



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
  
ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 297 716**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/58** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05744945 .6**

(86) Fecha de presentación : **28.04.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1750688**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

(54) Título: **Implantes intraoculares de esteroideos de liberación sostenida prolongada para un periodo superior a dos meses.**

(30) Prioridad: **30.04.2004 US 837356**

(73) Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**  
**2525 Dupont Drive**  
**Irvine, California 92612, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2008**

(72) Inventor/es: **Huang, Glenn T.;**  
**Nivaggioli, Thierry;**  
**Spada, Lon T.;**  
**Sugimoto, Hiroshi;**  
**Blanda, Wendy M.;**  
**Chang, James N. y**  
**Olejnik, Orest**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2008**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Implantes intraoculares de esteroides de liberación sostenida para un periodo superior a dos meses.

**5 Antecedentes**

La presente invención se refiere en general a dispositivos y a procedimientos para tratar un ojo de un paciente, y más específicamente, a implantes intraoculares que proporcionan una liberación prolongada de un agente terapéutico en el ojo en el que se coloca el implante.

10 Los esteroides, tales como el corticosteroide, el acetónido de fluocinolona (16,17-acetónido de 1,4-pregnadien- $\alpha,9\alpha$ -difluoro-11 $\beta,16\alpha,17,21$ -tetrol-3,20-diona), son habitualmente administrados tópica, sistémica o periocularmente, como una inyección, para tratar la uveítis. Los tres procedimientos de administración tienen desventajas, p. ej., los corticosteroides tópicos no tratan las enfermedades del fondo del ojo, los corticosteroides sistémicos están habitualmente asociados a muchos efectos secundarios no deseados y las inyecciones perioculares a veces pueden causar la perforación del globo ocular, fibrosis periocular y ptosis.

20 Una alternativa que puede salvar las desventajas de los procedimientos de administración anteriormente mencionados es el uso de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. En 2000, Jaffe *et al.* dieron a conocer, usando acetónido de fluocinolona puro comprimido, pellas revestidas de silicona y poli(alcohol vinílico) como un dispositivo de administración sostenida de fluocinolona (Jaffe, G.J., *et al.*, *Journal of Ophthalmology and Vision Surgery*, Vol. 41, nº: 11, Octubre de 2000). Obtuvieron velocidades de liberación de  $1,9 \pm 0,25 \mu\text{g/día}$  (6 meses) y  $2,2 \pm 0,6 \mu\text{g/día}$  (45 días) para el dispositivo de 2 mg y el dispositivo de 15 mg, respectivamente. La duración de la liberación para el dispositivo de 2 mg y el dispositivo de 15 mg fue estimada en 2,7 y 18,6 años, respectivamente. Las patentes estadounidense nº: 6.217.895 y 6.548.078 revelan implantes de liberación sostenida para administrar un corticosteroide, tal como acetónido de fluocinolona, en un ojo. Sin embargo, los implantes intravitreales de acetónido de fluocinolona fabricados por Control Delivery Systems (el cesionario de las patentes estadounidenses nº: 6.217.895 y 6.548.078) sólo tuvieron un éxito parcial y condujeron al desarrollo de cataratas y un aumento de la presión intraocular.

30 Además, la inyección intravitreal de acetónido de triamcinolona (KENALOG®) para tratamientos de uveítis no infecciosa y edema macular debido a diversas enfermedades de la retina ha parecido ser segura y eficaz.

35 En un número de patentes, tales como las patentes estadounidenses nº: 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; 6.699.493 y 6.726.918, se han revelado otros implantes biocompatibles para su colocación en el ojo.

40 En las solicitudes estadounidenses de números 10-966.764, presentada el 14 de octubre de 2004; 11/039.192, presentada el 19 de enero de 2005; y 60/587.092, presentada el 12 de julio de 2004, se describen otros enfoques terapéuticos intravitreales.

45 El documento US 6 217 895 B1 revela un procedimiento para la administración de un corticosteroide a un segmento posterior de un ojo. En el procedimiento, se implanta un dispositivo de liberación sostenida para administrar el corticosteroide en el ojo.

El documento US 2002/182185 A1 revela un procedimiento para reducir o prevenir el rechazo de un transplante en el ojo de un individuo. El procedimiento comprende (a) realizar un procedimiento de transplante ocular; y (b) implantar en el ojo un sistema de liberación de fármacos bioerosionable que comprende un agente inmunosupresor y un polímero bioerosionable.

50 El documento US 6 369 116 B1 revela implantes y procedimientos para modular la cicatrización de heridas y controlar la infección para mejorar el éxito de las cirugías de filtración de glaucomas. Se proporcionan formulaciones de uno o más agentes terapéuticamente activos y un polímero biodegradable para obtener una velocidad sustancialmente constante de liberación durante un período de tiempo prolongado.

55 Morita Y. *et al.*, "Intravitreous delivery of dexamethasone sodium M-sulfobenzoate from poly(DL-lactic acid) implants", *Biological & Pharmaceutical Bulletin* (de Japón), Sociedad Farmacéutica de Japón, JP, vol. 21, nº: 2, febrero de 1998, p. 188-190, XP001084085 ISSN: 0918-6158 revela implantes en forma de varilla intravitreales biodegradables que contienen M-sulfobenzoato sódico de dexametasona preparado mediante el uso de mezclas de ácido poliláctico. Se observó una liberación sostenida.

60 Tan D. T. H. *et al.*, "Randomized clinical trial of a new dexamethasone delivery system (Surodex) for treatment of post-cataract surgery inflammation", *Ophthalmology* 1999, Estados Unidos, col. 106, nº: 2, 1999, p. 223-331, XP002336405 ISSN: 0161-6420 revela un sistema de liberación de dexametasona para su colocación intraocular destinado a la reducción de la deformación intraocular tras una operación de cataratas.

65 Sería ventajoso proporcionar sistemas de liberación de fármacos implantables en el ojo, tales como implantes intraoculares, y procedimientos de uso de tales sistemas, que fueran capaces de liberar un agente terapéutico a una

velocidad sostenida o controlada durante períodos prolongados de tiempo y en cantidades con pocos o ningún efecto secundario negativo.

## Resumen

La presente invención proporciona nuevos sistemas de liberación de fármacos y procedimientos de uso de tales sistemas para una liberación de los fármacos prolongada o sostenida en un ojo, por ejemplo, para conseguir uno o más efectos terapéuticos deseados. Los sistemas de liberación de fármacos están en forma de implantes o de elementos implantables que pueden ser colocados en un ojo. Los presentes sistemas y procedimientos proporcionan ventajosamente tiempos de liberación prolongados de uno o más agentes terapéuticos. De este modo, el paciente en cuyo ojo se ha colocado el implante recibe una cantidad terapéutica de un agente durante un período de tiempo largo o prolongado sin la necesidad de administraciones adicionales del agente. Por ejemplo, el paciente tiene un nivel sustancialmente constante de agente terapéuticamente activo disponible para el tratamiento constante del ojo durante un período relativamente largo de tiempo, por ejemplo, del orden de al menos aproximadamente dos meses, tal como entre aproximadamente dos y aproximadamente seis meses, o incluso durante aproximadamente uno o aproximadamente dos años, o más tras haber recibido un implante. Tales tiempos de liberación prolongada facilitan la obtención de resultados satisfactorios en los tratamientos.

Los implantes intraoculares conforme a la revelación de la presente memoria comprenden un componente terapéutico y un componente de liberación sostenida de fármacos asociado al componente terapéutico. Según la presente invención, el componente terapéutico comprende, consta esencialmente de o consta de un esteroide. El componente de liberación sostenida de fármacos está asociado al componente terapéutico para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide en el ojo en el que se coloca el implante. La cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide es liberada en el ojo durante un período de tiempo mayor de aproximadamente dos meses tras la colocación del implante en el ojo.

Los implantes intraoculares de la invención comprenden un esteroide dispersado en una matriz polimérica biodegradable que comprende una mezcla de un poli(D,L-lactida-co-glicólido) biodegradable y una poli(D,L-lactida) biodegradable. El esteroide es dispersado en una matriz polimérica biodegradable que libera fármaco, tal como degradando, a una velocidad eficaz para la liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide desde el implante durante un tiempo mayor o más largo de aproximadamente dos meses desde el momento en el que el implante se coloca en una zona o región ocular de un ojo. El implante intraocular es biodegradable o bioerosionable, y proporciona una liberación sostenida del esteroide en el ojo durante períodos de tiempo prolongados, tales como durante más de dos meses, por ejemplo, durante aproximadamente tres meses o más y hasta aproximadamente seis meses o más.

El componente polimérico biodegradable de los implantes anteriores puede ser una mezcla de polímeros biodegradables, en la que al menos uno de los polímeros biodegradables sea un polímero de ácido poliláctico o de poli(lactida-co-glicólido) que tenga un peso molecular menor de 40 kiloDaltons (kD). Adicional o alternativamente, los implantes anteriores pueden comprender un primer polímero biodegradable que tenga grupos de ácidos libres terminales y un segundo polímero biodegradable diferente que tenga grupos de ácidos libres terminales. Además, los implantes anteriores pueden comprender una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente en un intervalo de aproximadamente 0,16 decilitros/gramo (dl/g) hasta aproximadamente 0,24 dl/g. Los ejemplos de polímeros biodegradables adecuados incluyen polímeros de ácido láctico, ácido glicólico y mezclas de los mismos.

El esteroide de los implantes revelados en la presente memoria puede ser corticosteroides u otros esteroides que sean eficaces en el tratamiento de condiciones oculares. Un ejemplo de esteroide adecuado es fluocinolona o acetónido de fluocinolona. Otro ejemplo de esteroide adecuado es triamcinolona o acetónido de triamcinolona. Otro ejemplo de esteroide adecuado es beclometasona o dipropionato de beclometasona. Además, el componente terapéutico de los presentes implantes puede incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales y diferentes que pueden ser eficaces en el tratamiento de una condición ocular.

Los implantes pueden ser colocados en una región ocular para tratar una variedad de condiciones oculares, incluyendo condiciones que afecten a una región anterior o a una región posterior de un ojo. Por ejemplo, los implantes pueden ser usados para tratar muchas condiciones del ojo, incluyendo, sin limitación, maculopatías y degeneraciones de la retina, uveítis, retinitis, coroiditis, enfermedades vasculares y enfermedades exudativas, trastornos proliferativos, trastornos infecciosos, trastornos genéticos, tumores, traumatismos y cirugía, desgarros o agujeros retinianos, y similares.

Los equipos según la presente invención pueden comprender uno o más de los presentes implantes y las instrucciones para el uso de los implantes. Por ejemplo, las instrucciones pueden explicar cómo administrar los implantes a un paciente y los tipos de condiciones que pueden ser tratadas con los implantes.

Todas y cada una de las características descritas en la presente memoria, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de tales características, están incluidas en el alcance de la presente invención con la condición de que las características incluidas en tal combinación no sean incompatibles entre sí. Además, cualquier característica o combinación de características puede estar específicamente excluida de cualquier realización de la presente invención.

# ES 2 297 716 T3

En la siguiente descripción y las reivindicaciones, se exponen otros aspectos y ventajas de la presente invención, particularmente, cuando se consideran en combinación con las figuras y los ejemplos adjuntos.

La figura 1 es una gráfica que muestra los perfiles de liberación acumulativa para implantes biodegradables que 5 contienen acetónido de fluocinolona según lo determinado en solución salina al 0,9% a 37 grados Celsius.

La figura 2 es una gráfica similar a la figura 1 que muestra los perfiles de liberación acumulativa para los implantes biodegradables que contienen acetónido de fluocinolona con diferentes combinaciones de polímeros biodegradables.

10 La figura 3 es una gráfica similar a la figura 1 que muestra los perfiles de liberación acumulativa para implantes biodegradables que contienen acetónido de triamcinolona.

La figura 18 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación total de triamcinolona en función del tiempo en solución salina tamponada con fosfato para implantes que contienen triamcinolona al 30%.

15 La figura 19 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación total de triamcinolona en función del tiempo en solución salina tamponada con fosfato para implantes que contienen triamcinolona al 50%.

20 La figura 20 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación total de triamcinolona en función del tiempo en tampón citrato-fosfato para implantes que contienen triamcinolona al 30%.

La figura 21 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación total de triamcinolona en función del tiempo en tampón citrato-fosfato para implantes que contienen triamcinolona al 50%.

25 La figura 22 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación total de propionato de beclometasona en función del tiempo en solución salina tamponada con fosfato para implantes que contienen triamcinolona al 30%.

La figura 23 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación total de propionato de beclometasona en función 30 del tiempo en solución salina tamponada con fosfato para implantes que contienen triamcinolona al 50%.

La figura 24 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación total de propionato de beclometasona en función del tiempo en tampón citrato-fosfato para implantes que contienen triamcinolona al 30%.

35 La figura 25 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación total de propionato de beclometasona en función del tiempo en tampón citrato-fosfato para implantes que contienen triamcinolona al 50%.

## Descripción

Según lo descrito en la presente memoria, la administración controlada y sostenida de un agente terapéutico a través 40 del uso de uno o más implantes intraoculares puede mejorar el tratamiento de condiciones oculares no deseables. Los implantes comprenden una composición polimérica farmacéuticamente aceptable y están formulados para que liberen uno o más agentes farmacéuticamente activos, tales como esteroides, durante un período de tiempo prolongado. Los implantes son eficaces para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz del agente o de los agentes directamente en una región del ojo para tratar una o más condiciones oculares no deseables. De este modo, con una única administración, los agentes terapéuticos se harán disponibles en la zona en la que se necesiten y serán mantenidos durante un período de tiempo prolongado, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o, en el caso de las gotas autoadministradas, a un tratamiento ineficaz con exposiciones limitadas del agente o de los agentes activos.

Un implante intraocular según la revelación de la presente memoria comprende un componente terapéutico y un 50 componente de liberación sostenida de fármacos asociado al componente terapéutico. Según la presente invención, el componente terapéutico comprende, consta esencialmente de, o consta de un esteroide. El componente de liberación sostenida de fármacos está asociado al componente terapéutico para liberar de manera sostenida una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide en el ojo en el que está colocado el implante. La cantidad terapéutica del esteroide se libera en el ojo durante un período de tiempo mayor de aproximadamente dos meses tras la colocación del implante 55 en el ojo.

## Definiciones

A efectos de esta descripción, usamos los siguientes términos según lo definido en este apartado, a no ser que el 60 contexto de la palabra indique un significado diferente.

Como se usa en la presente memoria, un “implante intraocular” se refiere a un dispositivo o un elemento que está estructurado, tiene el tamaño o está configurado de otro modo para ser colocado en un ojo. Los implantes intraoculares son generalmente biocompatibles con las condiciones fisiológicas de los ojos y no provocan efectos secundarios 65 adversos. Los implantes intraoculares pueden ser colocados en un ojo sin que por ello se afecte a la visión del mismo.

Como se usa en la presente memoria, un “componente terapéutico” se refiere a una parte de un implante intraocular que comprende uno o más sustancias o agentes terapéuticos usados para tratar una condición médica del ojo. El

# ES 2 297 716 T3

componente terapéutico puede ser una zona diferenciada de un implante intraocular o puede estar distribuido homogéneamente por el implante. Los agentes terapéuticos del componente terapéutico son, por lo común, oftalmológicamente aceptables y se proporcionan en una forma que no provoca reacciones adversas cuando se coloca el implante en un ojo.

5 Como se usa en la presente memoria, un “componente de liberación sostenida de fármacos” se refiere a una parte del implante intraocular que es eficaz para proporcionar una liberación sostenida de los agentes terapéuticos del implante. Un componente de liberación sostenida de fármacos puede ser una matriz polimérica biodegradable o puede ser una cubierta que reviste una zona central del implante que comprende un componente terapéutico.

10 Como se usa en la presente memoria, “asociado a” significa mezclado con, dispersado en, acoplado a, que reviste o que rodea. Con respecto a los implantes intraoculares que comprenden un componente terapéutico asociado a una matriz polimérica biodegradable, “asociado a” excluye específicamente las cubiertas poliméricas biodegradables que pueden proporcionarse sobre o alrededor de la matriz.

15 Como se usa en la presente memoria, una “región ocular” o “zona ocular” se refiere generalmente a cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que incluye generalmente, pero no se limita a, cualquier tejido funcional (p. ej., para la visión) o estructural que se encuentra en el globo ocular, o a tejidos o capas celulares que cubren parcial o completamente el interior o el exterior del globo ocular. Los ejemplos específicos de las 20 áreas del globo ocular de una región ocular incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítreo, la coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntivo, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

25 Como se usa en la presente memoria, “condición ocular” es una enfermedad, una dolencia o una condición que afecta o implica al ojo o a una de las partes o regiones del ojo. En líneas generales, el ojo incluye el globo ocular, y los tejidos y los fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como el músculo oblicuo y el músculo recto) y la porción del nervio óptico que está dentro del o es adyacente al globo ocular.

30 Una condición ocular anterior es una enfermedad, una dolencia o una condición que afecta o que implica a una región o zona ocular anterior (i.e. parte delantera del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado ocular, o un tejido o un fluido del globo ocular que se localiza anteriormente a la pared posterior de la cápsula lentis o de los músculos ciliares. De este modo, una condición ocular anterior afecta fundamentalmente o implica a la conjuntiva, a la cornea, a la cámara anterior, al iris, a la cámara posterior (detrás de la retina pero delante de la pared posterior de la 35 cápsula lentis), a la lente o a la cápsula lentis y a los vasos sanguíneos y al nervio que vasculariza o inerva una región o zona ocular anterior.

40 De este modo, una condición ocular anterior puede incluir una enfermedad, una dolencia o una condición tal como, por ejemplo, afaquia, seudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmo; cataratas; enfermedades conjuntivas; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlceras de la córnea; síndromes de sequedad ocular; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción de los conductos lagrimales; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos de refracción y estrabismo. El glaucoma también puede considerarse una condición ocular anterior, porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede consistir en reducir la hipertensión del fluido acuoso de la cámara anterior del ojo (i.e. reducir la presión intraocular).

45 Una condición ocular posterior es una enfermedad, una dolencia o una condición que afecta fundamentalmente o implica a una región o zona ocular posterior tal como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano que atraviesa la pared posterior de la cápsula lentis), el vítreo, la cámara vítreo, la retina, el nervio óptico (i.e., el disco óptico), y los vasos sanguíneos y los nervios que vascularizan o inervan una región o zona ocular posterior.

50 De este modo, una condición ocular posterior puede incluir una enfermedad, una dolencia o una condición tal como, por ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; la enfermedad de Behcet; neovascularización coroidal; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones causadas por hongos o por virus; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa; edema, tal como edema macular, edema macular cistoideo y edema macular diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta a una zona o localización ocular posterior; tumores oculares; trastornos de retina, tales como oclusión de la vena central retiniana, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa), vitreoretinopatía proliferativa (VRP), enfermedad oclusiva arterial de la retina, desprendimiento de retina, enfermedad uveítica de la retina; oftalmia simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una condición ocular posterior causada por o influida por un tratamiento láser ocular; condiciones oculares posteriores causadas por o influidas por una terapia fotodinámica, fotoocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de la vena ramificada de la retina, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética no retinopática, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una condición ocular posterior, porque el objetivo terapéutico consiste en prevenir la pérdida de o reducir la ocurrencia de pérdida de visión debido al daño o a la pérdida de células de la retina o de células del nervio óptico (i.e., neuroprotección).

## ES 2 297 716 T3

El término “polímero biodegradable” se refiere a un polímero o a unos polímeros que se degradan *in vivo*, produciéndose la erosión del o de los polímeros a lo largo del tiempo simultáneamente o posteriormente a la liberación del agente terapéutico. Específicamente, los hidrogeles, tales como la metilcelulosa, que actúan para liberar fármaco hin-chando el polímero están específicamente excluidos del término “polímero biodegradable”. Los términos “biodegradable” y “bioerosionable” son equivalentes y se usan indistintamente en la presente memoria. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas distintas.

El término “tratar” o “tratamiento”, como se usa en la presente memoria, se refiere a la reducción o la resolución o la prevención de una condición ocular, una lesión o un daño ocular, o al fomento de la cicatrización de tejido ocular lesionado o dañado.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en la presente memoria, se refiere al nivel o a la cantidad de agente necesario para tratar una condición ocular, o para reducir o prevenir un daño o una lesión ocular sin provocar efectos secundarios adversos o negativos significativos en el ojo o en una región del ojo.

Los implantes intraoculares han sido desarrollados para que liberen cargas de fármaco durante diversos períodos de tiempo. Estos implantes, que se insertan en un ojo, tal como en el vítreo de un ojo, proporcionan niveles terapéuticos de un esteroide durante períodos prolongados de tiempo (p. ej., durante aproximadamente dos meses o más). Los implantes revelados son eficaces en el tratamiento de condiciones oculares, tales como condiciones oculares posteriores.

En una realización de la presente invención, un implante intraocular comprende una matriz polimérica biodegradable. La matriz polimérica biodegradable es un tipo de componente de liberación sostenida de fármacos. La matriz polimérica biodegradable es eficaz en la formación de un implante intraocular biodegradable. El implante intraocular biodegradable comprende un esteroide asociado a la matriz polimérica biodegradable. La matriz se degrada a una velocidad eficaz para una liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide durante un tiempo mayor de aproximadamente dos meses desde el momento en el que se coloca el implante en la región ocular o en la zona ocular, tal como en el vítreo de un ojo.

El esteroide del implante puede ser un corticosteroide. En determinadas realizaciones, el esteroide puede ser una fluocinolona, una triamcinolona o una mezcla de fluocinolona y triamcinolona. En algunas realizaciones, la fluocinolona se proporciona en el implante como acetónido de fluocinolona, y la triamcinolona se proporciona en el implante como acetónido de triamcinolona. El acetónido de triamcinolona está disponible para el público con el nombre comercial KENALOG®. Otro esteroide útil en los presentes implantes es la beclometasona o el dipropionato de beclometasona. De este modo, los presentes implantes pueden comprender uno o más de los siguientes: fluocinolona, acetónido de fluocinolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, beclometasona o dipropionato de beclometasona.

El esteroide puede estar en una forma de partículas o en polvo y estar atrapado por una matriz polimérica biodegradable. Habitualmente, las partículas de esteroide tendrán un tamaño medio eficaz menor de aproximadamente 3.000 nanómetros. En determinados implantes, las partículas pueden tener un tamaño medio eficaz de partícula aproximado de un orden de magnitud menor de 3.000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño medio eficaz de partícula de menos de aproximadamente 500 nanómetros. En otros implantes, las partículas pueden tener un tamaño medio eficaz de partícula de menos de aproximadamente 400 nanómetros y en otra realización más, un tamaño menor de aproximadamente 200 nanómetros.

El esteroide del implante es preferiblemente del aproximadamente 10 al 90% en peso del implante. Más preferiblemente, el esteroide es del aproximadamente 50 al aproximadamente 80% en peso del implante. En una realización preferida, el esteroide comprende aproximadamente el 50% en peso del implante. En otra realización, el esteroide comprende aproximadamente el 70% en peso del implante.

Los materiales o las composiciones poliméricas adecuadas para su uso en el implante incluyen aquellos materiales que son compatibles, es decir, biocompatibles, con el ojo para que no interfieran sustancialmente en el funcionamiento o la fisiología del ojo. Tales materiales son preferiblemente al menos parcialmente, o más preferiblemente, sustancialmente completamente biodegradables o bioerosionables.

Los ejemplos de materiales poliméricos útiles incluyen, sin limitación, tales materiales derivados de y/o que incluyen ésteres orgánicos y éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluyendo los monómeros. Además, también pueden encontrar un uso los materiales poliméricos derivados de y/o que incluyen anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros de adición o de condensación, ventajosamente, polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden estar o no entrecruzados, por ejemplo, no más que ligeramente entrecruzados, tal como un entrecruzamiento del material polimérico menor del aproximadamente 5% o menor del aproximadamente 1%. Para la mayor parte, además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán al menos uno entre oxígeno y nitrógeno, ventajosamente, oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, p. ej., hidroxi o éter, carbonilo, p. ej., carbonilo no oxo, tal como éster de ácido carboxílico y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano o amino. Los polímeros expuestos en Heller, “Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery”, en: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Ratón, FL 1987, pp. 39-90, que describe la encapsulación para la administración controlada de fármacos, pueden encontrar un uso en los presentes implantes.

# ES 2 297 716 T3

También son de interés los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, bien homopolímeros o copolímeros, y los polisacáridos. Los poliésteres de interés incluyen los polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona y combinaciones de los mismos. Generalmente, mediante el empleo de L-lactato o D-lactato, se consigue un polímero o un material polimérico de lenta erosión, mientras que la erosión se ve sustancialmente aumentada con el racemato de lactato.

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

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

Algunas características preferidas de los polímeros o de los materiales poliméricos para su uso en la presente invención pueden incluir biocompatibilidad, compatibilidad con el componente terapéutico, facilidad de uso del polímero en la fabricación de los sistemas de liberación de fármacos de la presente invención, una vida media en el entorno fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferiblemente, de más de aproximadamente un día, que no aumente significativamente la viscosidad del vítreo ni la insolubilidad en agua.

Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz son deseablemente sometidos a una inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros hidrosolubles pueden estar entrecruzados con entrecruzamientos inestables biodegradables o hidrolíticos para proporcionar polímeros útiles insolubles en agua. El grado de estabilidad puede ser ampliamente variado, en función de la elección del monómero, de si se emplea un homopolímero o un copolímero, empleando mezclas de polímeros, y de si el polímero incluye grupos ácidos terminales.

Igualmente importante para controlar la biodegradación del polímero y, por consiguiente, el perfil de liberación prolongada del implante es el peso molecular medio relativo de la composición polimérica empleada en el implante. Se pueden incluir en el implante diferentes pesos moleculares de la misma o de diferentes composiciones poliméricas para modular el perfil de liberación. En determinados implantes, el peso molecular medio relativo del polímero variará de aproximadamente 9 a aproximadamente 60 kD, habitualmente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 54 kD, más habitualmente, de aproximadamente 12 a aproximadamente 45 kD, y lo más habitual es que sea menor de aproximadamente 40 kD.

En algunos implantes, se usan copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, en los que la velocidad de biodegradación está controlada por la proporción entre el ácido glicólico y el ácido láctico. El copolímero que se degrada más rápidamente tiene aproximadamente las mismas cantidades de ácido glicólico y de ácido láctico. Los homopolímeros o los copolímeros que tienen proporciones que no son iguales son más resistentes a la degradación. La proporción entre el ácido glicólico y el ácido láctico también afectará a la fragilidad del implante, siendo los implantes más flexibles deseables para geometrías mayores. El % de ácido poliláctico del copolímero de ácido poliláctico-ácido poliglicólico (APLG) puede ser del 0-100%, preferiblemente, de aproximadamente 15-85%, más preferiblemente, del aproximadamente 35-65%. En algunos implantes, se usa un copolímero de APLG en 50/50.

La matriz polimérica biodegradable del implante intraocular de la invención comprende una mezcla de dos o más polímeros biodegradables. Por ejemplo, el implante comprende una mezcla de un primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable diferente. Uno o más de los polímeros biodegradables pueden tener grupos ácidos terminales. En determinados implantes, la matriz comprende un primer polímero biodegradable que tiene grupos ácidos terminales y un segundo polímero biodegradable diferente que tiene grupos ácidos terminales. El primer polímero biodegradable es un poli(D,L-lactida-co-glicólido). El segundo polímero biodegradable es una poli(D,L-lactida).

La liberación de un fármaco desde un polímero erosionable es la consecuencia de varios mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen la desorción desde la superficie de los implantes, la disolución, la difusión por canales porosos del polímero hidratado y la erosión. La erosión puede ser masiva o superficial, o una combinación de ambas. Según lo tratado en la presente memoria, la matriz del implante intraocular puede liberar fármaco a una velocidad eficaz para obtener una liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide durante más de tres meses tras su implantación en un ojo. En ciertos implantes, las cantidades terapéuticas del esteroide son liberadas durante más de cuatro meses tras su implantación. Por ejemplo, un implante puede comprender fluocinolona, y que la matriz del implante se degrade a una velocidad eficaz para obtener una liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz de fluocinolona durante aproximadamente tres meses de haber sido colocado en el ojo. Como otro ejemplo, el implante puede comprender triamcinolona, y que la matriz libere fármaco a una velocidad eficaz para obtener una liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz de triamcinolona durante más de tres meses, tal como durante aproximadamente tres meses a aproximadamente seis meses.

La liberación de un fármaco desde los presentes implantes también puede estar relacionada con la cantidad de fármaco presente en el implante y las propiedades de los polímeros del implante, tales como el peso molecular polimérico y la proporción entre ácido glicólico y ácido láctico. En una realización de los presentes implantes, el fármaco, tal como el esteroide, se libera a una primera velocidad durante un primer período de tiempo que es sustancialmente independiente de las propiedades poliméricas, y el fármaco se libera a una segunda velocidad durante un segundo período de tiempo tras el primer período de tiempo que depende de las propiedades poliméricas del implante. Por

ejemplo, un implante comprende un esteroide y un componente polimérico que libera el esteroide desde el implante durante un período de tiempo de aproximadamente treinta días fundamentalmente debido a la disolución del esteroide, y que libera el esteroide desde el implante tras treinta días fundamentalmente debido a las propiedades poliméricas.

5 Un ejemplo de implante intraocular biodegradable comprende un esteroide asociado a una matriz polimérica biodegradable que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables. Al menos uno de los polímeros biodegradables es una polilactida que tiene un peso molecular menor de 40 kD. Tal mezcla es eficaz en la obtención de una liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide durante un período de tiempo mayor de 10 aproximadamente dos meses desde el momento en el que se coloca el implante en un ojo. En determinadas realizaciones, la polilactida tiene un peso molecular de aproximadamente 20 kD. En otras realizaciones, la polilactida tiene un peso molecular de aproximadamente 10 kD. La polilactida puede ser una poli(D,L-lactida) y la polilactida puede incluir polímeros que tienen grupos de ácidos libres terminales. En una realización particular, la matriz del implante comprende una mezcla de poli(lactida-co-glicólido) y polilactida. Cada poli(lactida-co-glicólido) y cada polilactida puede tener grupos de ácidos libres terminales.

15 Otro ejemplo de implante intraocular biodegradable comprende un esteroide asociado a una matriz polimérica biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de aproximadamente 0,16 dl/g a aproximadamente 0,24 dl/g. Por ejemplo, uno de los polímeros biodegradables puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 0,2 dl/g. O la mezcla puede 20 comprender dos polímeros biodegradables distintos, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de aproximadamente 0,2 dl/g. Las viscosidades inherentes identificadas anteriormente pueden ser determinadas en cloroformo al 0,1% a 25°C.

25 Otros implantes pueden incluir una matriz polimérica biodegradable de polímeros biodegradables, teniendo al menos uno de los polímeros una viscosidad inherente de aproximadamente 0,25 dl/g a aproximadamente 0,35 dl/g. Otros implantes pueden comprender una mezcla de polímeros biodegradables en la que cada polímero tenga una viscosidad inherente de aproximadamente 0,50 dl/g a aproximadamente 0,70 dl/g.

30 La liberación del esteroide desde el implante intraocular que comprende una matriz polimérica biodegradable puede incluir una liberación inicial seguida por un aumento gradual de la cantidad liberada del esteroide, o la liberación puede incluir un retraso inicial en la liberación del esteroide seguido por un aumento de la liberación. Cuando el implante está sustancialmente completamente degradado, el porcentaje del esteroide que ha sido liberado es del 35 aproximadamente cien por cien. En comparación con los implantes existentes, los implantes revelados en la presente memoria no liberan completamente el esteroide, o liberan aproximadamente el 100% del esteroide, hasta que se cumplen aproximadamente los dos meses de haber sido colocado en un ojo. De este modo, los implantes muestran un perfil de liberación acumulativa que puede tener una pendiente más suave o una velocidad más baja de liberación durante períodos de tiempo mayores que los implantes existentes.

40 En al menos una realización, los presentes implantes liberan el esteroide en el interior del ojo en una cantidad que tiene una toxicidad reducida en relación con las inyecciones en bolo o líquidas del mismo esteroide sin un componente polimérico. Por ejemplo, se ha informado que una única dosis o una dosis repetida de 20 mg de Kenalog 40 dan como resultado cambios sustanciales en la retina, incluyendo cambios en el epitelio pigmentario de la retina. Tales dosis pueden ser necesarias en formulaciones líquidas para proporcionar efectos terapéuticos prolongados.

45 En comparación, los presentes implantes pueden proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces del esteroide durante períodos de tiempo prolongados sin la necesidad de tal gran dosis. De este modo, los presentes implantes pueden contener 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de un esteroide, tal como acetónido de triamcinolona o acetónido de fluocinolona, siendo el esteroide gradualmente liberado durante un tiempo sin que cause una toxicidad ocular sustancial u otros efectos secundarios adversos que están asociados a la inyección de 20 mg del esteroide en una 50 formulación líquida. De este modo, en una realización, un implante intravitreal comprende acetónido de triamcinolona y un polímero biodegradable asociado al acetónido de triamcinolona en forma de un implante intravitreal que libera el acetónido de triamcinolona en cantidades asociadas a una toxicidad reducida en relación con la toxicidad asociada a la administración de acetónido de triamcinolona en una composición líquida.

55 Puede ser deseable proporcionar una velocidad relativamente constante de liberación del esteroide desde el implante durante la vida del implante. Por ejemplo, puede ser deseable para el esteroide que sea liberado en cantidades de aproximadamente 0,01 µg a aproximadamente 2 µg al día durante la vida del implante. Sin embargo, la velocidad de liberación puede cambiar a bien aumentar o disminuir en función de la formulación de la matriz polimérica biodegradable. Además, el perfil de liberación del esteroide puede incluir una o más partes lineales y/o una o más partes 60 no lineales. Preferiblemente, la velocidad de liberación es mayor de cero una vez que el implante ha comenzado a degradarse o erosionarse.

Los implantes pueden ser monolíticos, i.e., que tienen el agente activo o los agentes activos distribuidos homogéneamente por la matriz polimérica, o encapsulados, habiendo un depósito de agente activo encapsulado por la matriz polimérica. Debido a la facilidad de fabricación, los implantes monolíticos son habitualmente preferidos frente a las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control proporcionado por el implante de tipo depósito encapsulado puede ser un beneficio en algunas circunstancias, cayendo el nivel terapéutico del fármaco dentro de una estrecha ventana. Además, el componente terapéutico, incluyendo el esteroide, puede estar distribuido en la matriz siguiendo un patrón

## ES 2 297 716 T3

no homogéneo. Por ejemplo, el implante puede incluir una parte que tenga una concentración mayor del esteroide en relación con una segunda parte del implante.

Los implantes intraoculares revelados en la presente memoria pueden tener un tamaño de entre aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 10 mm, o de entre aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1 mm para su administración con una aguja, mayor de 1 mm, o mayor de 2 mm, tal como de 3 mm o hasta 10 mm, para su administración mediante una implantación quirúrgica. Para los implantes inyectados con aguja, los implantes pueden tener cualquier longitud apropiada siempre y cuando el diámetro del implante permita que éste se mueva por la aguja. Por ejemplo, se han inyectado en ojos los implantes que tienen una longitud de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 7 mm. Los 10 implantes administrados por medio de una aguja deberían tener un diámetro que fuera menor que el diámetro interno de la aguja. En ciertos implantes, el diámetro es menor de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . La cámara vítreo de los seres humanos es capaz de albergar implantes relativamente grandes de geometrías variables que tengan longitudes de, por ejemplo, 1 a 10 mm. El implante puede ser una pella cilíndrica (p. ej., una varilla) con dimensiones de aproximadamente 2 mm x 0,75 mm de diámetro. O el implante puede ser una pella cilíndrica con una longitud de aproximadamente 7 15 mm a aproximadamente 10 mm, y un diámetro de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,5 mm.

Los implantes también pueden ser al menos algo flexibles para facilitar tanto la inserción del implante en el ojo, tal como en el vítreo, como el alojamiento del implante. El peso total del implante es habitualmente de aproximadamente 250-5.000  $\mu\text{g}$ , más preferiblemente, de aproximadamente 500-1.000  $\mu\text{g}$ . Por ejemplo, un implante puede ser 20 de aproximadamente 500  $\mu\text{g}$  o de aproximadamente 1.000  $\mu\text{g}$ . Para los individuos no humanos, las dimensiones y el peso total del o de los implantes pueden ser mayores o menores en función del tipo de individuo. Por ejemplo, los seres humanos tienen un volumen vítreo de aproximadamente 3,8 ml, en comparación con el de aproximadamente 30 ml de los caballos y el de aproximadamente 60-100 ml de los elefantes. El tamaño del implante destinado a su uso en un ser humano puede ser graduado ascendente o descendente de acuerdo con otros animales, por ejemplo, 25 aproximadamente 8 veces mayor para un implante destinado a un caballo o aproximadamente, por ejemplo, 26 veces mayor para un implante destinado a un elefante.

Los implantes, particularmente, los implantes con el esteroide asociado a una matriz polimérica biodegradable, 30 pueden ser de una geometría que incluye fibras, láminas, películas, microesferas, esferas, discos circulares, placas y similares. El límite superior para el tamaño del implante estará determinado por factores tales como la toleración al implante, las limitaciones del tamaño en la inserción, la facilidad de uso, etc. Cuando se emplean láminas o películas, las láminas o las películas estarán en el intervalo de al menos aproximadamente 0,5 mm x 0,5 mm, habitualmente, de aproximadamente 3-10 mm x 5-10 mm con un espesor de aproximadamente 0,1-1,0 mm para su facilidad de uso. Cuando se emplean fibras, el diámetro de la fibra estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 3 mm, y la 35 longitud de la fibra estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,5-10 mm. Las esferas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a 4 mm de diámetro con volúmenes comparables para otras formas de partícula.

El tamaño y la forma del implante también pueden ser usados para controlar la velocidad de liberación, el período de tratamiento y la concentración de fármaco en la zona de la implantación. Los implantes mayores administrarán una 40 dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la proporción entre la superficie y la masa, pueden tener una velocidad de liberación menor. El tamaño y la geometría particulares del implante se seleccionan para que se adapten a la zona de la implantación.

Las proporciones del esteroide, del polímero y de cualquier otro modificador pueden ser determinadas empíricamente mediante la formulación de varios implantes con proporciones variables. Se puede usar un procedimiento aprobado por el USP para el análisis de la disolución o la liberación destinado a medir la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). Por ejemplo, usando el método de sumideros infinitos, se añade una muestra pesada del implante a un volumen medido de una solución que contiene NaCl al 0,9% en agua, en la que el volumen de la solución será tal que la concentración de fármaco que es liberada después es menor del 5% de saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. El aspecto del fármaco disuelto en función del tiempo puede seguirse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como espectrofotométricamente, CLAP, espectroscopía de masas, etc., hasta que la absorbancia se vuelva constante o hasta que haya sido liberado más del 90% del fármaco.

Además del esteroide o de los esteroides incluidos en los implantes intraoculares revelados en la presente memoria, los 55 implantes intraoculares también pueden incluir uno o más agentes terapéuticos oftalmológicamente aceptables adicionales. Por ejemplo, el implante puede incluir una o más antihistaminas, uno o más antibióticos, uno o más bloqueadores beta, uno o más corticosteroides diferentes, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunosupresores, uno o más agentes antiviricos, uno o más agentes antioxidantes y mezclas de los mismos.

Los agentes farmacológicos o terapéuticos que pueden encontrar un uso en los presentes sistemas incluyen, sin 60 limitación, aquéllos revelados en las patentes estadounidenses nº: 4.474.451, columnas 4-6, y 4.327.725, columnas 7-8.

Los ejemplos de antihistaminas incluyen, sin estar limitadas a, loratadina, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenidamina, azatadina, tripelennamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilazina y doxilamina de trimprazina, feniramina, pirilamina, clorciclidina, tonzylamina y derivados de las mismas.

## ES 2 297 716 T3

Los ejemplos de antibióticos incluyen sin limitación cefazolina, defradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetán, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxil, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicid, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxil, cefradina, cefuroxima, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, becampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbénicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloramfenicol, clorhidrato de ciprofloxacina, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentine, sulfametoxazol, trimetoprim y derivados de los mismos.

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

Los ejemplos de otros corticosteroides incluyen cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, hexacatónido de riamcinolona, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinónido, derivados y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes antineoplásticos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracil, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferonas, camptotecina y derivados de la misma, fenesterina, taxol y derivados del mismo, taxotere y derivados del mismo, vinblastina, vincristina, tamoxifén, etopósido, piposulfano, ciclofosfamida y flutamida, y derivados de los mismos.

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

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

Los ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, mannitol, glutathiona reducida, diversos carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criotpxantina, astazantina, licopeno, *N*-acetil-cisteína, camosina, gamma-glutamilcisteína, querцитina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo Biloba, catequinas del té, extracto de arándano, vitamina E o ésteres de vitamina E, palmitato de retinilo y derivados de los mismos.

Otros agentes terapéuticos incluyen esqualamina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas alfa, prostamidas, prostaglandinas, antiparasitarios, fungicidas y derivados de los mismos.

La cantidad de agente activo o de agentes activos empleada en el implante, individualmente o en combinación, variará ampliamente en función de la dosis eficaz requerida y de la velocidad de liberación deseada desde el implante. Habitualmente, el agente será de al menos aproximadamente 1, más habitualmente, de al menos aproximadamente 10 por ciento en peso del implante, y habitualmente, de no más de aproximadamente 80, más habitualmente, de no más de aproximadamente 40 por ciento en peso del implante.

Además del componente terapéutico, los implantes intraoculares revelados en la presente memoria pueden incluir cantidades eficaces de agentes de tamponamiento, conservantes y similares. Los agentes de tamponamiento hidrosolubles adecuados incluyen, sin limitación, carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos alcalinos y alcalinotérreos, y similares, tales como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato de sodio y similares. Estos agentes están presentes ventajosamente en cantidades suficientes para mantener el pH del sistema de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 9 y, más preferiblemente, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Como tal, el agente de tamponamiento puede ser tanto como aproximadamente el 5% en peso del implante total. Los conservantes hidrosolubles adecuados incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, trimerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico, feniletanol y similares, y mezclas de los mismos. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades desde el 0,001% al aproximadamente 5% en peso y, preferiblemente, del 0,01 al aproximadamente 2% en peso.

En algunas situaciones, se pueden utilizar mezclas de implantes empleando los mismos o diferentes agentes farmacológicos. De este modo, se consigue un combinado de perfiles de liberación, dada una liberación bifásica o trifásica con una única administración, pudiéndose variar ampliamente el patrón de liberación.

Adicionalmente, se pueden incluir en los implantes moduladores de la liberación tales como aquéllos descritos en la patente estadounidense nº: 5.869.079. La cantidad de modulador de la liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, de la actividad del modulador y del perfil de liberación del glucocorticoide en ausencia de modulador. También se pueden incluir en el implante electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio. Cuando el potenciador o agente de tamponamiento es hidrófilo, también puede actuar como un acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las velocidades de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, que aumenta la superficie expuesta del fármaco, aumentando así la velocidad de bioerosión del fármaco. De manera similar, un potenciador o agente de tamponamiento hidrófobo disuelven más lentamente, ralentizando la exposición de las partículas de fármaco y disminuyendo así la velocidad de bioerosión del fármaco.

# ES 2 297 716 T3

Se pueden emplear diversas técnicas para producir los implantes descritos en la presente memoria. Las técnicas útiles incluyen, pero no están necesariamente limitadas a, procedimientos de evaporación de disolventes, procedimientos de separación de fases, procedimientos interfaciales, procedimientos de moldeo, procedimientos de moldeo por inyección, procedimientos de extrusión, procedimientos de co-extrusión, procedimiento de prensa Carver, procedimientos de troquelado, compresión por calor, combinaciones de los mismos y similares.

En la patente estadounidense nº: 4.997.652 se tratan procedimientos específicos. Se pueden usar procedimientos de extrusión para evitar la necesidad de disolventes en la fabricación. Cuando se usan procedimientos de extrusión, el polímero y el fármaco se seleccionan para que sean estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, habitualmente, a al menos aproximadamente 85 grados Celsius. Los procedimientos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 130°C. Se puede producir un implante llevando la temperatura hasta de aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 150°C para la mezcla de fármaco/polímero, tal como a aproximadamente 130°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, 0 a 30 minutos o 5-15 minutos. Por ejemplo, un período de tiempo puede ser de aproximadamente 10 minutos, preferiblemente, de aproximadamente 0 a 5 min. Los implantes son entonces extruidos a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C, tal como a aproximadamente 75°C.

Además, el implante puede ser co-extruido para formar una cubierta sobre una región central durante la fabricación del implante.

Se pueden usar procedimientos de compresión para fabricar los implantes, y producen comúnmente implantes con mayores velocidades de liberación que los procedimientos de extrusión. Los procedimientos de compresión pueden usar presiones de aproximadamente 344,75-1034,25 kPa, más preferiblemente, de aproximadamente 482,65-551,6 kPa, incluso más preferiblemente, de aproximadamente 524,02 kPa, y usar temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 115°C, más preferiblemente de aproximadamente 25°C.

Los implantes de la presente invención pueden ser insertados en el ojo, por ejemplo, en la cámara vítreo del ojo mediante una variedad de procedimientos, incluyendo la colocación con fórceps o con trócar tras hacer una incisión de 2-3 mm en la esclerótica. El procedimiento de colocación puede influir en el componente terapéutico o en las cinéticas de liberación de los fármacos. Por ejemplo, la administración del implante con un trócar puede dar como resultado que la colocación del implante sea más profunda dentro del vítreo que si la colocación se realizara con un fórceps, que puede dar como resultado que el implante esté más próximo al borde del vítreo. La localización del implante puede influir en los gradientes de concentración del componente terapéutico o del fármaco que rodea al elemento, influyendo así en las velocidades de liberación (p. ej., un elemento colocado más cerca del borde del vítreo puede dar como resultado una menor velocidad de liberación).

Entre las enfermedades/condiciones que pueden ser tratadas o abordadas según la presente invención se incluyen, sin limitación, las siguientes:

Maculopatías/Degeneración de la retina: Degeneración macular relacionada con la edad no exudativa (DMRE), Degeneración macular relacionada con la edad exudativa (DMRE), Neovascularización coroidal, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía grave central, edema macular cistoideo, edema macular diabético.

Uveítis/Retinitis/Coroiditis: epitelioseptaria pigmentaria placoide aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía de Birdshot, infecciones (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (Pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Enfermedades vasculares/Enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la vena retiniana ramificada, cambios hipertensivos en el fondo, síndrome isquémico ocular, microaneurisma arterial retiniano, enfermedad de Coat, Telangiectasis parafoveal, oclusión de la vena hemi-retiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la arteria retiniana ramificada, enfermedad de la arteria carótida (EAC), angitis de rama escarchada, retinopatía falciforme y otras hemoglobinopatías, estrías angiomatoides, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales.

Traumático/Quirúrgico: oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por transplante de médula ósea.

Trastornos proliferativos: retinopatía vitreal proliferativa y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa.

Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de histoplasmosis ocular presumida (SHOP), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con la infección por VIH, enfermedad coroidal asociada con la infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con la infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades de la retina por hongos, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, miiasis.

Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentario retiniano, retinosquisis ligada a X, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico.

5 Desgarros/Agujeros de la retina: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro retiniano gigante.

Tumores: Enfermedad de la retina asociada con tumores, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroidal, osteoma coroidal, metástasis coroidal, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmentario retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares.

10 Varios: coroidopatía interna punteada, epiteliotipatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda, y similares.

15 En una realización, se administra un implante, tal como los implantes revelados en la presente memoria, en un segmento posterior de un ojo de un paciente humano o animal y, preferiblemente, de un ser humano o un animal vivo. En al menos una realización, se administra un implante sin acceder al espacio subretiniano del ojo. Por ejemplo, un procedimiento para tratar un paciente puede incluir colocar el implante directamente en la cámara posterior del ojo.

20 En otras realizaciones, un procedimiento para tratar un paciente puede comprender administrar un implante al paciente mediante al menos una entre inyección intravitreal, inyección subconjuntiva, inyecciones sub-Tenon, inyección retrobulbar e inyección supracoroidal.

25 En al menos una realización, un procedimiento para tratar una condición ocular posterior comprende administrar uno o más implantes que contienen uno o más esteroides, según lo revelado en la presente memoria, a un paciente mediante al menos una entre inyección intravitreal, inyección subconjuntiva, inyecciones sub-Tenon, inyección retrobulbar e inyección supracoroidal. Se puede usar eficazmente una jeringa que incluya una aguja de un tamaño aproximado, por ejemplo, una aguja de calibre 22, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, para inyectar la composición en el segmento posterior de un ojo de un ser humano o de un animal. Habitualmente, no son necesarias las inyecciones repetidas debido a la liberación prolongada del esteroide desde los implantes.

30 Los presentes implantes proporcionan una terapia prolongada a pacientes en necesidad de una terapia ocular. Según lo tratado en la presente memoria, los presentes implantes pueden liberar un esteroide durante al menos aproximadamente 2 meses tras su colocación en el vítreo de un ojo de un paciente. En ciertos implantes, el esteroide, y/o otros agentes terapéuticos, pueden ser liberados durante al menos aproximadamente un año, por ejemplo, durante aproximadamente tres años. En otros implantes, el esteroide puede ser liberado en cantidades terapéuticamente eficaces durante más de tres años, tal como durante aproximadamente cinco años.

35 En otro aspecto de la invención, se proporcionan equipos para el tratamiento de una condición ocular que comprenden: a) un recipiente que comprende un implante de liberación prolongada que comprende un componente terapéutico que incluye un esteroide, tal como fluocinolona o triamcinolona, y un componente de liberación sostenida de fármaco; y b) las instrucciones de uso. Las instrucciones pueden incluir las etapas de cómo manejar los implantes, cómo insertar los implantes en una región ocular y qué se puede esperar del uso de los implantes.

40 En vista de la revelación de la presente memoria, una realización de un implante intraocular biodegradable comprende un esteroide, tal como acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, dexametasona y similares, y un componente polimérico biodegradable, y sustancialmente ningún polí(alcohol vinílico). Tal implante puede ser útil en el tratamiento de uveítis, incluyendo uveítis no infecciosa, y otros trastornos oculares, incluyendo edema macular, degeneración macular relacionada con la edad, y los trastornos descritos en la presente memoria. Ventajosamente, estos 45 implantes pueden ser colocados en el vítreo de un ojo de un paciente, y pueden proporcionar uno o más beneficios terapéuticos con relativamente pocos o ningún efecto secundario. Por ejemplo, el esteroide, tal como acetónido de fluocinolona, puede ser liberado desde el implante sin que el paciente desarrolle cataratas, hemorragia vítreo, neovascularización retiniana y/o hipertensión ocular.

50 En otra realización, el implante puede comprender un esteroide, tal como acetónido de fluocinolona, y el implante puede tener una forma distinta de un comprimido. Por ejemplo, el implante puede estar en forma de varilla, esfera y similares. En determinados implantes, el implante es un elemento extruido en comparación con un comprimido. El implante puede incluir un componente adhesivo eficaz para retener el implante en una posición fija del ojo. Por ejemplo, ciertos implantes, tales como los implantes que no tienen forma de comprimido, pueden incluir una sutura de polí(alcohol vinílico). Otros implantes, incluyendo comprimidos, pueden incluir un componente adhesivo que esté libre de polí(alcohol vinílico). Por ejemplo, se puede usar un material de hidrogel para fijar el implante al ojo de un paciente.

55 En otra realización, un implante puede comprender un esteroide, tal como acetónido de fluocinolona o acetónido de triamcinolona, y un agente reductor de la presión intraocular, tal como un agonista alfa-2 adrenérgico. Estos implantes pueden ser particularmente útiles en la prevención del aumento de la presión ocular asociada con la liberación del esteroide desde el implante en el ojo.

# ES 2 297 716 T3

En otra realización, un comprimido intraocular que contiene esteroides puede comprender una cubierta de polímero (alcohol vinílico) sobre el cuerpo del comprimido, y estar sustancialmente libre de componente de silicona. Algunos ejemplos de cubiertas útiles incluyen aquéllas descritas anteriormente.

## 5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos no restrictivos proporcionan a los expertos habituales en la técnica sistemas de administración de fármacos preferidos específicos, procedimientos para fabricar tales sistemas y procedimientos para tratar condiciones que pertenecen al alcance de la presente invención. Los siguientes ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención.

### Ejemplo 1

#### *Fabricación y prueba de implantes que contienen fluocinolona y una matriz polimérica biodegradable*

15 Se combinó acetónido de fluocinolona con un polímero en un mortero de acero inoxidable y se mezcló usando un agitador Turbula a 96 rpm durante 15 minutos. Se raspó el polvo de fluocinolona y el polímero de las paredes del mortero de acero y luego se volvieron a mezclar durante otros 15 minutos. Se calentó la mezcla de polvo a temperaturas que variaron de 110°C a 160°C, en función del polímero usado, durante un total de 30 minutos, formando una masa fundida de polímero/fármaco. Se peletizó la masa fundida, luego se cargó en un barril y se extruyó en filamentos, para finalmente cortar los filamentos en implantes de un tamaño de aproximadamente 0,5 mg o aproximadamente 1 mg. Los implantes tenían un peso que variaba de aproximadamente 450 µg a aproximadamente 550 µg, o de aproximadamente 900 µg a aproximadamente 1.100 µg. Los implantes de tamaño de 1 mg tenían una longitud de aproximadamente 2 mm y un diámetro de aproximadamente 0,72 mm.

25 Se colocó cada implante en un vial con tapón de rosca de 20 ml con 10 ml de solución salina al 0,9%. Se colocaron los viales en un baño de agua en agitación a 37°C. Se retiraron alícuotas de 9 ml y se reemplazaron con un volumen igual de medio fresco en los días 1, 4, 7 y, a partir de entonces, semanalmente. La prueba de liberación *in vitro* fue realizada en cada lote de implantes en seis duplicados.

30 Los análisis de fármacos fueron realizados mediante CLAP, que constaba de un módulo de separación 2690 de Waters (o 2696) y un detector de red de fotodiodos 2996 de Waters. Se usó una columna de 18C y 100 Å Varian Microsorb-MV® para la separación y se puso el detector a 254 nm. La fase móvil era de acetonitrilo/acetato de sodio 0,005M (50:50) (pH = 4,0). El caudal fue de 1,00 ml/min y el tiempo de ejecución total fue de 6 minutos. Se determinó la velocidad de liberación calculando la cantidad de fármaco liberada en un volumen dado de medio a lo largo del tiempo en µg/día.

35 Se preparó un total de 20 formulaciones de acetónido de fluocinolona según lo mostrado en la tabla 1. Los polímeros usados fueron los resómeros de Boehringer Ingelheim RG755, RG503, R202H, RG502H y RG502. Las viscosidades inherentes fueron de aproximadamente 0,6; 0,4; 0,2, 0,2 y 0,2 dl/g, respectivamente. Los pesos moleculares medios fueron de 40.000, 28.300, 6.500, 8.400 y 11.400 daltons, respectivamente.

45  
(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

## ES 2 297 716 T3

TABLA 1  
*Formulaciones de acetónido de fluocinolona*

Formulación	Lot.	AF (p/p)	Polímero	V. I. (dL/g)	T. fus.	T. ext. (núcleo)	Boquilla	Tamaño S.L.F.
1	453-98A	40%	RG755	0,6	160°C	122°C	380 µm	0,5 mg
2	453-98B	40%	RG755	0,6	160°C	122°C	720 µm	0,5 mg
3	453-99	20%	RG755	0,6	160°C	116°C	720 µm	1 mg
4	453-100	40%	RG503	0,4	150°C	116°C	720 µm	0,5 mg
5	453-101	20%	RG503	0,4	150°C	106°C	720 µm	1 mg
6	453-116	40%	R202H	0,2	110°C	90°C	720 µm	0,5 mg
7	453-117	40%	RG752	0,2	110°C	90°C	720 µm	0,5 mg
8	453-118	40%	RG502H	0,2	110°C	84°C	720 µm	0,5 mg
9	453-119	40%	RG502	0,2	110°C	92°C	720 µm	0,5 mg
10	453-120	40%	RG502H / R202H (1:1)	0,2	110°C	85°C	720 µm	0,5 mg
11	453-121	40%	RG502H / RG752 (1:1)	0,2	110°C	83°C	720 µm	0,5 mg
12	453-128	60%	RG502H / R202H (3:1)	0,2	110°C	95°C	720 µm	0,5 mg
13	453-129	60%	RG502H / RG752 (3:1)	0,2	110°C	101°C	720 µm	0,5 mg
14	453-130	60%	RG502H / RG502 (3:1)	0,2	110°C	101°C	720 µm	0,5 mg
15	453-131	60%	RG502H / R202H (1:1)	0,2	110°C	101°C	720 µm	0,5 mg
16	453-137	40%	RG502H / R202H (1:2)	0,2	110°C	88°C	720 µm	1 mg
17	453-138	40%	RG502H / RG752 (1:2)	0,2	110°C	85°C	720 µm	1 mg
18	453-139	40%	RG502H / RG502 (1:2)	0,2	120°C	85°C	720 µm	1 mg
19	453-140	40%	RG502H / RG503 (1:2)	n. d.	120°C	99°C	720 µm	1 mg
20	453-141	40%	RG502H / RG755 (1:2)	n. d.	120°C	99°C	720 µm	1 mg

AF = Acetónido de fluocinolona

V. I. = Viscosidad intrínseca

T. fus. = Temperatura de fusión

T. ext. = Temperatura de extrusión

Boquilla = Diámetro de la boquilla (µm)

Tamaño SLF = Tamaño del sistema de liberación de fármaco (i.e., el peso de un implante individual)

De las 20 formulaciones preparadas, se procesaron 16 en cuanto al análisis de la liberación (formulaciones # 1-11 y 16-20). Inicialmente, el medio de liberación fue de 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) con un reemplazo de 1 ml en cada punto temporal, pero casi no se observó liberación hasta las tres semanas. El medio de liberación fue posteriormente cambiado a PBS con un reemplazo de 9 ml, pero la liberación resultó incoherente y con desviaciones estándar inaceptablemente elevadas. Finalmente, el medio de liberación fue cambiado a solución salina al 0,9% con un reemplazo de 9 ml en cada punto temporal. En las figuras 1 y 2 se muestran los perfiles de liberación.

# ES 2 297 716 T3

La mayoría de las formulaciones de acetónido de fluocinolona liberaron la carga de fármaco total en aproximadamente 2-3 meses. De las 16 formulaciones, 11 formulaciones mostraron una liberación de aproximadamente dos meses. De las 11 formulaciones, 6 formulaciones mostraron liberación durante aproximadamente tres meses.

5 En particular, todas las formulaciones preparadas con el resómero RG755 (453-98A, 453-98B y 453-99) y el RG752 (453-117) casi no mostraron liberación tras el día 4, y sus estudios de liberación se detuvieron tras 1 mes.

Las formulaciones preparadas con RG503 (453-100 y 453-101) y RG502 (453-119) presentaron un retraso de 3-4 semanas antes de liberar el 100% entre el día 49 y el día 56.

10 La formulación preparada con RG502H (453-118) pareció ser la más rápida el día 49.

La formulación preparada con una mezcla (1:1) de RG502H y R202H condujo a la liberación más prolongada, de hasta 84 días.

15 Finalmente, la formulación preparada con una mezcla (1:1) de RG502H y RG752 pareció ser más lenta que la preparada con RG502H (453-118) al principio, pero finalmente terminó con una liberación completa en el día 49.

20 En base a estos datos, se concluyó que una mezcla de RG502H y otros polímeros con liberación más lenta proporcionará una formulación con una liberación más prolongada y cinéticas relativamente cercanas al orden cero. Una formulación con propiedades de liberación deseables fue una mezcla 1:2 de RG502H y R202H, que condujo a una liberación del 94% de la fluocinolona tras 84 días.

25 Ejemplo 2

## *Fabricación y prueba de implantes que contienen triamcinolona y una matriz polimérica biodegradable*

30 Se combinó acetónido de triamcinolona con un polímero en un mortero de acero inoxidable y se mezcló usando un agitador Turbula a 96 rpm durante 15 minutos. Se rascó el polvo de fluocinolona y el polímero de las paredes del mortero de acero y luego se volvieron a mezclar durante otros 15 minutos. Se calentó la mezcla de polvo a temperaturas que variaron de 110°C a 160°C, en función del polímero usado, durante un total de 30 minutos, formando una masa fundida de polímero/fármaco. Se peletizó la masa fundida, luego se cargó en un barril y se extruyó en filamentos, para finalmente cortar los filamentos en implantes de un tamaño de aproximadamente 0,5 mg o aproximadamente 1 mg. Los implantes tenían un peso que variaba de aproximadamente 450 µg a aproximadamente 550 µg, o de aproximadamente 900 µg a aproximadamente 1.100 µg. Los implantes de tamaño de 1 mg tenían una longitud de aproximadamente 2 mm y un diámetro de aproximadamente 0,72 mm.

40 La prueba de los implantes de triamcinolona fue realizada según lo descrito en el ejemplo 1.

Se preparó un total de 16 formulaciones de acetónido de triamcinolona según lo mostrado en la tabla 2. Los polímeros usados fueron los resómeros de Boehringer Ingelheim RG755, RG503, R202H, RG502H y RG502. Las viscosidades inherentes fueron de aproximadamente 0,6; 0,4; 0,2, 0,2 y 0,2 dl/g, respectivamente. Los pesos moleculares medios fueron de 40.000, 28.300, 6.500, 8.400 y 11.400 daltons, respectivamente.

50 (Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

## ES 2 297 716 T3

TABLA 2  
*Formulaciones de acetónido de triamcinolona*

Formulación	Lot.	AT (p/p)	Polímero	V. I. (dl/g)	T. fus.	T. ext. (núcleo)	Boquilla	Tamaño S.L.F.
1	453-96	50%	RG755	0,6	160°C	122°C	720 µm	1 mg
2	453-97	50%	RG503	0,4	150°C	116°C	720 µm	1 mg
3	453-112	50%	RG502	0,2	110°C	105°C	720 µm	1 mg
4	453-113	50%	RG502H	0,2	110°C	90°C	720 µm	1 mg
5	453-114	50%	RG752	0,2	110°C	95°C	720 µm	1 mg
6	453-115	50%	R202H	0,2	110°C	96°C	720 µm	1 mg
7	453-122	50%	RG502H / RG752 (1:1)	0,2	110°C	83°C	720 µm	1 mg
8	453-123	50%	RG502H / R202H (1:1)	0,2	110°C	85°C	720 µm	1 mg
9	453-125	60%	RG502H / RG502 (3:1)	0,2	110°C	92°C	720 µm	1 mg
10	453-126	60%	RG502H / R202H (3:1)	0,2	110°C	92°C	720 µm	1 mg
11	453-127	60%	RG502H / RG752 (3:1)	0,2	110°C	95°C	720 µm	1 mg
12	453-132	60%	RG502H / R202H (1:1)	0,2	110°C	108°C	720 µm	1 mg
13	453-133	50%	RG502H / RG502 (1:1)	0,2	110°C	99°C	720 µm	1 mg
14	453-134	50%	RG502H / RG755 (1:1)	n. d.	110°C	110°C	720 µm	1 mg
15	453-135	50%	RG502H / RG503 (1:1)	n. d.	110°C	110°C	720 µm	1 mg
16	453-136	50%	RG502H / RG502 (3:1)	0,2	110°C	88°C	720 µm	1 mg

AT = Acetónido de triamcinolona

V.I. = Viscosidad intrínseca

T. fus. = Temperatura de fusión

T. ext. = Temperatura de extrusión

Boquilla = Diámetro de la boquilla (µm)

Tamaño SLF = Tamaño del sistema de liberación de fármaco (i.e., el peso de un implante individual)

De las 16 formulaciones preparadas, se procesaron 8 en cuanto al análisis de la liberación (formulaciones # 1-8). Se encontró el mismo problema con el medio de liberación que con la fluocinolona. El medio de liberación fue cambiado a solución salina al 0,9% con un reemplazo de 9 ml en cada punto temporal. En la figura 3 se muestran los perfiles de liberación.

Ciertas formulaciones de acetónido de triamcinolona tuvieron períodos de liberación de aproximadamente 4-6 meses. De las ocho formulaciones, cinco formulaciones presentaron 4 o más meses de liberación, y dos formulaciones presentaron una liberación de más de 5 meses.

Las formulaciones preparadas con RG755 (453-96), RG752 (453-114) y R202H (453-115) mostraron una liberación de esencialmente nula a muy lenta.

Las formulaciones preparadas con RG502H (453-113) tuvieron el perfil de liberación más rápido y quizás el más suave con un retraso mínimo que duró cerca de 4 meses.

La formulación preparada con RG502 (453-112) mostró una liberación igualmente rápida de 4 meses, pero hubo un período de retraso de 2-3 semanas.

# ES 2 297 716 T3

La formulación preparada con RG503 (453-97) mostró una liberación mayor de 4 meses, pero también tuvo un período de retraso de 4 semanas.

De manera similar a las formulaciones del ejemplo 1, la formulación preparada con una mezcla de RG502H y lote R202H (453:123) condujo a un perfil de liberación deseable que se aproximó a los 5 a 6 meses. Este perfil de liberación fue el más lineal y el más prolongado (> 140 días)

En base a estos datos de los ejemplos 1 y 2, las mezclas de polímeros parecieron alcanzar una velocidad de liberación controlada más deseada en relación con los polímeros individuales. El uso de una poli(D,L-lactida) de lenta degradación, tal como R202H, y su mezcla con un poli(D,L-lactida-co-glicólido) de degradación rápida, tal como RG502H, es eficaz para controlar la velocidad de liberación tanto del acetónido de fluocinolona como del acetónido de triamcinolona.

## Ejemplo 5

*Tratamiento de la uveítis con un implante intraocular que contiene fluocinolona asociada a una matriz polimérica biodegradable*

Una mujer de 48 años se presenta con uveítis posterior. Se queja de sensibilidad a la luz y dolor ocular. Se coloca un implante que contiene 250 µg de acetónido de fluocinolona y 250 µg de una combinación de polímeros biodegradables (R502H y R202H en una proporción de 1:2, según lo descrito anteriormente en el ejemplo 1) en el vítreo de ambos ojos de la mujer usando un trócar. Tras aproximadamente 2 días, la mujer comienza a notar un descenso del dolor ocular y de la sensibilidad a la luz. También nota un descenso de la visión borrosa y un descenso de las moscas volantes. Se obtiene un alivio sustancial de los síntomas de la uveítis en aproximadamente 7 días, que perdura durante aproximadamente 3 meses.

## Ejemplo 7

*Tratamiento del edema macular con un implante intraocular que contiene esteroide*

Un varón de 53 años con edema macular es tratado mediante la inyección de un implante biodegradable en el vítreo de cada ojo del paciente usando una jeringa con una aguja. Los implantes contienen 500 µg de acetónido de fluocinolona y 500 µg de APLG. El paciente informa de un descenso del dolor y una mejoría de la visión a la semana del implante. Las mejorías duran aproximadamente dos años. No se desarrollan cataratas durante ese tiempo.

## Ejemplo 8

*Tratamiento de degeneración macular con un implante intraocular que contiene esteroide*

Se trata a una mujer de 82 años diagnosticada con degeneración macular en el ojo derecho mediante la colocación intravitreal de un implante biodegradable que contiene 600 µg de acetónido de fluocinolona y 500 µg de APLG. Se coloca el implante cerca de la fóvea sin que interfiera en la visión de la paciente. Un diagnóstico oftalmológico posterior indica que la degeneración macular se ha suspendido y la paciente no percibe más pérdida de visión asociada a la degeneración macular. Durante el tratamiento, la presión intraocular permanece dentro de los límites aceptables.

## Ejemplo 9

*Efectos de las propiedades poliméricas y la carga de fármaco en los implantes intraoculares*

Este ejemplo describe los efectos de las propiedades del polímero de poli(lactida-co-glicólido) (APLG) y de la carga de fármaco en los perfiles de liberación de fármaco *in vitro* de esteroideos desde implantes poliméricos. Más específicamente, este ejemplo describe los efectos del peso molecular polimérico (PM), de la proporción de lactida-glicólido (LG) y de la carga de esteroide en el perfil de liberación del acetónido de triamcinolona (AT) o del dipropionato de beclometasona (DB) desde los implantes de polímero de poli(D,L-lactida-co-glicólido) que contienen acetónido de triamcinolona (AT) o dipropionato de beclometasona (DB).

Los perfiles de liberación de fármaco de los presentes implantes están relacionados con el peso molecular (PM) del polímero, tal como del APLG de este ejemplo, la proporción de lactida-glicólido (LG) del polímero y la carga de fármaco o la cantidad de fármaco del implante. La liberación de esteroide de los implantes fue examinada en solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4; PBS) o tampón de citrato-fosfato que contenía bromuro de cetiltrimetilamonio al 0,1% (pH 5,4; CTAB).

En resumen, los implantes fueron fabricados mediante extrusión de fusión y la liberación de esteroide del implante fue analizada mediante CLAP tras la incubación a 37°C en solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 o tampón de citrato-fosfato con bromuro de cetiltrimetilamonio al 0,1%, pH 5,4. La liberación de triamcinolona de los implantes fue controlada durante 90 días y la liberación de dipropionato de beclometasona de los implantes fue controlada durante 35 días.

## ES 2 297 716 T3

Los resultados de estos experimentos muestran que ambos esteroides se liberan más rápido en el tampón de citrato en comparación con el tampón de fosfato. Durante los 30 primeros días, los perfiles de liberación de los dos esteroides son muy similares incluso aunque el acetónido de triamcinolona es aproximadamente 150 veces más hidrosoluble que el dipropionato de beclometasona. Las propiedades poliméricas tienen un menor efecto en el perfil de liberación en este marco temporal o esta parte del perfil de liberación (p. ej., en aproximadamente los 30 primeros días). En esta fase temprana, la liberación parece estar controlada por la disolución del fármaco. Las propiedades poliméricas se vuelven más importantes tras los 30 primeros días o durante un segundo marco temporal o parte del perfil de liberación a medida que las diferencias en la velocidad de hidrólisis polimérica cobran mayor importancia.

El acetónido de triamcinolona fue obtenido en Pharmacia Upjohn Co. El dipropionato de beclometasona fue obtenido en Sigma. Los polímeros de APLG RG502, RG504, RG752 y RG755 fueron obtenidos en Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. (Alemania). La solución salina (NaCl al 0,9%) fue obtenida en VWR Scientific. El bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) fue obtenido en Aldrich.

Se usó el siguiente equipo: un molino de bolas (modelo mm200; F. Kurt Retsch GmbH & Co. Alemania); Un agitador Turbula (modelo T2F Nr. 990720; Glen Mills, Inc., New Jersey); una extrusora de pistón obtenida en APS Engineering, Inc.; un compactador (modelo A-1024; Jamesville Tool & Manufacturing, Inc., Milton Wisconsin); un baño de agua en agitación (modelo 50, Precision Scientific, Winchester, VA); un cromatógrafo en fase líquida a alta presión (CLAP, modelo Alliance 2695, dotado de un detector de absorbancia de onda larga dual 2497 de Waters, Waters, Inc., Milford, MA); y un horno (modelo 1330F, VWR Scientific, Cornelius, OR).

En este ejemplo, se produjeron los implantes mediante un procedimiento de extrusión. Se combinaron los esteroides y el/los polímeros en una cápsula de molino de bolas de acero inoxidable junto con dos bolas de mezclado de acero inoxidable. Se colocó la cápsula en el molino de bolas durante cinco minutos a 20 mPas. Se retiró la cápsula del molino de bolas y se agitó el contenido con una espátula; luego se volvió a colocar en el molino de bolas. Se repitió esto durante dos ciclos más de cinco minutos. Entonces se colocó la cápsula del molino de bolas en un mezclador Turbula durante cinco minutos a 20 mPas. Se transfirió el contenido de la cápsula en incrementos pequeños a un barril de extrusión equipado con una boquilla usando una espátula y un embudo pequeño de acero inoxidable. Tras cada incremento, se compactó el polvo en el barril de extrusión con el compactador a 344,75 kPa. Una vez lleno el barril de extrusión, se transfirió a la extrusora y se calentó ésta hasta una temperatura, dejando que alcanzara el equilibrio. Se extruyó la mezcla de polímero y esteroides a través de la boquilla a 0,635 mm/min; se cortó el filamento resultante en longitudes de aproximadamente 101,6 mm y se colocaron en un vial con tapón de rosca de 60 ml, que fue colocado en una bolsa laminada con un paquete desecante.

En las tablas 5 y 6, se muestran las condiciones experimentales para las extrusiones para el acetónido de triamcinolona y el dipropionato de beclometasona, respectivamente.

TABLA 5

*Parámetros de extrusión del acetónido de triamcinolona/del APLG*

Polímero	Proporción polimérica, %	Carga de fármaco, %	Presión del compactador, kPa	Diámetro de la boquilla, μm	Velocidad de extrusión, mm/min	T <sup>a</sup> de extrusión, °C
RG752	100	30	344,75	720	0,635	95
RG752	100	50	344,75	720	0,635	96
RG755	100	30	344,75	720	0,635	97
RG755	100	50	344,75	720	0,635	96
RG502	100	30	344,75	720	0,635	97
RG502	100	50	344,75	720	0,635	98
RG504	100	30	344,75	720	0,635	94
RG504	100	50	344,75	720	0,635	98
RG755	100	50	344,75	720	0,635	101
RG752	100	30	344,75	720	0,635	87

TABLA 6  
*Parámetros de extrusión de la beclometasona/del APLG*

5	<b>Polímero</b>	<b>Proporción polimérica, %</b>	<b>Carga de fármaco, %</b>	<b>Presión del compactador, kPa</b>	<b>Diámetro de la boquilla, μm</b>	<b>Velocidad de extrusión, mm/min</b>	<b>T<sup>a</sup> de extrusión*, °C</b>
10	RG755	100	30	344,75	720	0,635	94
15	RG755	100	50	344,75	720	0,635	99–109
20	RG752	100	30	344,75	720	0,635	95–100
25	RG752	100	50	344,75	720	0,635	96
30	RG504	100	30	344,75	720	0,635	98
	RG504	100	50	344,75	720	0,635	104–114
	RG502	100	30	344,75	720	0,635	89–99
	RG502	100	50	344,75	720	0,635	95–96
	RG755	100	50	344,75	720	0,635	95
	RG752	100	30	344,75	720	0,635	95

\* La mezcla de API y polímero fue dejada en la extrusora a 90°C durante 10 min antes de iniciar la extrusión.

Se cortaron los filamentos extruídos en implantes en forma de varilla de 1 mg de peso (varillas). Se colocó cada varilla en un vial de 60 ml con 50 ml de solución salina tamponada con fosfato a un pH 7,4 o tampón de citrato-fosfato, pH 5,4, con bromuro de cetiltrimetilamonio al 0,1% (CTAB) en un baño de agua oscilante (50 rpm) a 37°C. En cada punto temporal, se analizó el esteroide liberado ( $n = 6$ ) mediante CLAP, y se retiró la solución del vial para reemplazarla por tampón fresco. Se midió la liberación de esteroide tras los siguientes días: 1, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 48, 69, 77 y 90.

Se analizó el acetónido de triamcinolona (AT) liberado del implante de polímero de (APLG) (poli(lactida-co-glicólido)) mediante CLAP (Waters, Milford, MA) empleando una columna de 3  $\mu\text{m}$ , de 4,6 x 75 mm, de 18C de Waters Symmetry. La fase móvil fue de acetonitrilo-agua (35:65, v/v) con un caudal de 1,0 ml/min y un volumen de inyección de 20  $\mu\text{l}$ . Se realizó la detección ultravioleta del AT a 243 nm. El tiempo total de ejecución fue de 10 min y el tiempo de retención del AT fue de 4,0 min. La cuantificación se basó en la superficie máxima y en la curva de estandarización del acetónido de triamcinolona.

Se analizó el dipropionato de beclometasona (DB) liberado del implante de polímero (APLG) mediante CLAP (Waters, Milford, MA) empleando una columna de 5  $\mu\text{m}$ , de 4,6 x 150 mm, de 18C de Discovery HS F5. La fase móvil fue de acetonitrilo-agua (85:15, v/v) con un caudal de 0,8 ml/min y un volumen de inyección de 30  $\mu\text{l}$ . Se realizó la detección ultravioleta del DB a 240 nm. El tiempo total de ejecución fue de 5 min y el tiempo de retención del DB fue de 2,5 min. La cuantificación se basó en la superficie máxima y en la curva de estandarización del DB.

Se analizaron los resultados procedentes del diseño cualitativamente tres veces durante la disolución: temprana, media y tardía.

En las tablas 7-10 y en las figuras 18 a 21, respectivamente, se muestran los resultados de la liberación de acetónido de triamcinolona.

Según lo mostrado, el AT se liberó en el tampón de CTAB más rápido de lo que se liberó en el tampón de PBS. La velocidad de liberación del fármaco también puede ser afectada por el pH y el tensioactivo que puede alterar la velocidad de hidrólisis polimérica y, por consiguiente, la velocidad de liberación de fármaco.

La carga de fármaco del polímero tiene el efecto más positivo sobre la velocidad de liberación de fármaco en comparación con el PM y la proporción de LG durante los 30 primeros días. Tras los 30 primeros días, la proporción de LG dominó la velocidad de liberación del fármaco y mostró un efecto negativo. En otras palabras, una proporción de LG mayor dio como resultado una liberación de fármaco más lenta. Sin desear quedar vinculados a ninguna teoría ni mecanismo de acción en particular, se pueden relacionar estos efectos con una carga elevada de fármaco en un

# ES 2 297 716 T3

punto temprano de la disolución, dando como resultado una mayor cantidad de fármaco disponible en la superficie del implante polimérico. A medida que el fármaco se vuelve menos disponible, es posible controlar la velocidad de liberación del fármaco mediante la hidrólisis del polímero, que es más rápida para el polímero de menor proporción de LG.

- 5 El peso molecular del polímero tuvo un efecto positivo en la velocidad de liberación del fármaco, especialmente en un momento tardío de la disolución, observándose la liberación más rápida con polímeros de PM más elevado. Aunque no se desee quedar vinculados a ninguna teoría ni mecanismo de acción en particular, esto puede ocurrir porque el polímero de PM más bajo se apisona más densamente y el polímero de mayor PM se hidroliza más rápidamente. En términos generales, los datos muestran que la liberación de fármaco temprana está controlada por la carga de fármaco, pero a medida que transcurre el tiempo, la velocidad de liberación de fármaco está controlada por la velocidad de hidrólisis del polímero.

TABLA 7

*Resultados de liberación de la triamcinolona en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4 para una carga de fármaco del 30%*

Liberación total (%)						Desviación estándar					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	1,08	0,81	1,75	0,74	0,48	1	0,08	0,12	0,14	0,04	0,09
4	1,40	1,02	2,13	0,94	0,49	4	0,05	0,11	0,13	0,04	0,03
7	1,56	1,08	2,29	1,00	0,59	7	0,04	0,04	0,06	0,04	0,03
14	1,70	1,10	2,47	1,11	0,60	14	0,03	0,02	0,07	0,05	0,02
21	1,92	1,28	2,86	1,47	0,69	21	0,03	0,03	0,03	0,01	0,04
28	2,05	1,37	4,14	2,77	0,97	28	0,05	0,03	0,19	0,02	0,11
35	2,08	1,41	9,73	4,60	1,06	35	0,02	0,03	1,09	0,09	0,05
48	2,22	1,98	13,74	7,73	1,65	48	0,12	0,03	0,83	0,33	0,10
69	14,03	4,42	21,70	11,70	3,98	69	1,87	0,06	2,09	0,73	0,25
90	20,94	7,82	36,46	21,22	7,05	90	0,34	0,94	3,05	3,10	0,53

TABLA 8

*Resultados de liberación de la triamcinolona en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4 para una carga de fármaco del 50%*

Liberación total (%)						Desviación estándar					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	1,83	2,01	1,88	1,97	2,20	1	0,35	0,15	0,72	0,09	0,16
4	2,93	2,32	2,56	2,57	3,75	4	0,09	0,05	0,32	0,08	0,14
7	3,68	2,44	2,74	2,84	4,62	7	0,15	0,05	0,10	0,04	0,16
14	4,66	2,58	2,93	3,09	5,68	14	0,12	0,06	0,08	0,05	0,11
21	5,23	2,73	3,16	3,46	6,21	21	0,09	0,03	0,09	0,03	0,04
28	5,60	2,87	4,29	4,23	6,62	28	0,05	0,06	0,56	0,08	0,05
35	5,75	2,98	6,37	4,92	6,84	35	0,01	0,05	1,01	0,04	0,03
48	5,92	3,70	8,07	7,44	7,04	48	0,04	0,09	1,58	2,65	0,03
69	7,69	5,35	14,47	10,79	7,84	69	0,79	0,25	3,75	2,60	0,08
90	9,42	7,38	39,38	33,66	8,59	90	0,47	0,37	2,45	3,63	0,08

# ES 2 297 716 T3

TABLA 9

*Resultados de liberación de la triamcinolona en tampón de citrato-fosfato, pH 5,4 para una carga de fármaco del 30%*

Liberación total (%)						Desviación estándar					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	1,79	1,93	2,50	1,07	0,69	1	0,19	1,11	0,12	0,05	0,05
4	2,18	1,93	2,85	1,12	0,74	4	0,03	0,00	0,02	0,04	0,03
7	2,35	2,22	3,03	1,13	0,86	7	0,06	0,26	0,04	0,02	0,01
14	2,61	3,05	3,23	1,21	0,94	14	0,05	1,18	0,02	0,03	0,03
21	3,00	4,62	4,73	1,59	0,96	21	0,21	2,06	0,04	0,02	0,02
28	3,45	12,44	16,60	7,99	1,00	28	0,27	3,92	0,27	0,64	0,03
35	3,57	12,59	45,16	25,70	1,00	35	0,07	0,06	2,99	2,69	0,00
48	4,05	12,99	94,39	77,56	1,46	48	0,27	0,04	3,90	2,92	0,04
69	18,96	42,24	95,24	83,21	45,40	69	0,48	3,20	0,50	3,24	2,29
77	58,09	83,17			63,83	77	2,48	6,49			2,71
90	92,97	96,82			79,93	90	3,88	5,73			4,08

TABLA 10

*Resultados de liberación de la triamcinolona en tampón de citrato-fosfato, pH 5,4 para una carga de fármaco del 50%*

Liberación total (%)						Desviación estándar					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	4,32	3,14	4,10	3,10	5,63	1	1,01	0,63	0,14	0,14	1,76
4	7,96	3,38	5,77	4,08	9,39	4	0,76	0,09	0,36	0,08	0,09
7	13,26	3,46	6,24	4,42	11,52	7	5,93	0,05	0,17	0,03	0,07
14	16,75	3,60	6,79	4,77	14,79	14	1,16	0,03	0,13	0,03	0,15
21	19,60	3,80	10,34	5,25	16,43	21	1,23	0,03	0,32	0,03	0,12
28	21,91	3,90	20,94	9,17	17,21	28	2,78	0,02	0,14	0,55	0,11
35	23,75	4,02	41,21	16,58	17,59	35	2,20	0,03	1,66	3,08	0,06
48	24,50	5,02	82,11	71,13	18,38	48	0,34	0,19	3,58	13,62	0,10
69	43,48	33,38	91,91	85,27	27,09	69	8,47	7,52	4,47	1,67	1,65
77	58,17	54,68			35,62	77	1,78	7,97			1,13
90	85,58	75,87			54,43	90	5,86	11,33			4,57

Los resultados de la liberación del dipropionato de beclometasona se muestran en las tablas 11-14 y se representan en las figuras 22 a 25, respectivamente.

En estos experimentos, se examinó la liberación del dipropionato de beclometasona durante aproximadamente 1 mes. En este intervalo temporal temprano (p. ej., durante aproximadamente 1 mes), los perfiles de liberación de DB y AT fueron similares, incluso aunque el DB es aproximadamente 150 veces menos soluble que el AT. El cambio a un medio ácido aumentó ligeramente la cantidad de DB liberado, pero no lo hizo tanto como cuando se cambió el

# ES 2 297 716 T3

AT al mismo medio. La liberación de DB no aumentó con el aumento de carga de fármaco en el tampón de fosfato, pero lo hizo en el tampón de CTAB. La respuesta a una mayor proporción de LG fue la misma para ambos esteroides durante el primer mes. El efecto es relativamente pequeño en los primeros 30 días, pero el aumento de la proporción de LG disminuye la cantidad de fármaco liberada. El efecto del PM fue diferente en ambos medios, considerando que la liberación de beclometasona disminuyó en PBS y aumentó en CTAB con un aumento del PM.

5

10

*Resultados de liberación de dipropionato de beclometasona en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4 para una carga de fármaco del 30%*

Liberación total (%)

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0,31	0,34	1,23	1,48	0,72
4	1,86	3,07	2,90	2,75	2,27
7	2,64	3,74	3,64	3,52	3,22
14	3,03	4,36	4,12	3,95	3,58
21	3,56	4,92	4,80	4,61	4,13
28	4,11	5,32	6,09	5,53	4,62
35	4,45	5,80	6,82	6,68	5,03
48					
69					
90					

Desviación estándar

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0,05	0,41	0,35	0,06	0,19
4	0,57	0,28	0,48	0,34	0,22
7	0,12	0,43	0,28	0,26	0,22
14	0,17	0,09	0,16	0,21	0,28
21	0,27	0,18	0,18	0,08	0,11
28	0,14	0,44	0,51	0,16	0,12
35	0,16	0,16	0,13	0,11	0,15
48					
69					
90					

35

40

TABLA 12

*Resultados de liberación de dipropionato de beclometasona en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4 para una carga de fármaco del 50%*

Liberación total (%)

	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	0,11	0,18	0,70	1,01	0,75
4	0,78	1,95	2,22	2,00	1,84
7	1,13	2,78	2,57	2,50	2,34
14	1,29	3,19	2,91	2,75	2,72
21	1,62	3,68	3,25	3,21	3,20
28	1,88	4,15	3,87	3,72	3,56
35	2,02	4,42	4,22	4,36	3,75
48					
69					
90					

Desviación estándar

	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	0,07	0,09	0,24	0,30	0,07
4	0,37	0,19	0,16	0,14	0,17
7	0,12	0,10	0,30	0,18	0,16
14	0,04	0,09	0,08	0,08	0,08
21	0,09	0,08	0,20	0,10	0,04
28	0,15	0,11	0,12	0,16	0,08
35	0,08	0,17	0,15	0,19	0,03
48					
69					
90					

65

# ES 2 297 716 T3

TABLA 13

*Resultados de liberación de dipropionato de beclometasona en tampón de citrato-fosfato, pH 5,4 para una carga de fármaco del 30%*

5

**Liberación total (%)**

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0,28	1,20	2,16	1,28	1,37
4	1,44	1,54	3,16	1,59	1,50
7	2,15	1,87	3,90	2,04	1,93
14	2,62	2,06	4,53	2,39	2,27
21	3,05	2,35	7,45	3,68	2,54
28	3,32	2,50	12,51	7,09	2,82

10

**Desviación estándar**

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0,16	0,22	0,23	0,25	0,10
4	0,24	0,11	0,22	0,16	0,11
7	0,15	0,09	0,17	0,03	0,08
14	0,09	0,21	0,08	0,11	0,06
21	0,09	0,05	0,24	0,16	0,16
28	0,10	0,22	0,74	0,29	0,07

15

20

TABLA 14

*Resultados de liberación de dipropionato de beclometasona en tampón de citrato-fosfato, pH 5,4 para una carga de fármaco del 50%*

25

**Liberación total (%)**

	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	2,01	0,47	3,07	2,16	3,80
4	6,26	1,77	6,01	3,16	7,64
7	9,00	2,55	7,48	3,98	10,30
14	12,40	3,51	8,45	4,73	13,49
21	14,16	4,06	10,59	6,04	15,06
28	15,07	4,44	15,31	9,21	15,95

30

35

40

**Desviación estándar**

	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	0,36	0,06	0,74	0,37	0,42
4	0,63	0,24	0,51	0,27	0,61
7	0,54	0,18	0,17	0,16	0,58
14	0,49	0,66	0,15	0,18	0,65
21	0,26	0,15	0,28	0,12	0,22
28	0,13	0,12	0,79	0,29	0,08

45

50

En base a estos resultados, la liberación de esteroides poco hidrosolubles desde los implantes de APLG está fundamentalmente limitada por la disolución del esteroide en los primeros treinta días y no por la carga o la cantidad de esteroide, o las propiedades de la matriz polimérica. En la parte temprana de la disolución, (p. ej., durante la primera parte del perfil de liberación de fármaco), las velocidades de liberación de los dos esteroides son muy similares, aun cuando sus solubilidades son completamente diferentes. Durante este período, la velocidad de liberación de fármaco parece estar controlada por la disolución del esteroide, teniendo las propiedades poliméricas un menor efecto. En un momento más tardío de la disolución, (p. ej., durante una segunda parte del perfil de liberación de fármaco), la liberación del esteroide depende más de las propiedades del polímero, a medida que las velocidades de hidrólisis de los polímeros cobran una mayor importancia. El cambio a un medio de pH más bajo con una tensión superficial más baja aumenta la cantidad liberada de ambos esteroides.

55

La presente invención también engloba el uso de cualquier y de todas las combinaciones posibles de los agentes terapéuticos revelados en la presente memoria en la fabricación de un medicamento, tal como un sistema de liberación de fármaco o una composición que comprende tal sistema de liberación de fármaco, para tratar una o más condiciones oculares, incluyendo aquéllas identificadas anteriormente.

60

65

**REIVINDICACIONES**

1. Un implante intraocular biodegradable que comprende:

5 un esteroide dispersado en una matriz polimérica biodegradable que libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide desde el implante durante un tiempo mayor de aproximadamente dos meses desde el momento en el que se coloca el implante en una zona o región ocular de un ojo, comprendiendo la matriz polimérica una mezcla de un poli(DL, lactida-co-glicólido) biodegradable y una poli(D,L-lactida) biodegradable.

10 2. El implante de la reivindicación 1, en el que el esteroide es un corticosteroide.

15 3. El implante de la reivindicación 1, en el que el esteroide se selecciona del grupo constituido por una fluocinolona, una triamcinolona y una mezcla de las mismas.

20 4. El implante de la reivindicación 1, que comprende además un agente terapéutico oftalmológicamente aceptable en adición al esteroide.

25 5. El implante de la reivindicación 1, en el que el poli(D,L-lactida-co-glicólido) biodegradable y la poli(D,L-lactida) biodegradable tienen grupos ácidos terminales.

6. El implante de la reivindicación 1, en el que la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide desde el implante durante más de tres meses desde el momento en el que se coloca el implante en el vítreo del ojo.

30 7. El implante de la reivindicación 1, en el que la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide desde el implante durante más de cuatro meses desde el momento en el que se coloca el implante en el vítreo del ojo.

35 8. El implante de la reivindicación 1, en el que el esteroide es fluocinolona, y la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de fluocinolona durante aproximadamente tres meses.

30 9. El implante de la reivindicación 1, en el que el esteroide es triamcinolona, y la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de triamcinolona durante más de tres meses.

40 10. El implante de la reivindicación 9, en el que la matriz libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de triamcinolona durante aproximadamente tres meses a aproximadamente seis meses.

45 11. El implante de la reivindicación 1, en el que la poli(DL-lactida) tiene un peso molecular menor de 40 kD.

12. El implante de la reivindicación 11, en el que la poli(DL-lactida) tiene un peso molecular menor de 20 kD.

45 13. El implante de la reivindicación 11, en el que la poli(DL-lactida) tiene un peso molecular menor de 10 kD.

14. El implante de la reivindicación 11, en el que la poli(DL-lactida) tiene grupos de ácidos libres terminales.

50 15. El implante de la reivindicación 11, en el que el poli(DL-lactida-co-glicólido) y la poli(D,L-lactida) tienen cada uno grupos de ácidos libres terminales.

55 16. El implante de la reivindicación 1, en el que cada polímero biodegradable tiene una viscosidad inherente en un intervalo de aproximadamente 0,16 dl/g a aproximadamente 0,24 dl/g.

17. El implante de la reivindicación 16, en el que cada uno de los polímeros biodegradables tiene una viscosidad inherente de aproximadamente 0,2 dl/g.

60 18. El implante de la reivindicación 1 que está formado por un procedimiento de extrusión.

19. El implante de la reivindicación 1, en el que el implante intraocular está estructurado para su colocación intravitreal en un ojo de un individuo.

65 20. El implante de la reivindicación 19, en el que el esteroide se selecciona del grupo constituido por dexametasona, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, sus sales, y mezclas de los mismos.

# ES 2 297 716 T3

21. El implante intraocular biodegradable de la reivindicación 1, en el que la matriz polimérica biodegradable está sustancialmente libre de silicona y el implante intraocular está estructurado para su colocación en el vítreo de un ojo de un paciente.
- 5      22. El implante de la reivindicación 21, en el que el esteroide se selecciona del grupo constituido por dexametasona, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, sus sales, y mezclas de los mismos.
- 10     23. El implante de la reivindicación 21 que está en forma de un comprimido.
- 10     24. El implante de la reivindicación 21, que comprende además un miembro de adhesión para fijar el implante en el vítreo del ojo.
- 15     25. Un procedimiento para fabricar el implante intraocular biodegradable de la reivindicación 1 que comprende la etapa de: extraer una mezcla de un esteroide y un polímero biodegradable para formar un material biodegradable que libere fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del esteroide desde el implante durante un tiempo mayor de aproximadamente dos meses desde el momento en el que se coloca el implante en una zona o región ocular de un ojo.
- 20     26. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que el esteroide es un corticosteroide.
- 20     27. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que el esteroide es una fluocinolona o una triamcinolona.
- 25     28. El procedimiento de la reivindicación 25, que comprende además una etapa de mezclar el esteroide con el polímero antes de la etapa de extrusión.
- 25     29. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que el esteroide y el polímero están en una forma en polvo.
- 30     30. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que el polímero comprende una mezcla de polímeros biodegradables, siendo al menos uno de los polímeros biodegradables una polilactida que tiene un peso molecular menor de 40 kD.
- 35     31. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que el polímero comprende un primer polímero biodegradable que tiene grupos de ácidos libres terminales y un segundo polímero biodegradable diferente que tiene grupos de ácidos libres terminales.
- 40     32. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que el polímero comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente en un intervalo de aproximadamente 0,16 dl/g a aproximadamente 0,24 dl/g.

40

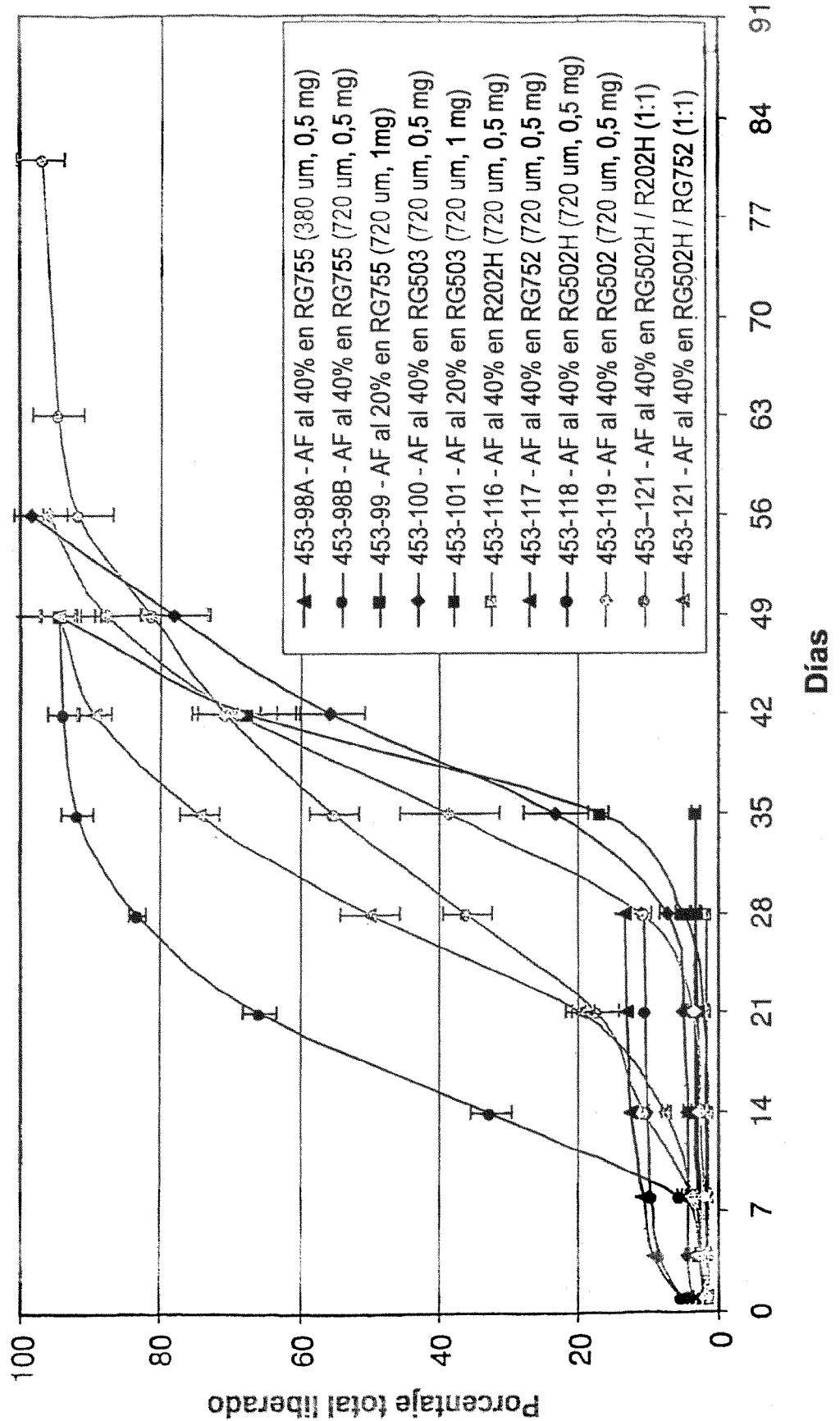
45

50

55

60

65



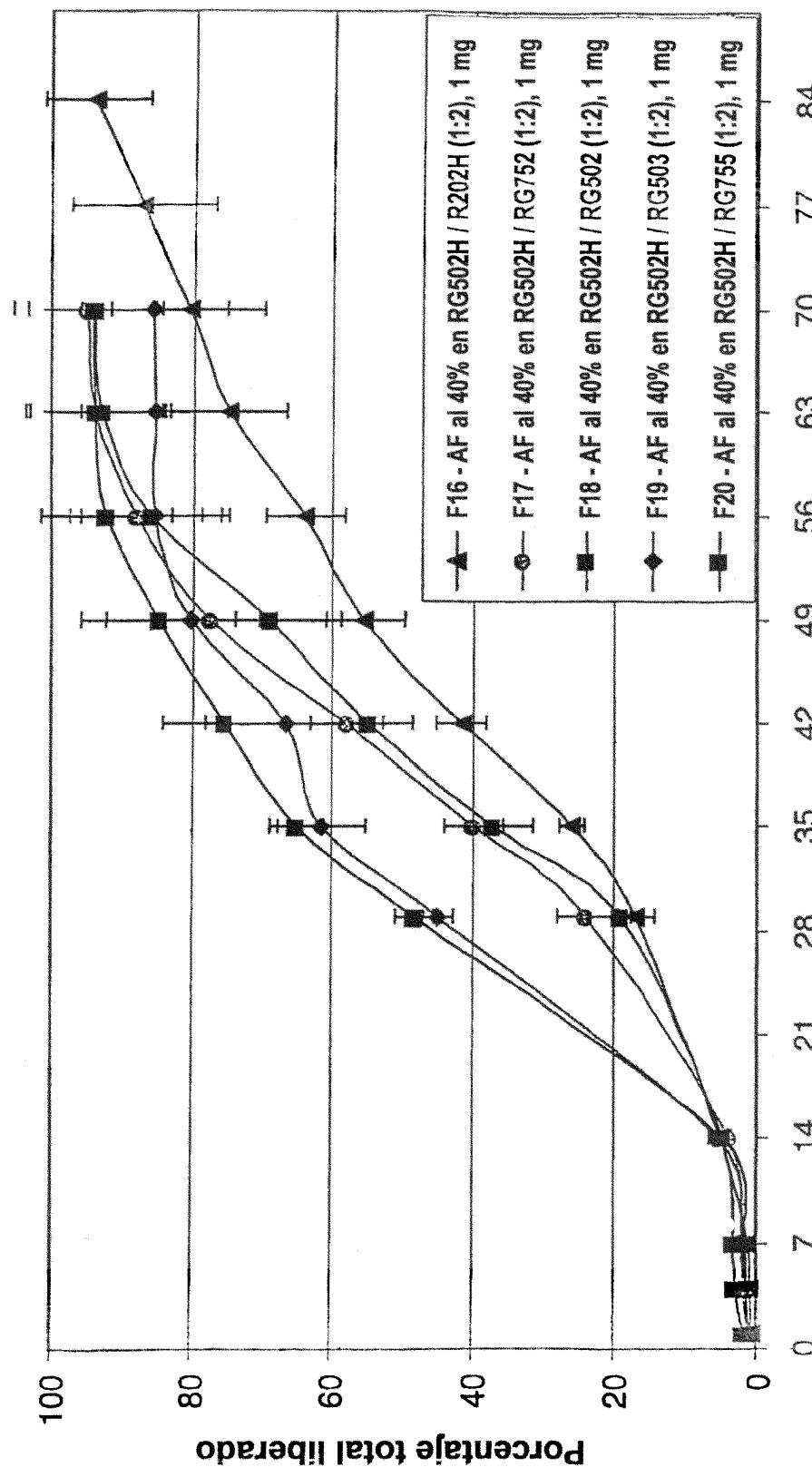


FIG. 2

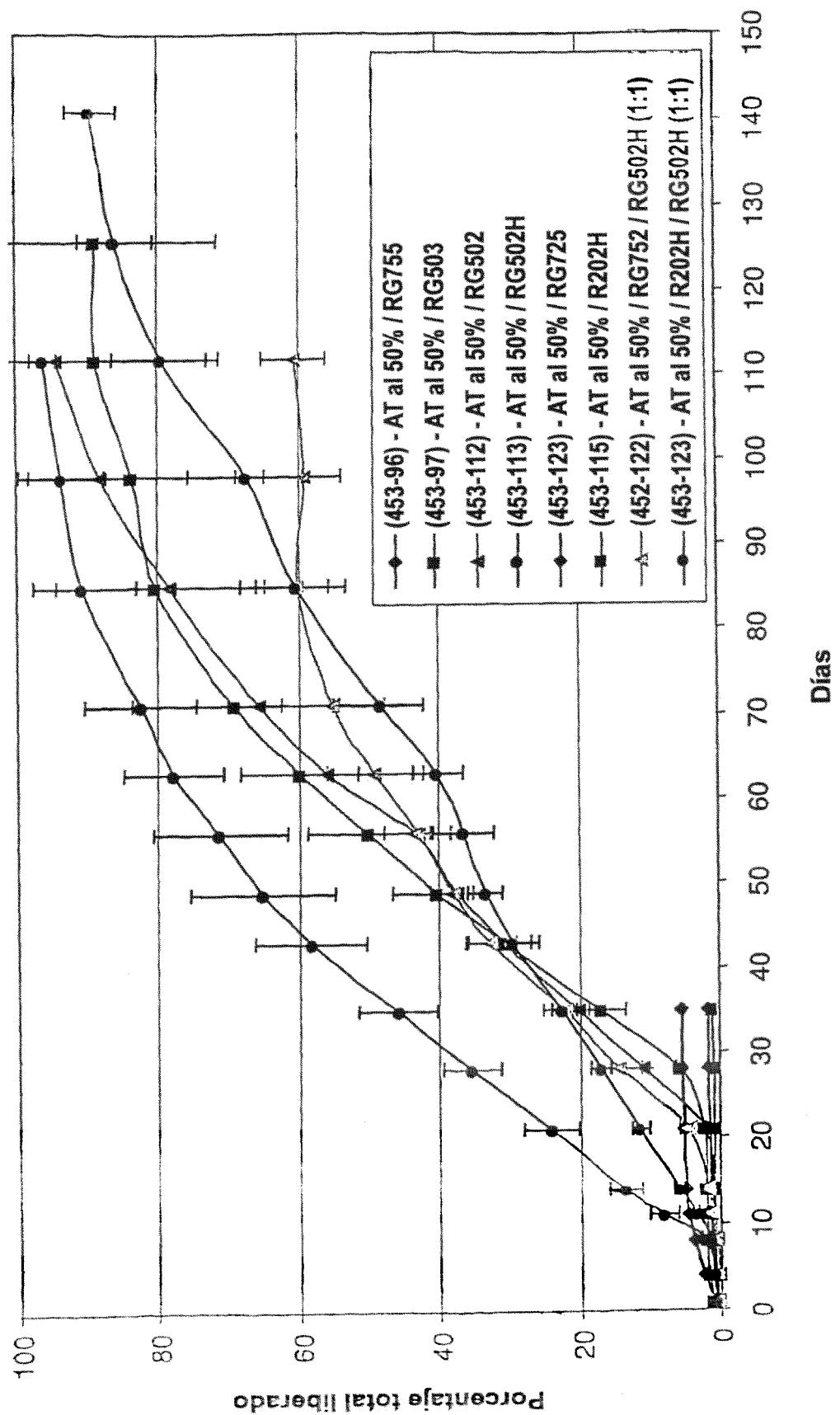


FIG. 3

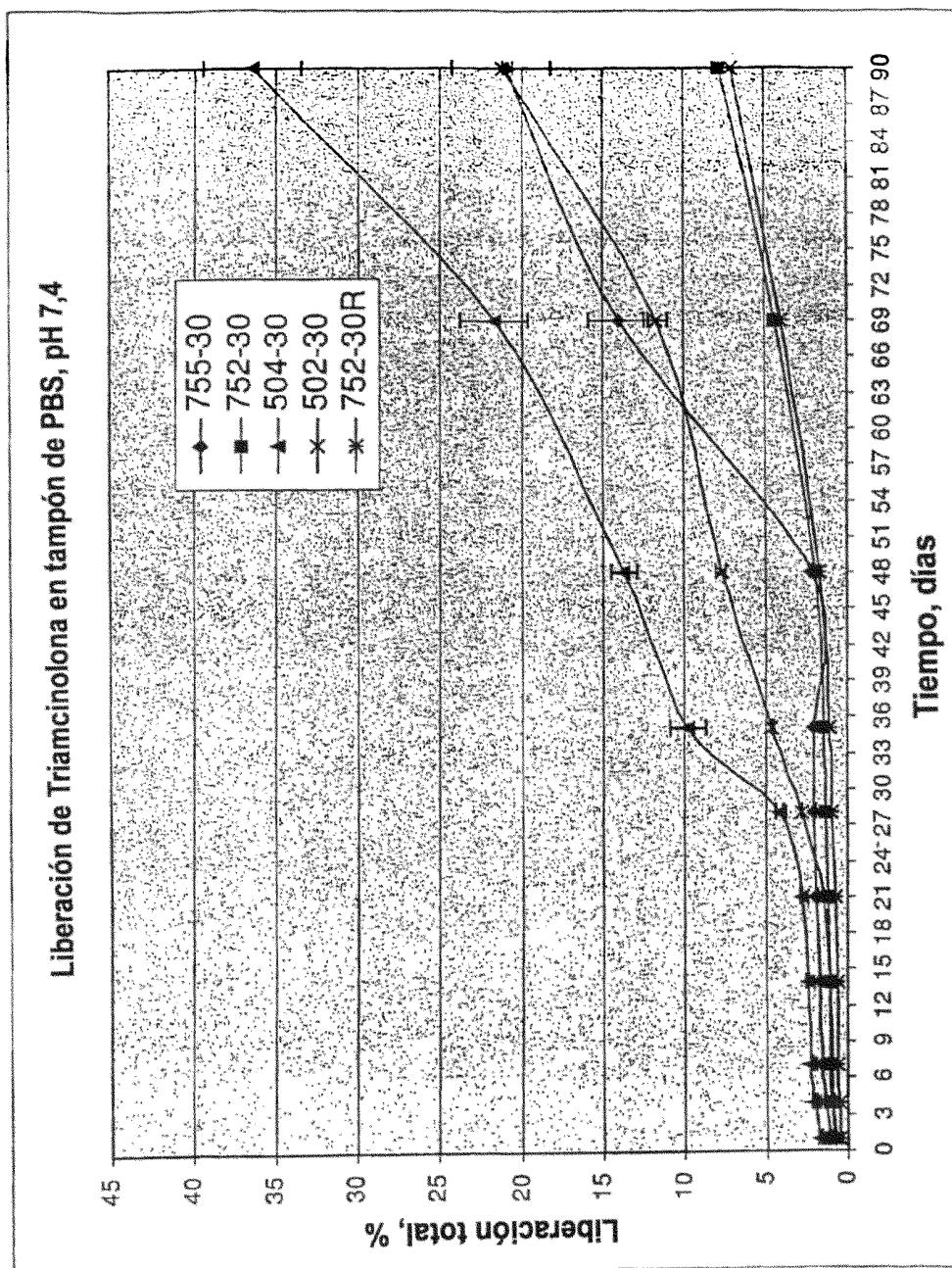


FIG. 18

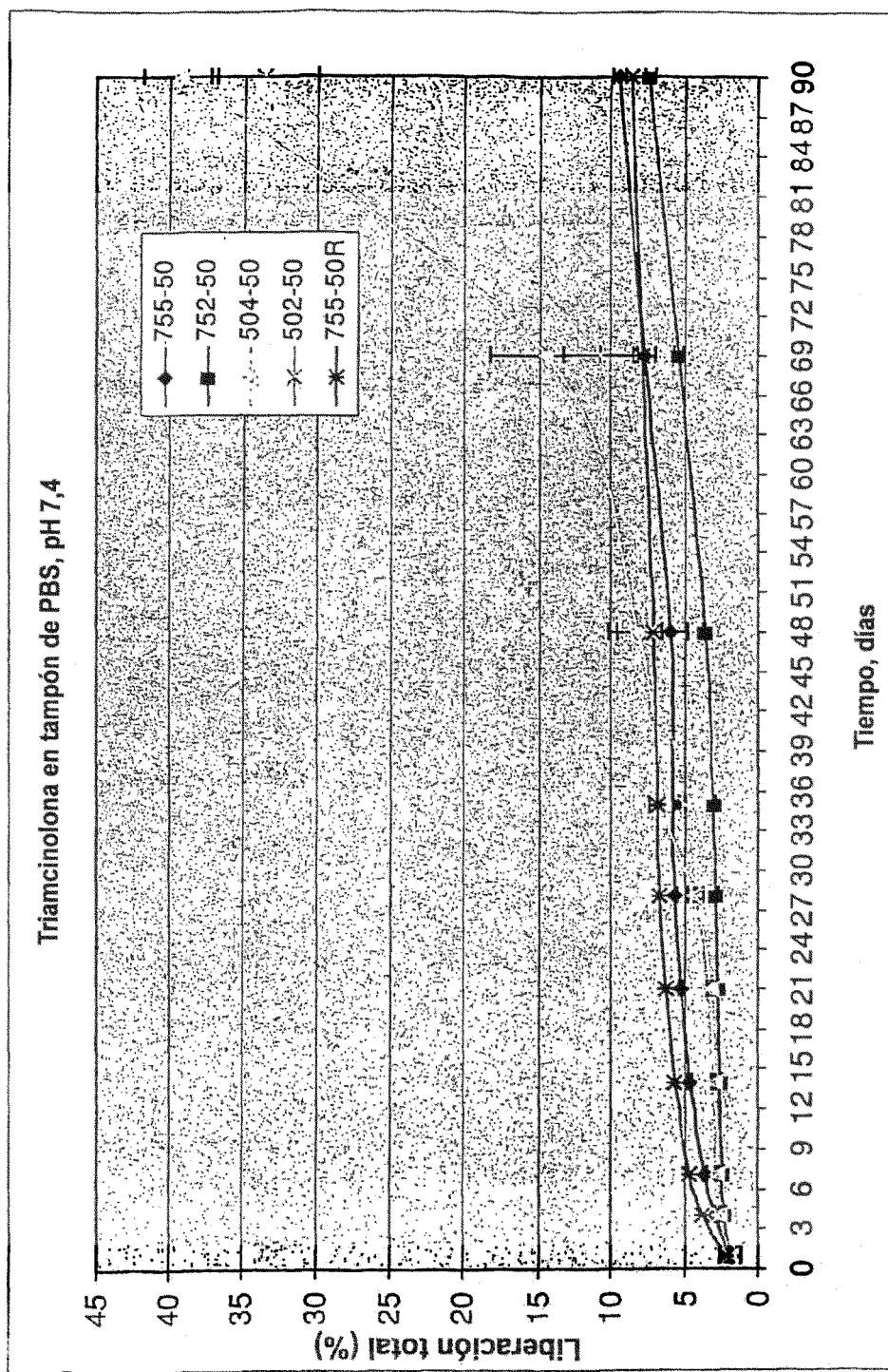


FIG. 19

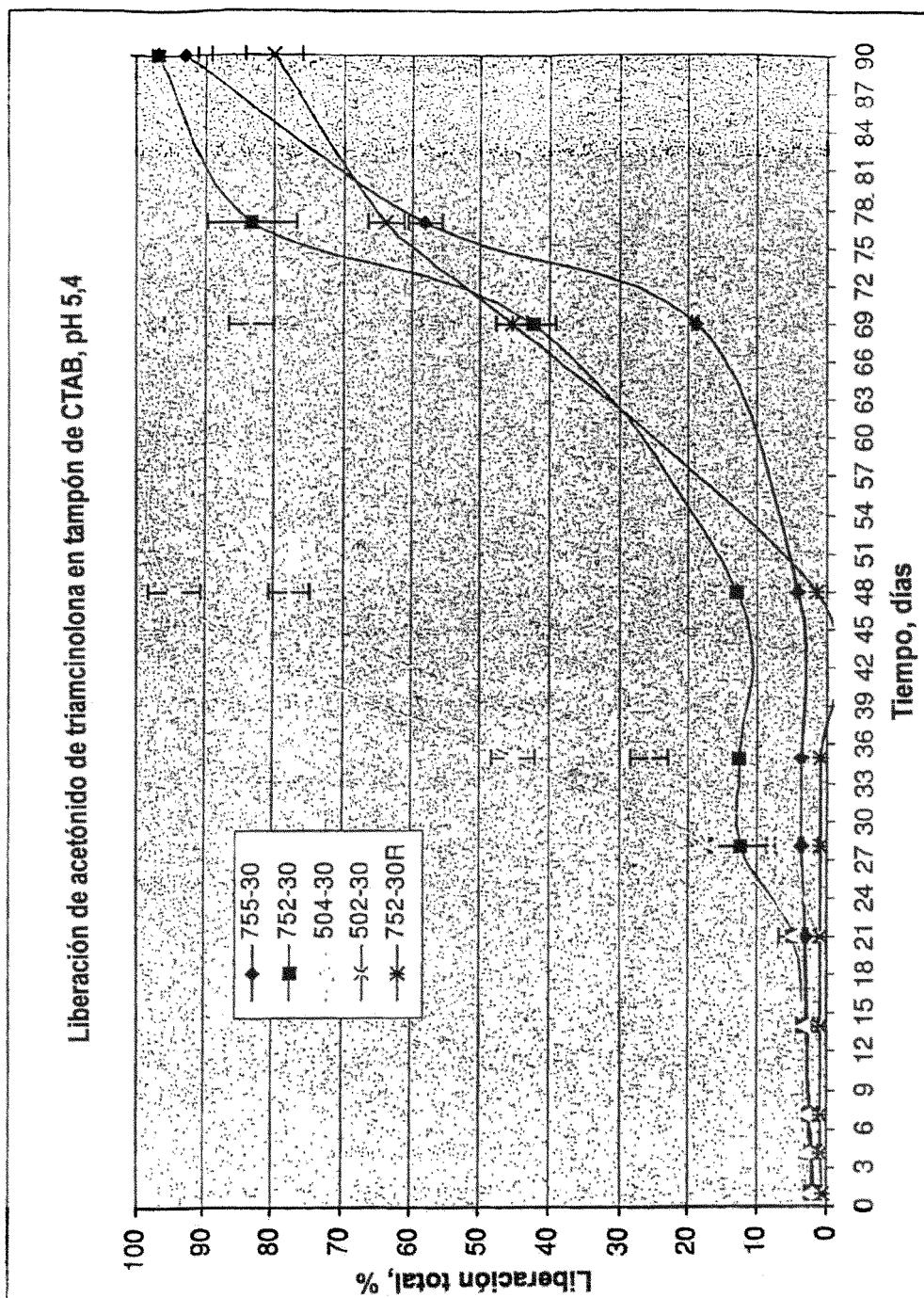


FIG. 20

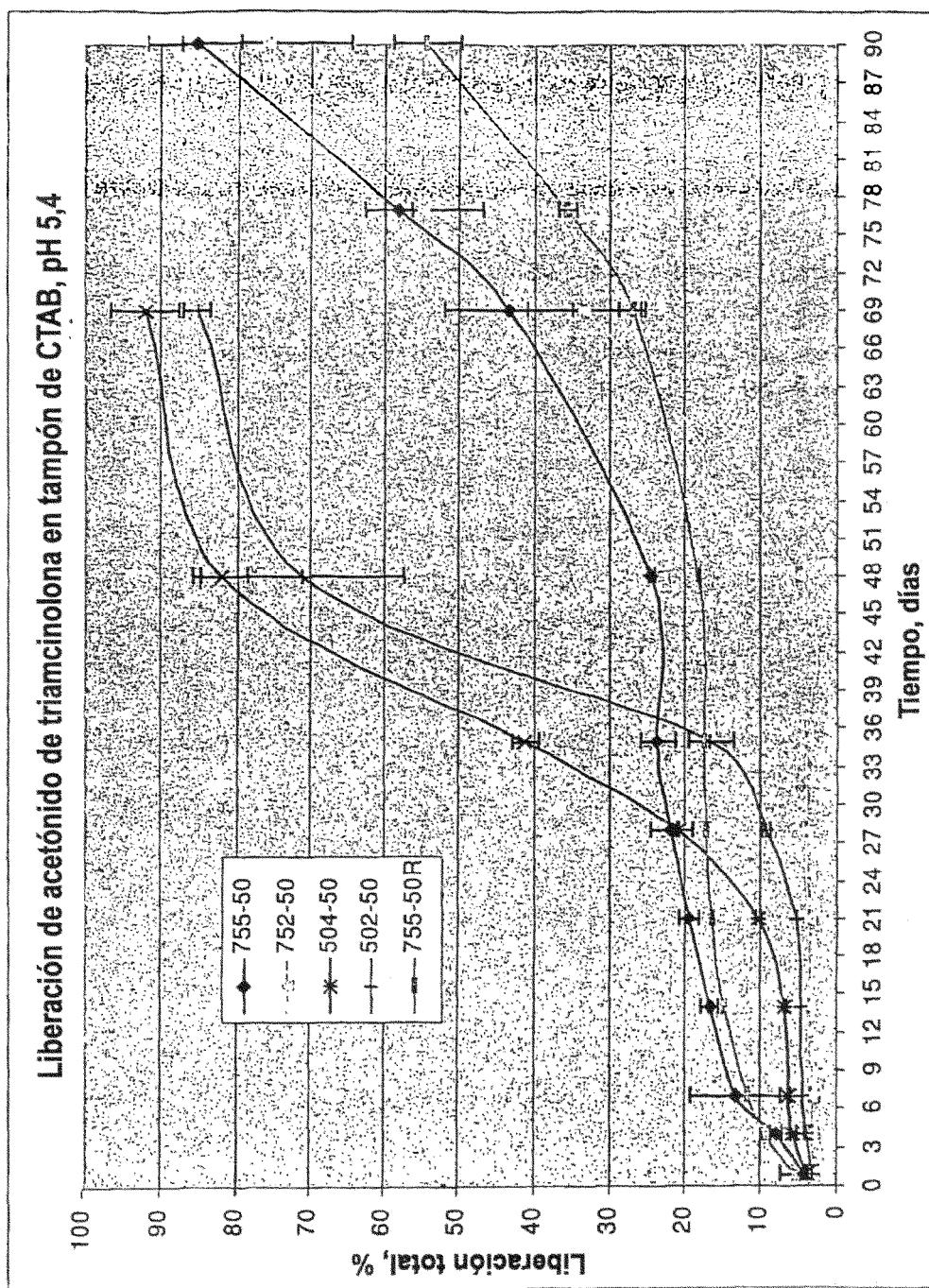


FIG. 21

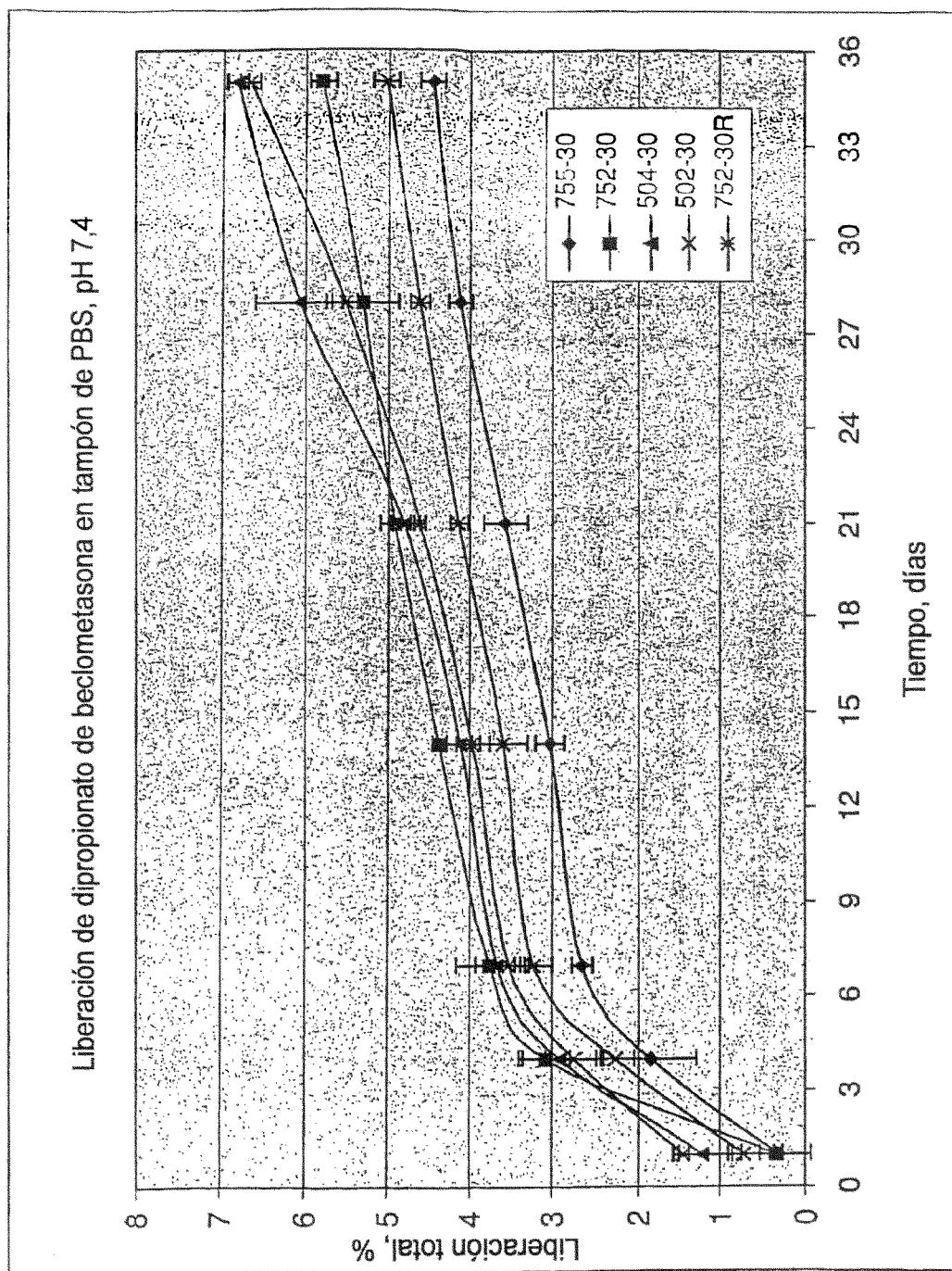


FIG. 22

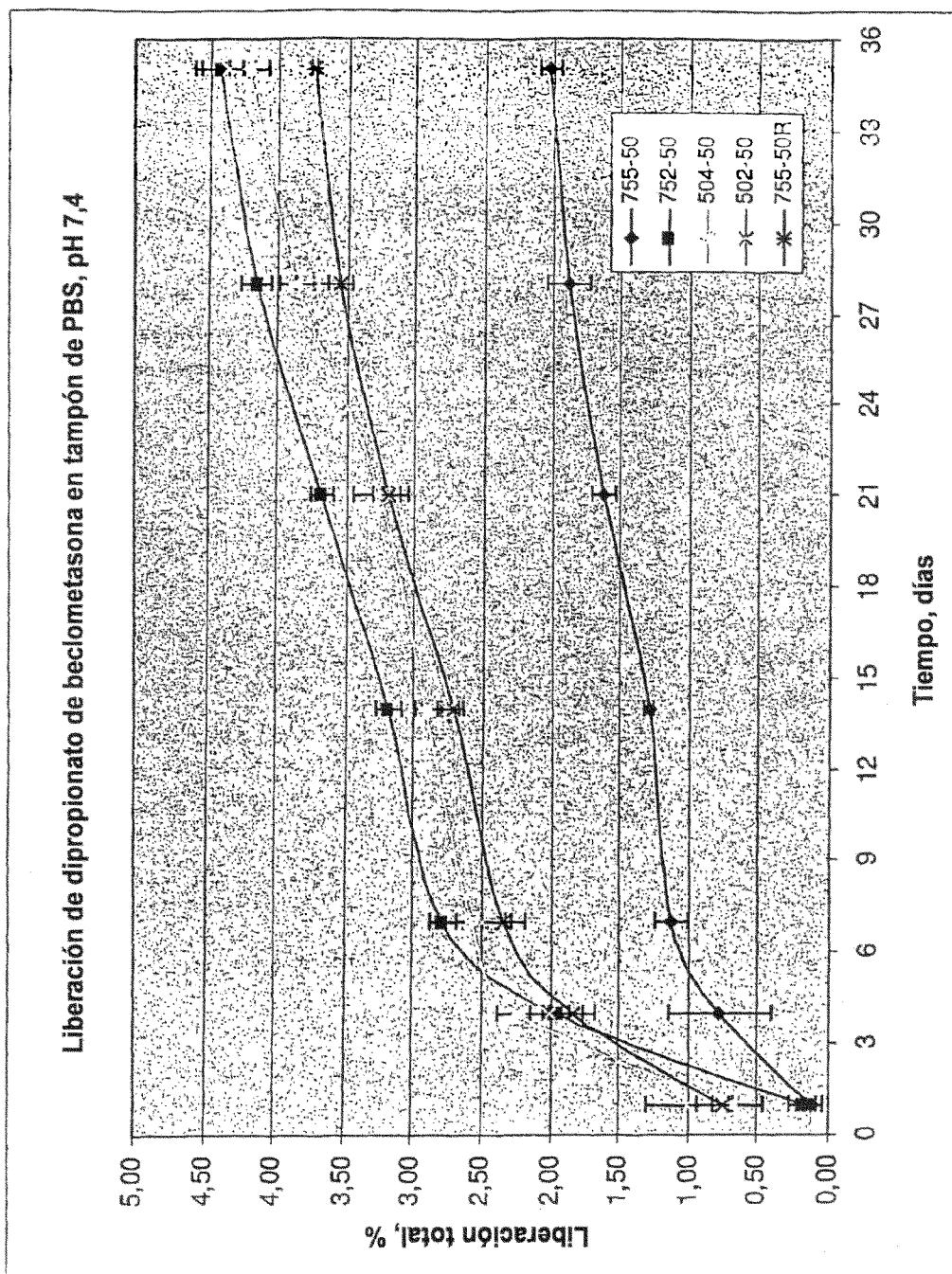


FIG. 23

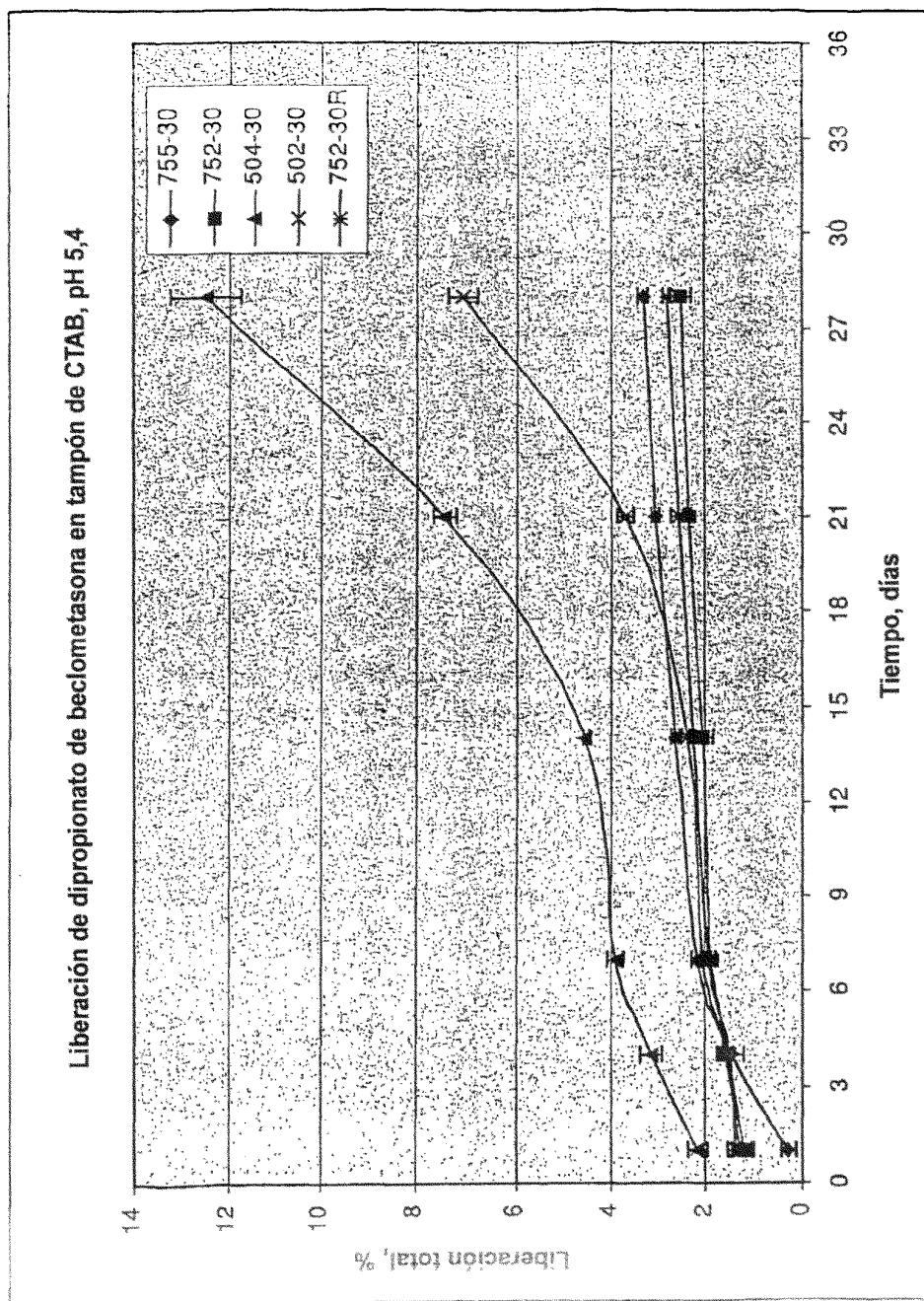


FIG. 24

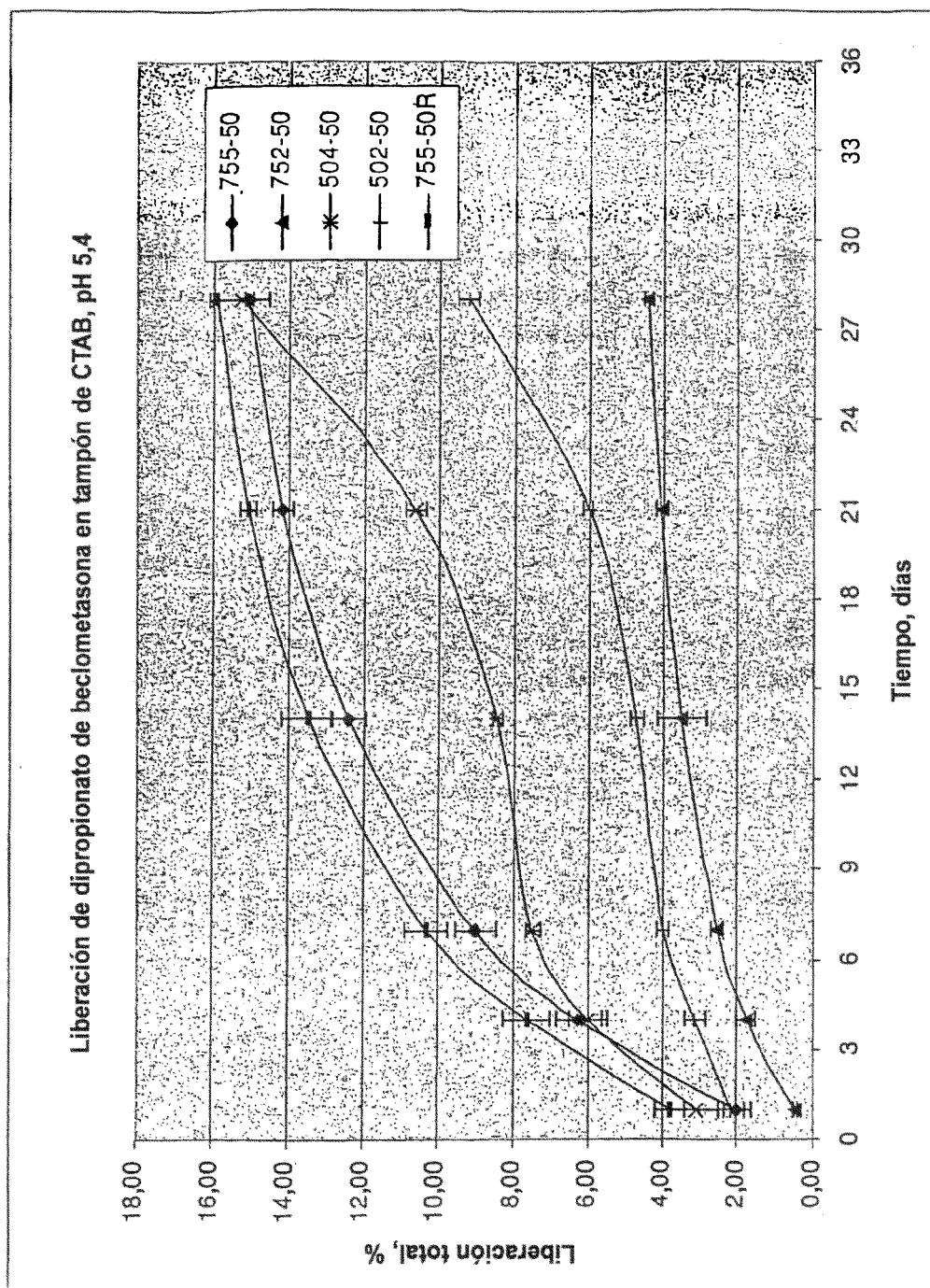


FIG. 25