

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
16 de Marzo de 2006 (16.03.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/028361 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 9/52 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(74) Mandatario: GARCIA VILLA, Porfirio; A las Sierras
121, Col. Prados Vallarta, C.P. 45020 Zapopan, Jalisco
(MX).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2004/000063

(22) Fecha de presentación internacional:

9 de Septiembre de 2004 (09.09.2004)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(71) Solicitante e

(72) Inventor: JIMENEZ BAYARDO, Arturo [MX/MX];
Av. Hidalgo 737, Col. Centro, C.P. 44290 Guadalajara,
Jalisco (MX).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): QUIN-
TANA HAU, Juan de Dios [MX/MX]; Av. Hidalgo
737, Col. Centro, C.P. 44290 Guadalajara, Jalisco (MX).
TORNERO MONTAÑO, José, Rubén [MX/MX]; Av.
Hidalgo 737, Col. Centro, C.P. 44290 Guadalajara, Jalisco
(MX). LOPEZ SANCHEZ, María, Isabel [MX/MX]; Av.
Hidalgo 737, Col. Centro, C.P. 44290 Guadalajara, Jalisco
(MX). FIGUEROA PONCE, Humberto [MX/MX]; Av.
Hidalgo 737, Col. Centro, C.P. 44290 Guadalajara, Jalisco
(MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: IMPLANTS AND MICROSPHERES FOR THE SUSTAINED RELEASE OF DRUGS FOR OPHTHALMIC USE
AND PREPARATION METHODS THEREOF

(54) Título: IMPLANTES Y MICROESFERAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE FÁRMACOS DE USO OFTÁLMICO
Y METODOS PARA PREPARARLOS

(57) Abstract: The invention relates to a novel solid complex which is insoluble in an aqueous environment and which, in the dry
form thereof, can be used to develop novel systems for the sustained release of drugs for ophthalmic use. The invention also relates to
a method of preparing said complex. The complex is formulated based on a viscoelastic solution derived from HA (Biovisc®), a ther-
apeutically-acceptable drug such as a steroid, quinolone, a non-steroid anti-inflammatory, an immunosuppressor or compatible drug
and chitosan, all of which are conjugated such as to produce biodegradable polymer matrices for the treatment of ocular ailments.
The invention also relates to a method of preparing the aforementioned matrices. The invention further relates to microspheres and
a method of producing same, using the same original materials, in which the therapeutic principle comprises a steroid, quinolone, a
non-steroid anti-inflammatory, an immunosuppressor or another drug which is stable and compatible with said system.

(57) Resumen: La invención esta relacionada con un nuevo complejo sólido, insoluble en un ambiente acuoso y en su forma seca es
útil para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación prolongada de fármacos para uso oftálmico y un método para preparar dicho
complejo. El complejo está formulado a base de una solución viscoelástica derivada de HA (Biovisc®), un fármaco terapéuticamente
aceptable como un esteroide, quinolona, antiinflamatorio no esteroideo, inmunosupresor o droga que sea compatible y quitosán, to-
dos ellos conjugados en tal forma para producir matrices de polímeros biodegradables para el tratamiento de padecimientos oculares
y un método para preparar dichas matrices. La invención refiere también a microesferas y un procedimiento para la fabricación de
las mismas utilizando los mismos materiales originales en donde el principio terapéutico es un esteroide, quinolona, antiinflamatorio
no esteroideo, inmunosupresor o droga que sea compatible y estable con el sistema descrito.

WO 2006/028361 A1

IMPLANTES Y MICROESFERAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE FÁRMACOS DE USO OFTÁLMICO Y METODOS PARA PREPARARLOS

5 1. Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con la composición de implantes y microesferas que actúan como sistemas de liberación de fármacos para el tratamiento de padecimientos oculares y un método para preparar dichos dispositivos.

10 2. Descripción del arte previo

En el área oftalmológica, por muchos años se han utilizado diversas presentaciones como lo son las suspensiones, soluciones, emulsiones y ungüentos para el tratamiento de enfermedades, las cuales pueden ser aplicadas de manera tópica. Se ha observado que la biodisponibilidad del principio activo depende en gran medida del tipo de vehículo y aplicación de un medicamento. Una de estas limitaciones es el tiempo de contacto del medicamento con la superficie ocular, ya que el propio mecanismo de lubricación del ojo, como lo es el parpadeo y el lagrimeo, evita que el medicamento permanezca el tiempo suficiente para lograr una buena
15 difusión del principio activo a través del epitelio corneal o la conjuntiva.

Diversos estudios han demostrado que aproximadamente el 1.0% del fármaco aplicado tópicamente en el ojo, atraviesa el epitelio corneal y así ejerce su acción farmacológica. El reto de la industria farmacéutica en el segmento de la oftalmología, ha sido desarrollar tecnología que permita
25 incrementar la biodisponibilidad y tiempo de residencia de un fármaco. El uso de los polímeros biodegradables para fines médicos ha estado creciendo muy rápidamente. Los polímeros tienen aplicaciones en diversos campos de la medicina como lo es en ingeniería de tejidos (implantes u

órganos artificiales), oftalmología, odontología, traumatología y otros campos médicos.

En la actualidad se conocen una serie de polímeros naturales o artificiales, que tienen diferentes características como la porosidad, resistencia, y la susceptibilidad a ser degradados, las cuales han sido
5 aprovechadas en aplicaciones diversas. Los implantes elaborados con base en polímeros biodegradables es una alternativa para el tratamiento de enfermedades y últimamente con gran aceptación en la comunidad médica científica. Los implantes son utilizados como sistemas de liberación de fármacos y colocados en distintas partes de la anatomía del cuerpo humano
10 cuya ventaja es actuar en el sitio de su localización.

En el área de la oftalmología se han desarrollado una serie de implantes de diferentes tipos de polímeros de diferentes orígenes. Uno de los implantes poliméricos para oftalmología más estudiados es el poli (DL-
15 láctido) del cual se ha evaluado su factibilidad de asociación con un esteroide. Los resultados han indicado compatibilidad y ausencia de toxicidad en el sitio de acción. Como consecuencia se alcanzan dosis terapéuticas en los alrededores del implante y se disminuyen los riesgos colaterales.

Alternativamente se ha usado el ácido hialurónico o su sal sódica, el hialuronato de sodio (HA) como base para implantes intravítreales en donde se evaluó la biocompatibilidad y biodegradación en conejos. No se observaron signos de inflamación y se observó buena compatibilidad. Otros ejemplos del uso de implantes intraoculares se reclama en la patente
20 Canadiense No. 2,355,313. En ésta se describe la utilización de un implante basado en el poli-tetrafluoretileno biocompatible con uso intraocular como sistema de liberación de fármacos. Estos dispositivos tienen el fármaco envuelto por una capa polimérica el cual es impermeable a los fluidos ambientales. La liberación del fármaco esta dada por un orificio en la capa
25

externa. Este orificio tiene un área menor al 10% del total del área superficial del dispositivo y se pueden liberar fármacos poco solubles así como de alto peso molecular.

Diferentes patentes describen el uso de distintos materiales para la
5 generación de implantes de uso oftálmico. Por ejemplo, en la patente Europea 0488401 se describe el uso de un implante intraocular para cámara posterior del ojo después de una intervención quirúrgica para desórdenes de la retina y vítreo. El implante es producido distribuyendo homogéneamente un agente terapéutico asociado al ácido poliláctico con una forma
10 particular. El implante se elabora por tres métodos, la adición de solventes, por presión y presión en caliente, logrando una relación de 40-60% del principio activo con respecto al peso total del implante.

En la patente norteamericana No. 4,853,224 se describe la forma en que los implantes oculares dan una mejor respuesta terapéutica ante algún
15 tipo de enfermedad. Los implantes pueden ser hechos basándose en polisacáridos como el alginato de calcio o celulosa y también a base de algunos poliésteres, el ácido láctico, ácido glicólico, poli-caprolactona entre algunos otros.

En la patente norteamericana No. 5,164,188 se describe el uso de
20 implantes oculares colocados en una zona definida del ojo. El implante es generalmente una cápsula hecha con un polímero biodegradable el cual puede ser colocado en el área supracoroidea sin existir algún tipo de migración. Otros polímeros utilizados para este mismo fin son la gelatina, y el silicón.

25 Por su parte, la patente Norteamericana No. 4,863,457 describe un implante inerte, biodegradable, impregnado con uno o más agentes terapéuticos diseñados para proporcionar una liberación controlada, localizada y sostenida de los agentes terapéuticos.

La patente norteamericana No. 5,888,533 se relaciona con un procedimiento para formar un implante *in situ* dentro de un cuerpo usando materiales no poliméricos y el uso de estos implantes como sistema de liberación de fármacos.

5

OBJETOS DE LA INVENCION

El objetivo fundamental de la invención es proponer una nueva formulación de matrices y microesferas compuestas de polímeros biodegradables derivados del HA, tal como una solución viscoelástica denominada de aquí en adelante como Biovisc[®], asociada a un fármaco y conjugado con quitosán que se usarán como materia prima en el diseño de implantes y microesferas de liberación prolongada de medicamentos de uso oftálmico.

15 Para los efectos de la presente descripción, en este documento el término “matriz” se refiere a la asociación ternaria entre Biovisc[®], quitosán y un fármaco después de su elaboración por un procedimiento específico que se describirá mas adelante. Por su parte, el término “implante” se refiere a una forma geométrica y un peso específicos utilizando como materia prima a la matriz. En tanto que el término “microesfera” se refiere a las partículas con diámetro específico calculado por el software KS300 (Carl Zeiss), producto final de un procedimiento que utiliza Biovisc[®], quitosán y un fármaco.

25 Adicionalmente, la presente invención incluye la propuesta de métodos para la preparación de matrices y microesferas de polímeros biodegradables producidas partir de una solución derivada de Biovisc[®], la cual presenta propiedades fisicoquímicas específicas, y que se asocia a un antiinflamatorio esteroideo o cualquier otro fármaco compatible con el

sistema propuesto y posteriormente se conjuga con el quitosán para dar lugar a un complejo triple, para su aplicación en oftalmología.

En las modalidades preferidas de la invención, matriz y micoroesferas están constituidas por tres ingredientes principales: una
5 solución Biovisc[®] especialmente formulada de HA, un fármaco y quitosán.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es una representación fotográfica de un prototipo de
10 implante de uso oftalmológico de forma triangular para uso subconjuntival con una longitud no mayor a 1 mm.

La figura 2 es también una representación fotográfica de un prototipo de implante de uso oftalmológico de forma circular de 5.0 mm de diámetro para uso ocular externo.

15 La figura 3 es una gráfica que representa la cinética de liberación de dexametasona asociada a una matriz compuesta por un derivado del Biovisc[®] y quitosán.

La figura 4 es ilustrativa de un análisis estadístico del tamaño de partículas a partir de una muestra de microesferas compuestas de quitosán-
20 Biovisc[®]-dexametasona secadas por liofilización.

La figura 5 es una vista fotográfica de las microesferas compuestas por quitosán, Biovisc[®] y dexametasona, fabricadas por el método de esta invención y secadas por liofilización.

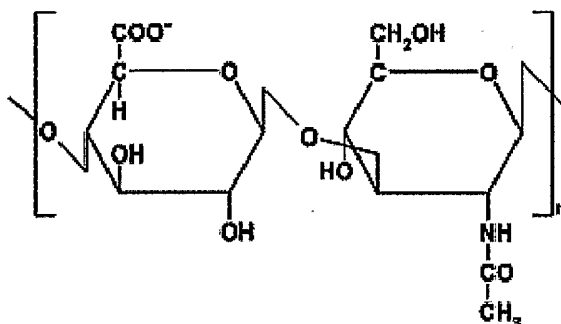
La figura 6 muestra la cinética de liberación de la dexametasona a
25 partir de las microesferas generadas por el método correspondiente, en donde las condiciones experimentales son las mismas que para las matrices.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS DE LA INVENCION

Previo a la descripción en detalle de las características de la invención, se relacionan a continuación los elementos principales que intervienen en la composición de las matrices y microesferas, y se describen sus características particulares que los han hecho idóneos para el desarrollo de esta nueva tecnología con aplicación en la industria de la oftalmología.

1.- BIOVISC®

El HA o su sal sódica (hialuronato) es un polímero lineal compuesto por los monómeros N-acetil glucosamina y ácido glucorónico.



Estructura química del dímero ácido glucorónico y N-acetil D-glucosamina. El dímero se repite "n" veces para dar lugar al polímero denominado como ácido hialurónico (HA). La adición del cloruro de sodio a una solución de ácido hialurónico da lugar a la sal derivada conocida como hialuronato.

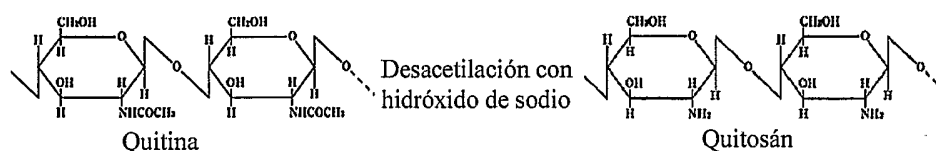
Este polímero es un polisacárido de alto peso molecular, el cual fue descubierto por Meyer y Palmer en 1934 en el humor vítreo de bovinos. El hialuronato pertenece al grupo de polisacáridos denominados como polisacáridos del tejido conectivo, mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos. A este grupo de polisacáridos pertenecen el sulfato de dermatan, sulfato de queratan, sulfato de heparan y la heparina. Además de encontrarse en el humor vítreo, el hialuronato también está presente en la matriz extracelular y en el fluido sinovial. El HA puede ser obtenido de

diferentes fuentes, como la cresta de gallo, humor vítreo de pescado, cordón umbilical, bacterias y biotecnología. En la industria farmacéutica es muy útil porque las soluciones de HA presentan propiedades reológicas que hacen considerarlo como un viscoelástico.

5 En oftalmología, soluciones de diversas concentraciones de HA se han utilizado como un material quirúrgico durante la cirugía de cataratas. Este ha sido el fundamento para la formulación de un nuevo viscoelástico denominado Biovisc® que está constituido por una solución de HA al 1.6%, cloruro de sodio al 0.88%, fosfato dibásico de sodio anhidro al 0.058%, fosfato monobásico de sodio monohidratado al 0.0126% y agua
10 inyectable estéril con base para el 100%, con una viscosidad dinámica de $35,000 \pm 5,000$ mPas, osmolaridad entre 200 y 400 mOsm y pH entre 6.8 y 7.6

15 2. QUITOSAN

Otro componente de la nueva formulación, es el quitosán. Después de la celulosa, la quitina es el polisacárido más abundante en la naturaleza. Este carbohidrato está compuesto de unidades repetidas de β -1,4 N-acetilglucosamina con un alto grado de acetilación en el grupo amino y es un
20 componente estructural del exoesqueleto de crustáceos y insectos. El tratamiento controlado de la quitina con hidróxido de sodio da origen a derivados que difieren en el grado de desacetilación. Esta modificación permite al polímero resultante sea soluble en diferentes grados en ácidos débiles.



La quitina es el precursor del quitosán. Se produce por la acción controlada de álcalis

25

El quitosán muestra propiedades biológicas importantes como la ausencia de toxicidad, biocompatibilidad y biodegradación en sistemas

biológicos y a pH fisiológico es un polication. Lo anterior ha sido importante para ser considerado en la industria farmacéutica como un excipiente en diversas formulaciones. Adicionalmente, al quitosán le han encontrado propiedades antiácidas, antiulcerosas y de acción
5 hipocolesterolémica. El grado de desacetilación y carácter catiónico de la molécula, lo hacen candidato para utilizarse en conjunto con otras moléculas como el HA y derivados conjugados con otros fármacos.

3.- FÁRMACO (DEXAMETASONA)

10 En las modalidades de la invención que se describen en la presente solicitud, el fármaco empleado a título de ejemplo en la formulación de la nueva matriz para implantes oftálmicos es la dexametasona que pertenece al grupo de los corticosteroides, que como otras hormonas esteroideas, actúa modulando la expresión génica y, por lo tanto, en la síntesis de
15 proteínas. Su principal efecto se debe a una fuerte alteración de la respuesta inmune linfocitaria, caracterizada por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora, lo que ayuda a la prevención de los procesos inflamatorios de diferente índole, incluyendo efectos mecánicos, químicos e infecciosos. Por su acción antiinflamatoria, la dexametasona es uno de los
20 medicamentos de elección para el tratamiento de padecimientos oculares, aunque su uso prolongado tiene efectos secundarios de consideración.

Con referencia a la invención, la nueva matriz de polímeros biodegradables se caracteriza porque aprovecha las propiedades reológicas del HA de alto peso molecular, el cual ha sido sometido a un tratamiento
25 especial y cuyo derivado resultante, Biovisc[®], tiene las características descritas con antelación, lo que permite la incorporación homogénea de soluciones acuosas de diferentes medicamentos en su seno.

La sensibilidad de la matriz a la hialorunidasa de bovino y la liberación de dexametasona fue evaluada *in vitro*. Se realizó hidrolizando

20 mg del material secado por liofilización, el cual fue hidratado en una solución de fosfatos y cloruro de sodio pH 7.0 (PBS por sus siglas en inglés). Se adicionó 100 unidades de hialorunidasa de bovino y se incubó a 37°C. Se tomó una alícuota de 100 µL que representó el tiempo cero y
5 posteriormente se tomaron muestras del mismo volumen a diferentes tiempos. Las curvas del testigo y las matrices asociadas a dexametasona fueron realizadas al mismo tiempo en presencia y ausencia de la hialuronidasa. La concentración de dexametasona fue evaluada por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC por sus siglas en
10 inglés). Los resultados de dicha evaluación se muestran en la figura 3.

Los controles se definen como matrices generadas de la misma forma pero sin la adición de dexametasona. Los datos demuestran la liberación sostenida de dexametasona hasta por mas de 408 horas. Para el testigo, en vez del fosfato de dexametasona se utilizó un amortiguador de fosfato con
15 pH de 7.0 y la concentración molar igual a la utilizada para la droga.

Por otra parte, las microesferas generadas tienen un diámetro promedio menor a 10 micras, evaluado con el software KS300 y un microscopio Ziess Axioskop 40. La figura 4 es representativa de dicha evaluación.

20 Del mismo modo como fue analizado la cantidad de dexametasona en las matrices, una cantidad exacta de las microesferas liofilizadas fueron utilizadas para determinar su comportamiento con respecto a la acción de la hialorunidasa de bovino a diferentes tiempos. Dicho comportamiento se muestra en la figura 6, en donde como se observa que hay una liberación de
25 dexametasona en un rango de 30 µM hasta por 312 horas después.

Por lo que se refiere al método para la generación de matrices de Biovisc[®], quitosán y la dexametasona, a continuación se describe un ejemplo de realización:

- 1.- Diluir el volumen exacto de la solución derivada del HA al 1.6% (Biovisc[®]) en agua bidestilada para dar lugar a una concentración final de 0.025%.
- 2.- Adicionar al diluido anterior, la cantidad exacta de una solución de fosfato de dexametasona 100mM a una concentración final de 30 mM.
- 3.- Mezclar a homogeneidad con un agitador Caframo[®] usando una propela de doble aspa inversa a 45° y un diámetro de 5 cm.
- 4.- Ajustar el pH si es necesario a alrededor de 4.8 usando ácido clorhídrico 0.1 N.
- 5.- Agitar por aproximadamente 1 hr a 100 revoluciones por minuto (rpm).
- 6.- Adicionar la cantidad exacta de una solución de quitosán de conchas de cangrejo al 2% disuelto en ácido acético para dar una concentración final de 0.8%.
- 7.- Agitar por aproximadamente 1 hora todos los componentes agregados en las etapas anteriores como se indica en el punto 5, hasta la formación de un material insoluble de apariencia de gel.
- 8.- Transferir el material a botellas y centrifugar en una centrífuga Beckman-Coulter usando un rotor JA14 a 1,500 revoluciones por 15 minutos.
- 9.- Eliminar el sobrenadante y enjuagar el sólido sedimentado con PBS.
- 10.- Lavar con el mismo amortiguador tres veces para eliminar el fosfato de dexametasona libre.
- 11.- Transferir el sólido húmedo a una botella de boca ancha y mantenerla a -40°C por al menos 12 horas.
- 12.- Liofilizar en un aparato Labconco a 1.33×10^{-1} milibares y -46°C por 72 horas.

El resultado del procedimiento anteriormente descrito, es un material de color blanco que contiene no menos de 10% de dexametasona en base seca. El material es estable a temperatura ambiente con una humedad relativa no mayor al 25%. Este material fue utilizado para la fabricación de
5 implantes triangulares para su uso subconjuntival y circulares para su uso externo. Estos implantes se ilustran en las figuras 1 y 2, respectivamente.

Por otra parte, a continuación se describe una forma de realización del procedimiento o método para la generación de las microesferas:

1.- Mezclar en un primer recipiente 6.25 mL de la solución descrita
10 como Biovisc® con 12 mL de fosfato de dexametasona 100 mM por aproximadamente 15 minutos en un agitador Caframo® y una propela doble aspa inversa a 45° con diámetro de 5 cm a 150 rpm hasta homogeneidad.

2.- Mezclar en un segundo recipiente 74.4 mL de parafina líquida
15 (aceite mineral) con 1.6 mL de Span 80 por aproximadamente 15 minutos en un agitador Caframo® y una propela doble aspa inversa a 45° con diámetro de 5 cm a 150 rpm hasta homogeneidad.

3.- Verter lentamente el contenido del primer recipiente en el segundo recipiente, manteniendo la misma velocidad de agitación, hasta la
20 incorporación de ambos contenidos, incrementar la velocidad de centrifugación a 1,300 rpm y agitar por al menos 12 horas.

4.- Adicionar 21.75 mL de quitosán de conchas de cangrejo al 1.47% hasta su completa incorporación al sistema.

5.- Agitar en las condiciones descritas en el punto 3 por 24 horas.

25 6.- Transferir el contenido a una botella de 500 mL y adicionar un volumen igual de alcohol isopropílico.

7.- Agitar vigorosamente por 5 minutos e inmediatamente centrifugar a 2,000 rpm a 20° C por aproximadamente 10 minutos utilizando un rotor JA14 y una centrífuga de piso Beckman Modelo Avanti J25I.

8.- Eliminar el sobrenadante y lavar con una solución alcohólica al 50% en la mismas condiciones descritas en el punto 7.

9.- Resuspender el material precipitado en una mezcla de polisorbato 80-agua (1:20) y mantener a -40°C por al menos 12 horas.

5 10.- Liofilizar en un aparato Labconco a 1.33×10^{-1} milibares por 72 horas.

De conformidad con los métodos que se han expuesto en la presente descripción, se obtiene un sistema de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico, preparado con matrices o microesferas de polímeros biodegradables que comprenden:

10

- a) una solución viscoelástica derivada del HA al 1.6% (Biovisc[®]),
- b) un fármaco esteroideo para su uso antiinflamatorio e inmunosupresor terapéuticamente aceptable para el tratamiento de padecimientos oculares con una
15 concentración mínima final de 10 mM, o quinolona, antiinflamatorio no esteroideo, inmunosupresor o droga que sea compatible con el sistema de incorporación; y
- c) solución de quitosán al 2% en ácido acético diluido

20

Si bien se ha descrito la invención, matrices, microesferas y métodos para la preparación de ambas en su forma de realización preferida, como antecede, se entenderá que algunas otras modificaciones serán deducibles para un experto en la materia a la vista de lo que se ha descrito aquí antes.

25 Por consiguiente, se reclama el derecho de cualquier variante que a la luz de la información anterior pueda resultar, en el entendido de que el alcance de la protección solicitada estará delimitado únicamente por el contenido de las siguientes cláusulas reivindicatorias.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un implante de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico, preparado con matrices o microesferas de polímeros biodegradables que
5 comprenden:
- d) una solución viscoelástica derivada del ácido hialurónico (HA) al 1.6%
 - e) un fármaco esteroideo para su uso antiinflamatorio e inmunosupresor terapéuticamente aceptable para el
10 tratamiento de padecimientos oculares con una concentración mínima final de 10 mM, o, quinolona, antiinflamatorio no esteroideo, inmunosupresor o droga que sea compatible con el sistema de incorporación; y
 - f) solución de quitosán al 2% en ácido acético diluido.
- 15 2.- Un implante de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico según la reivindicación 1, en el que la solución viscoelástica comprende: HA al 1.6%, cloruro de sodio al 0.88%, fosfato dibásico de sodio anhidro al 0.058%, fosfato monobásico de sodio monohidratado al 0.0126% y agua inyectable estéril con base para el 100%
- 20 3.- Un implante de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico según la reivindicación 1, en el que la solución viscoelástica tiene una viscosidad dinámica de $35,000 \pm 5,000$ mPas, una osmolaridad entre 200 y 400 mOsm y un pH entre 6.8 y 7.6.
- 4.- Un implante de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico
25 según la reivindicación 1, en el que la solución viscoelástica es Biovisc®.
- 5.- Un implante de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico según la reivindicación 1, en el que el fármaco terapéuticamente aceptable es dexametasona.

6.- Un implante de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico según la reivindicación 1, en el que el fármaco terapéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de cualquier otro esteroide, quinolona, antiinflamatorio no esteroideo, inmunosupresor, o droga que sea compatible y estable con el sistema descrito.

7.- Microesferas como un sistema de liberación prolongada de fármacos para uso oftálmico, que comprenden:

- a) una solución viscoelástica derivada del HA al 1.6%;
- b) un fármaco esteroideo para su uso antiinflamatorio e inmunosupresor terapéuticamente aceptable para el tratamiento de padecimientos oculares con una concentración mínima final de 10 mM, o quinolona, antiinflamatorio no esteroideo, inmunosupresor o droga que sea compatible con el sistema de incorporación; y
- c) solución de quitosán al 2% en ácido acético diluido.

8.- Microesferas como un sistema de liberación prolongada de fármacos para uso oftálmico según la reivindicación 7, en el que la solución viscoelástica es Biovisc®.

9.- Microesferas como un sistema de liberación prolongada de fármacos para uso oftálmico según la reivindicación 7, en el que el fármaco terapéuticamente aceptable es dexametasona.

10.- Un sistema de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico según la reivindicación 7, en el que el fármaco terapéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de cualquier otro esteroide, quinolona, inmunosupresor antiinflamatorio no esteroideo, o droga que sea compatible y estable con sistema descrito.

11.- Un método para preparar una matriz de polímeros biodegradables que comprende las siguientes etapas:

- a) diluir el volumen exacto de la solución derivada del HA al 1.6% (Biovisc[®]) en agua bidestilada para dar lugar a una concentración final de 0.025%;
- 5 b) adicionar al diluido anterior, la cantidad exacta de una solución de fosfato de dexametasona 100mM a una concentración final de 30 mM;
- c) mezclar a homogeneidad con un agitador Caframo[®] usando una propela de doble aspa inversa a 45° y un diámetro de 5 cm;
- d) ajustar el pH, si es necesario, a alrededor de 4.8 usando ácido clorhídrico 0.1 N;
- 10 e) agitar por aproximadamente 1 hora a 100 revoluciones por minuto (rpm);
- f) adicionar la cantidad exacta de una solución de quitosán de conchas de cangrejo al 2% disuelto en ácido acético para dar una concentración final de 0.8%;
- 15 g) agitar por aproximadamente 1 hora todos los componentes agregados en las etapas a) a f) hasta la formación de un material insoluble con apariencia de gel;
- h) centrifugar el producto de la etapa anterior a 1,500 rpm por aproximadamente 15 minutos;
- 20 i) eliminar el sobrenadante y enjuagar el sólido sedimentado con una solución de fosfatos y cloruro de sodio pH 7.0;
- j) lavar con el mismo amortiguador tres veces para eliminar el fosfato de dexametasona libre;
- 25 k) transferir el sólido húmedo a una botella de boca ancha y mantener a -40°C por un mínimo de 12 horas; y
- l) liofilizar el producto resultante a 133×10^{-3} milibares y -46°C por 72 horas.

12.- Una matriz de polímeros biodegradables para la preparación de implantes de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico obtenida mediante el método de la reivindicación 11.

13.- Un método para preparar microesferas de polímeros biodegradables que comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar en un primer recipiente 6.25 mL de la solución Biovisc® con 12 mL de fosfato de dexametasona 100 mM por aproximadamente 15 minutos a alrededor de 150 rpm hasta homogeneidad;
- 10 b) mezclar en un segundo recipiente 74.4 mL de parafina líquida (aceite mineral) con 1.6 mL de Span 80 por aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 150 rpm hasta homogeneidad;
- c) verter lentamente el contenido del primer recipiente en el segundo recipiente manteniendo la misma velocidad de agitación, hasta la incorporación de ambos contenidos e incrementar la
15 velocidad de centrifugación a aproximadamente 1,300 rpm y agitar por al menos 12 horas;
- d) adicionar 21.75 mL de quitosán de conchas de cangrejo al 1.47% hasta su completa incorporación al producto obtenido en la etapa anterior;
- 20 e) agitar el contenido del recipiente en las condiciones descritas en la etapa c) por 24 horas;
- f) transferir el contenido a una botella de 500 mL y adicionar un volumen igual de alcohol isopropílico;
- 25 g) agitar vigorosamente por aproximadamente 5 minutos e inmediatamente centrifugar a 2,000 rpm a 20°C por alrededor de 10 minutos;
- h) eliminar el sobrenadante y lavar con una solución alcohólica al 50% en la mismas condiciones descritas en la etapa g);

- i) resuspender el material precipitado en una mezcla de polisorbato 80-agua (1:20) y mantener a -40°C ; y
 - j) liofilizar el producto resultante a 1.33×10^{-1} milibares por aproximadamente 72 horas.
- 5 14.- Microesferas de polímeros biodegradables como un sistema de liberación prolongada de fármacos de uso oftálmico obtenida mediante el método de la reivindicación 13.

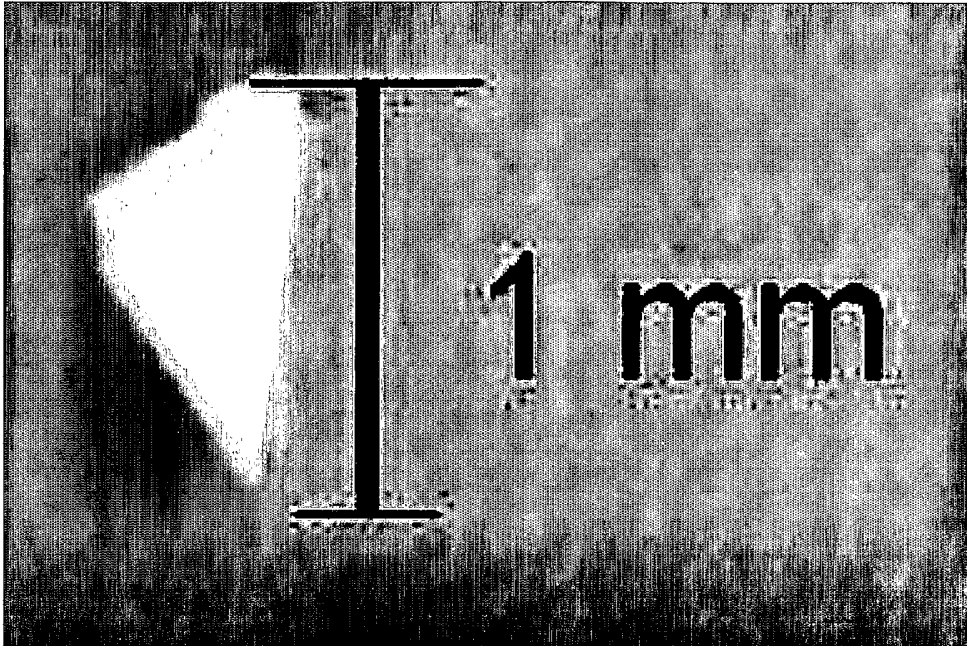


FIG. 1

2/6

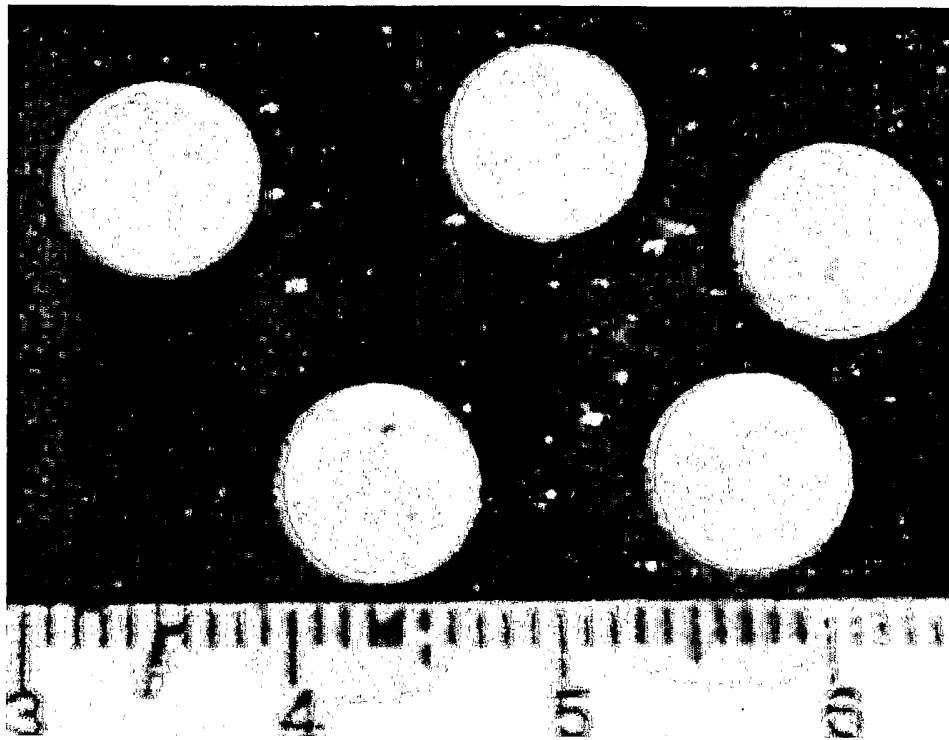


FIG. 2

3/6

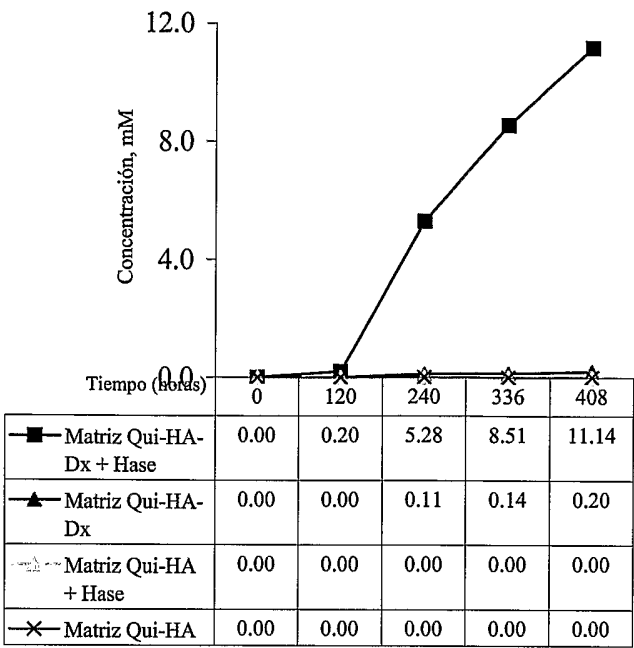


FIG. 3

4/6

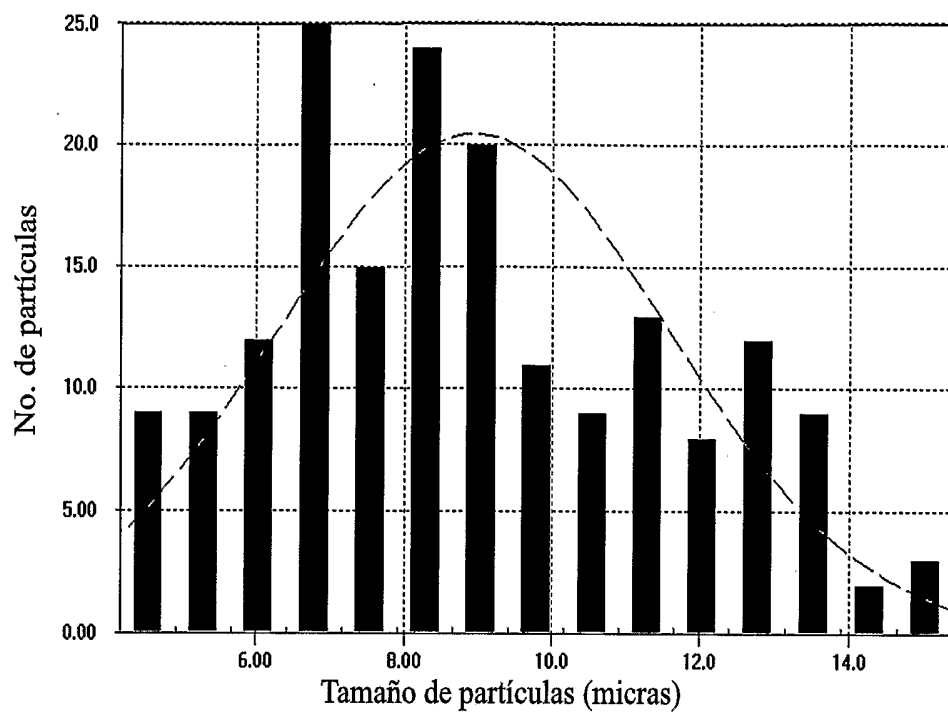
**FIG. 4**



FIG. 5

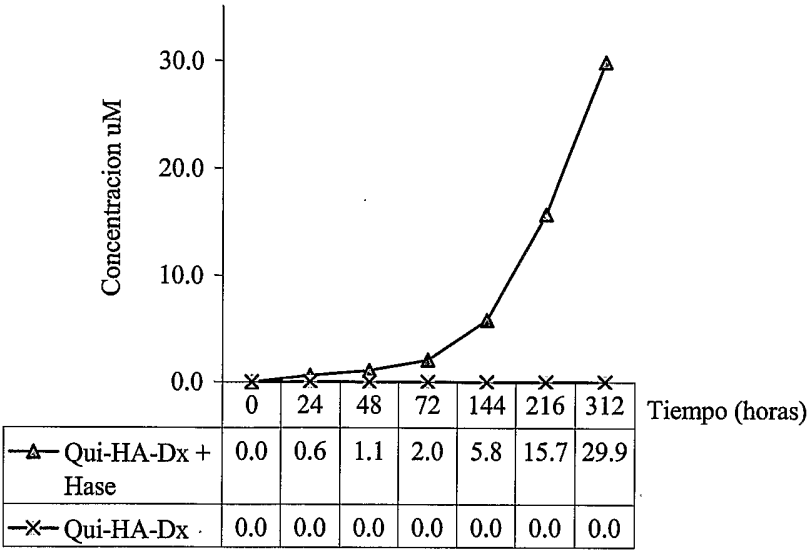


FIG. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 2004/000063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 8 A61K9/52 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)
A61P27/02 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 8 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, CAS, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6375988 B (SUZUKI et al.) 23.04.2002; column 1, línea 61- column 2, line 2; column 2, line 29- column 5, line 11; examples 12-16.	1-14
A	WO 03077952 A (NOVARTIS, AG) 25.09.2003; the whole document	1-14
A	ES 2166905 T (CIBA-GEIGY, AG), 01.05.2002; the whole document	1-14
A	EP 312208 A (ETHICON INC.) 19.04.1989; the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2005 (25.02.05)

Date of mailing of the international search report

22 March 2005 (22.03.05)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ MX 2004/000063

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6375988 B1	23.04.2002	CA 2251281 A1 EP 0913149 A1 JP 11130697 A CN 1220874 A CN 1136842 C TW 520292 B HK 1019142 A1	27.04.1999 06.05.1999 18.05.1999 30.06.1999 04.02.2004 11.02.2003 16.07.2004
WO 03077952 A1	25.09.2003	CA 2479351 A1 AU 2003214133 A1 EP 1487498 A1 EP 20030709792 BR 0308486 A	25.09.2003 29.09.2003 22.12.2004 17.03.2003 18.01.2005
ES 2166905 T	01.05.2002	WO 9706782 A1 WO 9707139 A2 AU 6789796 A AU 6742696 A EP 0844868 A1 US 5773608 A JP 11510497 T TW 389694 B AT 207343 T DE 69616347 D,T DK 844868 T PT 844868 T	27.02.1997 27.02.1997 12.03.1997 12.03.1997 03.06.1998 30.06.1998 14.09.1999 11.05.2000 15.11.2001 29.11.2001 28.01.2002 28.03.2002 04.07.2002
EP 0312208 A1	19.04.1989	AU 2223588 A GR 88100617 A GR 1000250 B PT 88541 A JP 2000112 A ZA 8806947 A NZ 226171 A MX 169808 B US 5427778 A US 5457093 A US 5705485 A	23.03.1989 22.06.1989 12.05.1992 31.07.1989 05.01.1990 30.05.1990 26.06.1990 27.07.1993 27.06.1995 10.10.1995 06.01.1998

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ MX 2004/000063

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, CAS, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 6375988 B (SUZUKI et al.) 23.04.2002; columna 1, línea 61- columna 2, línea 2; columna 2, línea 29- columna 5, línea 11; ejemplos 12-16.	1-14
A	WO 03077952 A (NOVARTIS, AG) 25.09.2003; todo el documento.	1-14
A	ES 2166905 T (CIBA-GEIGY, AG), 01.05.2002; todo el documento.	1-14
A	EP 312208 A (ETHICON INC.) 19.04.1989; todo el documento.	1-14

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

25 Febrero 2005 (25.02.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

22 MARZO 2005 (22.03.2005)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

N. Vera Gutiérrez

N° de teléfono + 34 91 3495544

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/52 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 2004/000063

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6375988 B1	23.04.2002	CA 2251281 A1 EP 0913149 A1 JP 11130697 A CN 1220874 A CN 1136842 C TW 520292 B HK 1019142 A1	27.04.1999 06.05.1999 18.05.1999 30.06.1999 04.02.2004 11.02.2003 16.07.2004
WO 03077952 A1	25.09.2003	CA 2479351 A1 AU 2003214133 A1 EP 1487498 A1 EP 20030709792 BR 0308486 A	25.09.2003 29.09.2003 22.12.2004 17.03.2003 18.01.2005
ES 2166905 T	01.05.2002	WO 9706782 A1 WO 9707139 A2 AU 6789796 A AU 6742696 A EP 0844868 A1 US 5773608 A JP 11510497 T TW 389694 B AT 207343 T DE 69616347 D,T DK 844868 T PT 844868 T	27.02.1997 27.02.1997 12.03.1997 12.03.1997 03.06.1998 30.06.1998 14.09.1999 11.05.2000 15.11.2001 29.11.2001 28.01.2002 28.03.2002 04.07.2002
EP 0312208 A1	19.04.1989	AU 2223588 A GR 88100617 A GR 1000250 B PT 88541 A JP 2000112 A ZA 8806947 A NZ 226171 A MX 169808 B US 5427778 A US 5457093 A US 5705485 A	23.03.1989 22.06.1989 12.05.1992 31.07.1989 05.01.1990 30.05.1990 26.06.1990 27.07.1993 27.06.1995 10.10.1995 06.01.1998