VEGF é então injetado em um tempo predeterminado (um mês) após isso, e a ruptura de BRB e BAB foi medida por fluorofotometria ocular de varredura, 48 h mais tarde, como descrito em Edelman e outros, EXP. EYE RES. 80:249-258 (2005), pelo presente incorporado por referência nesse documento em sua totalidade.

Composto	Solubilidade em Água	Lipofilicidade (log P)
Dexametasona (Sigma, cat. nº D1756)	100 mg/ml	1,95
Triancinolona acetonida (Sigma, cat. nº T6501)	21,0 mg/ml	2,53
Propionato de fluticasona (Sigma, cat. nº F9428)	0,14 mg/ml	4,20
Dipropionato de beclometasona (Sigma, cat. nº B3022)	0,13 mg/ml	4,40

Conforme pode ser visto, dos compostos testados, a dexametasona (DEX) teve a mais alta solubilidade em água (100 mg/ml) e a menor lipofilicidade (log P = 1,95) dos cinco compostos testados. Após injeção intravítrea de 1 mg de dexametasona cristalina suspensa em 100 µL de PBS, a dexametasona inibiu completamente a dispersão induzida pelo VEGF da fluoresceína intravenosa tanto no segmento posterior quanto no segmento anterior, indicando que a dexametasona administrada de modo intravítreo está presente em ambos os segmentos posterior e anterior para inibir a ruptura de BRB e BAB, respectivamente (figura 3). Visto que a BAB é, normalmente, relativamente permeável comparada à BRB (vide a Fig. 1), há alguma fluorescência residual observada na câmara anterior dos olhos das coelhas tratados com dexametasona.

Esse resultado indicou que a dexametasona administrada de forma intravítrea prontamente difunde-se a partir do depósito de cristal, den-

tro do vítreo, em ambas as direções: na direção posterior para a vasculatura retinal e na direção anterior para a íris. Essas características resultam em níveis farmacologicamente ativos dentro de ambos os tecidos.

5 Similar ao resultado com a dexametasona, 1 mg de triancinolona acetona contido em 100 μ L de uma suspensão aquosa e injetado no vítreo também inibiu completamente a ruptura de BRB e BAB estimulada pelo VEGF (figura 4).

10 Como um exemplo final do efeito dos glicocorticóides não substituídos, 100 μ L de uma suspensão a 10 mg/ml de beclometasona aquosa foram injetados no vítreo do olho de uma coelha, seguidos por VEGF, conforme descrito acima. Como com a dexametasona e a triancinolona, a beclometasona inibiu a ruptura induzida por VEGF da BRB e da BAB (figura 5).

15 Em contraste, a injeção intravítrea do olho da coelha com 100 μ L de uma suspensão a 10 mg/ml de propionato de fluticasona (solubilidade em água de 0,14 mg/ml; log P = 4,2), seguida por administração intravítrea de VEGF, completamente bloqueou a ruptura da BRB, porém não teve nenhum efeito sobre a ruptura da BAB (figura 6). Esse resultado indica que o fármaco colocado de modo intravítreo é capaz de difundir-se em concentrações terapêuticamente efetivas a partir do vítreo posteriormente até a retina, porém é incapaz de difundir-se da câmara posterior até a câmara anterior em tal concentração.

20 Similarmente, um outro composto moderadamente solúvel em água, o 17,21-dipropionato de beclometasona (0,13 mg/ml; log P = 4,4), parece bloquear completamente a ruptura da BRB induzida por VEGF, porém não tem nenhum efeito sobre a ruptura da BAB (figura 7). Além disso, 100 μ L de 17,21-dipropionato de beclometasona intravítrea, a 10 mg/ml, inibiram completamente as respostas mediadas pelo VEGF por mais do que 3 meses.

30 Esses resultados indicam que os GDs que possuem uma ou mais substituições hidrofóbicas em C₁₇ e/ou C₂₁ (nesse caso, um grupo funcional de monoéster de acila, tal como o propionato) têm solubilidade em água reduzida, lipofilicidade aumentada, e são farmacóforos superiores para a distribuição intravítrea para tratar doenças oculares que envolvam ampla-

mente ou somente o segmento posterior ou tenham pouco ou nenhum componente da câmara anterior. A administração intravítrea desses compostos, portanto, mostra pouco, reduzido, ou nenhum efeito colateral do segmento anterior, tal como cataratas, alta IOP, e glaucoma induzido por esteróide. Os

5 exemplos específicos desses compostos incluem o 17-acetato de dexametasona, o 17, 21-acetato de dexametasona, o 21-acetato de dexametasona, o 17-butirato de clobetasona, o 17, 21-dipropionato de beclometasona, o 17-propionato de fluticasona, o 17-propionato de clobetasol, o 17, 21-dipropionato de betametasona, o 17,21-dipropionato de alclometasona, o

10 17,21-dipropionato de dexametasona, o 17-propionato de dexametasona, o 17-propionato de halobetasol, o 17-valerato de betametasona. Esses compostos serão um aperfeiçoamento significativo, comparados às terapias existentes, no tratamento de doenças do olho posterior, incluindo, sem limitação, a ARMD seca e úmida, o edema macular diabético, a retinopatia diabética

15 proliferativa, a uveíte, e os tumores oculares.

Exemplo 2: Implante do GD

Os sistemas de distribuição de fármacos biodegradáveis podem ser preparados por combinação de um GD com uma composição de polímero biodegradável, em um gral de aço inoxidável. A combinação é misturada

20 via um agitador Turbula, ajustado a 96 RPM, por 15 minutos. A combinação de pós é raspada da parede do gral e então misturada novamente por uns 15 minutos adicionais. A combinação de pós misturada é aquecida até um estado semifundido, na temperatura especificada, por um total de 30 minutos, formando uma fusão de polímero/fármaco.

25 Os bastões são formados por peletização do polímero/fármaco fundido usando uma tubulação de politetrafluoretileno (PTFE) de escala 9, carregando o precipitado para o barril e extrudando o material, na temperatura de extrusão de núcleo especificada, em filamentos. Os filamentos são então cortados em implantes ou sistemas de distribuição de fármacos com ta-

30 manhos de aproximadamente 1 mg. Os bastões têm dimensões de cerca de 2 mm de comprimento x 0,72 mm de diâmetro. Os implantes de bastões pesam entre cerca de 900 µg e 1100 µg.

As discos são formadas por achatamento da fusão de polímero com uma prensa Carver, em uma temperatura especificada, e corte do material achatado em discos, cada uma pesando cerca de 1 mg. As discos têm um diâmetro de cerca de 2,5 mm e uma espessura de cerca de 0,13 mm. Os
5 implantes de discos pesam entre cerca de 900 µg e 1100 µg.

O teste da liberação in vitro pode ser efetuado sobre cada lote de implante (bastão ou disco). Cada implante pode ser colocado em um frasco pequeno com tampa de rosca de 24 mL, com 10 mL de solução Salina Tamponada com Fosfato, a 37°C, e as alíquotas de 1 mL são removidas
10 e substituídas por um volume igual de meio novo nos dias 1, 4, 7, 14, 28, e de duas em duas semanas após isso.

Os ensaios com os fármacos podem ser efetuados por HPLC, que consiste em um Módulo de Separação 2690 (ou 2696) da Waters, e um Detector de Arranjo de Fotodiodos 2996 da Waters. Uma coluna Ultrasphere,
15 C-18 (2), 5 µm, 4,6 x 150 mm, aquecida a 30°C, pode ser usada para a separação e o detector pode ser ajustado a 264 nm. A fase móvel pode ser uma fase móvel tamponada com MeOH (10:9), com uma vazão de 1 mL/min e um tempo de corrida total de 12 min por amostra. A fase móvel tamponada pode compreender sal sódico de Ácido 1-Heptano Sulfônico a 13 mM - ácido
20 acético glacial - trietilamina - Metanol (68:0,75:0,25:31). As taxas de liberação podem ser determinadas calculando a quantidade de fármaco que está sendo liberado em um dado volume de meio com o tempo, em µg/dia.

Os polímeros escolhidos para os implantes podem ser obtidos da Boehringer Ingelheim ou Purac America, por exemplo. Os exemplos de
25 polímeros incluem: RG502, RG752, R202H, R203 e R206, e Purac PDLG (50/50). O RG502 é o poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) (50:50), o RG752 é o poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) (75:25), o R202H é o poli(D, L-lactídeo) a 100% com grupo de extremidade ácido ou grupos ácidos terminais, o R203 e o R206 são ambos poli(D, L-lactídeo) a 100%. O Purac PDLG (50/50) é o
30 poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) (50:50). As viscosidades inerentes de RG502, RG752, R202H, R203, R206, e Purac PDLG são 0,2, 0,2, 0,2, 0,3, 1,0, e 0,2 dL/g, respectivamente. Os pesos moleculares medidos de RG502, RG752,

R202H, R203, R206, e Purac PDLG são 11700, 11200, 6500, 14000, 63300, e 9700 dáltons, respectivamente.

Exemplo 3: Fabricação do implante de GD por Extrusão Dupla

Os métodos de extrusão dupla podem também ser usados para a fabricação dos implantes de GD. Tais implantes podem ser feitos como a seguir, e como descrito no Pedido de patente U.S. número de série 10/918597, pelo presente incorporado por referência nesse documento.

Trinta gramas de RG502 foram moídos usando o Moinho a Jato (um alimentador vibratório) em pressões de moagem de 413,69 kPa (60 psi), 551,58 kPa (80 psi) e 551,58 kPa (80 psi) para o bocal impulsor, o bocal de moagem, e o bocal de moagem, respectivamente. A seguir, 60 gramas de RG502H foram moídos usando o Moinho a Jato em uma pressão de moagem de 137,90 kPa (20 psi), 275,79 kPa (40 psi) e 275,79 kPa (40 psi) para o bocal impulsor, o bocal de moagem, e o bocal de moagem, respectivamente. O tamanho médio da partícula tanto de RG502 quanto de RG502H é medido usando um Analisador de Tamanho de Partícula TSI 3225 Aerosizer DSP. Ambos os polímeros moídos têm um tamanho médio de partícula de não mais do que 20 μ m.

(b) Combinação de GD e PLGA

48 gramas de dipropionato de beclametasona ("DP"), 24 gramas de RG502H moído e 8 gramas de RG502 moído são combinados usando o Agitador Turbula ajustado a 96 RPM, por 60 minutos. Para a primeira extrusão, todos os 80 gramas da mistura combinada de DP/RG502H/RG502 são adicionados ao depósito alimentador de uma Extrusora de Parafuso Duplo Haake. A extrusora Haake é então ativada e os seguintes parâmetros são ajustados:

Temperatura do Barril: 105 graus C.

Temperatura do Bocal: 102 graus C.

Velocidade do Parafuso: 120 RPM

Ajuste da Taxa de Alimentação: 250

Temperatura da Placa-Guia: 50 - 55 graus C.

Banho de água circulante: 10 graus C.

O filamento extrudado é coletado. O primeiro filamento começa a extrudar aproximadamente 15-25 minutos após a adição da combinação de pós. Os filamentos extrudados nos primeiros cinco minutos, nestes ajustes, são descartados. Os filamentos restantes são coletados até o esgotamento dos extrudados; isso normalmente leva de 3 a 5 horas.

Os filamentos resultantes são peletizados usando o Agitador Turbula e uma bola de aço inoxidável de 19 mm, ajustados a 96 RPM, por 5 minutos.

Na segunda extrusão, todos os precipitados da última etapa são adicionados ao mesmo depósito alimentador e a extrusora Haake ativada.

A extrusora é ajustada como a seguir:

Temperatura do Barril: 107°C.

Temperatura do Bocal: 90°C.

Velocidade do Parafuso: 100 RPM

Temperatura da Placa-Guia: 60-65°C.

Banho de água de circulação: 10°C.

Todos os filamentos extrudados são coletados até o esgotamento dos extrudados. Isso normalmente leva cerca de 3 horas. Os filamentos em massa são cortados até um comprimento apropriado para dar as concentrações de dosagens desejadas, por exemplo, 350 µg e 700 µg. Os implantes uma única vez e duplamente extrudados têm as características mostradas pelas Tabelas 1 e 2 a seguir, respectivamente.

Tabela 1: Controles No Processo para a Primeira Extrusão

Número da Batelada		03J001	03H004	03M001
Tamanho da batelada		80 g	80 g	80 g
Parâmetro	Especificações			
Densidade do filamento	0,85 a 1,14 g/cm ³	1,03	1,01	1,04
Uniformidade	85,0 a 115,0% ⁽¹⁾	99,3	100,5	98,7
Potência	97,0 a 103,0% da energia da marca	100,1	100,0	99,8

Número da Batelada		03J001	03H004	03M001
Tamanho da batelada		80 g	80 g	80 g
Parâmetro	Especificações			
Produtos da degradação	$\leq 1,5\%$ do total	0,2	0,2	0,2
	$\leq 0,75\%$ de ácido	ND	ND	ND
	$\leq 0,75\%$ de cetona	$\leq 0,08$	$\leq 0,10$	$\leq 0,13$
	$\leq 0,75\%$ de aldeído	$\leq 0,15$	$\leq 0,10$	$\leq 0,12$

(1) Porcentagem de peso-alvo

Tabela 2: Controles No Processo para a segunda extrusão

Número da Batelada		03J001	03H004	03M001
Tamanho da batelada		80 g	80 g	80 g
Parâmetro	Especificações			
Aspecto	Branco a não totalmente branco	passar	passar	passar
Densidade do Filamento	1,10 a 1,30 g/cm ³	1,18	1,13	1,19
Diâmetro	$\geq 80\%$ dentro de 0,04445 a 0,04699 cm (0,0175 a 0,0185 pol.)	100	100	100
Força de fratura Energia de fratura	≥ 2 g $\geq 0,9$ μ J	9,88 5,88	9,39 4,54	9,52 4,64
Umidade	$\leq 1,0\%$	0,4	0,4	0,4
Particulado estranho	Nenhum material estranho visível	Passar	Passar	Passar
Mater insolúvel (para informação somente)	Contagem de partícula Diâmetro ≤ 10 μ m Diâmetro ≤ 25 μ m	17 0,5	26 1	2,6 0
Identidade do GD	Positivo para GD	positivo	positivo	positivo
Potência	95,0 a 105,0% da energia da marca	98,5	101,2	99,9
Produtos da degradação	$\leq 2\%$ do total	1,1	0,6	1,0
	$\leq 0,5\%$ de ácido	ND	ND	ND
	$\leq 1,0\%$ de cetona	0,4	0,2	0,4
	$\leq 1,0\%$ de aldeído	0,7	0,4	0,5

Número da Batelada		03J001	03H004	03M001
Tamanho da batelada		80 g	80 g	80 g
Parâmetro	Especificações			
Aspecto	Branco a não totalmente branco	passar	passar	passar
Liberação do GD		Passar	Passar	Passar
Uniformidade	85,0 - 115,0% da Energia da marca (LS) Estágio 1 (n = 10): Se uma unidade estiver fora da faixa e entre 75% e 125% da LS ou o RSD $\geq 6,0\%$, testar 20 unidades mais. Estágio 2 (n = 20): passar se não mais do que 1 unidade estiver fora da faixa, e for entre 75% e 125% da LS, e o RSD $\leq 7,8\%$.	97,0% de todos os valores dentro da faixa	97,1% de todos os valores dentro da faixa	98,0% de todos os valores dentro da faixa

Exemplo 4: Tratamento do edema macular com um implante de GD

Um homem de 58 anos de idade, diagnosticado com edema macular cístico, foi tratado por administração de um sistema de distribuição de fármaco biodegradável administrado a cada olho do paciente. Um implante intravítreo de 2 mg contendo cerca de 1000 μg de PLGA e cerca de 1000 μg de dipropionato de beclometasona é colocado em seu olho esquerdo, em uma posição que não interfere com a visão do homem. Um implante similar é administrado de modo subconjuntival ao olho direito do paciente. Uma redução mais rápida na espessura retinal no olho direito parece ser devida à posição do implante e à atividade do esteróide. Após cerca de 3 meses da cirurgia, a retina do homem parece normal, e a degeneração do nervo óptico parece estar reduzida. Nenhum aumento na pressão intra-ocular é visto uma semana após a administração.

Exemplo 5: Tratamento de ARMD com uma composição de GD

Uma mulher de 62 anos de idade, com degeneração macular relacionada à idade, úmida, é tratado com uma injeção intravítrea de 100 μl

de uma solução de ácido hialurônico contendo cerca de 1000 µg de cristais de propionato de fluticasona em suspensão. Dentro de um mês após a administração, o paciente exibe uma redução aceitável na taxa de neovascularização e inflamação relacionada. O paciente relata uma melhora global na

5 qualidade de vida.

Todas as referências, artigos, publicações e patentes e pedidos de patentes citados nesse documento são incorporados por referência em suas totalidades.

Embora essa invenção tenha sido descrita com relação a diversos exemplos e modalidades específicas, é para ser entendido que a invenção não está limitada aos mesmos e que ela pode ser praticada de modo variado dentro do escopo das reivindicações que se seguem.

10

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oftálmica compreendendo:
uma quantidade terapeuticamente de um Derivado de Glicocorticoide (GD) tendo uma estrutura efetiva para impedir a difusão de uma quantidade biologicamente significativa do GD para a câmara anterior, quando o GD for administrado à câmara posterior do olho.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma lipofilicidade maior do que 2,53.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma lipofilicidade maior do que cerca de 3,5.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma lipofilicidade maior do que cerca de 4,0.
5. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma lipofilicidade maior do que cerca de 4,2.
6. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma solubilidade aquosa menor do que 10 mg/ml.
7. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma solubilidade aquosa menor do que cerca de 5 mg/ml.
8. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma solubilidade aquosa menor do que cerca de 2 mg/ml.
9. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma solubilidade aquosa menor do que cerca de 1 mg/ml.
10. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma solubilidade aquosa menor do que cerca de 0,5 mg/ml.
11. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma solubilidade aquosa menor do que cerca de 0,2 mg/ml.
12. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD tem uma solubilidade aquosa menor do que cerca de 0,14 mg/ml.
13. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD compreende um grupo acila ligado ao C₁₇ via uma ligação de éster.
14. Composição de acordo com a reivindicação 13 onde o dito grupo acila é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo acetila,

butirila, valerila, propionila, furoíla, e benzoíla.

15. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD compreende um grupo acila ligado ao C₂₁ via uma ligação de éster.

5 16. Composição de acordo com a reivindicação 15 onde o dito grupo acila é selecionado a partir do grupo que consiste em um grupo acetila, butirila, valerila, propionila, furoíla, e benzoíla.

17. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito GD compreende um grupo acila ligado tanto ao C₁₇ quanto ao C₂₁ via uma ligação de éster.

10 18. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde a dita composição é adequada para a administração a um paciente por pelo menos uma de administração intravítrea e administração periocular.

15 19. Composição de acordo com a reivindicação 18, adicionalmente compreendendo um componente polimérico, a dita composição estando em uma forma adequada para a administração a um paciente por pelo menos uma de administração intravítrea e administração periocular.

20. Composição de acordo com a reivindicação 19 onde o dito componente polimérico compreende um componente indutor de viscosidade.

20 21. Composição de acordo com a reivindicação 20 onde o dito componente polimérico compreende o ácido hialurônico.

22. Composição de acordo com a reivindicação 1 onde o dito componente terapêutico contém partículas compreendendo um GD na forma sólida.

25 23. Composição de acordo com a reivindicação 20 onde o dito componente terapêutico contém partículas compreendendo um GD na forma sólida.

24. Composição de acordo com a reivindicação 19 onde o dito componente polimérico está compreendido em um implante contendo o componente terapêutico.

30 25. Composição de acordo com a reivindicação 24 onde o dito componente polimérico compreende um polímero biodegradável.

26. Composição de acordo com a reivindicação 25 onde o dito

componente polimérico é selecionado a partir do grupo que consiste em polímero de poli(lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli-ácido láctico (PLA), poli-ácido glicólico (PGA), poliésteres, poli (orto éster), poli(fosfazina), poli (éster de fosfato), policaprolactonas, gelatina, e colágeno, e seus derivados e combinações.

27. Método de tratar uma condição do segmento posterior do olho de um mamífero selecionada a partir do grupo que consiste em edema macular, degeneração macular seca e úmida, neovascularização coróide, retinopatia diabética, neurorretinopatia macular aguda, coriorretinopatia serosa central, edema macular cistóide, e edema macular diabético, uveíte, retinite, coroidite, epiteliopatia pigmentar placóide multifocal aguda, doença de Behcet, retinocoroidopatia do chumbo de caça, sífilis, lyme, tuberculose, toxoplasmose, uveíte intermediária (pars planitis), coroidite multifocal, síndrome do ponto branco passageiro múltiplo (mewds), sarcoidose ocular, esclerite posterior, coroidite serpiginosa, síndrome da fibrose e uveíte sub-retinal, síndrome de Vogt-Koyanagi e Harada; doença oclusiva arterial retinal, uveíte anterior, oclusão da veia retinal, oclusão da veia retinal central, coagulopatia intravascular disseminada, oclusão do ramo da veia retinal, alterações hipertensivas do fundo, síndrome isquêmica ocular, microaneurismas arteriais da retina, doença de Coat, telangiectasia parafóvea, oclusão da veia hemirretinal, papiloflebite, oclusão da artéria retinal central, oclusão do ramo da artéria retinal, doença da artéria carótida (CAD), angiíte do ramo gelado, retinopatia falciforme, estrias angiíodes, vitreorretinopatia exsudativa familiar, e doença de Eales; condições traumáticas/cirúrgicas, tais como oftalmia simpática, doença retinal uveítica, descolamento retinal, trauma, fotocoagulação, hipoperfusão durante a cirurgia, retinopatia por radiação, e retinopatia por transplante de medula óssea; retinopatia vítrea proliferativa e membranas epirretinianas, e retinopatia diabética proliferativa; distúrbios infecciosos, tais como histoplasmose ocular, toxocaríase ocular, síndrome da histoplasmose ocular presumida (POHS); endoftalmite, toxoplasmose, doenças da retina associadas com infecção por HIV, doença coróide associada com infecção por HIV, doença uveítica associada com infecção por HIV, retinite

viral, necrose retinal aguda, necrose retinal externa progressiva, doenças retiniais fúngicas, sífilis ocular, tuberculose ocular, neurorretinite subaguda unilateral difusa, e miíase; distúrbios genéticos, tais como retinite pigmentosa, distúrbios sistêmicos com distrofias retiniais associadas, cegueira noturna

5 estacionária congênita, distrofias dos cones, doença de Stargardt e fundus flavimaculatus, doença de Best, distrofia de padrão do epitélio pigmentado retinal, retinosquise ligada ao X, distrofia do fundo de Sorsby, maculopatia concêntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, e pseudoxantoma elástico; lacerações/buracos da retina, tais como descolamento da retina, buraco ma-

10 cular, e laceração retinal gigante; tumores, tais como doença retinal associada com os tumores, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retinal, melanoma uveal posterior, hemangioma coróide, osteoma coróide, metástase coróide, hamartoma combinada da retina e do epitélio pigmentado retinal, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos do fundo ocular, astrocitoma reti-

15 nal, e tumores linfóides intra-oculares; coroidopatia interna puntiforme, epiteliopatia pigmentar placóide multifocal posterior aguda, degeneração retinal miópica, epiteliite pigmentar retinal aguda, retinite pigmentosa, retinopatia vítrea proliferativa (PVR), degeneração macular relacionada à idade (ARMD), retinopatia diabética, edema macular diabético, descolamento da retina, la-

20 ceração retinal, uveíte, retinite por citomegalovírus e glaucoma, compreendendo administrar ao segmento posterior do dito olho uma composição compreendendo um GD em um veículo oftalmicamente efetivo.

28. Método de acordo com a reivindicação 27 onde a dita composição é administrada de modo intravítreo.

25 29. Método de acordo com a reivindicação 28 onde a dita composição compreende uma suspensão de partículas de GD.

30. Método de acordo com a reivindicação 29 onde a dita composição compreende um componente polimérico.

30 31. Método de acordo com a reivindicação 30 onde o dito componente polimérico compreende o ácido hialurônico.

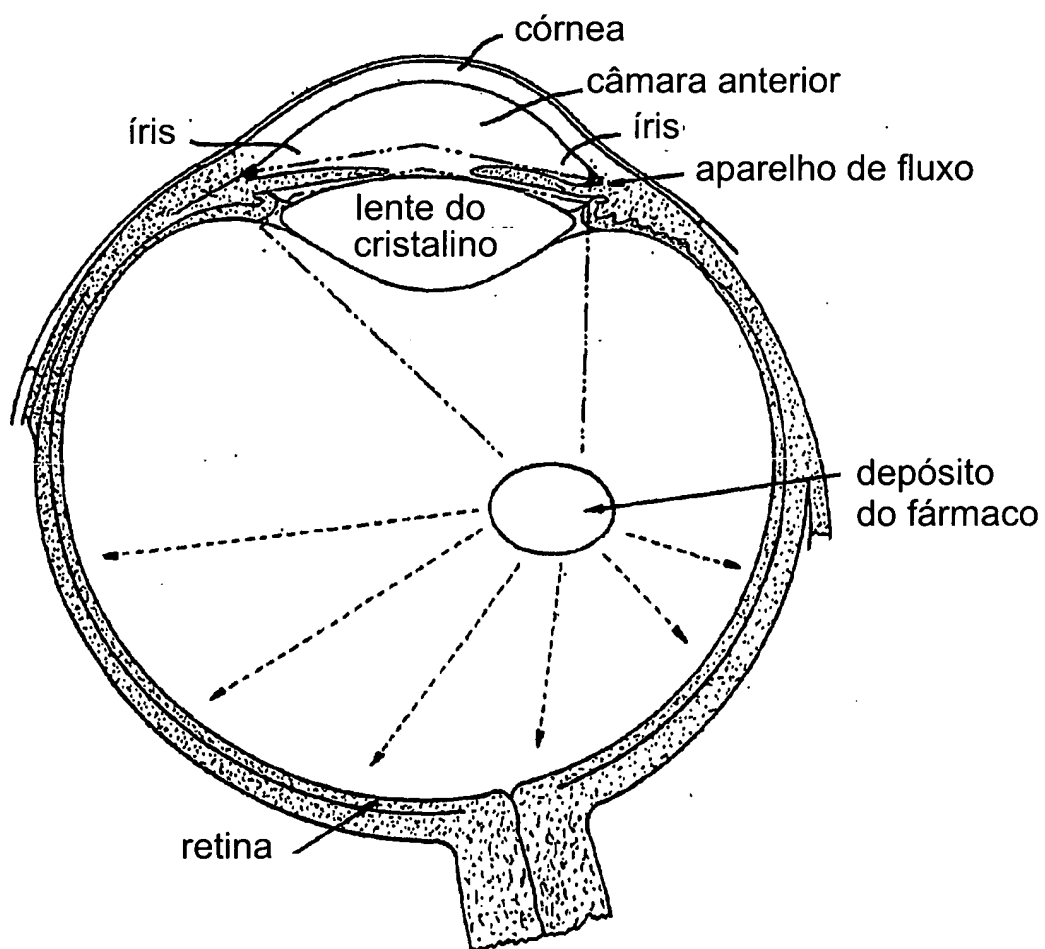
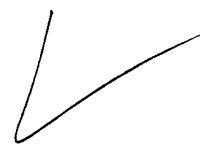
32. Método de acordo com a reivindicação 31 onde a dita condição patológica compreende o edema macular.

33. Método de acordo com a reivindicação 32 onde a dita condição patológica compreende a degeneração macular.

34. Método de acordo com a reivindicação 28 onde a dita composição compreende um implante intravítreo compreendendo um GD e um
5 polímero biocompatível.

35. Método de acordo com a reivindicação 32 onde o dito polímero é um polímero biodegradável.

36. Método de acordo com a reivindicação 35 onde o dito polímero biodegradável é selecionado a partir do grupo que consiste em polímero de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli-ácido láctico (PLA), poli-ácido glicólico (PGA), poliésteres, poli (orto éster), poli(fosfazina), poli (éster de fosfato), policaprolactonas, gelatina, e colágeno, e seus derivados e combinações.
10



----- difusão para a retina
----- difusão para o aparelho de fluxo aquoso

FIG 1

o VEGF165 intravítreo aumenta a dispersão da fluoresceína da retina e da íris medida por fluorofotometria

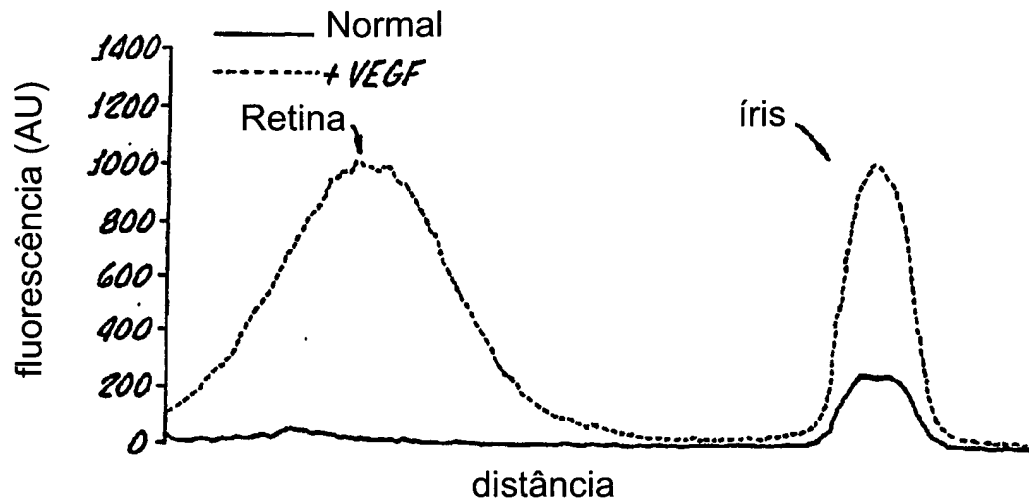


FIG 2

coelha 4479
dia 6

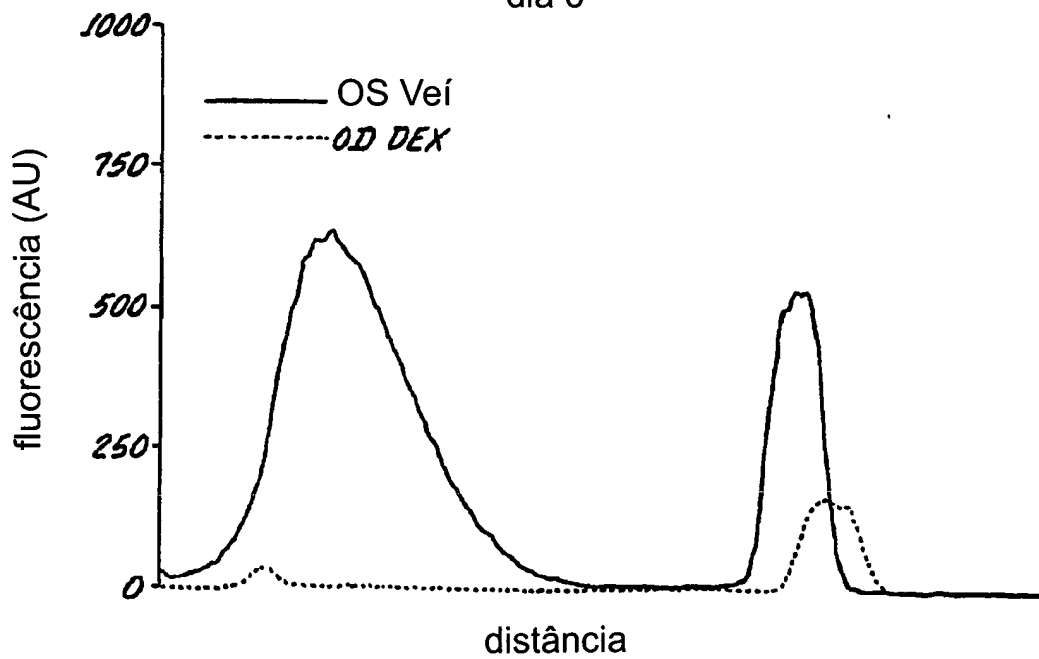


FIG 3

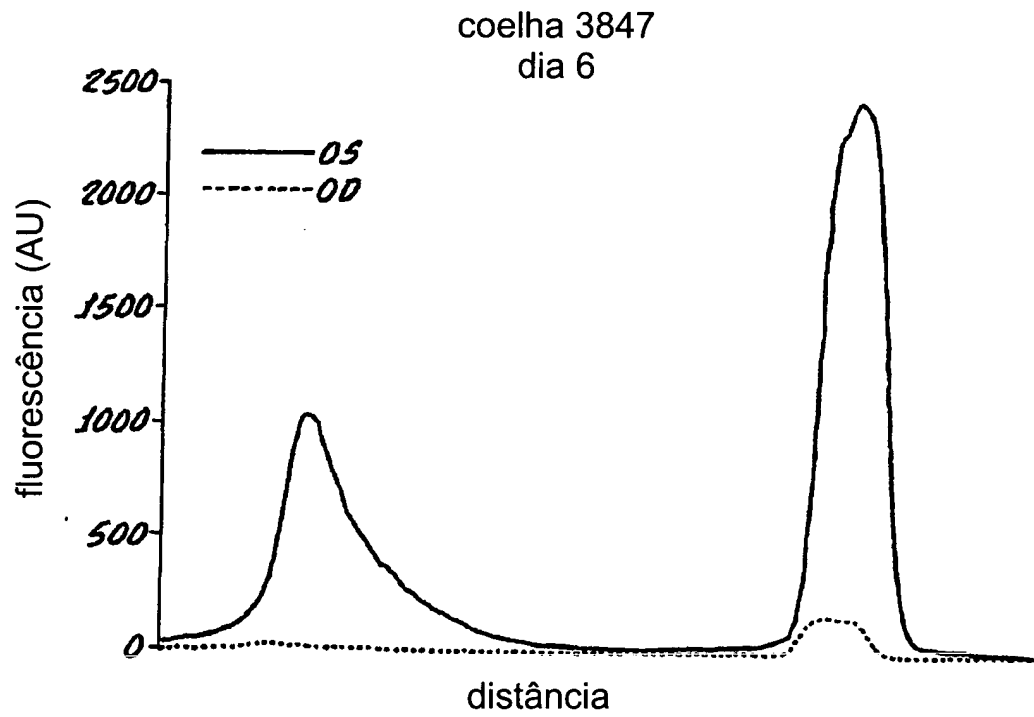


FIG 4

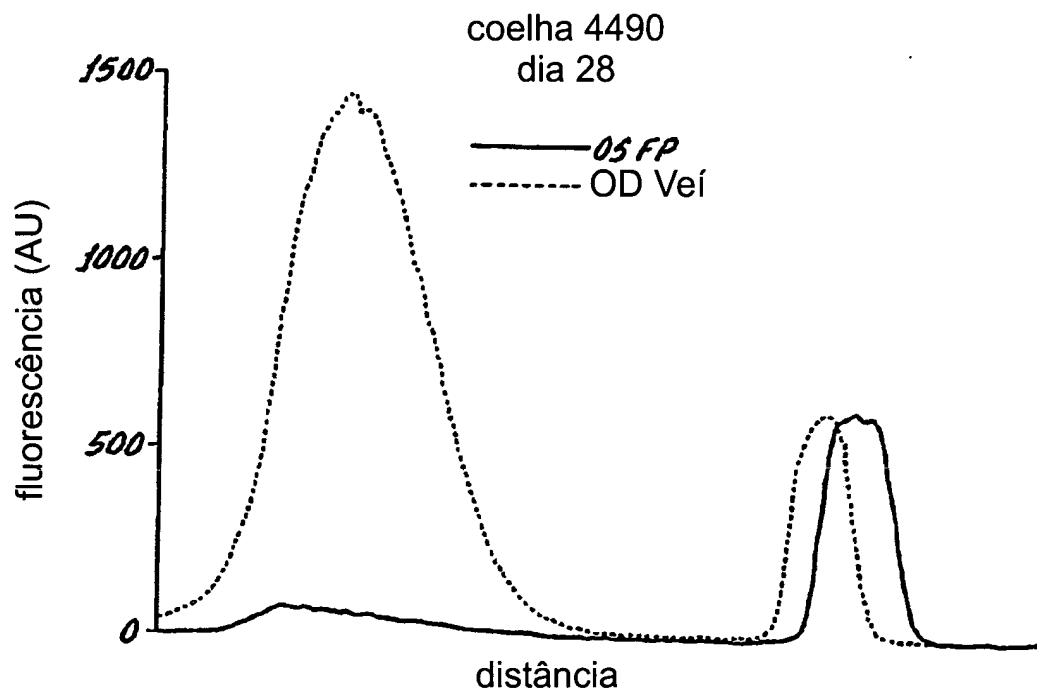


FIG 5

4/4

coelha 4305
dia 6

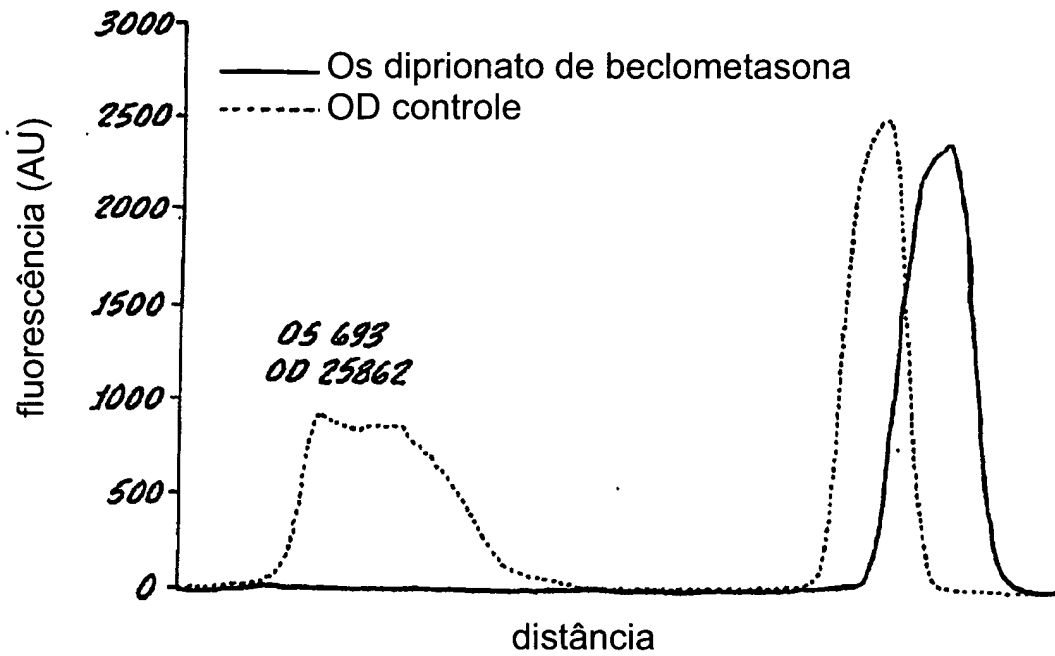


FIG 6

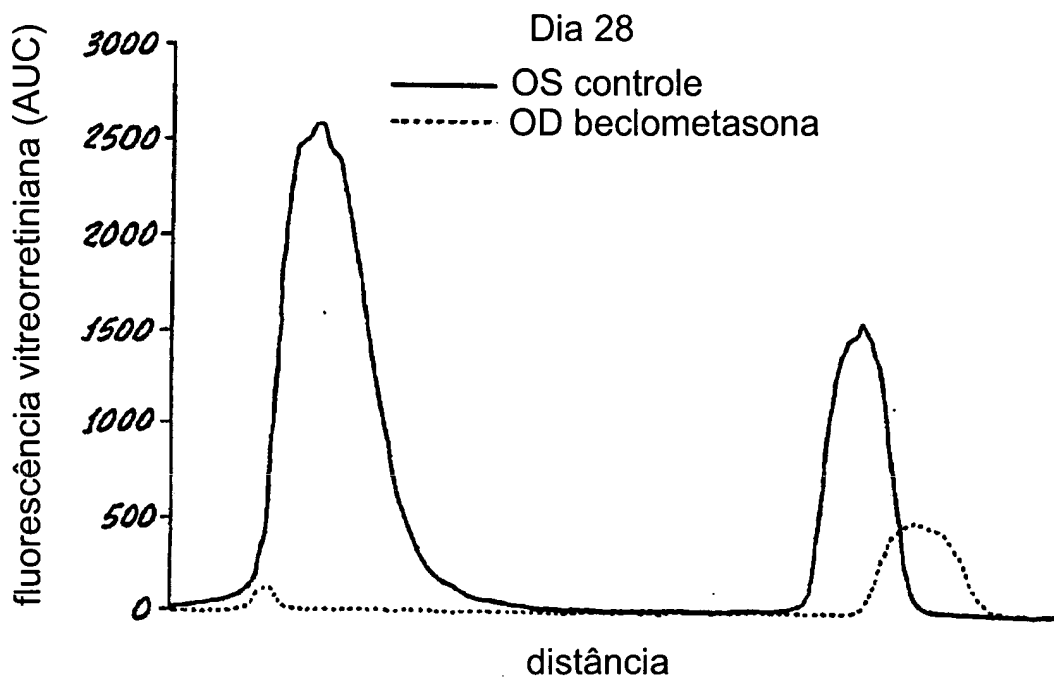


FIG 7

RESUMO

Patente de Invenção: **"TERAPIA OCULAR USANDO DERIVADOS DE GLICOCORTICÓIDES QUE PENETRAM SELETIVAMENTE NOS TECIDOS DO SEGMENTO POSTERIOR"**.

- 5 A presente invenção refere-se a materiais oftalmicamente terapêuticos, tais como as composições contendo líquidos e os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos, incluem um componente terapêutico que inclui um Derivado de Glicocorticoide, o qual, com a distribuição para o segmento posterior do olho de um mamífero, não se difunde significativamente
- 10 para o segmento anterior do dito olho. Os métodos de preparar e utilizar os presentes materiais são também descritos.