



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 60 2005 004 022 T2 2008.12.11

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 750 688 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 60 2005 004 022.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US2005/015113

(96) Europäisches Aktenzeichen: 05 744 945.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2005/107727

(86) PCT-Anmeldetag: 28.04.2005

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 17.11.2005

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.02.2007

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 26.12.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11.12.2008

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

837356 30.04.2004 US

(73) Patentinhaber:

ALLERGAN, INC., Irvine, Calif., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

HUANG, Glenn T., Fremont, CA 94539, US;  
NIVAGGIOLI, Thierry, Los Altos, CA 94022, US;  
SPADA, Lon T., Walnut, CA 91789, US; SUGIMOTO,  
Hiroshi, Kanazawa, Ishikawa, 920-0941, JP;  
BLANDA, Wendy M., Tustin, CA 92780, US;  
CHANG, James N., Newport Beach, CA 92660, US;  
OLEJNIK, Orest, Coto de Caza, CA 92679, US

(54) Bezeichnung: INTRAOKULARE STEROID-IMPLANTATE MIT VERZÖGERTER FREISETZUNG ÜBER EINEN ZEIT-  
RAUM VON ÜBER 2 MONATEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Hintergrund**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft hauptsächlich Vorrichtungen und Verfahren zur Behandlung des Auges eines Patienten und genauer intraokulare Implantate mit verzögerter Freisetzung eines Wirkstoffs an das Auge, in welchem das Implantat plaziert ist.

**[0002]** Steroide, wie Corticosteroid, Fluocinolonacetomid (1,4-Pregnadien-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17,21-tetrol-3,20-dion-16,17-acetonid) werden gewöhnlich topisch, systemisch oder periokular als Injektion verabreicht, um Uveitis zu behandeln. Alle drei Verabreichungsmethoden haben Nachteile, z. B. mit topische Corticosteroide werden keine Krankheiten im hinteren Teil des Auges behandelt, systemische Corticosteroide sind häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden und periokulare Injektionen können manchmal eine Augapfelperforation, periokulare Fibrose und Ptosis verursachen.

**[0003]** Eine Alternative, um die Nachteile der oben beschriebenen Abgabeverfahren zu umgehen, ist die Verwendung von Wirkstoffabgabesystemen mit verzögerter Freisetzung. Im Jahre 2000 berichtete Jaffe et al. die Verwendung von komprimierten, reinen mit Silicon beschichteten Flucinolonacetomid-Pellets, und Polyvinylalkohol als eine Fluocinolon-Verabreichungsvorrichtung mit verzögerter Abgabe (G. J. Jaffe et al., Journal of Ophthalmology and Vision Surgery, Bd. 41, Nr. 11, Oktober 2000). Sie erhielten Freisetzungsraten von  $1,9 \pm 0,25 \mu\text{g}/\text{Tag}$  (6 Monate), bzw.  $2,2 \pm 0,6 \mu\text{g}/\text{Tag}$  (45 Tage) für eine 2 mg- bzw. 15 mg-Vorrichtung. Die Freisetzungsdauer für die 2 mg- bzw. 15 mg-Vorrichtung wurde auf 2,7 bzw. 18,6 Jahre geschätzt. US 6,217,895 und 6,548,078 offenbaren Implantate mit verzögerter Freisetzung zur Abgabe eines Corticosteroids wie Flucinolonacetomid an das Auge. Jedoch waren Fluocinolonacetomid intravitreale Implantate, hergestellt von "Control Delivery Systems" (der Rechtsnachfolger von US 6,217,895 und 6,548,078) nur teilweise erfolgreich und führten zur Entwicklung von Katarakten und erhöhtem intraokularem Druck.

**[0004]** Zusätzlich erscheinen intravitreale Injektionen von Triamcinolonacetomid (KENALOG<sup>®</sup>) zur Behandlung von nicht-infektiöser Uveitis und Makulaödemen aufgrund verschiedener retinaler Erkrankungen sicher und wirksam zu sein.

**[0005]** Zusätzliche biokompatible Implantate zur Plazierung im Auge wurden in zahlreichen Patenten wie US 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 und 6,726,918 offenbart.

**[0006]** Andere intravitreale Behandlungen sind in den US-Anmeldungen 10/966,764, eingereicht am 14. Oktober 2004; 11/039,192, eingereicht am 19. Januar 2005; und 60/587,092, eingereicht am 12. Juli 2004 beschrieben.

**[0007]** US 6,217,895 B1 offenbart ein Verfahren zur Verabreichung eines Corticosteroids in das Segment Posterior des Auges. Bei diesem Verfahren wird eine Vorrichtung mit verzögerter Freisetzung in das Auge implantiert, um Coticosteroid abzugeben.

**[0008]** US 2002/182185 A1 offenbart ein Verfahren zur Verringerung oder Vorbeugung der Transplantatabstoßung im Auge eines Individuums. Das Verfahren umfaßt (a) Durchführung einer Augentransplantatoperation; und (b) Implantierung eines bio-erodierbaren Wirkstoffabgabesystems, enthaltend ein immunsuppressives Mittel und ein bio-erodierbares Polymer in das Auge.

**[0009]** US 6,369,116 B1 offenbart Implantate und Verfahren zur Regulierung der Wundheilung und zur Kontrolle von Infektionen, um den Erfolg von Glaukom-Filtrationsoperationen zu verbessern. Formulierungen eines oder mehrerer therapeutischer Wirkstoffe und ein bioabbaubares Polymer werden bereitgestellt, um eine im wesentlichen konstante Freisetzungsgeschwindigkeit über einen verlängerten Zeitraum zu erhalten.

**[0010]** Y. Morita et al., "Intravitreous delivery of dexamethasone sodium M-sulfobenzoate from poly(DL-lactic acid) implants", Biological & Pharmaceutical Bulletin (of Japan), Pharmaceutical Society of Japan, JP, Band 21, Nr. 2, Februar 1998, S. 188–190, XP001084085 ISSN: 0918-9158 offenbart bioabbaubare intravitreale stäbchenförmige Implantate, enthaltend Dexamethasonatrium-M-sulfobenzoat, hergestellt unter Verwendung von Mischungen aus Polymilchsäure. Es wurde verzögerte Freisetzung beobachtet.

**[0011]** D. T. H. Tan et al., "Randomized clinical trial of a new dexamethasone delivery system (Surodex) for

treatment of post-cataract surgery inflammation", Ophthalmology 1999, United States, col. 106, Nr. 2, 1999, S. 223–331, XP002336405 ISSN: 0161-6420 offenbart ein Dexamethason-Freisetzungssystem zur intraokularen Plazierung zur Verringerung einer intraokularen Verformung nach einer Katarakt-Operation.

**[0012]** Es wäre vorteilhaft, augenimplantierbare Wirkstofffreisetzungssysteme zur Verfügung zu stellen wie intraokulare Implantate und Verfahren zur Verwendung solcher Systeme, die in der Lage sind, einen Wirkstoff mit einer verzögerten oder kontrollierten Geschwindigkeit über verlängerte Zeiträume und in Mengen, mit wenig oder keinen negativen Nebenwirkungen, freizusetzen.

#### Zusammenfassung

**[0013]** Die vorliegende Erfindung stellt neue Wirkstoffabgabesysteme und Verfahren zur Verwendung solcher Systeme für verlängerte oder verzögerte Wirkstofffreisetzung an das Auge zur Verfügung, beispielsweise um ein oder mehrere gewünschte therapeutische Effekte zu erzielen. Die Wirkstoffabgabesysteme sind in der Form von Implantaten oder Implantatelementen, die im Auge plaziert werden können. Die vorliegenden Systeme und Verfahren ermöglichen vorteilhafterweise verlängerte Freisetzungszeiten eines oder mehrerer Wirkstoffe. Ein Patient, in dessen Auge ein Implantat plaziert wurde, erhält daher eine therapeutische Menge eines Wirkstoffs über eine lange oder einen verlängerten Zeitraum, ohne daß zusätzliche Wirkstoffverabreichungen von Nötigen sind. Der Patient hat beispielsweise einen im wesentlichen konstanten Pegel eines Wirkstoffs, der über eine relativ lange Zeitspanne für eine konstante Behandlung zur Verfügung steht, beispielsweise in der Größenordnung von mindestens ca. 2 Monaten, beispielsweise zwischen ca. 2 und ca. 6 Monaten, oder sogar für ca. 1 bis ca. 2 Jahre oder länger nach Erhalt des Implantats. Solch verlängerte Freisetzungszeiten begünstigen den Erhalt von erfolgreichen Behandlungsergebnissen.

**[0014]** Intraokulare Implantate gemäß der vorliegenden Offenbarung umfassen eine therapeutische Komponente und eine Komponente mit verzögter Wirkstofffreisetzung, verbunden mit der therapeutischen Komponente. Die therapeutische Komponente gemäß der vorliegenden Erfindung enthält, besteht im wesentlichen aus oder besteht aus einem Steroid. Die Komponente mit der verzögerten Wirkstofffreisetzung ist mit der therapeutischen Komponente verbunden, um eine therapeutisch wirksame Menge eines Steroids in das Auge, in das das Implantat plaziert ist, verzögert freizusetzen. Die therapeutisch wirksame Menge des Steroids wird über einen Zeitraum, der größer als ca. 2 Monate ist, nachdem das Implantat im Auge plaziert wurde, freigesetzt.

**[0015]** Die intraokularen Implantate der Erfindung enthalten ein Steroid, das in einer bioabbaubaren Polymermatrix dispergiert ist, welche eine Mischung aus einem bioabbaubaren Poly(D,L-lactid-co-glycolid) und einem bioabbaubaren Poly(D,L-lactid) enthält. Das Steroid ist in einer bioabbaubaren Polymermatrix dispergiert, die den Wirkstoff freisetzt, so daß beim Abbau bei einer Geschwindigkeit, die bei der verzögerten Abgabe einer therapeutisch wirksamen Menge eines Steroids aus dem Implantat über eine Zeit, größer oder länger als ca. 2 Monate ab dem Zeitpunkt, an dem das Implantat an einen okularen Ort oder Stelle des Auges plaziert wurde, wirksam ist. Das intraokulare Implantat ist bioabbaubar oder bioerodierbar und stellt eine verzögerte Freisetzung eines Steroids an das Auge über verlängerte Zeiträume, wie beispielsweise länger als 2 Monate, beispielsweise über ca. 3 Monate oder mehr und bis zu 6 Monaten oder mehr zur Verfügung.

**[0016]** Die bioabbaubare Polymerkomponente der vorhergehenden Implantate können eine Mischung aus bioabbaubaren Polymeren sein, worin mindestens eins der bioabbaubaren Polymer ein Polymilchsäure- oder Poly(lactid-co-glycolid)-Polymer mit einem Molekulargewicht von weniger als 40 kiloDalton (kD) besitzt. Zusätzlich oder alternativ können die vorhergehenden Implantate ein erstes bioabbaubares Polymer enthalten, und ein anderes, zweites bioabbaubares Polymer mit terminalen freien Säuregruppen. Darüber hinaus können die vorhergehenden Implantate eine Mischung aus verschiedenen bioabbaubaren Polymeren enthalten, jedes bioabbaubare Polymer hat eine logarithmische Viskositätszahl in einem Bereich von ca. 0,16 Deziliter/Gramm (dl/g) bis ca. 0,24 dl/g. Beispiele von geeigneten bioabbaubaren Polymeren beinhalten Polymere der Milchsäure, Glykolsäure und Mischungen davon.

**[0017]** Das Steroid der Implantate, das hierin offenbart ist, kann ein Corticosteroid oder andere Steroide sein, die wirksam in der Behandlung von Augenzuständen sind. Ein Beispiel eines geeigneten Steroids ist Fluocinolon oder Fluocinolonacetonid. Ein anderes Beispiel für ein geeignetes Steroid ist Triamcinolon oder Triamcinolonacetonid. Ein weiteres Beispiel für ein geeignetes Steroid ist Beclomethason oder Beclomethasondipropionat. Zusätzlich kann die therapeutische Komponente der vorliegenden Implantate ein oder mehrere zusätzlich und verschiedene Wirkstoffe enthalten, die wirksam in der Behandlung eines Augenzustands sind.

**[0018]** Die Implantate können in einen Augenbereich plaziert werden, um eine Vielzahl von Augenzuständen zu behandeln, beinhaltend Zustände, die die vordere Region oder hintere Region des Auges beeinträchtigen. Die Implantate können beispielsweise zur Behandlung von vielen Augenzuständen verwendet werden, beinhaltend aber ohne Beschränkung Makulopathien und retinale Degeneration, Uveitis, Retinitis, Choroiditis, vasculäre Erkrankungen und exsudative Erkrankungen, proliferative Störungen, Infektionserkrankungen, genetische Störungen, Tumore, Traumata und Operation, retinale Risse und Löcher und dgl.

**[0019]** Kits gemäß der vorliegenden Erfindung können ein oder mehrere der vorliegenden Implantate und Instruktionen zur Verwendung der Implantate enthalten. Die Instruktionen können beispielsweise erklären, wie die Implantate dem Patienten verabreicht werden und Arten von Zuständen, die durch die Implantate behandelt werden können.

**[0020]** Jeder Bestandteil, der hierin beschrieben wird und jede Kombination aus zwei oder mehreren solcher Bestandteile, ist im Umfang der vorliegenden Erfindung enthalten, vorausgesetzt, daß die Bestandteile, die in solch einer Kombination enthalten sind, gegenseitig nicht inkonsistent sind. Zusätzlich kann jeder Bestandteil oder Kombination an Bestandteilen spezifisch durch eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ausgenommen werden.

**[0021]** Zusätzliche Aspekte und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden in der folgenden Beschreibung und den Ansprüchen dargelegt, insbesondere wenn sie zusammen mit den begleitenden Zeichnungen und Beispielen betrachtet werden.

#### Zeichnungen

**[0022]** [Fig. 1](#) ist ein Graph, der die kumulativen Freisetzungsprofile für bioabbaubare Fluocinolonacetonid-enthaltende Implantate zeigt, bei 0,9% Kochsalzlösung bei 37°C bestimmt.

**[0023]** [Fig. 2](#) ist ein Graph, ähnlich wie [Fig. 1](#), der kumulative Freisetzungsprofile von bioabbaubaren Fluocinolonacetonid-enthaltenden Implantaten mit verschiedenen Kombinationen von bioabbaubaren Polymeren zeigt.

**[0024]** [Fig. 3](#) ist ein Graph, ähnlich wie [Fig. 1](#), der kumulative Freisetzungsprofile von bioabbaubaren Triamcinolonacetonid-enthaltenden Implantaten zeigt.

**[0025]** [Fig. 18](#) ist ein Graph, der die gesamte prozentuale Freisetzung von Triamcinolon als Funktion der Zeit in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung für Implantate zeigt, die 30% Triamcinolon enthalten.

**[0026]** [Fig. 19](#) ist ein Graph, der die gesamte prozentuale Freisetzung von Triamcinolon als Funktion der Zeit in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung für Implantate zeigt, die 50% Triamcinolon enthalten.

**[0027]** [Fig. 20](#) ist ein Graph, der die gesamte prozentuale Freisetzung von Triamcinolon als Funktion der Zeit in Citratposphat-Puffer für Implantate zeigt, die 30% Triamcinolon enthalten.

**[0028]** [Fig. 21](#) ist ein Graph, der die gesamte prozentuale Freisetzung von Triamcinolon als Funktion der Zeit im Citrrophosphatpuffer für Implantate zeigt, die 50% Triamcinolon enthalten.

**[0029]** [Fig. 22](#) ist ein Graph, der die gesamte prozentuale Freisetzung von Beclomethasonpropionat als Funktion der Zeit in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung für Implantate zeigt, die 30% Triamcinolon enthalten.

**[0030]** [Fig. 23](#) ist ein Graph, der die gesamte prozentuale Freisetzung von Beclomethasonpropionat als Funktion der Zeit in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung für Implantate zeigt, die 50% Triamcinolon enthalten.

**[0031]** [Fig. 24](#) ist ein Graph, der die gesamte prozentuale Freisetzung von Beclomethasonpropionat als Funktion der Zeit in Citratpuffer für Implantate zeigt, die 30% Triamcinolon enthalten.

**[0032]** [Fig. 25](#) ist ein Graph, der die gesamte prozentuale Freisetzung von Beclomethasonpropionat als Funktion der Zeit in Citratpuffer für Implantate zeigt, die 50% Triamcinolon enthalten.

## Beschreibung

**[0033]** Wie hierin beschrieben, kann die kontrollierte und verzögerte Verabreichung eines therapeutischen Mittels unter Verwendung von einem oder mehreren intraokularen Implantaten die Behandlung von unerwünschten Augenzuständen verbessern. Die Implantate enthalten eine pharmazeutisch akzeptable Polymerzusammensetzung und sind so formuliert, daß sie ein oder mehrere pharmazeutisch wirksame Mittel wie Steroide über einen verlängerten Zeitraum freisetzen. Die Implantate sind geeignet, um eine therapeutisch wirksame Dosis an Wirkstoff oder Wirkstoffen direkt an eine Augenregion abzugeben, um eine oder mehrere unerwünschte Augenzustände zu behandeln. Therapeutische Mittel werden so durch eine einzelne Verabreichung, an der Stelle, wo sie benötigt werden, verfügbar gemacht und werden über einen verlängerten Zeitraum beibehalten, statt dem Patienten wiederholten Injektionen oder im Falle der Selbstverabreichung von Tropfen, ineffektiven Behandlung mit beschränkten Anstiegen an Exposition des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe zu unterziehen.

**[0034]** Ein intraokulares Implantat gemäß der vorliegenden Offenbarung umfaßt eine therapeutische Komponente und eine Komponente mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, verbunden mit einer therapeutischen Komponente. Gemäß der vorliegenden Erfindung enthält, besteht im wesentlichen aus oder besteht die therapeutische Komponente aus einem Steroid. Die Komponente mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ist mit einer therapeutischen Komponente verbunden, um eine therapeutisch wirksame Menge eines Steroids in das Auge, in dem das Implantat plaziert wurde, verzögert freizusetzen. Die therapeutische Menge des Steroids wird über einen Zeitraum von mehr als ca. 2 Monaten nachdem das Implantat in das Auge plaziert wurde, freigesetzt.

## Definitionen

**[0035]** Zum Zwecke dieser Beschreibung verwenden wir die folgenden Begriffe, wie in diesem Abschnitt definiert, es sei denn, der Kontext des Worts weist auf eine andere Bedeutung hin.

**[0036]** Wie hierin verwendet, bezieht sich "intraokulares Implantat" auf eine Vorrichtung oder ein Element, welches strukturiert, in der Größe eingestellt oder anders konfiguriert ist, um in das Auge plaziert zu werden. Intraokulare Implantate sind im allgemeinen biokompatibel mit physiologischen Bedingungen in einem Auge und verursachen keine nachteiligen Nebeneffekte. Intraokulare Implantate können in das Auge implantiert werden, ohne dabei das Sehfeld des Auges zu stören.

**[0037]** Wie hierin verwendet, bezieht sich eine "therapeutische Komponente" auf einen Teil eines intraokularen Implantats, das ein oder mehrere therapeutische Mittel oder Substanzen enthält, die zur Behandlung eines medizinischen Augenzustandes verwendet werden. Die therapeutische Komponente kann in einem bestimmten Bereich des intraokularen Implantats sein oder kann homogen über das Implantat verteilt sein. Die therapeutischen Mittel der therapeutischen Komponente sind gewöhnlich ophthalmisch akzeptabel und werden in einer Form bereitgestellt, die keine nachteiligen Reaktionen verursachen, wenn das Implantat in das Auge plaziert wird.

**[0038]** Wie hierin verwendet, bezieht sich "eine Komponente mit verzögerter Wirkstofffreisetzung" auf einen Teil des intraokularen Implantats, das wirksam ist, um eine verzögerte Freisetzung eines therapeutischen Mittels des Implantats bereitzustellen. Eine Komponente mit verzögerter Wirkstofffreisetzung kann eine bioabbbaubare Polymermatrix sein oder kann ein Beschichtungsüberzug eines Kernbereichs des Implantats sein, das die therapeutische Komponente enthält.

**[0039]** Wie hierin verwendet, bedeutet "verbunden mit", Gemisch mit, dispergiert mit, gekoppelt mit, überzogen oder umgeben. Im Hinblick auf intraokulare Implantate, die eine therapeutische Komponente enthalten, die mit einer bioabbaubaren Polymermatrix verbunden ist, schließt "verbunden mit" spezifisch bioabbaubare Polymerbeschichtungen aus, die auf oder um die Matrix bereitgestellt sind.

**[0040]** Wie hierin Verfügung, bezieht sich eine "Augenregion" oder "Augenstelle" im allgemeinen auf jeden Bereich des Augapfels, beinhaltend das vordere und hintere Segment-Posterium des Auges, welches im allgemeinen, aber nicht beschränkt darauf, jedes funktionelle (z. B. zum Sehen) oder strukturelle Gewebe beinhaltet, die im Augapfel vorliegen oder Gewebe oder zelluläre Schichten, die teilweise oder vollständig das Innere oder Äußere des Augapfels umsäumen. Spezifische Beispiele für Bereiche des Augapfels in einem Augenbereich beinhalten die vordere Kammer, die hintere Kammer, Glaskörperraum, Choroideum, suprachoroidal Raum, Konjunktivs, der subkonjunktivale Raum, der episklerale Raum, der intrakorneale Raum, der epi-korneale Raum, die Lederhaut, das Pars plana, durch Operation induzierte avaskuläre Regionen, die Makula

und die Retina.

**[0041]** Wie hier verwendet, ist ein "Augenzustand" eine Erkrankung, Leiden oder Zustand, der das Auge oder einen der Teile oder Bereiche des Auges beeinträchtigt oder involviert. Allgemein gesagt beinhaltet das Auge den Augapfel und die Gewebe und Flüssigkeiten, die den Augapfel ausmachen, die periokularen Muskeln (wie die schrägen und geraden Muskeln) und den Teil des Sehnervs, der im oder benachbart zum Augapfel liegt.

**[0042]** Ein vorderer Augenzustand ist eine Erkrankung, ein Leiden oder ein Zustand, der die vordere (i. e. Vorderseite des Auges) Augenregion oder Stelle beeinträchtigt oder involviert, wie zum Beispiel einen Periokularmuskel, ein Augenlid oder ein Augapfelgewebe oder -Flüssigkeit, die sich an der vorderen oder hinteren Wand der Linsenkapsel oder Cillarmuskeln befindet. Ein vorderer Augenzustand beeinträchtigt und involviert daher primär die Konjunktivs, das Korneum, die vordere Kammer, die Iris, die hintere Kammer (hinter der Retina aber vor der hinteren Wand der Linsenkapsel), die Linse oder die Linsenkapsel und Blutgefäße und Nerven, die den Augenbereich oder Stelle vaskularisieren oder anregen.

**[0043]** Ein vorderer Augenzustand kann daher eine Krankheit, ein Leiden oder einen Zustand beinhalten, wie beispielsweise Aphakie; Pseudoaphakie; Astigmatismus; Blepharospasmus; Katarakt; konjunktivale Erkrankungen; Konjunktivitis; korneale Erkrankungen; korneales Geschwür; trockenes Auge-Syndrome; Augenlidenkrankungen; Tränenappaderkrankungen, Tränengangverstopfung; Myopie; Presbyopie; Pupillenerkrankung; refraktive Erkrankungen und Strabismus. Glaukom kann auch als vorderer Augenzustand betrachtet werden, da ein klinisches Ziel der Glaukombehandlung die Reduktion einer Hypertonie der wäßrigen Flüssigkeit in der vorderen Kammer des Auges sein kann (z. B. Verminderung des Innenaugendrucks).

**[0044]** Ein hinterer Augenzustand ist eine Erkrankung, Leiden oder Zustand, der primär den hinteren Augenbereich oder Stelle beeinträchtigt oder involviert, wie zum Beispiel Choroidea oder Lederhaut (in einer Lage hinter einer Fläche durch die Hinterwand der Linsenkapsel), Glaskörper, Glaskammer, Retina, Sehnerv (i. e. Sehnervenscheibe) und Blutgefäße und Nerven, die einen hinteren Bereich oder Stelle vaskularisieren oder anregen.

**[0045]** Ein hinterer Augenzustand kann daher Krankheiten, Leiden oder Zustände beinhalten, wie beispielsweise akute Makulaneuroretinopathie; Behcet-Krankheit; choroidale Neovaskularisation; diabetische Uveitis; Histoplasmose; Infektionen, wie fungal oder viral verursachte Infektionen; Makuladegeneration, wie beispielsweise akute Makuladegeneration, nicht-exsudative altersbedingte Makuladegeneration und exsudative altersbedingte Makuladegeneration; Ödeme wie Makulaödeme, cystoide Makulaödeme und diabetische Makulaödeme; multifokale Choroiditis; Okulartraumata, die eine hintere Augenstelle oder Lage beeinträchtigen; Augentumore; retinale Erkrankungen, wie zentrale retinale Venenokklusion, diabetische Retinopathie (beinhaltend proliferative diabetische Retinopathie), proliferative Vitreoretinopathie (PVR), retinale arterielle okklusive Erkrankung, retinale Ablösung, uveitische retinale Erkrankung; sympathische Ophthalmie; Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKH); uveale Diffusion; ein hinterer Augenzustand, verursacht durch oder beeinflusst durch eine Augen-Laserbehandlung; hintere Augenzustände, verursacht durch oder beeinflusst durch eine photodynamische Therapie, Photokoagulation, Strahlenretinopathie, epiretinale Membranerkrankungen, verzweigte retinale Venenokklusion (branch retinal vein occlusion), vordere ischämische optische Neuropathie, nicht-retinopathische diabetische Retinaldysfunktion, Retinitis Pigmentosa und Glaukom. Glaukom kann als ein hinterer Augenzustand betrachtet werden, weil das therapeutische Ziel ist, den Verlust von oder die Verminderung des Auftretens von einem Verlust an Sehkraft aufgrund der Verletzung von oder des Verlusts an retinalen Zellen oder Sehnervzellen (i. e. Neuroprotektion) zu verhindern.

**[0046]** Der Begriff "bioabbaubares Polymer" bezieht sich auf ein Polymer oder Polymere, die in vivo abgebaut werden, und wobei Erosion des Polymers oder der Polymere über die Zeit auftritt, mit gleichzeitiger oder anschließender Freisetzung des therapeutischen Mittels. Insbesondere sind Hydrogele wie Methylcellulose, die den Wirkstoff durch Polymeraufquellen freisetzen, ausdrücklich von dem Begriff "bioabbaubares Polymer" ausgeschlossen. Die Begriffe "bioabbaubar" und "bioerodierbar" sind äquivalent und können hierin austauschbar verwendet werden. Ein bioabbaubares Polymer kann ein Homopolymer, ein Copolymer oder ein Polymer, enthaltend mehr als zwei verschiedene Polymereinheiten sein.

**[0047]** Der Begriff "Behandeln" oder "Behandlung" wie hierin verwendet, bezieht sich auf eine Verringerung oder Auflösung oder Vorbeugung (Prävention) eines Augenzustands, Augenverletzung oder -beschädigung oder auf beschleunigte Heilung von verletzten oder beschädigtem Okulargewebe.

**[0048]** Der Begriff "therapeutisch wirksame Menge", wie hierin verwendet, bezieht sich auf den Spiegel oder

die Menge eines Mittels, die benötigt wird, um einen Augenzustand zu behandeln oder eine Augenverletzung oder -beschädigung zu verringern oder vorzubeugen, ohne signifikante negative oder nachteilige Nebeneffekte am Auge oder einer Region des Auges hervorzurufen.

**[0049]** Es wurden intraokulare Implantate entwickelt, die Wirkstoffbeladungen über verschiedene Zeiträume freisetzen können. Diese Implantate können therapeutische Pegel eines Steroids über verlängerte Zeiträume (z. B. für ca. 2 Monate oder länger) bereitstellen, wenn sie in ein Auge sie zum Beispiel die Glaskammer des Auges, eingebracht werden. Die offenbarten Implantate sind wirksam in der Behandlung von Augenzuständen wie zum Beispiel hintere Augenzustände.

**[0050]** In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält ein intraokulares Implantat eine bioabbaubare Polymermatrix. Die bioabbaubare Polymermatrix ist ein Beispiel einer Komponente, mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Die bioabbaubare Polymermatrix ist probat in der Ausbildung eines bioabbaubaren intraokularen Implantats. Das bioabbaubare intraokulare Implantat enthält ein Steroid, das mit einer bioabbaubaren Polymermatrix verbunden ist. Die Matrix wird mit einer Geschwindigkeit abgebaut, die wirksam ist, um eine therapeutisch wirksame Menge eines Steroids über eine Zeit, die länger als zwei Monate ist, gerechnet von dem Zeitpunkt, an dem das Implantat in den Augenbereich oder die Augenstelle, wie zum Beispiel den Glaskörper des Auges, plaziert wurde, verzögert freizusetzen.

**[0051]** Das Steroid des Implantats kann ein Corticosteroid sein. In bestimmten Ausführungsformen kann das Steroid ein Fluocinolon, ein Triamcinolon oder eine Mischung aus Fluocinolon und Triamcinolon sein. In einigen Ausführungsformen wird das Fluocinolon im Implantat als Fluocinolonacetonid bereitgestellt und das Triamcinolon in dem Implantat wird als Triamcinolonacetonid bereitgestellt. Triamcinolonacetonid ist unter dem Handelsnamen KENALOG® im Handel erhältlich. Ein anderes Steroid, das gemäß der vorliegenden Implantate verwendbar ist, ist Beclomethason oder Beclomethasondipropionat. Die vorliegenden Implantate können daher ein oder mehrere der folgenden enthalten: Fluocinolon, Fluocinolonacetonid, Triamcinolon, Triamcinolonaconitonid, Beclomethason oder Beclomethasondipropionat.

**[0052]** Das Steroid kann in einer partikelförmigen oder pulvigen Form vorliegen und kann von einer bioabbaubaren Polymermatrix eingeschlossen sein. Gewöhnlich haben die Steroidpartikel eine effektive mittlere Größe von weniger als ca. 3000 nm. In bestimmten Implantaten haben die Partikel eine effektive mittlere Teilchengröße, die ca. eine Größenordnung kleiner als 3000 nm ist. Die Partikel können beispielsweise eine effektive mittlere Teilchengröße von weniger als ca. 500 nm haben. Den zusätzlichen Implantaten können die Partikel eine wirksame mittlere Teilchengröße von weniger als ca. 400 nm und in weiteren Ausführungsformen eine Größe von weniger als 200 nm haben.

**[0053]** Das Steroid des Implantats beträgt bevorzugt von ca. 10 bis 90 Gew.% des Implantats. Mehr bevorzugt beträgt das Steroid von ca. 50 bis ca. 80 Gew.-Teile des Implantats. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Steroid ca. 50 Gew.% des Implantats. In einer anderen Ausführungsform enthält das Steroid ca. 70 Gew.% des Implantats.

**[0054]** Geeignete Polymermaterialien oder Zusammensetzungen zur Verwendung im Implantat, beinhalten solche Materialien, die kompatibel sind, das bedeutet biokompatibel mit dem Auge, so daß keine wesentlichen Beeinträchtigungen in der Funktion oder Physiologie des Auges hervorgerufen werden. Solche Materialien sind bevorzugt mindestens teilweise und mehr bevorzugt im wesentlichen vollständig bioabbaubar oder bioerodierbar.

**[0055]** Beispiele für geeignete Polymermaterialien beinhalten, aber sind nicht beschränkt auf solche Materialien, die abgeleitet sind und/oder organische Ester und organische Ether enthalten, die, wenn abgebaut, in physiologisch akzeptablen Abbauprodukten resultieren, beinhaltend die Monomere. Polymermaterialien, abgeleitet von und/oder die Anhydride, Amide, Orthoester und dgl. allein oder in Kombination mit anderen Monomeren, können auch Anwendung finden. Die Polymermaterialien können Additions- oder Kondensationspolymere sein, vorteilhafterweise Kondensationspolymere. Die Polymermaterialien können quervernetzt oder nicht-quervernetzt sein, zum Beispiel nicht mehr als leicht quervernetzt, wie zum Beispiel können weniger als ca. 5% oder weniger als 1% des polymeren Materials vernetzt sein. Die Polymere werden zum größten Teil neben Kohlenstoff und Wasserstoff mindestens ein Sauerstoff und Stickstoff enthalten, vorteilhafterweise Sauerstoff. Der Sauerstoff kann als Oxy, z. B. Hydroxy oder Ether, Carbonyl, z. B. Nicht-Oxocarbonyl, z. B. Carbonsäureester und dgl. vorliegen. Der Stickstoff kann als Amid, Cyano oder Amino vorliegen. Die Polymere, die in Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug, Delivery, In: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Bd. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, S. 39–90 dargelegt sind, der die Verkapselung

von kontrollierter Wirkstoffabgabe beschreibt, können in den vorliegenden Implantaten Anwendung finden.

**[0056]** Von zusätzlichem Interesse sind Polymere aus aliphatischen Hydroxycarbonsäuren, entweder Homopolymeren oder Copolymeren und Polysacchariden. Polyester von Interesse beinhalten Polymere der D-Milchsäure, L-Milchsäure, racemische Milchsäure, Glykolsäure, Polycaprolacton und Kombinationen davon. Üblicherweise wird bei Verwendung des L-Lactats oder D-Lactats ein langsam erodierbares Polymer oder Polymermaterial erhalten, während die Erosion bei dem Lactatracemat wesentlich gesteigert wird.

**[0057]** Unter den geeigneten Polysacchariden sind ohne Beschränkung, Calciummalginat und funktionalisierte Cellulosen, insbesondere Carboxymethylcelluloseester, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie wasserunlöslich sind, und beispielsweise ein Molekulargewicht von ca. 5 kD bis 500 kD aufweisen.

**[0058]** Andere Polymere von Interesse beinhalten, aber sind nicht beschränkt auf Polyvinylalkohol, Polyester, Polyether und Kombinationen davon, die biokompatibel sind und bioabbaubar und/oder bioerodierbar sein können.

**[0059]** Einige bevorzugte Eigenschaften der Polymere oder des Polymermaterials zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung, können die Biokompatibilität, Kompatibilität mit der therapeutischen Komponente, die Einfachheit der Verwendung des Polymers in der Herstellung der Wirkstofffreisetzungssysteme der vorliegenden Erfindung, eine Halbwertszeit in der physiologischen Umgebung von mindestens ca. 6 Stunden, bevorzugt länger als ca. 1 Tag, keine wesentliche Zunahme der Viskosität der Glaskammer und Wasserunlöslichkeit beinhalten.

**[0060]** Die bioabbaubaren Polymermaterialien, welche enthalten sind, um die Matrix auszubilden, sind wünschenswerterweise Gegenstand von enzymatischer oder hydrolytischer Instabilität. Wasserlösliche Polymere können quervernetzt mit hydrolytisch oder bioabbaubaren instabilen Quervernetzern sein, um geeignete wasserunlösliche Polymere bereitzustellen. Der Grad der Stabilität kann, abhängig von der Wahl des Monomers stark variieren: ob ein Homopolymer oder Copolymer, Mischungen aus Polymeren verwendet werden und ob das Polymer terminale Säuregruppen enthält.

**[0061]** Genauso wichtig für die Kontrolle der Bioabbaubarkeit des Polymers und damit für das verlängerte Freisetzungsprofil der Implantate ist das relative mittlere Molekulargewicht der Polymerzusammensetzung, die im Implantat eingesetzt wurde, unterschiedliche Molekulargewichte von gleichen oder verschiedenen Polymerzusammensetzungen können im Implantat enthalten sein, um das Freisetzungsprofil abzustimmen. In bestimmten Implantaten wird das relative mittlere Molekulargewicht des Polymers im Bereich von ca. 9 bis ca. 60 kD, gewöhnlich von ca. 10 bis ca. 54 kD, und noch häufiger von ca. 12 bis 45 kD sein und am häufigsten weniger als 40 kD sein.

**[0062]** In einigen Implantaten, bei denen die Geschwindigkeit des Bioabbaus durch das Verhältnis von Glykolsäure zu Milchsäure kontrolliert wird, werden Copolymeren aus Glykolsäure und Milchsäure verwendet. Das Copolymer, das am schnellsten abgebaut wird, enthält ungefähr die gleichen Mengen an Glykolsäure und Milchsäure. Homopolymere oder Copolymeren mit Verhältnissen, die nicht gleich sind, sind resistenter gegenüber dem Abbau. Das Verhältnis von Glykolsäure zu Milchsäure wird auch die Sprödigkeit des Implantats auch beeinflussen, wobei ein flexibleres Implantat für größere Geometrien erwünscht ist. Der prozentuale Anteil von Milchsäure in Polymilchsäurepolyglykolsäure(PLGA)-Copolymer kann 0 bis 100%, bevorzugt ca. 15 bis 85%, mehr bevorzugt ca. 35 bis 65% betragen. In einigen Implantaten wird ein 50/50-PLGA-Copolymer verwendet.

**[0063]** Die bioabbaubare Polymermatrix des intraokularen Implantats gemäß der Erfindung enthält eine Mischung aus zwei oder mehreren bioabbaubaren Polymeren. Das Implantat enthält beispielsweise eine Mischung aus einem ersten bioabbaubaren Polymer und einem davon verschiedenen, zweiten bioabbaubaren Polymer. Ein oder mehrere der bioabbaubaren Polymere können terminale Säuregruppen besitzen. In bestimmten Implantaten enthält die Matrix ein erstes bioabbaubares Polymer mit terminalen Säuregruppen und ein davon verschiedenes zweites bioabbaubares Polymer mit terminalen Säuregruppen. Das erste bioabbaubare Polymer ist ein Poly(D,L-lactid-co-glycolid). Das zweite bioabbaubare Polymer ist ein Poly(D,L-lactid).

**[0064]** Die Freisetzung eines Wirkstoffs aus einem erodierbaren Polymer ist die Folge von verschiedenen Mechanismen oder Kombinationen von Mechanismen. Einige dieser Mechanismen beinhalten die Desorption von der Implantatoberfläche, Auflösung, Diffusion durch poröse Kanäle des hydratisierten Polymers und Erosion. Die Erosion kann im "bulk" oder an der Oberfläche erfolgen oder eine Kombination aus beidem sein. Wie hierin diskutiert, kann die Matrix des intraokularen Implantats den Wirkstoff mit einer Geschwindigkeit freisetzen, die

wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge des Steroids aus dem Implantat für mehr als drei Monate von dem Zeitpunkt aufrechtzuerhalten, an dem das Implantat in das Auge plaziert wird. In bestimmten Implantaten werden therapeutische Mengen des Steroids über mehr als 4 Monate nach der Implantierung freigesetzt. Ein Implantat kann beispielsweise Fluocinolon enthalten und die Matrix des Implantats wird mit einer Geschwindigkeit abgebaut, die wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge des Steroids aus dem Implantat für mehr als 3 Monate von dem Zeitpunkt aufrechtzuerhalten, an dem das Implantat im Auge plaziert wurde. Als weiteres Beispiel kann das Implantat Triamcinolon enthalten und die Matrix kann einen Wirkstoff mit einer Geschwindigkeit freisetzen, die wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge von Triamcinolon über mehr als 3 Monate, wie zum Beispiel von ca. 3 Monaten bis ca. 6 Monaten, aufrechtzuerhalten.

**[0065]** Die Freisetzung eines Wirkstoffs der vorliegenden Implantate kann auch mit der Menge an Wirkstoff, die im Implantat zugegen ist, zusammenhängen und mit den Eigenschaften der Polymere des Implantats, wie zum Beispiel das Molekulargewicht des Polymers und das Verhältnis von Glykolsäure zu Milchsäure. In einer Ausführungsform der vorliegenden Implantate wird der Wirkstoff, wie zum Beispiel das Steroid, mit einer ersten Geschwindigkeit für einen ersten Zeitraum freigesetzt, der im wesentlichen unabhängig von den Polymereigenschaften ist und der Wirkstoff wird mit einer zweiten Geschwindigkeit über einen zweiten Zeitraum nach dem ersten Zeitraum freigesetzt, der von den Polymereigenschaften des Implantats abhängig ist. Ein Implantat kann beispielsweise ein Steroid und eine Polymerkomponente enthalten, die das Steroid aus dem Implantat über einen Zeitraum von ca. 30 Tagen freisetzt, primär aufgrund der Steroidauflösung und setzt das Steroid aus dem Implantat nach 30 Tagen, primär aufgrund der Polymereigenschaften, frei.

**[0066]** Ein Beispiel eines bioabbaubaren intraokularen Implantats umfaßt ein Steroid, verbunden mit einer bioabbaubaren Polymermatrix, welche eine Mischung aus unterschiedlichen bioabbaubaren Polymeren enthält. Mindestens eins der bioabbaubaren Polymere ist ein Polylactid mit einem Molekulargewicht von weniger als 40 kD. Solch eine Mischung kann wirksam die verzögerten Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Steroids über einen Zeitraum aufrechterhalten, der länger als ca. 2 Monate ab dem Zeitpunkt ist, an dem das Implantat in dem Auge plaziert wurde. In bestimmten Ausführungsformen hat das Polylactid ein Molekulargewicht von weniger als 20 kD. In anderen Ausführungsformen hat das Polylactid ein Molekulargewicht von ca. 10 kD. Das Polylactid kann ein Poly(D,L-lactid) sein und das Polylactid kann Polymere beinhalten, die terminale freie Säuregruppen besitzen. In einer bestimmten Ausführungsform enthält die Matrix des Implantats eine Mischung aus Polylactid-co-glycolid) und Polylactid. Jedes der Polylactid-co-glycolid) und Polylactide kann terminale freie Säuregruppen besitzen.

**[0067]** Ein anderes Beispiel eines bioabbaubaren intraokularen Implantats enthält ein Steroid, das mit einer bioabbaubaren Polymermatrix verbunden ist, welche eine Mischung aus unterschiedlichen bioabbaubaren Polymeren enthält, jedes bioabbaubare Polymer hat eine logarithmische Viskositätszahl von ca. 0,16 dl/g bis ca. 0,24 dl/g. Eines der bioabbaubaren Polymere kann beispielsweise eine logarithmische Viskositätszahl von ca. 0,2 dl/g besitzen. Alternativ kann die Mischung zwei unterschiedliche bioabbaubare Polymere enthalten und jedes der bioabbaubaren Polymere hat eine logarithmische Viskositätszahl von ca. 0,2 d/g. Die logarithmischen Viskositätszahlen wie oben kenntlich gemacht, können in 0,1% Chloroform bei 25°C bestimmt werden.

**[0068]** Andere Implantate können eine bioabbaubare Polymermatrix aus bioabbaubaren Polymeren beinhalten, mindestens eines der Polymere hat eine logarithmische Viskositätszahl von ca. 0,25 dl/g bis ca. 0,35 dl/g. Zusätzliche Implantate können eine Mischung aus bioabbaubaren Polymeren enthalten, wobei jedes Polymer eine logarithmische Viskositätszahl von ca. 0,50 dl/g bis ca. 0,70 dl/g besitzt.

**[0069]** Die Freisetzung des Steroids aus dem intraokularen Implantat, das eine bioabbaubare Polymermatrix enthält, kann einen anfänglichen Anstieg an Freisetzung aufweisen, gefolgt von einem graduellen Anstieg an freigesetzter Steroidmenge oder die Freisetzung kann eine anfängliche Verzögerung der Freisetzung des Steroids aufweisen, gefolgt von einem Anstieg der Freisetzung. Wenn das Implantat im wesentlichen vollständig abgebaut ist, ist der Anteil des Steroids, das freigesetzt wurde, ca. 100%. Im Vergleich zu existierenden Implantaten, setzen die Implantate, die hierin offenbart sind, nicht vollständig oder ca. 100% des Steroids bis ca. 2 Monate nachdem sie in das Auge plaziert wurden, frei. Die Implantate besitzen daher ein kumulatives Freisetzungsprofil, welches einen schwachen Anstieg aufweist oder eine geringere Freisetzungsgeschwindigkeit über längere Zeiträume als die der existierenden Implantate.

**[0070]** In mindestens einer Ausführungsform setzen die vorliegenden Implantate das Steroid in das Innere des Auges in einer Menge frei, die eine verringerte Toxizität aufweisen im Vergleich zu Bolus oder flüssigen Injektionen des gleichen Steroids, die keine Polymerkomponente enthalten. Es wurde beispielsweise berichtet,

daß eine einzelne oder wiederholte 20 mg-Dosis Kenalog 40 in beträchtlichen retinalen Veränderungen resultierte, beinhaltend Veränderungen im retinalen Pigmentepithel. Solche Dosen können bei flüssigen Formulierungen erforderlich sein, um langanhaltende therapeutische Effekte zu erzielen.

**[0071]** Im Vergleich dazu können die vorliegenden Implantate therapeutisch wirksame Mengen eines Steroids über verlängerte Zeiträume bereitstellen, ohne daß solche hohe Dosen erforderlich sind. Die vorliegenden Implantate können daher 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg oder 5 mg eines Steroids enthalten, wie zum Beispiel Triamcinolonacetonid oder Fluocinolonacetonid, das Steroid wird graduell über eine Zeit freigesetzt, ohne wesentliche Okulartoxizitäten oder andere nachteilige Nebeneffekte zu verursachen, die mit Injektionen von 20 mg des Steroids in einer Flüssigformulierung verbunden sind. In einer Ausführungsform enthält ein intravitreales Implantat daher Triamcinolonacetonid und ein bioabbaubares Polymer, verbunden mit Triamcinolonacetonid in Form eines intravitrealen Implantats, das das Triamcinolonacetonid in Mengen freisetzt, die mit einer verringerten Toxizität verbunden sind, im Vergleich zur Toxizität, die mit der Verabreichung von Triamcinolonacetonid in einer flüssigen Zusammensetzung verbunden ist.

**[0072]** Es kann wünschenswert sein, eine relativ konstante Freisetzungsgeschwindigkeit des Steroids aus dem Implantat über die Lebensdauer des Implantats zu gewährleisten. Beispielsweise kann es wünschenswert sein, daß das Steroid in Mengen von ca. 0,01 µg bis ca. 2 µg pro Tag über die Lebensdauer des Implantats freigesetzt wird. Diese Freisetzungsgeschwindigkeit kann jedoch in Abhängigkeit der Formulierung der bioabbaubaren Polymermatrix entweder zu oder abnehmen. Das Freisetzungprofil des Steroids kann zusätzlich ein oder mehrere lineare Anteile und/oder ein oder mehrere nicht-lineare Anteile enthalten. Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist bevorzugt größer als Null, sobald das Implantat begonnen hat, abgebaut oder erodiert zu werden.

**[0073]** Die Implantate können monolithisch sein, i. e. mit dem Wirkstoff oder Wirkstoffen homogen über die Polymermatrix verteilt oder verkapselt sein, wobei ein Reservoir an Wirkstoff in der Polymermatrix verkapselt ist. Aufgrund der einfachen Herstellung werden monolithische Implantate gewöhnlich gegenüber verkapselten Formen bevorzugt. Jedoch kann die höhere Kontrolle, die verkapselte Reservoir-Typ-Implantate bieten, unter manchen Umständen vorteilhaft sein, wenn der therapeutische Pegel des Wirkstoffs in ein enges Fenster fällt. Die therapeutische Komponente, die das Steroid enthält, kann zusätzlich in einen nicht-homogenen Pattern in der Matrix verteilt sein. Das Implantat kann beispielsweise einen Teil enthalten, der eine höhere Konzentration des Steroids im Vergleich zu einem zweiten Teil des Implantats enthält.

**[0074]** Die hier offenbarten intraokularen Implantate können für die Verabreichung über eine Nadel mit einer Größe zwischen ca. 5 µm und ca. 10 mm oder zwischen ca. 10 µm und ca. 1 mm haben, zur Verabreichung mittels operativer Implantierung größer als 1 mm oder größer als 2 mm, wie beispielsweise 3 mm, oder bis zu 10 mm. Für Implantate, die mittels einer Nadel injiziert werden, können die Implantate jede geeignete Länge haben, solange der Durchmesser des Implantats es erlaubt, das Implantat durch die Nadel zu bewegen. Implantate mit einer Länge von ca. 6 mm bis ca. 7 mm wurden beispielsweise in das Auge injiziert. Die Implantate, die durch eine Nadel verabreicht werden, sollten einen Durchmesser haben, der geringer als der innere Durchmesser der Nadel ist. In bestimmten Implantaten ist der Durchmesser kleiner als ca. 500 µm. Die Glaskammer des Menschen ist in der Lage, relativ große Implantate mit variierenden Geometrien, mit Längen von ca. 1 bis 10 mm, aufzunehmen. Die Implantate können ein zylindrisches Pellet (z. B. Stäbchen) mit Dimensionen von ca. 2 mm × 0,75 mm Durchmesser besitzen. Oder die Implantate können ein zylindrisches Pellet mit einer Länge von ca. 7 mm bis ca. 10 mm besitzen und einen Durchmesser von 0,75 mm bis ca. 1,5 mm.

**[0075]** Die Implantate können außerdem zumindest ein bißchen flexibel sein, um beides, die Insertion des Implantats in das Auge, wie zum Beispiel der Glaskammer, und der Aufnahme des Implantats zu erleichtern. Das Gesamtgewicht des Implantats ist gewöhnlich ca. 250 bis 5000 µg, mehr bevorzugt ca. 500 bis 1000 µg. Ein Implantat kann beispielsweise ca. 500 µg oder ca. 1000 µg sein. Für nicht-humanen Individuen können die Dimensionen und das Gesamtgewicht des/der Implantat(s/e) größer oder kleiner sein in Abhängigkeit von der Art des Individuums. Menschen haben beispielsweise ein Glaskammervolumen von ca. 3,8 ml verglichen mit ca. 30 ml bei Pferden und ca. 60 bis 100 ml bei Elefanten. Ein Implantat, das größtmäßig für die Verwendung in einem Menschen eingestellt ist, kann entsprechend für andere Tiere vergrößert oder verkleinert werden, zum Beispiel ca. 8-mal größer für ein Implantat für ein Pferd oder ca. 26-mal größer für ein Implantat für einen Elefanten.

**[0076]** Die Implantate, insbesondere die Implantate mit Steroid, die mit einer bioabbaubaren Polymermatrix verbunden sind, können eine Geometrie besitzen, beinhaltend Fasern, Blättern, Folien, Mikrokugeln, Kugeln, runde Scheiben, Plaques und dgl. Die obere Grenze für die Implantatgröße wird durch Faktoren bestimmt wer-

den wie zum Beispiel die Tolerierung des Implantats, Größenlimitierungen bei der Insertion, Leichtigkeit im Umgang, etc. In den Fällen, in denen Blätter oder Folien verwendet werden, werden die Blätter und Folien in einem Bereich von mindestens ca. 0,5 mm × 0,5 mm, gewöhnlich zur einfachen Handhabung ca. 3 bis 10 mm × 5 bis 10 mm mit einer Dicke von ca. 0,1 bis 1,0 mm sein. In den Fällen, in denen Fasern verwendet werden, wird der Faserdurchmesser im allgemeinen im Bereich von ca. 0,05 bis ca. 3 mm und die Faserlänge gewöhnlich im Bereich von ca. 0,5 bis 10 mm sein. Kugeln können im Bereich von ca. 0,5 µm bis 4 mm im Durchmesser sein mit vergleichbaren Volumina für anders geformte Partikel.

**[0077]** Die Größe und Form des Implantats kann auch dazu verwendet werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit, den Zeitraum der Behandlung und die Wirkstoffkonzentration an dem Ort der Implantierung zu kontrollieren. Größere Implantate werden eine proportional größere Dosis abgeben, aber kann in Abhängigkeit von dem Verhältnis Oberfläche zu Gewicht eine langsamere Freisetzungsgeschwindigkeit haben. Die jeweilige Größe und Geometrie des Implantats wird so gewählt, daß sie für den Ort der Implantierung geeignet ist.

**[0078]** Die Verhältnisse von Steroid, Polymer und jedem anderem Modifikator können empirisch durch Formulierung verschiedener Implantate mit variierenden Verhältnissen bestimmt werden. Ein USP-anerkanntes Verfahren für einen Auflösungs- oder Freisetzungstest kann verwendet werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit zu messen (USP 18; NF 18 (1995) S. 1790–1798). Beispielsweise wird bei Verwendung des "infinite sink"-Verfahrens eine gewogene Probe des Implantats zu dem abgemessenen Volumen einer Lösung, enthaltend 0,9% NaCl in Wasser gegeben, wobei das Volumen der Lösung so sein wird, daß die Wirkstoffkonzentration nach der Freisetzung weniger als 5% gesättigt ist. Die Mischung wurde bei 37°C gehalten und langsam gerührt, um das Implantat in Suspension zu behalten. Das Erscheinungsbild des aufgelösten Wirkstoffs als Funktion der Zeit kann durch verschiedene, bekannte Verfahren verfolgt werden, wie beispielsweise spektrophotometrisch, HPLC, Massenspektroskopie, etc. bis die Absorption konstant wird oder bis mehr als 90% des Wirkstoffs freigesetzt wurden.

**[0079]** Zusätzlich zu dem Steroid oder den Steroiden, die in den intraokularen Implantaten wie hierin offenbart, enthalten sind, können die intraokularen Implantate außerdem ein oder mehrere zusätzliche ophthalmisch akzeptable therapeutische Mittel enthalten. Das Implantat kann beispielsweise ein oder mehrere Antihistaminika, ein oder mehrere Antibiotika, ein oder mehrere Betablocker, ein oder mehrere verschiedene Corticosteroide, ein oder mehrere antineoplastische Mittel, ein oder mehrere Immunosuppressiva ein oder mehrere antivirale Mittel, ein oder mehrere Antioxidantien und Mischungen davon enthalten.

**[0080]** Pharmakologische oder therapeutische Mittel, die in den vorliegenden Systemen Anwendung finden können, beinhalten ohne Beschränkung die in US 4,474,451, Spalten 4–6 und 4,327,725, Spalten 7–8 offenbarten.

**[0081]** Beispiele für Antihistaminika beinhalten, aber sind nicht beschränkt auf, Loradatin, Hydroxyzin, Diphenhydramin, Chlorpheniramin, Brompheniramin, Cyproheptadin, Terfenadin, Clemastin, Triprolidin, Carbinoxamin, Diphenylpyralin, Phenindamin, Azatadin, Tripelennamin, Dexchlorpheniramin, Dexbrompheniramin, Methdilazin und Trimprazindoxyldamin, Pheniramin, Pyrilamin, Chiorcyclizin, Thonzylamin und Derivate davon.

**[0082]** Beispiele für Antibiotika beinhalten ohne Beschränkung Cefazolin, Cephradin, Cefaclor, Cephapirin, Ceftizoxim, Cefoperazon, Cefotetan, Cefotuxim, Cefotaxim, Cefadroxil, Ceftazidim, Cephalexin, Cephalothin, Cefamandol, Cefoxitin, Cefonicid, Ceforanid, Ceftriaxon, Cefadroxil, Cephradin, Cefuroxim, Ampicillin, Amoxicillin, Cyclacillin, Ampicillin, Penicillin G, Penicillin V-Kalium, Piperacillin, Oxacillin, Bacampicillin, Cloxacillin, Ticarcillin, Azlocillin, Carbenicillin, Methicillin, Nafcillin, Erythromycin, Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin, Aztreonam, Chloramphenicol, Ciprofloxacinhydrochlorid, Clindamycin, Metronidazol, Gentamicin, Lincomycin, Tobramycin, Vancomycin, Polymyxin B-Sulfat, Colistimethat, Colistin, Azithromycin, Augmentin, Sulfmethoxazol, Trimethoprim und Derivate davon.

**[0083]** Beispiele für beta-Blocker beinhalten Acebutolol, Atenolol, Labetalol, Metoprolol, Propanolol, Timolol und Derivate davon.

**[0084]** Beispiele von anderen Corticosteroiden beinhalten Cortison, Prednisolon, Fluormetholon, Dexamethason, Medryson, Loteprednol, Fluazacort, Hydrocortison, Prednison, Betamethason, Methylprednisolon, Riamcinolonhexacetonid, Paramethasonacetat, Difluorason, Fluocinonid, Derivate davon und Mischungen davon.

**[0085]** Beispiele für antineoplastische Mittel beinhalten Adriamycin, Cyclophosphamid, Actinomycin, Bleomycin, Duanorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Methotrexat, Fluorouracil, Carboplatin, Carmustin (BC-

NU), Methyl-CCNU, Cisplatin, Etoposid, Interferone, Camptothecin und Derivate davon, Phenesterin, Taxol und Derivate davon, Taxotere und Derivate davon, Vinblastin, Vincristin, Tamoxifen, Etoposid, Piposulfan, Cyclophosphamid und Flutamid und Derivate davon.

**[0086]** Beispiele für Immunosupresiva beinhalten Cyclosporin, Azathioprin, Tacrolimus und Derivate davon.

**[0087]** Beispiele für antivirale Mittel beinhalten Interferon-gamma, Zidovudin, Amantadinhydrochlorid, Ribavirin, Acyclovir, Valciclovir, Dideoxycytidin, Phosphonoameisensäure, Ganciclovir und Derivate davon.

**[0088]** Beispiele für Antioxidantien beinhalten Ascorbat, alpha-Tocopherol, Mannitol, reduziertes Glutathion, verschiedene Carotenoide, Cystein, Harnstoff, Taurin, Tyrosin, Superoxiddismutase, Lutein, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Astazanthin, Lycopene, N-Acetyl-cystein, Carnosin, gamma-Glutamylcystein, Quercitin, Lactoferrin, Dihydroliponsäure, Citrat, Ginkgo Biloba-Extrakt, Tee-Catechine, Blaubeerenextrakt, Vitamine E oder Ester oder Vitamin E, Retinylpalmitat und Derivate davon.

**[0089]** Andere therapeutische Mittel beinhalten Squalamin, Kohlensäureanhydrase-Inhibitoren, alpha-Agonisten, Prostamide, Prostaglandine, antiparasitäre Mittel, antifungale Mittel und Derivate davon.

**[0090]** Die Menge des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe, die einzeln oder in Kombination im Implantat verwendet werden, werden in Abhängigkeit von der wirksamen Dosis, die erforderlich ist und der gewünschten Freisetzungsgeschwindigkeit aus dem Implantat weit variieren werden. Normalerweise wird der Wirkstoff mindestens ca. 1, mehr gewöhnlich mindestens ca. 10 Gew.% des Implantats ausmachen und gewöhnlich nicht mehr als ca. 80, noch häufiger nicht mehr als ca. 40 Gew.% des Implantats betragen.

**[0091]** Zusätzlich zu der therapeutischen Komponente können die hierin offenbarten intraokularen Implantate wirksame Mengen an Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und dgl. enthalten. Geeignete wasserlösliche Puffersubstanzen beinhalten ohne Beschränkung Alkali- und Erdalkalcarbonate, Phosphate, Bicarbonate, Citrate, Borste, Acetate, Succinate und dgl. wie beispielsweise Natriumphosphat, Citrat, Borat, Acetat, Bicarbonat, Carbonat und dgl. Diese Substanzen sind vorteilhafterweise in Mengen zugegen, die ausreichend sind, um einen pH des Systems zwischen ca. 2 bis ca. 9, mehr bevorzugt zwischen 4 bis ca. 8 zu halten. Die Puffersubstanz als solches kann ca. 5 Gew.% des gesamten Implantats betragen. Geeignete wasserlösliche Konservierungsmittel beinhalten Natriumbisulfit, Natriumbisulfat, Natriumthiosulfat, Ascorbat, Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Thimerosal, Phenylquecksilberacetat, Phenylquecksilberborat, Phenylquecksilbernitrat, Parabene, Methylparaben, Polyvinylalkohol, Benzylalkohol, Phenylethanol und dgl. und Mischungen davon. Diese Mittel können in Mengen von 0,001 bis ca. 5 Gew.% und bevorzugt in Mengen von 0,01 bis ca. 2 Gew.% zugegen sein.

**[0092]** In einigen Situationen können Mischungen aus Implantaten unter Verwendung der gleichen oder verschiedenen pharmakologischen Mitteln eingesetzt werden. Auf diese Weise kann eine Mischung aus Freisetzungprofilen erhalten werden, die zu einer zweiphasigen oder dreiphasigen Freisetzung durch eine einzelne Verabreichung führen, wobei das Muster der Freisetzung stark variieren kann.

**[0093]** Zusätzlich können Freisetzungsmodulatoren wie in US 5,869,079 beschrieben in den Implantaten enthalten sein. Die Menge des verwendeten Freisetzungsmodulators wird von dem gewünschten Freisetzungprofil, der Aktivität des Modulators und dem Freisetzungprofil des Glucocorticoids in Abwesenheit des Modulators abhängen. Elektrolyte wie Natriumchlorid und Kaliumchlorid können ebenfalls im Implantat enthalten sein. In den Fällen, in denen die Puffersubstanz oder der Verstärker hydrophil ist, können sie auch als Freisetzungsbeschleuniger wirken. Hydrophile Additive bewirken, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit durch schnellere Auflösung des Materials, das die Wirkstoffpartikel umgibt, zunimmt, was den Oberflächenbereich des ausgesetzten Wirkstoffs erhöht, wodurch die Geschwindigkeit der Wirkstoffbioerosion erhöht wird. Gleichzeitig löst sich eine hydrophobe Puffersubstanz oder ein Verstärker langsamer auf, und verlangsamt die Exposition mit dem Wirkstoffpartikel, wodurch die Geschwindigkeit der Wirkstoffbioerosion verlangsamt wird.

**[0094]** Zur Herstellung der hierin beschriebenen Implantate können verschiedene Techniken verwendet werden. Geeignete Techniken beinhalten aber sind nicht notwendigerweise beschränkt auf Lösungsmittelverdampfungsverfahren, Phasenseparationsverfahren, interfaciale Verfahren, Gießverfahren, Injektionsgießverfahren, Extrusionsverfahren, Co-Extrusionsverfahren, Schneidepreßverfahren, Stanzformverfahren, Wärme-kompression, Kombinationen davon und dgl.

**[0095]** Konkrete Verfahren werden in US 4,997,652 diskutiert. Extrusionsverfahren können verwendet wer-

den um die Notwendigkeit von Lösungsmitteln im Herstellungsverfahren zu vermeiden. Wenn Extrusionsverfahren angewendet werden, werden Polymer und Wirkstoff so ausgewählt, daß sie bei den erforderlichen Herstellungstemperaturen gewöhnlich mindestens ca. 85°C stabil sind. Bei Extrusionsverfahren wurden Temperaturen von ca. 25°C bis ca. 150°C, mehr bevorzugt ca. 65°C bis ca. 130°C verwendet. Ein Implantat kann durch Erhöhen der Temperatur auf ca. 60°C bis ca. 150°C zum Wirkstoff/Polymermischen, wie zum Beispiel ca. 130°C, für einen Zeitraum von ca. 0 bis 1 Stunde, 0 bis 30 Minuten oder 5 bis 15 Minuten hergestellt werden. Ein Zeitraum kann beispielsweise ca. 10 Minuten, bevorzugt ca. 0 bis 5 Minuten betragen. Die Implantate werden dann bei einer Temperatur von ca. 60°C bis ca. 130°C, wie beispielsweise 75°C extrudiert.

**[0096]** Zusätzlich können die Implantate co-extrudiert werden, so daß eine Beschichtung über einer Kernregion während der Herstellung des Implantats ausgebildet wird.

**[0097]** Kompressionsverfahren können zur Herstellung der Implantate verwendet werden und führen typischerweise zu Implantaten mit schnelleren Freisetzungsgeschwindigkeit als Extrusionsverfahren. Kompressionsverfahren können Drücke von ca. 50 bis 150 psi, mehr bevorzugt ca. 70 bis 80 psi und noch mehr bevorzugt ca. 76 psi verwenden und verwenden Temperaturen von ca. 0°C bis ca. 115°C, mehr bevorzugt ca. 25°C.

**[0098]** Die Implantate der vorliegenden Erfindung können durch eine Vielzahl von Verfahren, beinhaltend die Plazierung durch Pinzetten oder durch Trocar, nachdem ein 2 bis 3 mm langer Schnitt in die Lederhaut geschnitten wurde, in das Auge, wie beispielsweise die Glaskammer, insertiert werden. Das Plazierungsverfahren kann die therapeutische Komponente oder die Wirkstofffreisetzungskinetiken beeinflussen. Beispielsweise kann die Abgabe des Implantats mit einem Trocar darin resultieren, daß das Implantat tiefer in der Glaskammer plaziert wird als durch die Plazierung mit einer Pinzette, was darin resultieren kann, daß sich das Implantat näher an der Grenze zur Glaskammer befindet. Die Lage des Implantats kann die Konzentrationsgradienten der therapeutischen Komponente oder des Wirkstoffs, welches den Bestandteil umgibt, beeinflussen und daher die Freisetzungsgeschwindigkeiten beeinflussen (z. B. ein Bestandteil, welcher näher an der Grenze zum Glaskörper plaziert wurde, kann in einer langsameren Freisetzungsgeschwindigkeit resultieren).

**[0099]** Unter diesen Krankheiten/Zuständen, die gemäß der vorliegenden Erfindung behandelt oder adressiert werden können, sind ohne Beschränkung die folgenden umfaßt:

Makulopathien/retinale Degeneration: nicht-exsudative altersbedingte Makuladegeneration (ARMD), exsudative altersbedingte Makuladegeneration (ARMD), choroidale Neovaskularisation, diabetische Retinopathie, akute Makula-Neuroretinopathie, zentrale seröse Chorioretinopathie, cystoides Makulaödem, diabetisches Makulaödem.

**[0100]** Uveitis/Retinitis/Choroiditis: akute multifokale plazoide Pigmentepitheliopathie, Behcet-Krankheit, Vogeldunst "Birdshot"-Retinochoroidopathie, Infektionen (Syphilis, Borreliose, Tuberkulose, Toxoplasmose), intermediaire Uveitis (Pars Planitis), multifokale Choroiditis, Multiple Evanescent White Dot Syndrome (MEWDS), okulare Sarkoidose, Skleritis posterior, hypopyon Choroiditis, subretinale Fibrose und Uveitis-Syndrom, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom.

**[0101]** Vaskuläre Erkrankungen/exsudative Erkrankungen: retinale, arterielle okklusive Erkrankung, zentrale retinale Venenokklusion, disseminierte intravaskuläre Koagulopathie, verzweigte retinale Venenokklusion (branch retinal vein occlusion), hypertensive Netzhautveränderungen, okularischämisches Syndrom, retinale arterielle Mikroaneurysmen, Morbus Coats, parafoveale Telangiectase, hemi-retinale Venenokklusion, Papillonephritis, zentrale retinale Arterienokklusion (branch retinal artery occlusion), verzweigte retinale Arterienokklusion, Herzschlagadererkrankung (CAD), "frosted branch angiitis", Sichelzellen-Retinopathie und andere Hämoglobinopathien, angioide Adern, familiäre exsudative Vitreoretinopathie, Eales-Krankheit.

**[0102]** Traumatische/chirurgische: sympathische Ophthalmie, uveitische Retinalerkrankung, retinale Ablösung, Trauma, Laser, PDT, Photokoagulation, Hypoperfusion während der Operation, Strahlenretinopathie, Knochenmarks-Transplantations-Retinopathie.

**[0103]** Proliferative Erkrankungen: proliferative vitreale Retinopathie und epiretinale Membranen, proliferative diabetische Retinopathie.

**[0104]** Infektiöse Erkrankungen: okulare Histoplasmose, okulare Toxocariasis, vermutetes okulaires Histoplasmosesyndrom (POHS), Endophthalmitis, Toxoplasmose, retinale Krankheit verbunden mit einer HIV-Infektion, choroidale Erkrankung, verbunden mit einer HIV-Infektion, uveitische Erkrankung, verbunden mit einer HIV-Infektion, virale Retinitis, akute retinale Nekrose, progressive äußere retinale Nekrose, fungale retinale Er-

krankungen, okulare Syphilis, okulare Tuberkulose, diffuse unilaterale subakute Neuroretinitis, Myiasis.

**[0105]** Genetische Störungen: Retinitis Pigmentosa, systemische Erkrankungen verbunden mit retinalen Dystrophien, angeborene stationäre Nachtblindheit, Zapfendystrophien, Stargardt-Erkrankung und Netzhaut-Flavimaculatus, Bests-Krankheit, Pattern-Dystrophie des retinalen pigmentierten Epitheliums, kreuzvernetzte Retinoschisis, Sorsby-Neutzhautdystrophie, gutartige konzentrische Maculopathie, Bietti's kristalline Dystrophie, Pseudoxanthoma-Elasticum.

**[0106]** Retinale Tränen/Löcher: retinale Ablösung, Makula-Loch, „Giant retinal tear“ (GRT).

**[0107]** Tumore: retinale Erkrankung, verbunden mit Tumoren, angeborene Hypertrophie von RPE, uveales Melanoma posterior, choroidales Hämangiom, choroidales Knochengeschwulst, choroidale Metastasen, kombiniertes Hamartoma der Retina und retinales pigmentiertes Epithel, Retinoblastom, vasoproliferative Tumore der okularen Netzhaut, retinales Astrocytom, intraokulare lymphoide Tumore.

**[0108]** Verschiedenes: gepunktete innere Choriodopathie, akute multifokale plazoide Pigmentepitheliopathie posterior, myopische retinale Degeneration, akute retinale Pigmentepithelitis und dgl.

**[0109]** In einer Ausführungsform wird ein Implantat wie zum Beispiel Implantate die hierin offenbart sind, in ein Segment posterior eines Auges eines menschlichen oder tierischen Patienten verabreicht, und bevorzugt in einen lebenden Menschen oder eines lebenden Tiers. In mindestens einer Ausführungsform wird ein Implantat ohne den Zugriff auf die subretinale Lücke des Auges verabreicht. Beispielsweise kann ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten beinhalten, daß das Implantat direkt in die hintere Kammer des Auges implantiert wird. In anderen Ausführungsformen kann die Behandlung des Patienten die Verabreichung eines Implantats an den Patienten mittels mindestens einer intravitrealen Injektion, subkonjunktivalen Injektion, subtenon Injektionen, retrobulbaren Injektion und suprachoroidalen Injektion beinhalten.

**[0110]** In mindestens einer Ausführungsform umfaßt das Verfahren zur Behandlung eines hinteren Augenzustandes die Verabreichung von ein oder mehreren Implantaten, enthaltend ein oder mehrere Steroide, wie hierin offenbart, an einen Patienten mittels mindestens einer intravitrealen Injektion, subkonjunktivalen Injektion, subtenon Injektion, retrobulbaren Injektion und suprachoroidalen Injektion. Ein Spritzenapparat, beinhaltend eine der Größe nach geeignete Nadel, zum Beispiel eine 22 Gauge-Nadel, eine 27 Gauge-Nadel oder eine 30 Gauge-Nadel, erfolgreich verwendet werden, um die Zusammensetzung in das Segment posterior eines menschlichen oder tierischen Auges zu injizieren. Wiederholte Injektionen sind häufig nicht notwendig aufgrund der verlängerten Freisetzung des Steroids aus den Implantaten.

**[0111]** Die vorliegenden Implantate stellen eine verlängerte Therapie für Patienten bereit, die eine Augentherapie benötigen. Wie zuvor diskutiert, können die vorliegenden Implantate ein Steroid über ca. 2 Monate nach der Plazierung in der Glaskammer des Patientenauges freisetzen. In bestimmten Implantaten kann das Steroid und/oder andere therapeutische Mittel über mindestens ca. 1 Jahr, zum Beispiel über ca. 3 Jahre freigesetzt werden. In zusätzlichen Implantaten kann das Steroid mit therapeutischen Mengen über mehr als drei Jahre wie zum Beispiel ca. 5 Jahre freigesetzt werden.

**[0112]** Ein weiterer Gesichtspunkt der Erfindung ist die Bereitstellung von Kits zur Behandlung eines Okularzustands des Auges umfassend: a) ein Gefäß, enthaltend ein verlängertes Freisetzungimplantat, enthaltend eine therapeutische Komponente, beinhaltend ein Steroid wie zum Beispiel Fluocinolon oder Triamcinolon und eine Komponente, die den Wirkstoff verzögert freisetzt; und b) Anweisungen zur Verwendung. Die Anweisungen können Schritte beinhalten, wie die Implantate zu handhaben sind, wie die Implantate in die Augenregion insertiert werden und was von der Verwendung der Implantate zu erwarten ist.

**[0113]** Im Hinblick auf die Offenbarung hierin, ist eine Ausführungsform ein bioabbaubares intraokulares Implantat, enthaltend ein Steroid, wie zum Beispiel ein Triamcinolonacetomid, Fluocinolonacetomid, Dexamethason und dgl. und eine bioabbaubare Polymerkomponente und im wesentlichen kein Polyvinylalkohol. Solche Implantate können nützlich sein in der Behandlung von Uveitis, beinhaltend nicht-infektiöse Uveitis und andere Okularerkrankungen, beinhaltend Makulaödem, altersbedingte Makula-Degeneration und die Erkrankungen, die hierin beschrieben sind. Vorteilhafterweise können diese Implantate in die Glaskammer des Auges eines Patienten plaziert werden und können ein oder mehrere therapeutische Nutzen mit relativ wenig oder keinen Nebenwirkungen bereitstellen. Beispielsweise kann das Steroid wie zum Beispiel Fluocinolonacetomid aus dem Implantat freigesetzt werden ohne daß der Patient Katarakte, Glaskörperblutungen, retinale Neovaskularisation und/oder okulare Hypertonie entwickelt.

**[0114]** In einer anderen Ausführungsform kann das Implantat ein Steroid enthalten wie beispielsweise Fluocinolonacetonid und das Implantat kann eine Form haben, die verschieden von einer Tablette ist. Beispielsweise kann das Implantat in Form eines Stäbchens, einer Kugel und dgl. sein. In bestimmten Implantaten ist das Implantat ein extrudiertes Implantat im Vergleich zu einer komprimierten Tablette. Das Implantat kann eine Klebstoffkomponente enthalten, die das Implantat in einer fixierten Position im Auge hält. Bestimmte Implantate wie zum Beispiel Implantate, die keine Tabletten sind, können beispielsweise ein Polyvinylalkohol-Nahtmaterial enthalten, andere Implantate beinhaltend komprimierte Tabletten, können eine Klebstoffkomponente enthalten, die frei von Polyvinylalkohol ist. Beispielsweise kann ein Hydrogelmaterial verwendet werden, um das Implantat im Auge des Patienten anzubringen.

**[0115]** In einer weiteren Ausführungsform kann das Implantat ein Steroid enthalten, wie beispielsweise Fluocinolonacetonid oder Triamcinolonacetonid und ein Mittel zur Herabsetzung des Innenaugendrucks wie beispielsweise ein alpha-2-adrenerger Agonist. Diese Implantate können insbesondere nützlich sein, um einen Anstieg des inneren Augendrucks, verbunden mit der Freisetzung des Steroids aus dem Implantat im Auge vorzubeugen.

**[0116]** In einer anderen Ausführungsform kann eine intraokulare Tablette, enthaltend ein Steroid, einen Polyvinylalkohol-Überzug über dem Tablettenkörper enthalten und im wesentlichen frei von einer Silicon-Komponente sein. Einige Beispiele von geeigneten Überzügen beinhalten die unten genannt.

#### Beispiele

**[0117]** Die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele stellen für den Fachmann besonders bevorzugte Wirkstofffreisetzungssysteme, Verfahren zur Herstellung solcher Systeme und Verfahren zur Behandlung von Zuständen im Umfang der vorliegenden Erfindung bereit. Die folgenden Beispiele beabsichtigen nicht, den Umfang der Erfindung zu beschränken.

#### Beispiel 1

Herstellung und Erprobung der Implantate, enthaltend Fluocinolon und eine bioabbaubare Polymermatrix

**[0118]** Fluocinolonacetonid wurde mit einem Polymer in einem rostfreiem Stahlmörser zusammengegeben und unter Verwendung eines Turbula-Schüttlersets bei 96 RPM für 15 Minuten gemischt. Das Pulver aus Fluocinolon und Polymer wurde von den Wänden des Stahlmörsers abgekratzt und dann nochmals zusätzlich 15 Minuten gemischt. Die Pulvermischung wurde auf Temperaturen im Bereich von 110°C bis 160°C in Abhängigkeit von dem verwendeten Polymer für insgesamt 30 Minuten unter Bildung einer Polymer/Wirkstoffschmelze erhitzt. Die Schmelze wurde pelletiert, anschließend in Gebinde geladen und zu Fasern extrudiert und schließlich wurden die Fasern in ca. 0,5 oder ca. 1 mg große Implantate geschnitten. Die Implantate hatten ein Gewicht im Bereich von ca. 450 µg bis ca. 550 µg oder von ca. 900 µg bis ca. 1100 µg. Die 1 mg-großen Implantate hatten eine Länge von ca. 2 mm und einen Durchmesser von ca. 0,72 mm.

**[0119]** Jedes Implantat wurde in ein 20 ml Schraubdeckelflächchen mit 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gegeben. Die Fläschchen wurden in ein schüttelndes Wasserbad bei 37°C gestellt. 9 ml Aliquot wurden entfernt und durch das gleiche Volumen an frischem Medium am 1, 4, 7 und jede darauffolgende Woche ersetzt. Die in vitro-Freisetzungstests wurden für jede Implantatcharge 6-mal wiederholt.

**[0120]** Die Wirkstoffassays wurden mittels HPLC, bestehend aus einer Waters 2690 Separation Module (oder 2696) und 2996 Photodiode Array Detector durchgeführt. Ein Varian Microsorb-MV™ 100 Å C18-Säule wurde für die Trennung verwendet und der Detektor wurde auf 254 nm eingestellt. Die mobile Phase war (50:50) Acetonitril/0,005 M Natriumacetat (pH = 4,0). Die Flussrate war 1,00 ml/min und die Gesamtaufzeit betrug 6 Minuten. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wurde durch Berechnung der freigesetzten Wirkstoffmenge in einem gegebenen Volumen des Mediums über die Zeit µg/Tag berechnet.

**[0121]** Insgesamt wurden 20 Fluocinolonacetonid-Formulierungen hergestellt, wie in Tabelle 1 gezeigt. Die verwendeten Polymeren waren Boehringer Ingelheim Resomers RG755, RG503, R202H, RG502H und RG502. Die logarithmische Viskositätszahl betrug ca. 0,6, 0,4, 0,2, 0,2 bzw. 0,2 dl/g. Die durchschnittlichen Molekulargewichte betrugen 40 000, 28 300, 6500, 8400 bzw. 11 400 Dalton.

Tabelle 1. Fluocinolonacetonid-Formulierungen

Formu-lierung	Carge	FA (G/G)	Polymer	1.V. (dl/g)	Schmelz-T	Extru-T (Kern)	Düse	DDS-Größe
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 %	(1:1) RG502H/R202H	0,2	110°C	85°C	720 µm	0,5 mg
11	453-121	40 %	(1:1) RG502H/RG752	0,2	110°C	83°C	720 µm	0,5 mg
12	453-128	60 %	(3:1) RG502H/R202H	0,2	110°C	95°C	720 µm	0,5 mg
13	453-129	60 %	(3:1) RG502H/RG752	0,2	110°C	101°C	720 µm	0,5 mg
14	453-130	60 %	(3:1) RG502H/RG502	0,2	110°C	101°C	720 µm	0,5 mg
15	453-131	60 %	(1:1) RG502H/R202H	0,2	110°C	101°C	720 µm	0,5 mg
16	453-137	40 %	(1:2) RG502H/R202H	0,2	110°C	88°C	720 µm	1 mg
17	453-138	40 %	(1:2) RG502H/RG752	0,2	110°C	85°C	720 µm	1 mg
18	453-139	40 %	(1:2) RG502H/RG502	0,2	120°C	85°C	720 µm	1 mg
19	453-140	40 %	(1:2) RG502H/RG503	n.a.	120°C	99°C	720 µm	1 mg
20	453-141	40 %	(1:2) RG502H/RG755	n.a.	120°C	99°C	720 µm	1 mg

FA	= Fluocinolonacetonid
I. V.	= logarithmische Viskositätszahl
Schmelz-T	= Schmelztemperatur
Extru-T	= Extrusionstemperatur
Düse	= Düsendurchmesser ( $\mu\text{m}$ )
DDS-Größe	= Größe des Wirkstofffreisetzungssystems (i. e. Gewicht des jeweiligen Implantats)

**[0122]** Von den 20 hergestellten Formulierungen wurden 16 in den Freisetzungstests gescreent (Formulierungen # 1–11 und 16–20). Zunächst war das Freisetzungsmedium 10 ml Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung (PBS) wobei 1 ml zu jedem Zeitpunkt ersetzt wurde, aber es wurde fast keine Freisetzung innerhalb von bis zu 3 Wochen beobachtet. Das Freisetzungsmedium wurde umgehend auf PBS verändert wobei 9 ml ersetzt wurden, aber die Freisetzung war inkonsistent und mit nicht-akzeptabel hohen Standardabweichungen. Schließlich wurde das Freisetzungsmedium auf 0,9%ige Kochsalzlösung mit 9 ml Ersetzung zu jedem Zeitpunkt ausgewechselt. Die Freisetzungsprofile sind in den [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) dargelegt.

**[0123]** Die meisten der Fluocinolonacetonid-Formulierungen haben die gesamte Wirkstoffbeladung in ca. 2 bis 3 Monaten freigesetzt. Von den 16 Formulierungen zeigten 11 Formulierungen eine Freisetzung von ca. 2 Monaten. Von den 11 Formulierungen zeigten 6 Formulierungen eine Freisetzung innerhalb von ca. drei Monaten.

**[0124]** Insbesondere zeigten alle Formulierungen, hergestellt mit Resomer RG755 (453-98A, 453-98B und 453-99) und RG752 (453-117) fast keine Freisetzung nach dem Tag 4 und ihre Freisetzungsstudien wurden nach 1 Monat gestoppt.

**[0125]** Formulierungen, die mit RG503 (453-100 und 453-101) und RG502 (453-119) hergestellt wurden, zeigten eine Verzögerung von 3 bis 4 Wochen bevor zwischen Tag 49 und Tag 56 100% freigesetzt wurden.

**[0126]** Die Formulierungen, die mit RG502H (453-118) hergestellt wurden, stellten sich am Tag 49 als die schnellsten heraus.

**[0127]** Die Formulierungen, die aus einer (1:1)-Mischung von RG502H und R202H hergestellt wurden, führten zur längsten Freisetzung – bis 84 Tage.

**[0128]** Schließlich zeigte sich, daß die Formulierung, hergestellt aus einer (1:1)-Mischung von RG502H und RG752 zunächst langsamer sind, als die, hergestellt aus RG502H (453-118), erwiesen sich aber letztlich als die, die eine vollständige Freisetzung bis zum 49. Tag zeigten.

**[0129]** Basierend auf diesen Daten wurde geschlossen, daß eine Mischung aus RG502H und anderen Polymeren mit langsamer Freisetzung eine Formulierung bereitstellen wird, die eine längere Freisetzung und eine Kinetik nahe nullter Ordnung aufweist. Eine Formulierung mit erwünschtem Freisetzungseigenschaften war eine 1:2-Mischung aus RG502H und R202H, die zu einer Freisetzung von 94% Fluocinolon nach 84 Tagen führte.

## Beispiel 2

### Herstellung und Erprobung der Implantate, enthaltend Triamcinolon und ein bioabbaubare Polymermatrix

**[0130]** Triamcinolonacetonid wurde mit einem Polymer in einem rostfreien Stahlmörser zusammengegeben und unter Verwendung eines Turbula-Schüttel-Sets bei 96 RPM für 15 Minuten gemischt. Das Pulver aus Fluocinolon und Polymer wurde von den Wänden des Stahlmörsers abgekratzt und anschließend nochmals für zusätzliche 15 Minuten gerührt. Die Pulvermischung wurde auf Temperaturen im Bereich von 110°C bis 160°C, in Abhängigkeit von dem verwendeten Polymer für insgesamt 30 Minuten unter Ausbildung einer Polymer/Wirkstoffschmelze erhitzt. Die Schmelze wurde pelletiert, anschließend in ein Gefinde gefüllt und in Fasern extrudiert und schließlich wurden die Fasern in ca. 0,5 mg oder ca. 1 mg große Implantate geschnitten. Die Implantate hatten ein Gewicht im Bereich von ca. 450 µg bis ca. 550 µg oder von ca. 900 µg bis ca. 1100 µg. Die 1 mg großen Implantate hatten eine Länge von ca. 2 mm und einen Durchmesser von ca. 0,72 mm.

**[0131]** Die Erprobung der Triamcinolon-Implantate wurde wie in Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

**[0132]** Insgesamt wurden 16 Triamcinolonacetonid-Formulierungen hergestellt, wie in Tabelle 2 gezeigt. Die

DE 60 2005 004 022 T2 2008.12.11

verwendeten Polymere waren Boehringer Ingelheim-Resomere RG755, RG503, R202H, RG502H und RG502. Die logarithmischen Viskositätszahlen waren 0.6, 0.4, 0.2, 0.2 bzw. 0.2 dl/g. Die mittleren Molekulargewichte waren 40 000, 28 300, 6500, 8400 bzw. 11 400 Dalton.

Tabelle 2. Triamcinolonacetonid-Formulierungen

Formu-lierung	Carge	TA (G/G)	Polymer	1.V. (d1/g)	Schmelz-T	Extru-T (Kern)	Düse	DDS-Größe
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 %	(1:1) RG502H/RG752	0,2	110 °C	83 °C	720 µm	1 mg
8	453-123	50 %	(1:1) RG502H/R202H	0,2	110 °C	85 °C	720 µm	1 mg
9	453-125	60 %	(3:1) RG502H/RG502	0,2	110 °C	92 °C	720 µm	1 mg
10	453-126	60 %	(3:1) RG502H/R202H	0,2	110 °C	92 °C	720 µm	1 mg
11	453-127	60 %	(3:1) RG502H/RG752	0,2	110 °C	95 °C	720 µm	1 mg
12	453-132	60 %	(1:1) RG502H/R202H	0,2	110 °C	108 °C	720 µm	1 mg
13	453-133	50 %	(1:1) RG502H/RG502	0,2	110 °C	99 °C	720 µm	1 mg
14	453-134	50 %	(1:1) RG502H/RG755	N/A	110 °C	110 °C	720 µm	1 mg
15	453-135	50 %	(1:1) RG502H/RG503	N/A	110 °C	110 °C	720 µm	1 mg
16	453-136	50 %	(3:1) RG502H/RG502	0,2	110 °C	88 °C	720 µm	1 mg

TA	= Triamcinolonacetomid
I. V.	= logarithmische Viskositätszahl
Schmelz-T	= Schmelztemperatur
Extru-T	= Extrusionstemperatur
Düse	= Düsendurchmesser ( $\mu\text{m}$ )
DDS-Größe	= Größe des Wirkstofffreisetzungssystems (i. e. Gewicht des jeweiligen Implantats)

**[0133]** Von den 16 hergestellten Formulierungen wurden 8 auf ihre Freisetzung untersucht (Formulierungen # 1–8). Bei dem Freisetzungsmittel begegnete man den gleichen Problemen wie bei Fluocinolon. Das Freisetzungsmittel wurde auf 0,9% gesättigte Kochsalzlösung umgestellt, wobei zu jedem Zeitpunkt 9 ml ersetzt wurden. Die Freisetzungsprofile sind in [Fig. 3](#) dargestellt.

**[0134]** Bestimmte Triamcinolonacetimid-Formulierungen hatten Freisetzungszeiträume von ca. 4 bis 6 Monate. Von den 8 Formulierungen wiesen 5 Formulierungen eine Freisetzung über 4 oder mehr Monate auf und 2 Formulierungen wiesen eine Freisetzung über mehr als 5 Monate auf.

**[0135]** Formulierungen, die mit RG755 (453-96), RG752 (453-114) und R202H (453-115) hergestellt wurden, zeigten im wesentlichen keine oder eine sehr langsame Freisetzung.

**[0136]** Die Formulierung, hergestellt mit RG502H (453-113) zeigte das schnellste und vielleicht gleichmäßigste Freisetzungsprofil mit minimaler Verzögerung, die nahezu 4 Monate anhielt.

**[0137]** Die Formulierung, hergestellt mit RG502 (453-112) zeigte eine gleichschnelle Freisetzung über 4 Monate aber wies eine 2- bis 3-wöchige Verzögerung auf.

**[0138]** Ähnlich wie die Formulierungen in Beispiel 1, führte die Formulierung, hergestellt mit einer (1:1)-Mischung aus RG502H- und R202H-Charge (453-123) zu einem Freisetzungsprofil, das 5 bis 6 Monate erreichte. Das Freisetzungsprofil war das, welches am linearsten und längsten war (>140 Tage).

**[0139]** Basierend auf den Daten der Beispiele 1 und 2 erwies sich, daß mit den Polymermischungen eine gewünschte, kontrollierte Freisetzungsgeschwindigkeit im Vergleich zu einzelnen Polymeren erzielt wird. Die Verwendung eines langsam abbaubaren Poly(D,L-lactids) wie R202H und Mischen des Polymer mit einem schnell abbaubaren Poly(D,L-lactid-co-glycolid) wie RG502H weist eine wirksame Kontrolle der Freisetzungsgeschwindigkeit von sowohl Fluocinolon als auch Triamcinolonacetimid auf.

#### Beispiel 5

Behandlung von Uveitis mit einem intraokularen Implantat, enthaltend Fluocinolon verbunden mit einer bioabbaubaren Polymermatrix.

**[0140]** Eine 48 Jahre alte Frau mit Uveitis posterior stellt sich vor. Sie klagt über Lichtempfindlichkeit und Augenschmerzen. Ein Implantat, enthaltend 250 µg Fluocinolonacetimid und 250 µg einer Kombination aus bioabbaubaren Polymeren (R502H und R202H im Verhältnis 1:2, wie in dem obigen Beispiel 1 beschrieben) wird in der Glaskammer beider Augen dieser Frau unter Verwendung eines Trocar platziert. Nach 2 Tagen beginnt die Frau eine Abnahme des okularen Schmerzes und der Lichtempfindlichkeit zu bemerken. Sie bemerkt außerdem eine Verringerung der Trübung ihres Sehens und eine Abnahme von Myodesonsia. Eine bedeutende Linderung der Uveitis-Symptome wurde innerhalb von 7 Tagen beobachtet und hielten über ca. 3 Monate an.

#### Beispiel 7

Behandlung eines Makula-Ödems mit einem Steroid-enthaltenden intraokularen Implantats

**[0141]** Ein 53 Jahre alter Mann mit Makulaödem wird durch Injektion eines bioabbaubaren Implantats in den Glaskörper in jedes Auge des Patienten unter Verwendung einer Spritze mit einer Nadel behandelt. Die Implantate enthalten 500 µg Fluocinolonacetimid und 500 µg PLGA. Der Patient berichtet eine Verminderung des Schmerzes und eine Verbesserung des Sehens innerhalb einer Woche nach der Implantierung. Die Verbesserungen halten über ca. 2 Jahre an. Über diese Zeit haben sich keine Katarakte entwickelt.

## Beispiel 8

Behandlung einer Makula-Degeneration mit einem Steroid-enthaltenden intraokularen Implantat

**[0142]** Eine 82 Jahre alte Frau, bei der eine Makula-Degeneration im rechten Auge diagnostiziert wurde, wird durch intravitreale Plazierung eines bioabbaubaren Implantats, enthaltend 600 µg Fluocinolonacetonid und 500 µg PLGA behandelt. Das Implantat wird in der Nähe der Fovea plaziert, ohne daß dadurch das Sehen des Patienten beeinträchtigt wird. Eine weitere ophthalmische Diagnose zeigt, daß die Makula-Degeneration aufgehalten wird und der Patient nimmt keinen weiteren Verlust des Sehvermögens, verbunden mit der Makula-Degeneration wahr. Während der Behandlung bleibt der Innenaugendruck in akzeptablen Grenzen.

## Beispiel 9

Auswirkungen der Polymereigenschaften und Wirkstoffbeladung auf intraokulare Implantate

**[0143]** Dieses Beispiel beschreibt die Auswirkungen von Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA)-Polymereigenschaften und Wirkstoffbeladung auf in vitro-Freisetzungsprofile der Steroide aus polymeren Implantaten. Genauer beschreibt dieses Beispiel die Auswirkungen des Polymermolekulargewichts (MW), das Lactid-Glycolid (LG)-Verhältnis und die Steroidbeladung auf das Freisetzungsprofil von Triamcinolonacetonid (TA) oder Beclomethasondipropionat (BD) aus Poly(D,L-lactid-co-glycolid)-Polymerimplantaten, enthaltend Triamcinolonacetonid (TA) oder Beclomethasondipropionat (BD).

**[0144]** Die Wirkstofffreisetzungsprofile der vorliegenden Implantate beziehen sich auf das Molekulargewicht (MW) des Polymers wie PLGA in diesem Beispiel, das Lactid-Glycolid-Verhältnis (LG) des Polymers und die Wirkstoffbeladung oder Menge des Wirkstoffs im Implantat. Die Steroidfreisetzung aus den Implantaten wurde in Phosphat-gepufferter gesättigter Kochsalzlösung (pH 7,4; PBS) oder Citratphosphatpuffer enthaltend 0,1% Cetyltrimethylammoniumbromid (pH 5,4; CTAB) untersucht.

**[0145]** In kürze dargestellt wurden die Implantate durch Schmelzextrusion hergestellt und die Steroidfreisetzung aus dem Implantat mittels HPLC nach Inkubation bei 37°C in Phosphat-gepufferter gesättigter Kochsalzlösung bei pH 7,4 oder Citratphosphatpuffer mit 0,1% Cetyltrimethylammoniumbromid bei pH 5,4 untersucht. Die Triamcinolon-Freisetzung aus den Implantaten wurde über 90 Tage beobachtet und die Beclomethasondipropionat-Freisetzung aus den Implantaten wurde über 35 Tage beobachtet.

**[0146]** Die Ergebnisse dieser Experimente zeigen, daß beide Steroidfreisetzungen in Citratpuffer viel schneller als in Phosphatpuffer sind. Während der ersten 30 Tage sind die Freisetzungsprofile der zwei Steroide sehr ähnlich, obwohl Triamcinolonacetonid ca. 150-mal wasserlöslicher als Beclomethasondipropionat ist. Die Polymereigenschaften haben eine geringfügige Auswirkung auf das Freisetzungsprofil in diesem Zeitrahmen oder Teil des Freisetzungsprofils (z. B. innerhalb der ersten 30 Tage). In dieser frühen Phase scheint die Freisetzung durch die Wirkstoffauflösung kontrolliert zu sein. Die Polymereigenschaften werden nach den ersten 30 Tagen oder während einem zweiten Zeitraum oder Teil des Freisetzungsprofils wichtiger, da die Unterschiede der Hydrolysegeschwindigkeit des Polymers wichtiger wird.

**[0147]** Triamcinolonacetonid wurde von Pharmacia Upjohn Co. erhalten. Beclomethasondipropionat wurde von Sigma erhalten. PLGA-Polymer RG502, RG504, RG752 und RG755 wurden von Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. (Deutschland) erhalten. Die Kochsalzlösung (0,9% NaCl) wurde von VWR Scientific erhalten. Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) wurde von Aldrich erhalten.

**[0148]** Die folgende Ausstattung wurde verwendet: eine Kugelmühle (Modell mm200; F. Kurt Retsch GmbH & Co., Deutschland); ein Turbula-Schüttler (Modell T2F Nr. 990720, Glen Mills, Inc., New Jersey); ein Kolbenextruder, erhalten von APS Engineering, Inc.; ein Verdichter (Modell A-1024, Jamesville Tool & Manufacturing, Inc., Milton Wisconsin); ein schüttelndes Wasserbad (Modell 50, Precion Scientific, Winchester, VA); eine Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC, Modell Alliance 2695, ausgestattet mit einem Waters 2497 dualen Wellenlängen-Absorptionsdetektor, Waters, Inc., Milford, MA); und ein Ofen (Modell 1330F, VWR Scientific, Cornelius, OR).

**[0149]** In diesem Beispiel wurden die Implantate mit einem Extrusionsverfahren hergestellt. Die Steroide und das/die Polymer(e) wurden in einer rostfreien Stahlkugelmühlenkapsel mit zwei rostfreien Stahlmischkugeln zusammengegeben. Die Kapsel wurde für 5 Minuten bei 20 cps auf die Kugelmühle gestellt. Die Kapsel wurde von der Kugelmühle entfernt und der Inhalt wurde mit einem Spatel gerührt; anschließend wurde sie wieder

zurück auf die Kugelmühle gestellt. Dies wurde für zwei weitere 5-Minuten-Zyklen wiederholt. Die Kugelmühlenkapsel wurde anschließend auf einen Turbula-Mischer für 5 Minuten bei 20 cps gestellt. Der Inhalt der Kapsel wurde in kleinen Inkrementen in ein Extrudergebinde überführt, das in den Einsatz paßte unter Verwendung eines Spatels und eines kleinen rostfreien Stahltrichters. Nach jedem Inkrement wurde das Pulver in dem Extrudergebinde mit einem Verdichter, der auf 50 psi eingestellt war, zusammengedrückt. Wenn das Extrudergebinde voll war, wurde es zum Extruder transferiert und der Extruder wurde auf Temperatur gebracht und äquilibriert. Die Polymersteroid-Mischung wurde durch den Blaskopf bei 0,025 in/min extrudiert; die resultierenden Fasern wurden in ca. 4-Inch-lange Stücke geschnitten und in ein 60 ml-Schraubdeckelflächchen gefüllt, welche in einen laminierten Folienbeutel mit einem Trockenmittelbeutel gefüllt wurde.

**[0150]** Die experimentellen Bedingungen für die Extrusion sind in Tabelle 5 bzw. Tabelle 6 für Triamcinalonacetonid bzw. Beclamethasondipropionat dargestellt.

Tabelle 5: Triamcinalonacetonid/PLGA-Extrusionsparameter

Polymer	Polymeranteil, %	Wirkstoffbeladung, %	Kompressionsdruck, psi	Durchmesser des Blaskopfes, µm	Extrusionsgeschwindigkeit "/min	Extrusions-temperatur, °C
RG752	100	30	50	720	0,0025	95
RG752	100	50	50	720	0,0025	96
RG755	100	30	50	720	0,0025	97
RG755	100	50	50	720	0,0025	96
RG502	100	30	50	720	0,0025	97
RG502	100	50	50	720	0,0025	98
RG504	100	30	50	720	0,0025	94
RG504	100	50	50	720	0,0025	98
RG755	100	50	50	720	0,0025	101
RG752	100	30	50	720	0,0025	87

Tabelle 6: Beclomethason/PLGA Extrusionsparameter

Polymer	Polymeranteil, %	Wirkstoffbeladung, %	Kompressionsdruck, psi	Durchmesser des Blaskopfes, µm	Extrusionsgeschwindigkeit "/min	Extrusions-temperatur, °C
RG755	100	30	50	720	0,0025	94
RG755	100	50	50	720	0,0025	99–109
RG752	100	30	50	720	0,0025	95–100
RG752	100	50	50	720	0,0025	96
RG504	100	30	50	720	0,0025	98
RG504	100	50	50	720	0,0025	104–114
RG502	100	30	50	720	0,0025	89–99
RG502	100	50	50	720	0,0025	95–96
RG755	100	50	50	720	0,0025	95
RG752	100	30	50	720	0,0025	95

\* Die Mischung von API und Polymer wurden bei 90°C 10 min im Extruder gelassen, bevor mit der Extrusion begonnen wurde.

**[0151]** Die extrudierten Fasern wurden in 1 mg schwere stäbchenförmige Implantate (Stäbchen) geschnitten. Jedes Stäbchen wurde in ein 60 ml-Fläschchen mit 50 ml Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung bei pH 7,4

oder Citratphosphatpuffer bei pH 5,4 mit 0,1% Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB) in ein oszillierendes Wasserbad (50 rpm) bei 37°C gestellt. Zu jedem Entnahmepunkt wurde das freigesetzte Steroid (n = 6) mittels HPLC untersucht und die Lösung wurde aus dem Fläschchen entfernt und mit frischem Puffer ersetzt. Die Steroidfreisetzung wurde nach den folgenden Tagen gemessen: 1, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 48, 69, 77 und 90.

**[0152]** Triamcinalonacetonid (TA), freigesetzt aus dem PLGA (Poly(lactid-co-glycolid)-Polymerimplantat wurde mittels HPLC untersucht (Waters, Milford, MA) unter Verwendung einer Waters Symmetry C18 4,6 × 75 mm, 3 µm-Säule. Die mobile Phase war Acetonitril-Wasser (35:65, V/V) mit einer Flußrate von 1,0 ml/min und einem Injektionsvolumen von 20 µl. Die Ultraviolett-Detektion von TA wurde bei 243 nm durchgeführt. Die Gesamtaufzeit betrug 10 min und die TA-Retentionszeit war 4,0 min. Die Quantifizierung basierte auf der Peakfläche (peak area) und einer Triamcinalonacetonid-Standardkurve.

**[0153]** Beclomethasondipropionat (BD), freigesetzt aus dem PLGA-Polymerimplantat, wurde mittels HPLC (Waters, Millford, MA) untersucht, unter Verwendung einer Discoberg HS F5 C18, 4,6 × 150 mm, 5 µm-Säule. Die mobile Phase war Acetonitril-Wasser (85:15, V/V) mit einer Flußrate von 0,8 ml/min und einem Injektionsvolumen von 30 µl. Die Ultraviolett-Detektion von BD wurde bei 240 nm durchgeführt. Die Gesamtaufzeit war 5 min und die BD-Retentionszeit war 2,5 min. Die Quantifizierung basierte auf der Peak-Fläche (peak area) und einer BD-Numierungskurve.

**[0154]** Die Ergebnisse dieses Aufbaus wurden qualitativ zu drei Entnahmepunkten während der Auflösung, früh, mittel und spät analysiert.

**[0155]** Die Triamcinalonacetamid-Freisetzungsergebnisse sind in Tabellen 7 bis 10 bzw. in [Fig. 18](#) bis [Fig. 21](#) dargestellt.

**[0156]** Wie gezeigt, wird TA in den CTAB-Puffer schneller freigesetzt als in dem PBS-Puffer. Die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit kann also auch durch den pH und oberflächenaktive Stoffe, die die Hydrolysegeschwindigkeit der Polymere verändern und damit die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit, beeinflußt werden.

**[0157]** Die Wirkstoffbeladung im Polymer hat den größten positiven Effekt auf die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit im Vergleich zu dem Molekulargewicht und Lactid-Glycolid-Verhältnis in den ersten 30 Tagen. Nach den ersten 30 Tagen dominiert das Lactid-Glycolid-Verhältnis die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit und wies einen negativen Effekt auf. In anderen Worten, ein höheres Lactid-Glycolid-Verhältnis resultiert in einer langsameren Wirkstofffreisetzung. Ohne an eine bestimmte Theorie oder einen bestimmten Wirkmechanismus gebunden zu sein, können diese Effekte mit hoher Wirkstoffbeladung bei früher Auflösung verbunden sein, was zu mehr verfügbaren Wirkstoff auf der Oberfläche des Polymerimplantats führt. Wenn weniger der Wirkstoff zur Verfügung steht, kann die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit durch die Hydrolyse des Polymers kontrolliert werden, die für das niedrige Lactid-Glycolid-Verhältnis zum Polymer schneller ist.

**[0158]** Das Molekulargewicht des Polymers hat einen positiven Effekt auf die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit insbesondere später bei der Auflösung – für Polymere mit höheren Molekulargewichten wurde eine schnellere Freisetzung beobachtet. Ohne an eine bestimmte Theorie oder einen bestimmten Wirkmechanismus gebunden zu sein, kann dies auftreten, weil die Polymere mit niedrigerem Molekulargewicht dichter gepackt sind und die Polymere mit höherem Molekulargewicht schneller hydrolysieren. Insgesamt zeigen die Daten, daß die frühe Wirkstofffreisetzung durch die Wirkstoffbeladung kontrolliert wird, aber daß die spätere Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit durch die Polymerhydrolysegeschwindigkeit kontrolliert wird.

Tabelle 7: Triamcinalon-Freisetzungsergebnisse in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung, pH 7,4 bei 30% Wirkstoffbeladung

Gesamtfreisetzung (%)

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	1,08	0,81	1,75	0,74	0,46
4	1,40	1,02	2,13	0,94	0,49
7	1,56	1,08	2,29	1,00	0,59
14	1,70	1,10	2,47	1,11	0,60
21	1,92	1,28	2,86	1,47	0,69
28	2,05	1,37	4,14	2,77	0,97
35	2,08	1,41	9,73	4,60	1,06
48	2,22	1,98	13,74	7,73	1,65
69	14,03	4,42	21,70	11,70	3,98
90	20,94	7,82	36,46	21,22	7,05

Standardabweichung

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0,08	0,12	0,14	0,04	0,09
4	0,05	0,11	0,13	0,04	0,03
7	0,04	0,04	0,06	0,04	0,03
14	0,03	0,02	0,07	0,05	0,02
21	0,03	0,03	0,03	0,01	0,04
28	0,05	0,03	0,19	0,02	0,11
35	0,02	0,03	1,09	0,09	0,05
48	0,12	0,03	0,83	0,33	0,10
69	1,87	0,06	2,09	0,73	0,25
90	0,34	0,94	3,05	3,10	0,53

Tabelle 8: Triamcinolon-Freisetzungsergebnisse in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung pH 7,4 bei 50% Wirkstoffbeladung

Gesamtfreisetzung (%)

	755-50	752-50	504-50	502-50	752-50R
1	1,83	2,01	1,88	1,97	2,20
4	2,93	2,32	2,56	2,57	3,75
7	3,68	2,44	2,74	2,84	4,62
14	4,66	2,58	2,93	3,09	5,68
21	5,23	2,73	3,16	3,46	6,21
28	5,60	2,87	4,29	4,23	6,62
35	5,75	2,98	6,37	4,92	6,84
48	5,92	3,70	8,07	7,44	7,04
69	7,69	5,35	14,47	10,79	7,84
90	9,42	7,38	39,38	33,66	8,59

Standardabweichung

	755-50	752-50	504-50	502-50	752-50R
1	0,35	0,15	0,72	0,09	0,16
4	0,09	0,05	0,32	0,08	0,14
7	0,15	0,05	0,10	0,04	0,16
14	0,12	0,06	0,08	0,05	0,11
21	0,09	0,03	0,09	0,03	0,04
28	0,05	0,06	0,56	0,08	0,05
35	0,01	0,05	1,01	0,04	0,03
48	0,04	0,09	1,58	2,65	0,03
69	0,79	0,25	3,75	2,60	0,08
90	0,47	0,37	2,45	3,63	0,08

Tabelle 9: Triamcinolon-Freisetzungsergebnisse in Citratphosphat-Puffer pH 5,4 bei 30% Wirkstoffbeladung

## Gesamtfreisetzung (%)

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	1,79	1,93	2,50	1,07	0,69
4	2,18	1,93	2,85	1,12	0,74
7	2,35	2,22	3,03	1,13	0,86
14	2,61	3,05	3,23	1,21	0,94
21	3,00	4,62	4,73	1,59	0,96
28	3,45	12,44	16,60	7,99	1,00
35	3,57	12,59	45,16	25,70	1,00
48	4,05	12,99	94,39	77,56	1,46
69	18,96	42,24	95,24	83,21	45,40
77	58,09	83,17			63,83
90	92,97	96,82			79,93

## Standardabweichung

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0,19	1,11	0,12	0,05	0,05
4	0,03	0,00	0,02	0,04	0,03
7	0,06	0,26	0,04	0,02	0,01
14	0,05	1,18	0,02	0,03	0,03
21	0,21	2,06	0,04	0,02	0,02
28	0,27	3,92	0,27	0,64	0,03
35	0,07	0,06	2,99	2,69	0,00
48	0,27	0,04	3,90	2,92	0,04
69	0,48	3,20	0,50	3,24	2,29
77	2,48	6,49			2,71
90	3,88	5,73			4,08

Tabelle 10: Triamcinolon-Freisetzungsergebnisse in Citratphosphat-Puffer pH 5,4 bei 50% Wirkstoffbeladung

## Gesamtfreisetzung (%)

	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	4,32	3,14	4,10	3,10	5,63
4	7,96	3,38	5,77	4,08	9,39
7	13,26	3,46	6,24	4,42	11,52
14	16,75	3,60	6,79	4,77	14,79
21	19,60	3,80	10,34	5,25	16,43
28	21,91	3,90	20,94	9,17	17,21
35	23,75	4,02	41,21	16,58	17,59
48	24,50	5,02	82,11	71,13	18,38
69	43,48	33,38	91,91	85,27	27,09
77	58,17	54,68			35,62
90	85,58	75,87			54,43

## Standardabweichung

	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	1,01	0,63	0,14	0,14	1,76
4	0,76	0,09	0,36	0,08	0,09
7	5,93	0,05	0,17	0,03	0,07
14	1,16	0,03	0,13	0,03	0,15
21	1,23	0,03	0,32	0,03	0,12
28	2,78	0,02	0,14	0,55	0,11
35	2,20	0,03	1,66	3,08	0,06
48	0,34	0,19	3,58	13,62	0,10
69	8,47	7,52	4,47	1,67	1,65
77	1,78	7,97			1,13
90	5,86	11,33			4,57

**[0159]** Die Beclomethasondipropionat-Freisetzungsergebnisse sind in den Tabellen 11 bis 14 gezeigt bzw. in den [Fig. 22](#) bis [Fig. 25](#) aufgezeichnet.

**[0160]** In diesen Experimenten wurde die Beclomethasondipropionat-Freisetzung über einen Monat untersucht. In diesem frühen Zeitrahmen (z. B. innerhalb eines Monats) sind die Freisetzungsergebnisse von BD und TA sehr ähnlich, obwohl BD ca. 150-mal weniger löslich ist als TA. Der Wechsel zu einem sauren Medium hat die Menge an freigesetztem BD leicht erhöht, aber nicht so stark, wie sich der gleiche Mediumwechsel für TA ausgewirkt hat. Die BD-Freisetzung hat mit erhöhter Wirkstoffbeladung in Phosphatpuffer nicht zugenommen, aber jedoch in CTAB-Puffer. Die Antwort auf ein erhöhtes Lactid-Glycolid-Verhältnis war für beide Steroide im ersten Monat gleich. Der Effekt ist in den ersten 30 Tagen relativ gering, jedoch verringert die Erhöhung des Lactid-Glycolid-Verhältnisses die Menge an freigesetztem Wirkstoff. Die Auswirkung des Molekulargewichts war für beide Steroide unterschiedlich; die Triamcinolon-Freisetzung hat mit höherem Molekulargewicht in beiden Medien leicht zugenommen, wohingegen die Beclomethason-Freisetzung in PBS abgenommen hat und in CTAB mit zunehmenden Molekulargewicht zugenommen hat.

Tabelle 11: Beclomethasondipropionat-Freisetzungsergebnisse in Phosphatgepufferter Kochsalzlösung pH 7,4 bei 30% Wirkstoffbeladung

Gesamtfreisetzung (%)

	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0,31	0,34	1,23	1,46	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					

Standardabweichung

	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					

Tabelle 12: Belomethasondipropionat-Freisetzungsergebnisse in Phosphatgepufferter Kochsalzlösung pH 7,4 bei 50% Wirkstoffbeladung

Gesamtfreisetzung (%)

	755-50	752-50	504-50	502-50	752-50R
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					

Standardabweichung

	755-50	752-50	504-50	502-50	752-50R
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					

Tabelle 13: Beclomethasondipropionat-Freisetzungsergebnisse in Citratphosphat-Puffer pH 5,4 bei 30% Wirkstoffbeladung

Gesamtfreisetzung (%)

	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

## Standardabweichung

	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

Tabelle 14: Beclomethasondipropinat-Freisetzungsergebnisse in Citratphosphat-Puffer pH 5,4 bei 50% Wirkstoffbeladung

## Gesamtfreisetzung (%)

	755-50	752-50	504-50	502-50	752-50R
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

## Standardabweichung

	755-50	752-50	504-50	502-50	752-50R
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

**[0161]** Basierend auf diesen Ergebnissen, ist die Freisetzung von wenig wasserlöslichen Steroiden aus PLGA-Implantaten primär durch die Auflösung des Steroids in den ersten 30 Tagen beschränkt und nicht durch die Beladung oder Menge des Steroids oder die Eigenschaften der Polymermatrix. In dem frühen Stadium der Auflösung (z. B. während des ersten Teils des Wirkstofffreisetzungssprofils), sind die Freisetzungsgeschwindigkeiten der zwei Steroide sehr ähnlich, obwohl ihre Löslichkeiten sehr unterschiedlich sind. Während dieses Zeitraums scheint die Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit durch die Steroidauflösung kontrolliert zu sein, wobei die Polymereigenschaften untergeordnete Auswirkungen haben. Die spätere Auflösung (z. B. während des zweiten Teils des Wirkstofffreisetzungssprofils) ist die Steroidfreisetzung stärker von den Polymereigenschaften abhängig, da die Hydrolysegeschwindigkeiten der Polymere wichtiger werden. Der Wechsel zu einem niedrigeren pH-Medium mit einer niedrigeren Oberflächenspannung erhöht die freigesetzte Menge von beiden Steroiden.

**[0162]** Die vorliegende Erfindung umfaßt auch die Verwendung von allen und jeglichen möglichen Kombinationen der Wirkstoffe, die hierin offenbart sind, in der Herstellung eines Medikaments wie zum Beispiel ein Wirkstofffreisetzungssystem oder eine Zusammensetzung, enthaltend ein Wirkstofffreisetzungssystem zur Behandlung von ein oder mehreren Augenzuständen, beinhaltend die, die oben angegeben sind.

**Patentansprüche**

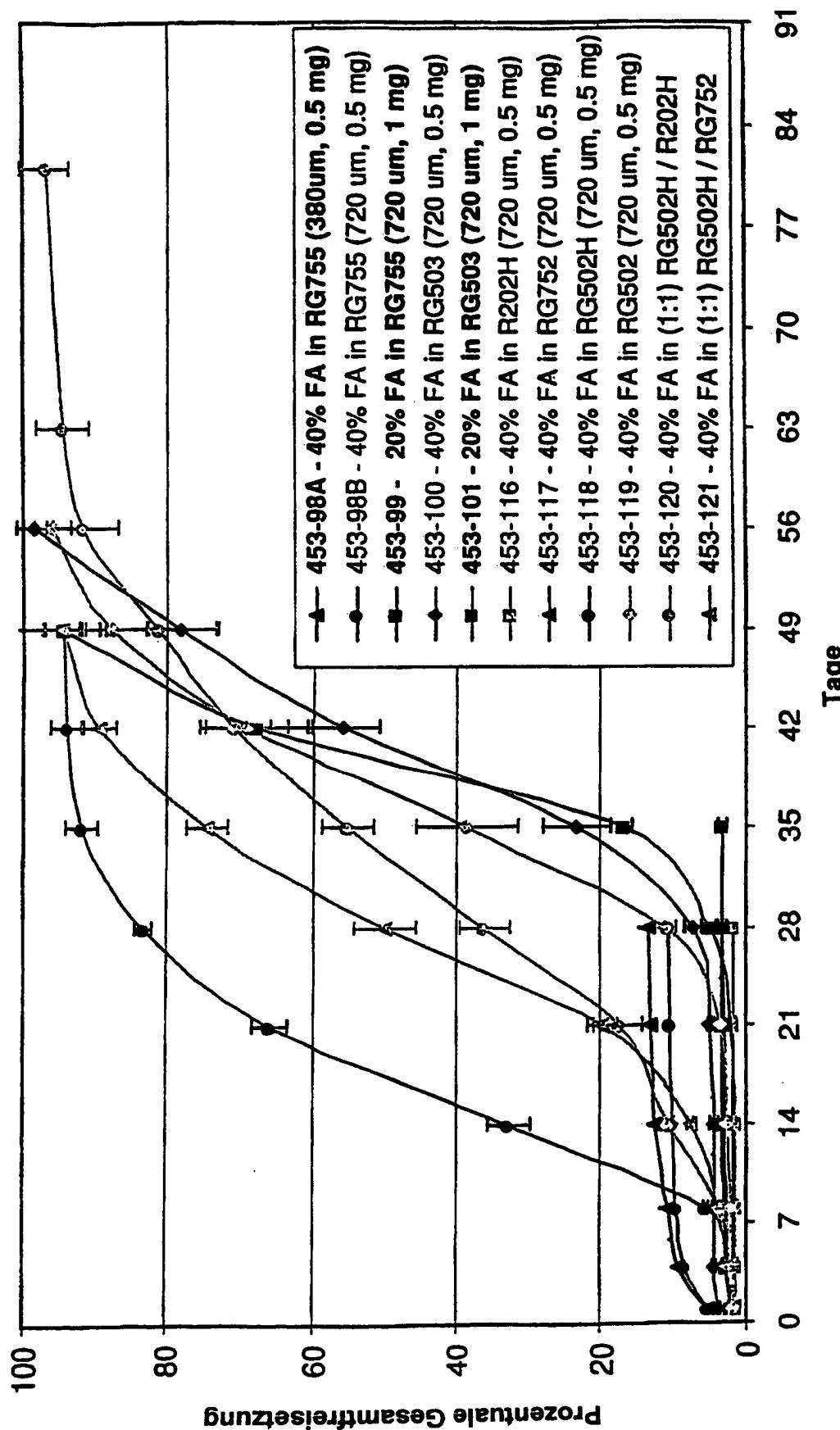
1. Bioabbaubares intraokulares Implantat, umfassend:  
ein Steroid, das dispergiert ist in einer bioabbaubaren Polymermatrix, die Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit freisetzt, die wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge des Steroids aus dem Implantat für eine Dauer von mehr als circa zwei Monaten von dem Zeitpunkt aufrechtzuerhalten, zu dem das Implantat an einer okularen Stelle oder einem Bereich des Auges plaziert wird, worin die Polymermatrix eine Mischung aus einem bioabbaubaren Poly(D,L-lactid-co-glycolid) und einem bioabbaubaren Poly(D,L-lactid) umfaßt.
2. Implantat gemäß Anspruch 1, worin das Steroid ein Corticosteroid ist.
3. Implantat gemäß Anspruch 1, worin das Steroid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einem Fluocinolon, einem Triamcinolon und einer Mischung davon.
4. Implantat gemäß Anspruch 1, ferner umfassend ein ophthalmisch annehmbares therapeutisches Mittel zusätzlich zu dem Steroid.
5. Implantat gemäß Anspruch 1, worin das bioabbaubare Poly(D,L-lactid-co-glycolid) und das bioabbaubare Poly(D,L-lactid) terminale Säuregruppen aufweisen.
6. Implantat gemäß Anspruch 1, worin die Matrix ein Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit freisetzt, die wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge des Steroids aus dem Implantat für mehr als drei Monate von dem Zeitpunkt aufrechtzuerhalten, zu dem das Implantat im Glaskörper des Auges plaziert wird.
7. Implantat gemäß Anspruch 1, worin die Matrix ein Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit freisetzt, die wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge des Steroids aus dem Implantat für mehr als vier Monate von dem Zeitpunkt aufrechtzuerhalten, zu dem das Implantat im Glaskörper des Auges plaziert wird.
8. Implantat gemäß Anspruch 1, worin das Steroid Fluocinolon ist und die Matrix ein Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit freisetzt, die wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge von Fluocinolon für circa drei Monate aufrechtzuerhalten.
9. Implantat gemäß Anspruch 1, worin das Steroid Triamcinolon ist und die Matrix ein Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit freisetzt, die wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge von Triamcinolon für circa drei Monate aufrechtzuerhalten.
10. Implantat gemäß Anspruch 9, worin die Matrix ein Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit freisetzt, die wirksam ist, um die Freisetzung von Triamcinolon für circa drei Monate bis circa sechs Monats aufrechtzuerhalten.
11. Implantat gemäß Anspruch 1, worin das Poly(D,L-lactid) ein Molekulargewicht von 40 kD aufweist.
12. Implantat gemäß Anspruch 11, worin das Poly(D,L-lactid) ein Molekulargewicht von weniger als 20 kD aufweist.
13. Implantat gemäß Anspruch 11, worin das Poly(D,L-lactid) ein Molekulargewicht von circa 10 kD aufweist.
14. Implantat gemäß Anspruch 11, worin das Poly(D,L-lactid) terminale freie Säuregruppen aufweist.
15. Implantat gemäß Anspruch 11, worin das Poly(D,L-lactid-co-glycolid) und das Poly(D,L-lactid) jeweils terminale freie Säuregruppen aufweisen.
16. Implantat gemäß Anspruch 1, worin jedes bioabbaubare Polymer eine logarithmische Viskositätszahl in einem Bereich von circa 0,16 dl/g bis circa 0,24 dl/g aufweist.
17. Implantat gemäß Anspruch 16, worin jedes der bioabbaubaren Polymere eine logarithmische Viskosi-

tätszahl von circa 0,2 dl/g aufweist.

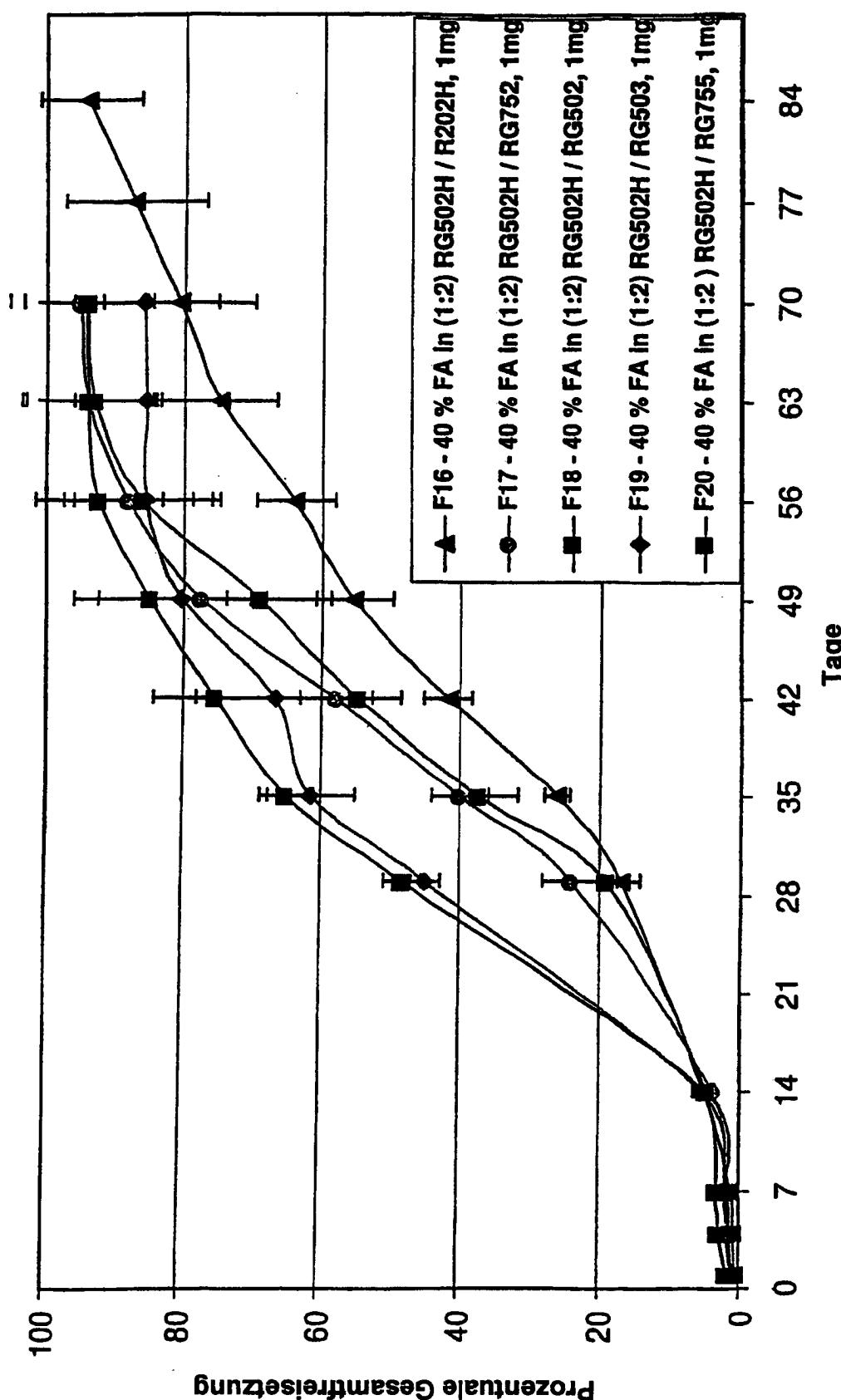
18. Implantat gemäß Anspruch 1, das durch einen Extrusionsprozeß gebildet wird.
19. Implantat gemäß Anspruch 1, worin das intraokulare Implantat zur Plazierung im Glaskörper im Auge eines Individuums strukturiert ist.
20. Implantat gemäß Anspruch 19, worin das Steroid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dexamethason, Fluocinolon, Fluocinolonacetonid, Triamcinolon, Triamcinolonacetonid, Salzen davon und Mischungen davon.
21. Bioabbaubares intraokulares Implantat gemäß Anspruch 1, worin die bioabbaubare Polymermatrix im wesentlichen frei von Silicon ist und das intraokulare Implantat zur Plazierung im Glaskörper eines Auges eines Patienten strukturiert ist.
22. Implantat gemäß Anspruch 21, worin das Steroid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dexamethason, Fluocinolon, Fluocinolonacetonid, Triamcinolon, Triamcinolonacetonid, Salzen davon und Mischungen davon.
23. Implantat gemäß Anspruch 21, das in der Form einer Tablette vorliegt.
24. Implantat gemäß Anspruch 21, das ferner ein Adhäsionsmitglied aufweist, um das Implantat im Glaskörper des Auges zu befestigen.
25. Verfahren zur Herstellung des bioabbaubaren intraokularen Implantats gemäß Anspruch 1, umfassend die Schritte: Extrudieren einer Mischung eines Steroids und eines bioabbaubaren Polymers zur Bildung eines bioabbaubaren Materials, das Arzneimittel mit einer Geschwindigkeit freisetzt, die wirksam ist, um die Freisetzung einer therapeutisch wirksamen Menge des Steroids aus dem Implantat für eine Zeit aufrechtzuerhalten, die größer als circa zwei Monate ist, von dem Zeitpunkt, zu dem das Implantat an einer okularen Stelle oder einem Bereich des Auges plaziert wird.
26. Verfahren gemäß Anspruch 25, worin das Steroid ein Corticosteroid ist.
27. Verfahren gemäß Anspruch 25, worin das Steroid ein Fluocinolon oder ein Triamcinolon ist.
28. Verfahren gemäß Anspruch 25, das ferner einen Mischungsschritt des Steroids mit dem Polymer vor dem Extrusionsschritt umfaßt.
29. Verfahren gemäß Anspruch 25, worin das Steroid und das Polymer in einer Pulverform vorliegen.
30. Verfahren gemäß Anspruch 25, worin das Polymer eine Mischung von bioabbaubaren Polymeren umfaßt, wobei mindestens eines der bioabbaubaren Polymere ein Polylactid mit einem Molekulargewicht von weniger als 40 kD ist.
31. Verfahren gemäß Anspruch 25, worin das Polymer ein ersten bioabbaubares Polymer mit terminalen freien Säuregruppen und ein anderes zweites bioabbaubares Polymer mit terminalen freien Säuregruppen umfaßt.
32. Verfahren gemäß Anspruch 25, worin das Polymer eine Mischung aus verschiedenen bioabbaubaren Polymeren umfaßt, wobei jedes bioabbaubare Polymer eine logarithmische Viskositätszahl im Bereich von circa 0,16 dl/g bis circa 0,24 dl/g aufweist.

Es folgen 11 Blatt Zeichnungen

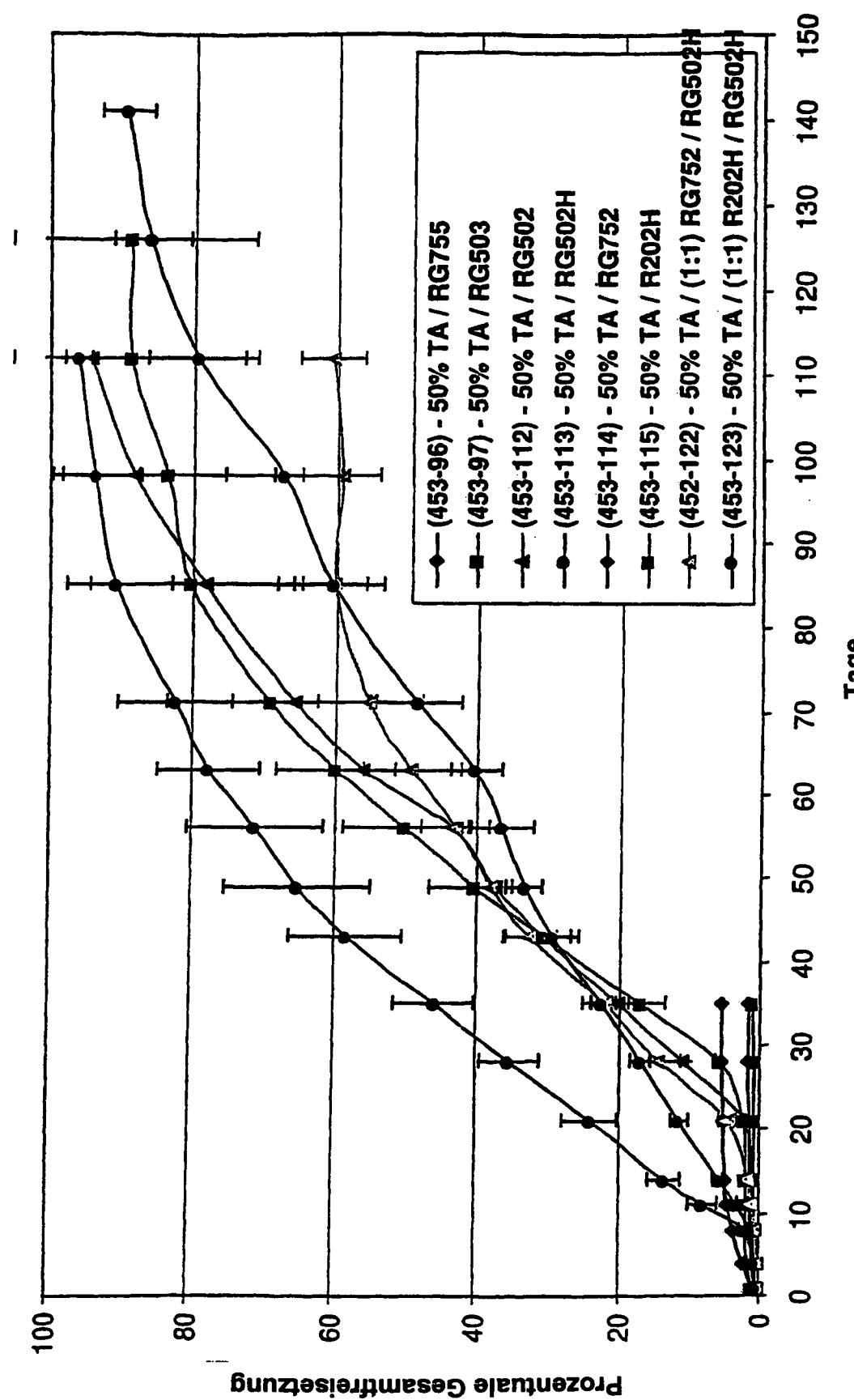
## Anhängende Zeichnungen



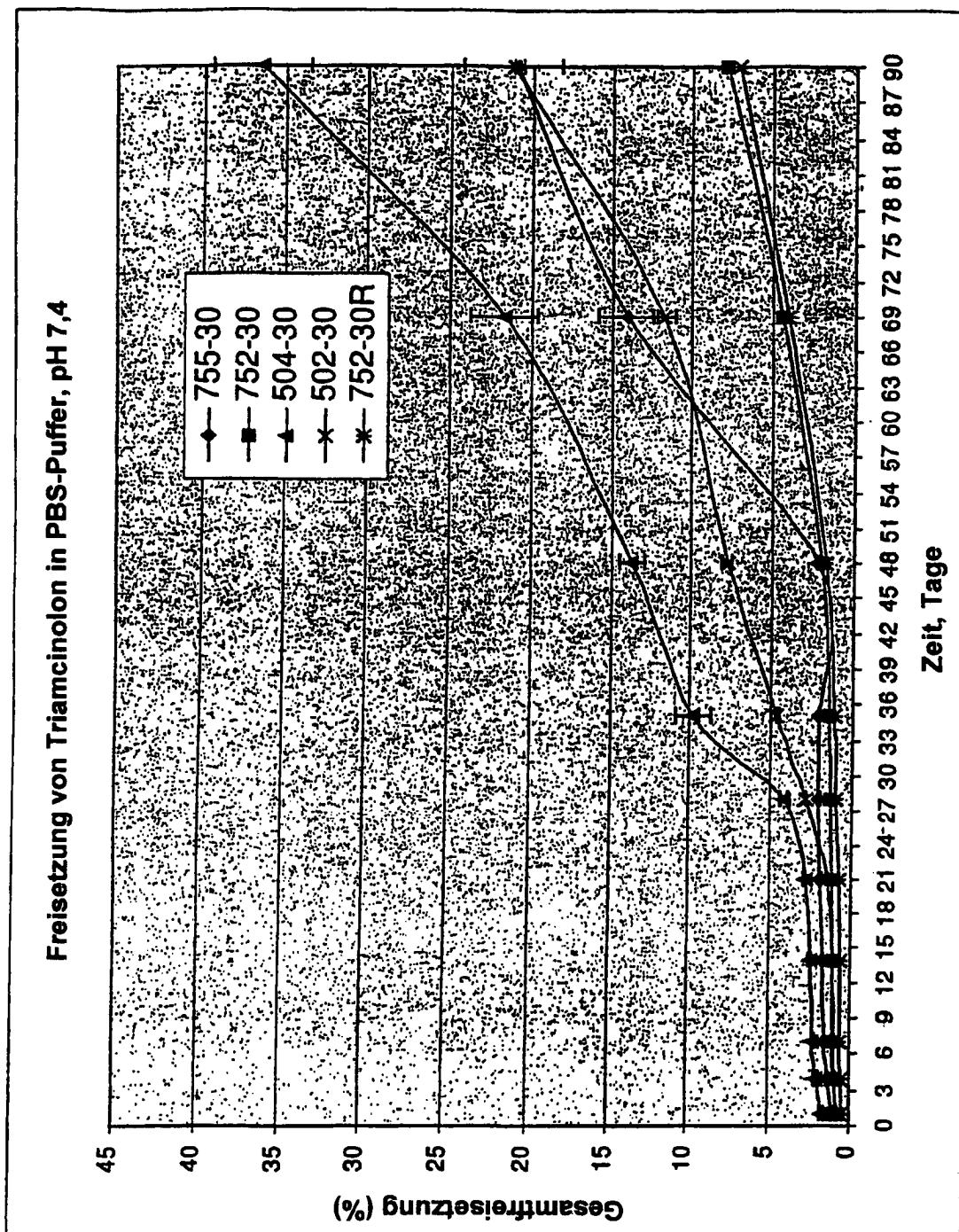
Figur 1



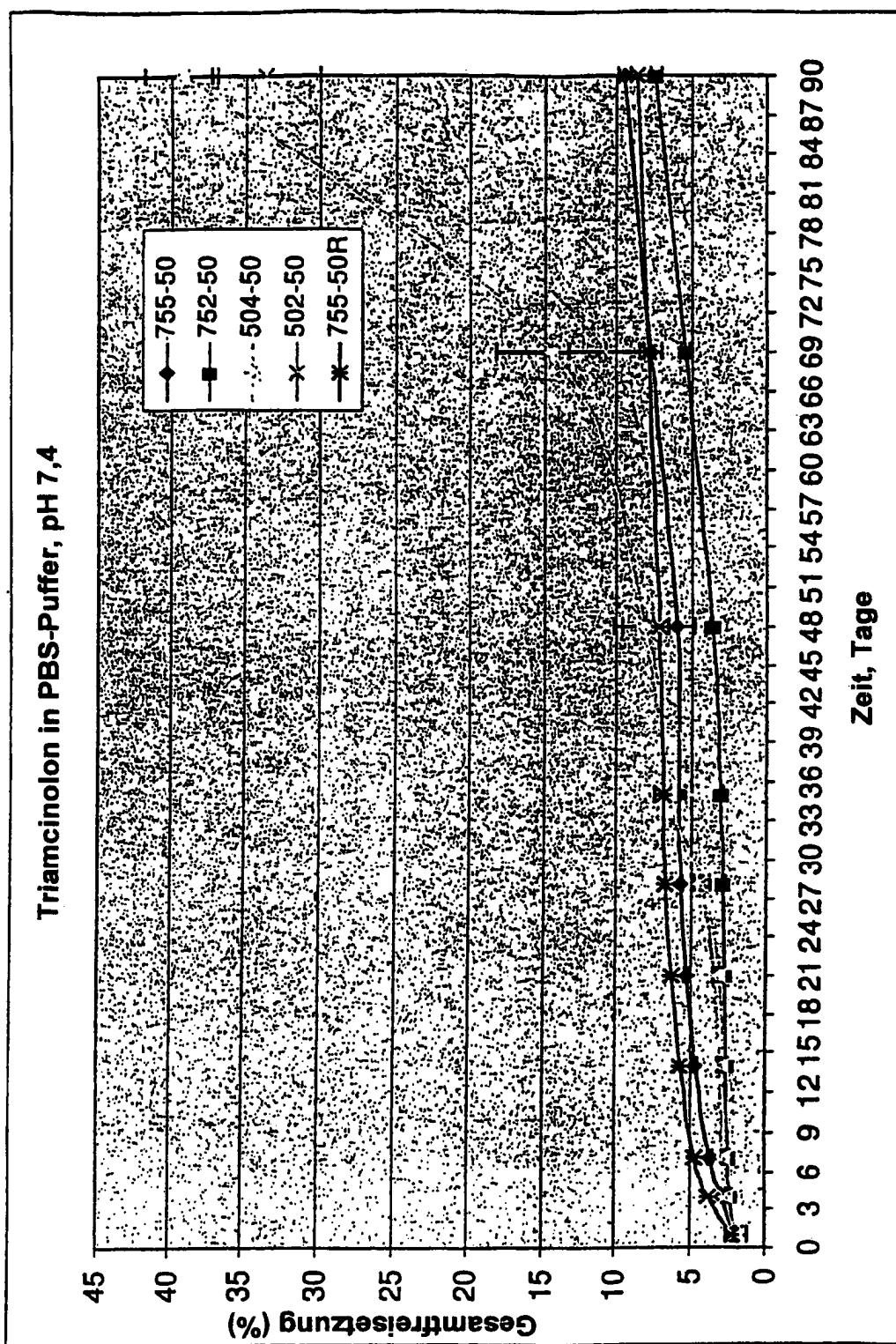
Figur 2



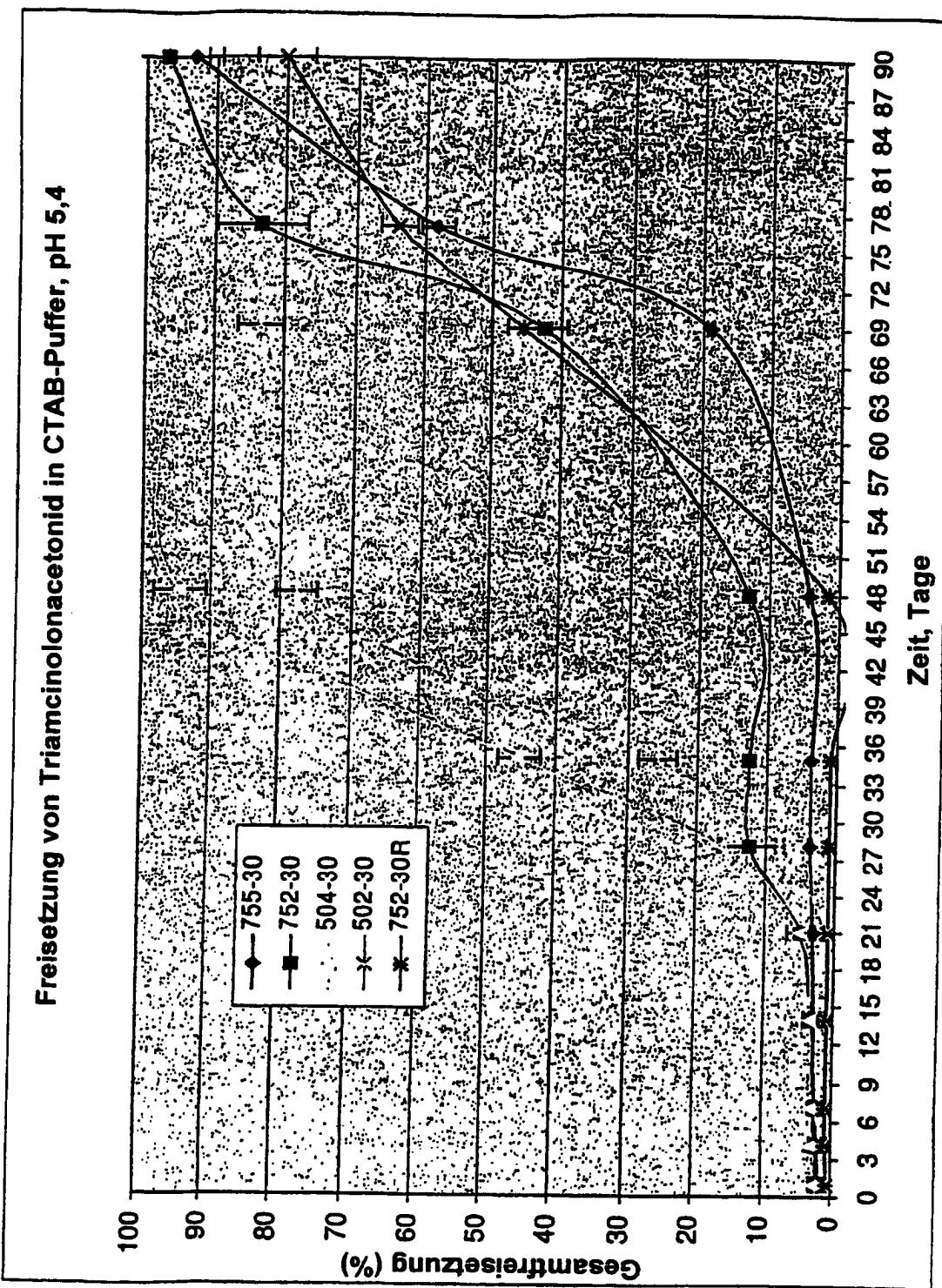
Figur 3



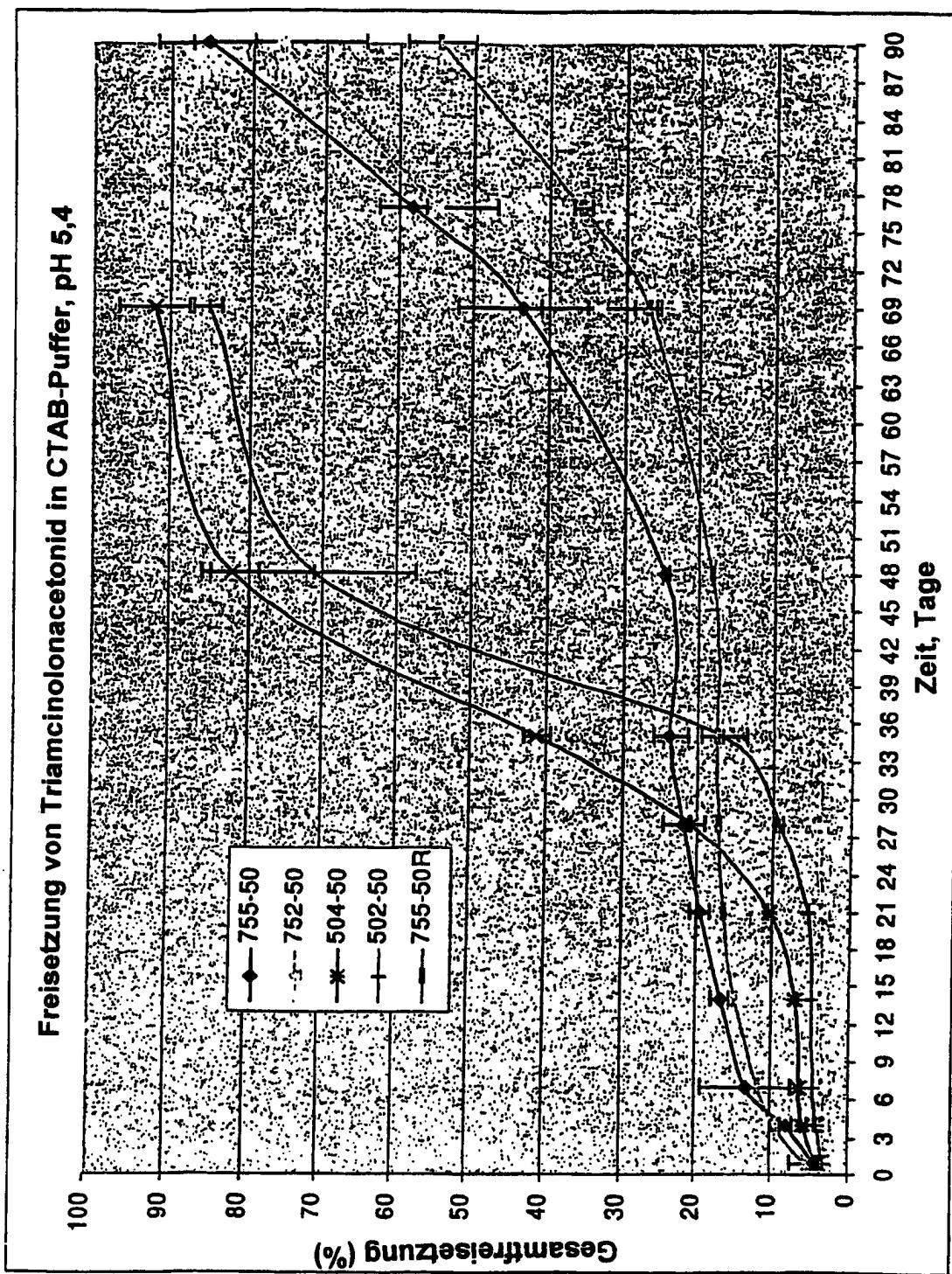
**Figur 18**



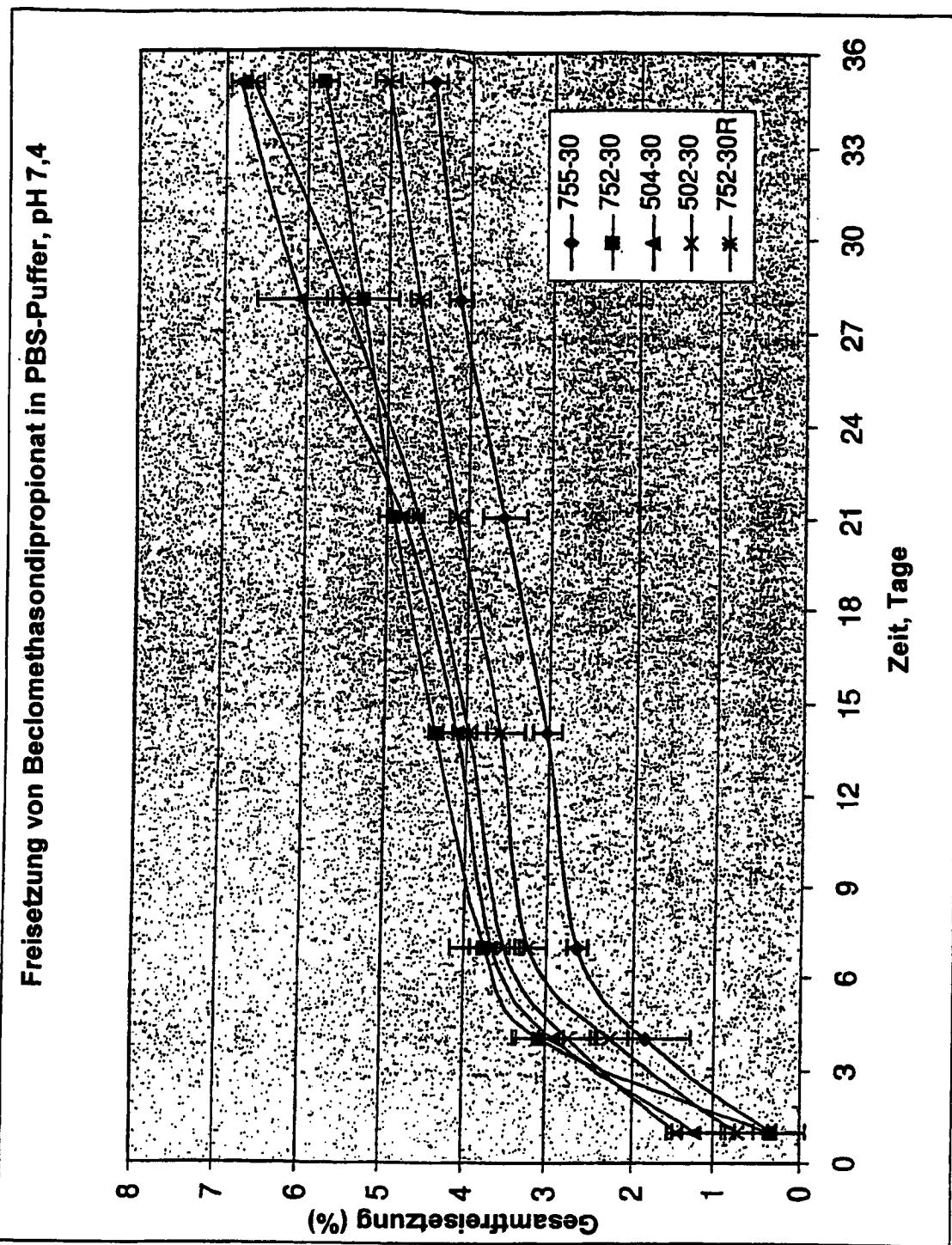
Figur 19



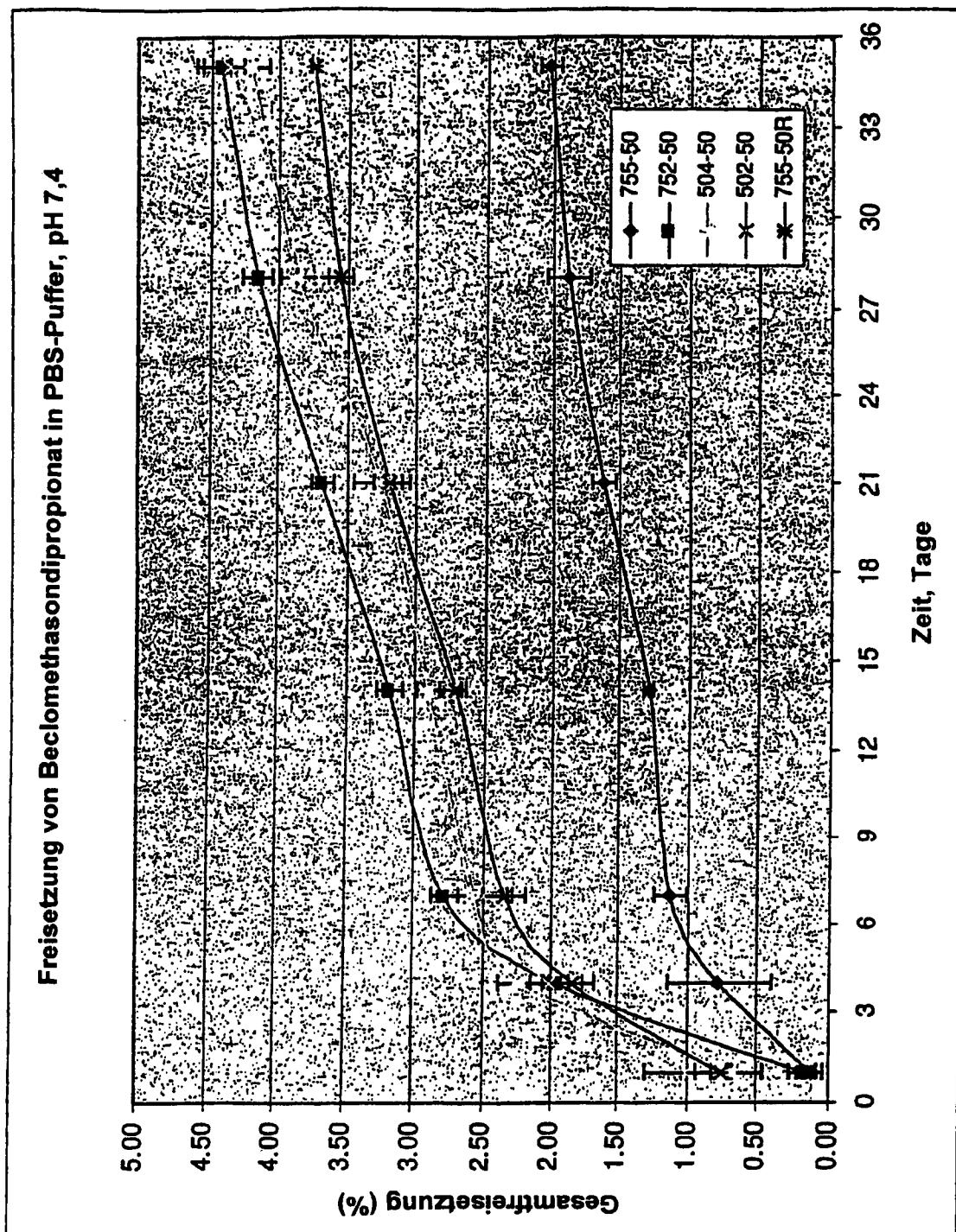
Figur 20



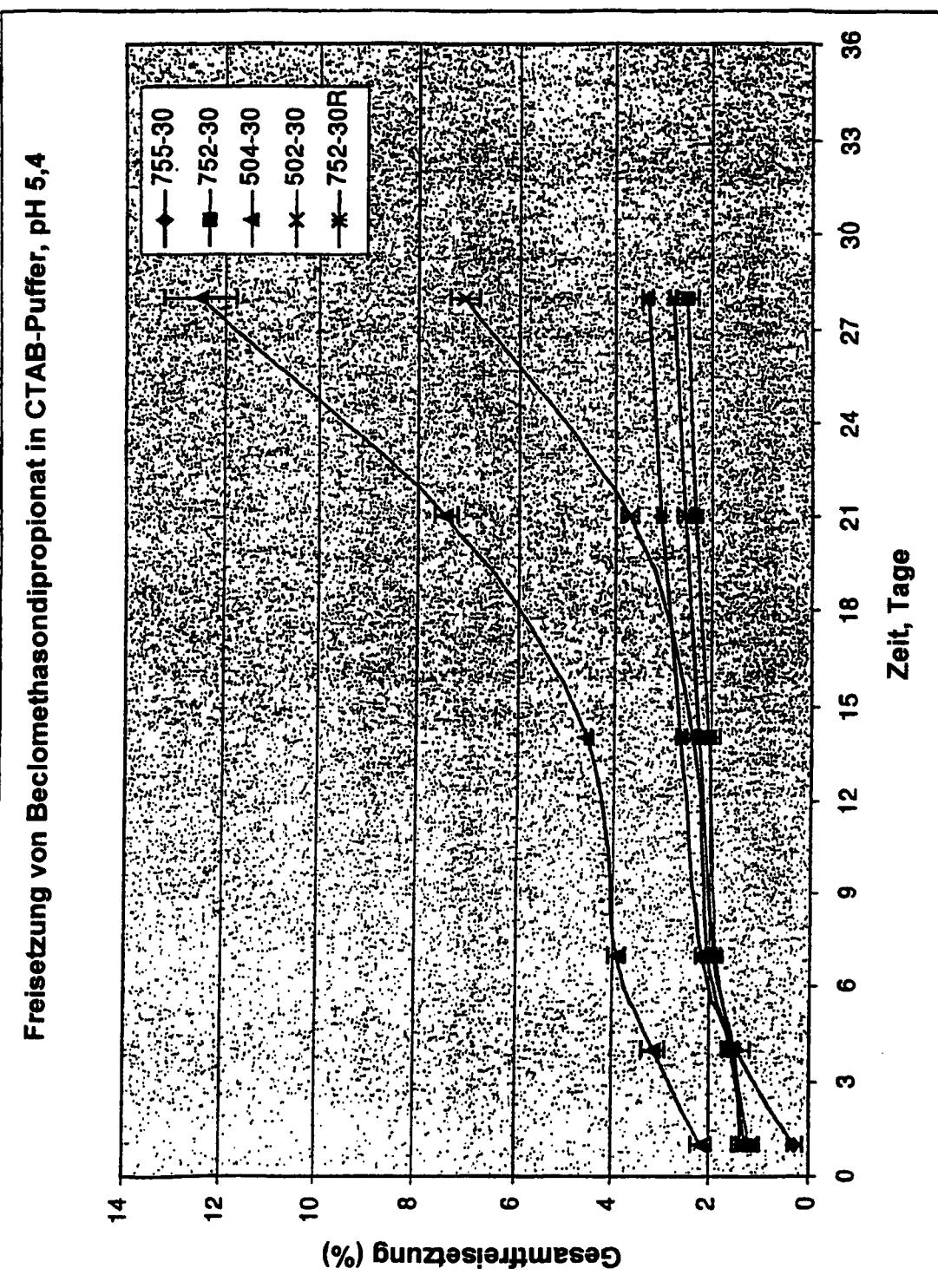
Figur 21



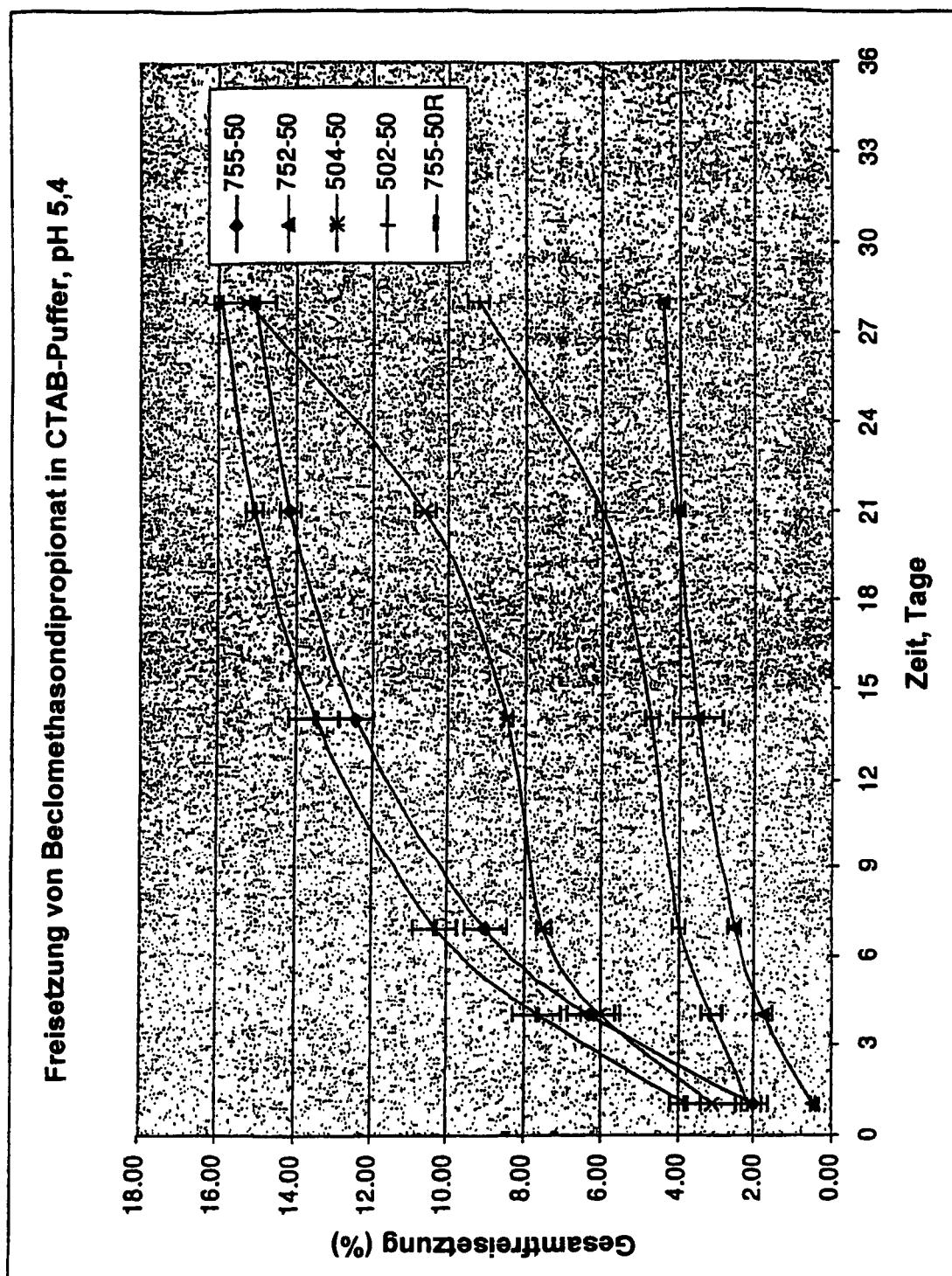
Figur 22



Figur 23



Figur 24



Figur 25