



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 766**

51 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05814028 .6**

86 Fecha de presentación : **25.07.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1776091**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54 Título: **Implante ocular realizado mediante un proceso de extrusión doble.**

30 Prioridad: **13.08.2004 US 918597**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

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

72 Inventor/es: **Shiah, Jane, Guo;**
Bhagat, Rahul;
Nivaggioli, Thierry;
Peng, Lin;
Chou, David;
Weber, David, A. y
Blanda, Wendy, M.

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

ES 2 297 766 T3

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

DESCRIPCIÓN

Implante ocular realizado mediante un proceso de extrusión doble.

5 Antecedentes

Esta invención se refiere a implantes y a procedimientos para tratar una afección ocular. En particular, la presente invención se refiere a implantes y a procedimientos para tratar una afección ocular implantando en una región o sitio ocular un implante bioerosionable que comprende un agente activo y una matriz polimérica bioerosionable, en los que el implante se prepara mediante un proceso de extrusión doble. Los implantes bioerosionables de esta invención tienen velocidades de liberación variables y prolongadas para proporcionar una cinética mejorada de la liberación de uno o más agentes (terapéuticos) activos con el tiempo.

Una afección ocular puede incluir una enfermedad, dolencia o afección que afecte a o implique el ojo o una de las partes o regiones del ojo. Hablando en general, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuo y recto) y la porción del nervio óptico que está dentro de o adyacente al globo ocular. Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o que implica una región o sitio ocular anterior (concretamente, de la parte delantera del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está localizado anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o músculos ciliares. Por tanto, una afección ocular anterior afecta a o implica principalmente la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina, pero delante de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior. Una afección ocular posterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o implica principalmente una región o sitio ocular posterior tal como coroides o esclerótica (en una posición posterior al plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), humor vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (concretamente, el disco óptico) y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

Por tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección tal como, por ejemplo, degeneración macular (tal como degeneración macular no exudativa relacionada con la edad y degeneración macular exudativa relacionada con la edad); neovascularización coroidea; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (tal como edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos retinianos, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena central de la retina; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; traumatismo ocular que afecta a un sitio o localización ocular posterior; una afección ocular posterior causada o influenciada por un tratamiento láser ocular; afecciones oculares posteriores causadas o influenciadas por una terapia fotodinámica; fotocoagulación; retinopatía por radiación; trastornos de la membrana epiretiniana; oclusión de la rama venosa retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopática, retinitis pigmentaria y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una afección ocular posterior, porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debida a lesión o pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (concretamente, neuroprotección).

Una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección tal como, por ejemplo, afaquia,seudofaquia, astigmatismo, blefaroespasmos, catarata, enfermedades conjuntivales, conjuntivitis, enfermedades de la córnea, úlcera corneal, síndromes de ojo seco, enfermedades del párpado, enfermedades del aparato lacrimal, obstrucción del conducto lacrimal, miopía, presbicia, trastornos de la pupila, trastornos refractivos y estrabismo. El glaucoma puede considerarse también que es una afección ocular anterior, porque el objetivo clínico del tratamiento de glaucoma puede ser reducir una hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (concretamente, reducir la presión intraocular).

La presente invención se refiere y se dirige a un implante y a procedimientos para el tratamiento de una afección ocular, tal como una afección ocular anterior o una afección ocular posterior, o una afección ocular que puede caracterizarse tanto como afección ocular anterior como afección ocular posterior.

Los compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento de una afección ocular pueden incluir agentes activos, por ejemplo, con actividad antineoplásica, antiangiogénica, inhibidora de cinasa, anticolinérgica, antiadrenérgica y/o antiinflamatoria.

La degeneración macular, tal como degeneración macular relacionada con la edad ("DMRE") es una causa importante de ceguera en el mundo. Se estima que 13 millones de estadounidenses tienen evidencias de degeneración macular. La degeneración macular da como resultado la descomposición de la mácula, la parte fotosensible de la retina responsable de la visión aguda directa necesaria para leer o conducir. La visión central se afecta especialmente. La degeneración macular se diagnostica como seca (atrófica) o húmeda (exudativa). La forma seca de la degeneración macular es más común que la forma húmeda de la degeneración macular, diagnosticándose aproximadamente un 90% de los pacientes de DMRE con DMRE seca. La forma húmeda de la enfermedad conduce habitualmente a una pérdida de visión más grave. La degeneración macular puede producir una pérdida de visión indolora lenta o repentina. La causa de la degeneración macular no está clara. La forma seca de la DMRE puede ser el resultado del envejecimiento y adelgazamiento de los tejidos maculares, de depósitos de pigmento en la mácula o una combinación de los dos pro-

cesos. Con DMRE húmeda, crecen nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina y se derraman sangre y fluido. Este derrame causa que las células retinianas mueran y crea puntos ciegos en la visión central.

5 El edema macular ("EM") puede dar como resultado la hinchazón de la mácula. El edema está causado por el
derrame de fluido de los vasos sanguíneos retinianos. La sangre se derrama desde las paredes del vaso débil a una zona
muy pequeña de la mácula que es rica en conos, las terminaciones nerviosas que detectan el color y de las que depende
la visión diurna. Aparece entonces emborronamiento en la mitad o sólo a un lado del campo visual central. La pérdida
visual puede progresar durante un periodo de meses. La obstrucción de vasos sanguíneos retinianos, la inflamación ocular
y la degeneración macular relacionada con la edad se han asociado todas al edema macular. La mácula puede estar
10 afectada también por hinchazón después de la extracción de cataratas. Los síntomas del EM incluyen visión central
borrosa, visión distorsionada, visión teñida de rosa y fotosensibilidad. Las causas del EM pueden incluir oclusión de la
vena retiniana, degeneración macular, derrame macular diabético, inflamación ocular, coriorretinopatía serosa central
idiopática, uveítis anterior o posterior, pars planitis, retinitis pigmentaria, retinopatía por radiación, desprendimiento
vítreo posterior, formación de membrana epirretiniana, telangiectasia retiniana yuxtafoveolar idiopática, capsulotomía
15 o iridotomía Nd:YAG. Algunos pacientes con EM pueden tener un historial de uso de epinefrina tópica o análogos de
prostaglandina para el glaucoma. La primera línea de tratamiento para el EM es típicamente gotas antiinflamatorias
aplicadas por vía tópica.

20 El edema macular es una respuesta no específica de la retina ante una variedad de ataques. Está asociado a una
serie de enfermedades, incluyendo uveítis, anomalías vasculares retinianas (retinopatía diabética y enfermedad
oclusiva de la vena retiniana), una secuela de cirugía de catarata (edema macular cistoide post-atarata), membranas
epirretinianas maculares y degeneración retiniana heredada o adquirida. El edema macular implica la rotura de la
barrera retiniana sanguínea interior al nivel del endotelio capilar, dando como resultado una permeabilidad vascular
retiniana anormal y derrame en los tejidos retinianos adyacentes. La mácula se engrosa debido a la acumulación de
25 fluido, dando como resultado alteraciones significativas de la agudeza visual (Ahmed I., Ai E., "Macular disorders:
cystoid macular oedema". En: Yanoff, M., Duker, J.S., ed. "Ophthalmology", Londres: Mosby; 1999; 34; Dick J.,
Jampol L.M., Haller, J.A., "Macular edema". En: Ryan S., Schachat A.P. ed., *Retina*, 3ª ed., St. Louis, MO: CV
Mosby; 2001, v2, sección 2, capítulo 57: 967-979).

30 El edema macular puede aparecer en enfermedades causantes de lesión acumulada durante muchos años, tales
como retinopatía diabética, o como resultado de eventos más agudos tales como oclusión de la vena central retiniana
u oclusión de la rama venosa retiniana.

35 En algunos casos, el edema macular se resuelve espontáneamente o con tratamiento a corto plazo. Las eleccio-
nes terapéuticas para el edema macular dependen de la causa y la gravedad de la afección. Actualmente, no hay
terapias farmacológicas aprobadas para el edema macular. Se ha mostrado que la fotocoagulación láser focal/en
rejilla es eficaz en la prevención de una pérdida visual moderada para edema macular debido a retinopatía diabéti-
ca (Akduman L., Olk R.S., "The early treatment diabetic retinopathy study". En: Kertes P.S., Conway M.D., ed.
"Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide". Baltimore, M.D.: Lippincott Williams & Wil-
40 kins; 1998: 15-35; Frank R.N., "Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy". En: Ryan S., Schachat A.P. ed.,
Retina, 3ª ed., St. Louis, MO: C.V. Mosby 2001, v2, sección 2, cap. 71: 1259-1294). La fotocoagulación con lá-
ser de argón aumentó la posibilidad de mejora de la visión en pacientes con edema macular debido a oclusión de
la vena central de la retina (OVCR) (Orth. D. "The branch vein occlusion study". En: Kertes P., Conway M., ed.
"Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide", Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins;
45 1998: 113-127; Fekrat S., Finkelstein D., "The Central Vein Occlusion Study". En: Kertes P.S., Conway M.D., ed.,
"Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide", Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins;
1998: 129-143), pero no en pacientes con edema macular debido a oclusión de la vena central de la retina (OV-
CR) (Fekrat y Finkelstein, 1998, *supra*; Clarkson J.G., "Central retinal vein occlusion". En: Ryan S., Schachat A.P.
ed., *Retina*, 3ª ed., St. Louis, MO: CV Mosby; 2001, v2, cap. 75: 1368-1375). Para OVCR, no hay terapias eficaces
50 conocidas.

Puede utilizarse un agente antiinflamatorio (concretamente inmunosupresor) para el tratamiento de una afección
ocular, tal como una afección ocular posterior, que implique inflamación, tal como una uveítis o edema macular.
Por tanto, se han utilizado glucocorticoides tópicos u orales para tratar la uveítis. Un problema importante con la
55 administración tópica y oral de medicamentos es la incapacidad del medicamento de conseguir una concentración
intraocular adecuada (concretamente terapéutica). Véanse, por ejemplo, Bloch-Michel E. (1992). "Opening address:
intermediate uveitis". En "Intermediate uveitis", *Dev. Ophthalmol.* W.R.F. Böke y col., editores, Basilea: Karger, 23:
1-2; Pinar, V. y col. (1997) "Intraocular inflammation and uveitis". En *Basic and Clinical Science Course*, sección 9
(1997-1998), San Francisco: American Academy of Ophthalmology, pág. 57-80, 102-103, 152-156; Böke, W. (1992).
60 "Clinical picture of intermediate uveitis". En "Intermediate uveitis", *Dev. Ophthalmol.* W.R.F. Böke y col., editores,
Basilea: Karger, 23: 20-27; y Cheng C.-K. y col. (1995), "Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the
treatment of experimental uveitis", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36: 442-453.

La administración sistémica de glucocorticoides puede utilizarse sola o además de glucocorticoides tópicos para
65 el tratamiento de uveítis. Sin embargo, a menudo es necesaria una exposición prolongada a concentraciones plasmá-
ticas altas (administración de 1 mg/kg/día durante 2-3 semanas) de esteroide para que puedan alcanzarse los niveles
terapéuticos en el ojo.

Desgraciadamente, estos niveles plasmáticos altos de medicamento conducen habitualmente a efectos secundarios sistémicos tales como hipertensión, hiperglucemia, sensibilidad aumentada a la infección, úlceras pépticas, psicosis y otras complicaciones. Cheng C.-K. y col. (1995). "Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36: 442-453; Schwartz B. (1966). "The response of ocular pressure to corticosteroids", *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 6: 929-989; Skalka H.W. y col. (1980). "Effect of corticosteroids in cataract formation", *Arch. Ophthalmol.* 98: 1773-1777; y Renfro L. y col. (1992). "Ocular effects of topical and systemic steroids", *Dermatologic Clinics* 10: 505-512.

Adicionalmente, el suministro al ojo de una cantidad terapéutica de un agente activo puede ser difícil, si no imposible, para medicamentos con semividas plasmáticas cortas, puesto que la exposición del medicamento a los tejidos intraoculares es limitada. Por lo tanto, un modo más eficaz de suministrar un medicamento para tratar una afección ocular posterior es disponer directamente el medicamento en el ojo, tal como directamente en el humor vítreo. Maurice D.M. (1983), "Micropharmaceutics of the eye". *Ocular Inflammation Therapy*, 1: 97-102; Lee V.H. y col. (1989), "Drug delivery to the posterior segment", capítulo 25 en *Retina*, T.E. Ogden y A.P. Schachat ed., St. Louis, C.V. Mosby, vol. 1, pág. 483-498; y Olsen T.W. y col. (1995), "Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36: 1893-1903.

Las técnicas tales como inyección intravítrea de un medicamento han mostrado resultados prometedores, pero debido a la corta semivida intraocular del agente activo, tal como glucocorticoides (aproximadamente 3 horas), las inyecciones intravítreas deben repetirse frecuentemente para mantener un nivel terapéutico de medicamento. A su vez, este proceso repetitivo aumenta el potencial de efectos secundarios tales como desprendimiento de retina, endoftalmitis y cataratas. Maurice D.M. (1983), "Micropharmaceutics of the eye", *Ocular Inflammation Ther.* 1: 97-102; Olsen T.W. y col. (1995), "Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36: 1893-1903; y Kwak H.W. y D'Amico D.J. (1992), "Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection", *Arc. Ophthalmol.* 110: 259-266.

Adicionalmente, el tratamiento tópico, sistémico y periocular con glucocorticoide debe controlarse estrechamente debido a la toxicidad y los efectos secundarios a largo plazo asociados a las secuelas de exposición crónica a medicamentos sistémicos. Rao N.A. y col. (1997), "Intraocular inflammation and uveitis". En *Basic and Clinical Science Course*, sección 9 (1997-1998), San Francisco: American Academy of Ophthalmology, pág. 57-80, 102-103, 152-156; Schwartz B. (1966), "The response of ocular pressure to corticosteroids" *Ophthalmol. Clin. North Am.* 6: 929-989; Skalka H.W. y Pichal J.T. (1980). "Effect of corticosteroids on cataract formation", *Arch. Ophthalmol.* 98: 1773-1777; Renfro L. y Snow J.S. (1992). "Ocular effects of topical and systemic steroids", *Dermatologic Clinics* 10: 505-512; Bodor, N. y col. (1992), "A comparison of intraocular pressure elevating activity of loteprednol etabonate and dexamethasone in rabbits", *Current Eye Research* 11: 525-530.

La patente de EE.UU. n° 6.217.895 trata de un procedimiento de administración de un corticosteroide al segmento posterior del ojo, pero no da a conocer un implante bioerosionable.

La patente de EE.UU. n° 5.501.856 da a conocer preparaciones farmacéuticas de liberación controlada para implantes intraoculares para aplicar al interior del ojo después de una operación quirúrgica por trastornos en la retina/cuerpo vítreo o por glaucoma.

La patente de EE.UU. n° 5.869.079 da a conocer combinaciones de entidades hidrófilas e hidrófobas en un implante de liberación sostenida bioerosionable, y describe un implante de copolímero de poli(ácido láctico-glicólico) que comprende dexametasona. Como se muestra mediante el ensayo *in vitro* de la cinética de liberación de medicamento, el implante de 100-120 μg de PLGA/dexametasona 50/50 dado a conocer no mostró una liberación de medicamento apreciable hasta el inicio de la cuarta semana, a menos que se añadiera un potenciador de la liberación, tal como HPMC, a la formulación.

La patente de EE.UU. n° 5.824.072 da a conocer implantes para introducción en un espacio supracoroideo o una región avascular del ojo, y describe un implante de metilcelulosa (concretamente no biodegradable) que comprende dexametasona. El documento WO 9513765 da a conocer implantes que comprenden agentes activos para introducción en una región supracoroidea o avascular del ojo con fines terapéuticos.

Las patentes de EE.UU. n° 4.997.652 y 5.164.188 dan a conocer implantes oculares biodegradables que comprenden medicamentos microencapsulados, y describen el implante de microcápsulas que comprenden succinato de hidrocortisona en el segmento posterior del ojo.

La patente de EE.UU. n° 5.164.188 da a conocer agentes encapsulados para introducción en la supracoroides del ojo, y describe la disposición de microcápsulas y placas que comprenden hidrocortisona en la pars plana. Las patentes de EE.UU. n° 5.443.505 y 5.766.242 dan a conocer implantes que comprenden agentes activos para introducción en un espacio supracoroideo o una región avascular del ojo, y describen la disposición de microcápsulas y placas que comprenden hidrocortisona en la pars plana.

Zhou y col. dan a conocer un implante de múltiples medicamentos que comprende 5-fluorouridina, triamcinolona y activador de plasminógeno de tejido recombinante humano para la gestión intraocular de vitrorretinopatía prolife-

ES 2 297 766 T3

rativa (VRP), Zhou y col., (1998), "Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy", *Journal of Controlled Release* 55: 281-295.

5 La patente de EE.UU. n° 6.046.187 da a conocer procedimientos y composiciones para modular anestésicos locales mediante la administración de uno o más agentes glucocorticosteroides antes, simultáneamente a o después de la administración de un anestésico local en un sitio del paciente.

10 La patente de EE.UU. n° 3.986.510 trata insertos oculares que tienen uno o más depósitos internos de una formulación de medicamento confinada dentro de un material controlador de la velocidad de liberación de medicamento bioerosionable de una forma adaptada para inserción y retención en el "hueco del ojo", que se indica que está limitado por las superficies de la conjuntiva bulbar de la esclerótica del globo ocular y la conjuntiva palpebral del párpado, o para disposición sobre la sección corneal del ojo.

15 La patente de EE.UU. n° 6.369.116 trata de un implante con un modificador de liberación insertado en un colgajo escleral.

El documento EP 0654256 trata del uso de un tapón escleral después de cirugía del cuerpo vítreo, para taponar una incisión.

20 La patente de EE.UU. n° 4.863.457 trata del uso de un implante bioerosionable para evitar el fracaso de la cirugía de filtración de glaucoma, disponiendo el implante en la región subconjuntival entre la membrana conjuntival superpuesta y la esclerótica debajo de ella o dentro de la esclerótica misma, en un colgajo escleral de grosor parcial.

25 Los documentos WO 0243785A, US2004137059A y US6726918A describen un proceso de extrusión simple para producir un implante de un esteroide preparado con un PLGA. Sin embargo, no hablan de un proceso de extrusión doble. Además, no hay una descripción explícita de una etapa de molienda del polímero biodegradable.

30 El documento US 5773021A menciona el proceso de extrusión doble, pero no parece mencionar un polímero biodegradable tal como PLGA, y no sugiere de manera alguna que la segunda extrusión proporcionaría un mayor rendimiento de material filamentoso o un cambio en el perfil de liberación.

35 El documento WO 2005110362A describe un procedimiento para preparar un implante ocular bioerosionable utilizando un proceso de extrusión doble, pero no dice que en la etapa (b) al menos un 75% de las partículas del agente activo tienen un diámetro de menos de 20 μm .

El documento EP 488401 trata de implantes intraoculares hechos de ciertos poli(ácidos lácticos), para aplicar al interior del ojo después de una operación quirúrgica por trastornos de la retina/cuerpo vítreo o por glaucoma.

40 El documento 430539 trata del uso de un implante bioerosionable que se inserta en la supracoroides.

La patente de EE.UU. n° 6.726.918 trata de implantes para tratar afecciones oculares mediadas por la inflamación.

45 Significativamente, es conocido que las formulaciones de copolímero de PLGA de un polímero bioerosionable que comprenden un agente activo liberan típicamente el agente activo con un perfil de liberación sigmoideo característico (observado como tiempo frente al porcentaje de agente activo total liberado), es decir, después de un periodo de reposo inicial relativamente largo (la primera fase de liberación) cuando se libera poco, o nada, agente activo, hay un periodo de alta pendiente positiva cuando se libera la mayoría del agente activo (la segunda fase de liberación), seguido de otra fase de liberación casi horizontal (tercera), cuando la liberación de medicamento alcanza una meseta.

50 Una de las alternativas a la inyección intravítrea para administrar medicamentos es la disposición de implantes biodegradables bajo la esclerótica o en el espacio subconjuntival o supracoroideo, como se describe en los documentos US 4.863.457 de Lee, WO 95/13765 de Wong y col., WO 00/37056 de Wong y col., EP 430.539 de Wong, en Gould y col., *Can. J. Ophthalmol.* 29(4): 168-171 (1994); y en Apel y col. *Curr. Eye Res.* 14: 659-667 (1995).

55 Además, se ha dado a conocer la liberación controlada de medicamentos desde copolímeros de poli(lactida/glicolida) (PLGA) en el humor vítreo, por ejemplo, en el documento US 5.501.856 de Ohtori y col. y el documento EP 654.256 de Ogura.

60 Trabajos experimentales recientes han demostrado que el PLGA no bloqueado se degrada más rápidamente que el PLGA bloqueado (de extremo bloqueado) (Park y col., *J. Control. Rel.* 55: 181-191 (1998); Tracy y col., *Biomaterials* 20: 1057-1062 (1999); y Jong y col., *Polymer* 42: 2795-2802 (2001). En consecuencia, se han formado implantes que contienen mezclas de PLGA no bloqueado y bloqueado para modular la liberación de medicamento. Por ejemplo, el documento US 6.217.911 de Vaughn y col. (911) y el documento US 6.309.669 de Setterstrom y col. (669) dan a conocer el suministro de medicamentos desde una combinación de copolímero de PLGA no bloqueado y bloqueado para reducir la liberación rápida inicial de los medicamentos. En la patente 911, la composición suministra los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos a partir de microesferas de PLGA preparadas mediante un proceso de extracción en disolvente o microcápsulas de PLGA preparadas mediante un proceso de evaporación de disolvente durante un periodo de 24 horas a 2 meses. En la patente 669, la composición suministra diversos productos farmacéuticos a partir de

microcápsulas de PLGA durante un periodo de 1-100 días. Las microesferas o microcápsulas de PLGA se administran por vía oral o como una formulación inyectable acuosa. Como se mencionó anteriormente, hay un bajo reparto del medicamento en el ojo con administración oral. Además, debería evitarse el uso de una composición de medicamento inyectable acuosa (para inyectar en el ojo), puesto que el ojo es un espacio cerrado (volumen limitado) con intervalos de presión intraocular que se mantienen estrictamente. La administración de un inyectable puede aumentar el volumen intraocular hasta un punto en que las presiones intraoculares se vuelvan patológicas.

Los corticosteroides potentes tales como la dexametasona suprimen la inflamación inhibiendo edema, deposición de fibrina, derrame capilar y migración fagocítica, todos rasgos clave de la respuesta inflamatoria. Los corticosteroides evitan la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales se han identificado como mediadores del edema macular cistoide (Leopold I.H., "Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents". En: Sears, M., Tarkkanen A., ed., "Surgical pharmacology of the eye", Nueva York, NY, Raven Press, 1985: 83-133; Tennant J.L., "Cystoid maculopathy: 125 prostaglandins in ophthalmology". En: Emery J.M. ed., "Current concepts in cataract surgery: selected proceedings of the fifth biennial cataract surgical congress", sección 3, St. Louis, MO: CV Mosby, 1978: 360-362). Adicionalmente, se ha mostrado que los corticosteroides, incluyendo dexametasona, inhiben la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una citocina que es un potente promotor de la permeabilidad vascular (Nauck M., Karakiulakis G., Perruchoud A.P., Papakonstantinou E., Roth M., "Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells", *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 341: 309-315).

El uso de dexametasona ha proporcionado hasta la fecha, mediante vías de administración convencionales, un éxito limitado en el tratamiento de trastornos retinianos, incluyendo edema macular, debido en gran medida a la incapacidad de suministrar y mantener cantidades adecuadas del medicamento en el segmento posterior sin toxicidad resultante. Después de la administración tópica de dexametasona, sólo aproximadamente un 1% alcanza el segmento anterior, y sólo una fracción de esa cantidad se desplaza al segmento posterior (Lee V.H.L., Pince K.J., Frambach D.A., Martini B., "Drug delivery to the posterior segment". En: Ogden T.E., Schachat A.P. ed., *Retina*, St. Louis, MO: CV Mosby, 1989, cap. 25: 483-498). Aunque se han utilizado inyecciones intravítreas de dexametasona, la exposición al medicamento es muy breve, ya que la semivida del medicamento dentro del ojo es de aproximadamente 3 horas (Peyman G.A., Herbst R., "Bacterial endophthalmitis", *Arch. Ophthalmol.* 1974; 91: 416-418). Las inyecciones perioculares y subtenonianas posteriores de dexametasona tienen también un efecto de tratamiento de corto plazo (Riordan-Eva P., Lightman S., "Orbital floor steroid injections in the treatment of uveitis", *Eye* 1994; 8 (parte 1): 66-69; Jennings T., Rusin M., Tessler H., Cunha-Vaz, J., "Posterior sub-Tenon's injections of corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema", *Jpn. J. Ophthalmol.* 1988, 32: 385-391).

Las reacciones adversas enumeradas para preparaciones oftálmicas de dexametasona convencionales incluyen: hipertensión ocular, glaucoma, formación de catarata subcapsular posterior e infección ocular secundaria por patógenos, incluyendo herpes simple (Lee y col., 1989, *supra*; Skalka H.W., Prchal J.T., "Effect of corticosteroids on cataract formation", *Arch. Ophthalmol.* 1980, 98: 1773-1777; Renfro L., Snow, J.S., "Ocular effects of topical and systemic steroids", *Dermatol. Clin.* 1992; 10(3): 505-512; "Physician's Desk Reference", 2003). Las dosis sistémicas se asocian a efectos secundarios peligrosos adicionales, incluyendo hipertensión, hiperglucemias, sensibilidad aumentada a la infección y úlceras pépticas ("Physician's Desk Reference", 2003).

Al suministrar un medicamento directamente a la cavidad vítrea, pueden superarse las barreras hematoretinianas y pueden conseguirse niveles terapéuticos intraoculares con un riesgo mínimo de toxicidad sistémica (Lee y col., 1989, *supra*). Esta vía de administración da típicamente como resultado una semivida corta, a menos que el medicamento pueda suministrarse utilizando una formulación capaz de proporcionar una liberación sostenida.

En consecuencia, un implante biodegradable para suministrar un agente terapéutico a una región ocular puede proporcionar un beneficio médico significativo para pacientes aquejados de una afección médica del ojo.

Dibujos

La Figura 1 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el humor vítreo de ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de la implantación de implantes biodegradables comprimidos y extrusionados que contienen 350 μg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

La Figura 2 muestra la liberación porcentual acumulada *in vivo* de dexametasona en el humor vítreo de ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de la implantación de implantes biodegradables comprimidos y extrusionados que contienen 350 μg de dexametasona y 700 μg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

La Figura 3 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el humor acuoso de ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de la implantación de implantes biodegradables comprimidos y extrusionados que contienen 350 μg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

La Figura 4 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el plasma (de una muestra de sangre de conejo) durante un periodo de 42 días después de la implantación de implantes biodegradables comprimidos y extrusionados que contienen 350 μg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

ES 2 297 766 T3

La Figura 5 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el humor vítreo de ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de la implantación de implantes biodegradables comprimidos y extrusionados que contienen 700 μg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

5 La Figura 6 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el humor acuoso de ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de la implantación de implantes biodegradables comprimidos y extrusionados que contienen 700 μg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

10 La Figura 7 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el plasma (de una muestra de sangre de conejo) durante un periodo de 42 días después de la implantación de implantes biodegradables comprimidos y extrusionados que contienen 700 μg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

15 La Figura 8 muestra la concentración *in vivo* de dexametasona en el humor vítreo de ojos de conejo durante un periodo de 42 días después de la implantación de implantes biodegradables comprimidos y extrusionados que contienen 350 μg de dexametasona y 700 μg de dexametasona en el segmento posterior de ojos de conejo.

20 La Figura 9 muestra la liberación porcentual acumulada total *in vitro* de dexametasona en una disolución salina a 37°C a partir de implantes de dexametasona/PLGA 60/40 p/p que tienen una relación en peso de 40:40 de PLGA de extremo hidrófobo a extremo hidrófilo (312-140-2), una relación en peso de 30:10 de PLGA de extremo hidrófobo a extremo hidrófilo (312-140-4), una relación en peso de 20:20 de PLGA de extremo hidrófobo a extremo hidrófilo (312-140-3) y una relación en peso de 0:40 de PLGA de extremo hidrófobo a extremo hidrófilo (312-140-1).

25 La Figura 10 compara la liberación porcentual acumulada *in vitro* de dexametasona en una disolución salina al 37°C para seis lotes de implantes extrusionados que tienen un 60% en peso de dexametasona, un 30% en peso de PLGA de extremo hidrófilo y un 10% en peso de PLGA de extremo hidrófobo.

30 La Figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra procesos de fabricación para comprimidos, procedimientos de extrusión simple y doble para preparar un implante ocular dentro del alcance de la presente invención.

La Figura 12 es una gráfica que muestra la cantidad acumulada de dexametasona liberada *in vitro* con el tiempo para un implante ocular preparado mediante procesos de formación de comprimidos o extrusión simple.

35 La Figura 13 son fotos de electromicrofotografías de barrido (SEM) de implantes DEX PS DDS preparados mediante un proceso de formación de comprimidos y mediante un proceso de extrusión simple.

La Figura 14 muestra dos gráficas de variabilidad interlote frente a intralote del % de la EFT (% de la dexametasona total) para implantes preparados a partir de PLGA no molidos o molidos.

40 La Figura 15 es una gráfica que muestra la liberación *in vitro* de dexametasona a partir de implantes de DEX PS DDS preparados mediante un proceso de extrusión simple o extrusión doble.

45 La Figura 16 es un diagrama de flujo que ilustra procesos de fabricación de extrusión doble para preparar un implante ocular dentro del alcance de la presente invención.

La Figura 17 proporciona una vista en corte lateral de un aplicador para implantar un implante ocular dentro del alcance de la presente invención.

Resumen

50

Definiciones

Los siguientes términos como se utilizan en la presente memoria tienen los siguientes significados:

55 “Aproximadamente” significa cerca de o alrededor de y, en el contexto de un valor numérico o intervalo expuesto en la presente memoria, significa $\pm 10\%$ del valor numérico o intervalo indicado o reivindicado.

60 “Agente activo” y “medicamento” se utilizan intercambiabilmente y designan cualquier sustancia para tratar una afección ocular.

“Polímero bioerosionable” significa un polímero que se degrada *in vivo* y en el que es necesaria la erosión del polímero con el tiempo para conseguir la cinética de liberación de agente activo según la presente invención. Por tanto, los hidrogeles tales como metilcelulosa, que actúan liberando el medicamento mediante hinchamiento de polímero, se excluyen específicamente del término “polímero bioerosionable (o biodegradable)”. Las palabras “bioerosionable” y “biodegradable” son sinónimos y se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria.

“Concentración equivalente de dexametasona” o “equivalente de dexametasona” significa una concentración de un agente activo, tal como un agente antiinflamatorio no esteroideo, necesaria para tener aproximadamente la misma

ES 2 297 766 T3

eficacia *in vivo* que una dosis particular de dexametasona. Por ejemplo, la hidrocortisona es aproximadamente 20 veces menos potente que la dexametasona y, por tanto, una dosis de 25 mg de hidrocortisona sería equivalente a una dosis de 1 mg de dexametasona. Un experto en la técnica, sería capaz de determinar la concentración equivalente de dexametasona para un agente antiinflamatorio esteroideo particular a partir de uno de los diversos ensayos estándar conocidos en la técnica. Pueden encontrarse los potenciales relativos de corticosteroides seleccionados, por ejemplo, en Gilman, A.G. y col., ed. (1990) Goodman y Gilman: "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8ª edición, Pergamon Press, Nueva York, pág. 1447.

"Perfil de liberación acumulada" significa el porcentaje total acumulado de un agente activo liberado a partir de un implante en una región o sitio ocular *in vivo* con el tiempo, o en un medio de liberación específico *in vitro* con el tiempo.

"Glaucoma" significa glaucoma primario, secundario y/o congénito. El glaucoma primario puede incluir glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado. El glaucoma secundario puede aparecer como una complicación de una variedad de otras afecciones tales como lesión, inflamación, enfermedad vascular y diabetes.

"Mediado por la inflamación" con relación a una afección ocular significa cualquier afección del ojo que pueda beneficiarse del tratamiento con un agente antiinflamatorio, y se pretende que incluya, pero sin limitación, uveitis, edema macular, degeneración macular aguda, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, uveitis diabética, vitrorretinopatía proliferativa (VRP), oftalmía simpática, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis y difusión uveal.

"Lesión" o "daño" son intercambiables y designan las manifestaciones celulares y morfológicas y los síntomas resultantes de una afección mediada por la inflamación tal como, por ejemplo, inflamación.

"Medido en condiciones de sumidero infinito *in vitro*" significa ensayos para medir la liberación de medicamento *in vitro* en los que el experimento se diseña de tal modo que la concentración de medicamento en el medio receptor nunca supera el 5% de saturación. Pueden encontrarse ejemplos de ensayos adecuados, por ejemplo, en la USP 23; NF 18 (1995), pág. 1790-1798.

"Afección ocular" significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o implica el ojo o una de las partes o regiones del ojo, tal como una enfermedad retiniana. El ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuo y recto) y la porción del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular. "Afección ocular" es sinónimo de "afección médica del ojo".

"Pluralidad" significa dos o más.

"Afección ocular posterior" significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta a o implica una región o sitio ocular posterior tal como coroides o esclerótica (en una posición posterior al plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), humor vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (concretamente el disco óptico) y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

"Agente antiinflamatorio esteroideo" y "glucocorticoide" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria, y se pretende que incluyan agentes esteroideos, compuestos o medicamentos que reducen la inflamación cuando se administran a un nivel terapéuticamente eficaz.

"Sustancialmente" en relación con el perfil de liberación o las características de liberación de un agente activo a partir de un implante bioerosionable, como en la frase "velocidad sustancialmente continua" de la velocidad de liberación de agente activo a partir del implante significa que la velocidad de liberación (concretamente, la cantidad de agente activo liberada/unidad de tiempo) no varía en más de un 100%, y preferiblemente no varía en más de un 50%, durante el periodo de tiempo seleccionado (concretamente, un número de días). "Sustancialmente" con relación a la combinación, mezcla o dispersión de un agente activo en un polímero, como en la frase "sustancialmente dispersado homogéneamente", significa que no hay, o esencialmente no hay, partículas (concretamente agregaciones) de agente activo en dicha dispersión homogénea.

"Adecuado para inserción (o implantación) en (o dentro de) una región o sitio ocular" con respecto a un implante, significa un implante que tiene un tamaño (dimensiones) tal que puede insertarse o implantarse sin causar una lesión de tejido excesiva y sin interferir físicamente de forma indebida con la visión existente del paciente en el que se implanta o inserta el implante.

"Niveles terapéuticos" o "cantidad terapéutica" significa una cantidad o una concentración de un agente activo que se ha suministrado localmente a una región ocular que es apropiada para tratar con seguridad una afección ocular para reducir o evitar un síntoma de una afección ocular.

El significado de las abreviaturas utilizadas en la presente memoria se explica a continuación:

ES 2 297 766 T3

Término	Significado
	RMN- ¹ H resonancia magnética nuclear de protón
5	ABS poliacrilonitrilo-butadieno-estireno
	CCA célula de cámara anterior
	ALT alanina aminotransferasa
10	IFA ingrediente farmacéutico activo
	CVA células vítreas anteriores
15	MAVC mejor agudeza visual corregida
	BI Boehringer Ingelheim
	ORVR oclusión de la rama venosa retiniana
20	EEB encefalopatía espongiforme bovina
	EORV estudio de oclusión de la rama venosa
25	Nº 1 número de lote
	°C grado centígrado
	CA California
30	CAS servicios de resúmenes químicos
	CF contar con los dedos
35	UFC unidad de formación de colonia
	BPFa buenas prácticas de fabricación actuales IC intervalo de confianza
	CIB manual del investigador
40	CO ₂ dióxido de carbono
	COEX coextrusionado
45	OVCR oclusión de la vena central de la retina
	EOVC estudio de oclusión de la vena central
	DDS sistema de suministro de medicamento
50	DEX dexametasona
	DEX PS DDS sistema de suministro de medicamento al segmento posterior con dexametasona (implante)
55	Sistema aplicador de DEX PS DDS sistema de suministro de medicamento al segmento posterior con dexametasona (producto médico)
	EMD edema macular diabético
60	EMEA Agencia europea para la evaluación de medicamentos
	ETTRD estudio de tratamiento temprano de retinopatía diabética
65	UE unidad de endotoxina
	°F grados Fahrenheit

ES 2 297 766 T3

Término	Significado
	g gramo
5	BPL buenas prácticas de laboratorio
	RGE riesgo geográfico de EEB (encefalopatía espongiforme bovina)
	H ₂ O agua
10	HDPE polietileno de alta densidad
	CEI comité ético independiente
15	IMPD expediente del medicamento en investigación
	DCI denominación común internacional
	PIO presión intraocular
20	CEP control en el proceso
	IR infrarrojo
25	CIR comité institucional de revisión
	ISO organización internacional para la estandarización
	kg kilogramo
30	kGy kilogrey
	FAL flujo de aire laminar
35	LAL lisado de amebocitos de Limulus
	EFT especificación de ficha técnica
	UOC ultima observación considerada
40	PE presentado en la etiqueta
	EM edema macular
45	μg microgramo
	mg miligramo
	μJ microjulio
50	ml mililitro
	mm milímetro
55	mmHg milímetros de mercurio
	mol mol
	n o N número
60	n/a no aplicable
	ND no detectado
	ng nanogramo
65	AINE medicamento antiinflamatorio no esteroideo

ES 2 297 766 T3

Término	Significado
NE	no ensayado
5 TCO	tomografía de coherencia óptica
EDP	exposición diaria permitida
PET	tereftalato de polietileno
10 pH	potencial de hidrógeno
Ph. Eur.	Farmacopea Europea
15 FC	farmacocinética
pKa	constante de disociación ácida
20 PLGA, PLG	poli(D,L-lactida-co-glicolida)
EMP	edema macular persistente
ppm	parte por millón
25 SP	segmento posterior
VRP	vitrorretinopatía proliferativa
HR	humedad relativa
30 EAG	evento adverso grave
EE	error estándar
35 SEM	microscopía electrónica de barrido
EET	encefalopatía esponjiforme transmisible
EE.UU.	Estados Unidos de América
40 USP	Farmacopea de Estados Unidos
UV	ultravioleta
45 VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
WPE	polietileno de peso molecular ultraalto

50 Esta invención comprende un implante bioerosionable preparado según el procedimiento de la reivindicación 1 para tratar una afección médica del ojo, que comprende un agente activo dispersado dentro de una matriz polimérica biodegradable, en la que al menos aproximadamente un 75% de las partículas de agente activo tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm . Preferiblemente, al menos aproximadamente un 99% de las partículas tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm .

55 El agente activo puede seleccionarse del grupo constituido por inhibidores de ACE, citocinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueantes adrenérgicos, agonistas o bloqueantes colinérgicos, inhibidores de aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios, esteroides (tales como un agente antiinflamatorio esteroideo), agentes antihipertensivos, vasopresores, antibacterianos, antivíricos, antifúngicos, antiprotozoarios, antiinfecciosos, agentes antitumorales, antimetabolitos y agentes antiangiogénicos. Por tanto, el agente activo puede ser cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y cualquier derivado de los mismos.

65 El implante bioerosionable se dimensiona para implantación en una región ocular. La región ocular puede ser una cualquiera o más de la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episclerótico, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

Una realización alternativa del implante bioerosionable puede comprender un agente activo esteroide dispersado dentro de una matriz polimérica biodegradable, en la que al menos un 75% de las partículas del agente activo tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm .

5 La presente invención comprende también un procedimiento para preparar un implante bioerosionable para tratar una afección médica del ojo, comprendiendo el procedimiento una pluralidad de extrusiones de un polímero biodegradable. Este procedimiento puede comprender también la etapa de moler el polímero biodegradable antes de la extrusión. El polímero biodegradable puede ser un copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). La relación de monómeros de ácido láctico a glicólico en el polímero puede ser de aproximadamente 50/50% en peso. Adicionalmente, el copolímero de PLGA puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 90% en peso del implante bioerosionable. Como alternativa, el copolímero de PLGA puede ser aproximadamente un 40% en peso del implante bioerosionable.

15 Un procedimiento detallado para preparar un implante bioerosionable para tratar una afección médica del ojo puede tener las etapas de: (a) moler un polímero biodegradable, (b) combinar el polímero biodegradable molido y partículas de un agente activo, obteniendo así una mezcla combinada de polímero biodegradable molido y partículas de agente activo, en la que al menos aproximadamente un 75% del agente activo tiene un diámetro menor de aproximadamente 20 μm ; (c) llevar a cabo una primera extrusión de la mezcla combinada, para obtener así un primer producto de extrusión; (d) granular el primer producto de extrusión y (e) llevar a cabo una segunda extrusión del primer producto de extrusión granulado, obteniendo así un implante bioerosionable para tratar una afección médica del ojo. Esta invención incluye también un implante bioerosionable para tratar una afección médica del ojo preparado mediante este procedimiento detallado.

Descripción

25 La presente invención proporciona implantes oculares biodegradables y procedimientos para tratar afecciones médicas del ojo. Habitualmente, los implantes se forman para ser monolíticos, concretamente, las partículas del agente activo se distribuyen por toda la matriz polimérica biodegradable. Además, los implantes se forman para liberar un agente activo en una región ocular del ojo durante diversos periodos de tiempo. El agente activo puede liberarse durante un periodo de tiempo que incluye, pero sin limitación, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 1 mes, o menos de un mes.

Implantes biodegradables para tratar afecciones médicas del ojo

35 Los implantes de la invención incluyen un agente activo dispersado en un polímero biodegradable. Las composiciones de implante varían típicamente según el perfil de liberación de medicamento preferido utilizado, la afección que se esté tratando y el historial médico del paciente. Los agentes activos que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, inhibidores de ACE, citocinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueantes adrenérgicos, agonistas o bloqueantes colinérgicos, inhibidores de aldosa reductasa, agentes analgésicos, anestésicos, antiálgicos, antiinflamatorios, agentes antihipertensivos, vasopresores, antibacterianos, antivíricos, antifúngicos, antiprotozoarios, antiinfecciosos, antitumorales, antimetabolitos y agentes antiangiogénicos.

45 En una variación, el agente activo es metotrexato. En otra variación, el agente activo es ácido retinoico. En una variación preferida, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, aspirina, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketorolac, naproxeno y suprofen. En una variación más preferida, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio esteroideo.

Agentes antiinflamatorios esteroideos

55 Los agentes antiinflamatorios esteroideos que pueden utilizarse en los implantes oculares incluyen, pero sin limitación, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinónida, beclometasona, betametasona, budesónida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desónida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, fluclosonida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinónida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinónida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisolona, metilprednisolona, furoato de mometasolona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, prednisolona-fosfato de sodio, prednisolona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona y cualquiera de sus derivados.

65 En una variación, cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona y sus derivados son agentes antiinflamatorios esteroideos preferidos. En otra variación preferida, el agente antiinflamatorio esteroideo es dexametasona. En otra variación, el implante biodegradable incluye una combinación de dos o más agentes antiinflamatorios esteroideos.

El agente antiinflamatorio esteroideo puede constituir de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 90% en peso del implante. En una variación, el agente es de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 80% en peso del implante. En una variación preferida, el agente comprende aproximadamente un 60% en peso del implante.

5 *La matriz polimérica biodegradable*

En una variación, el agente activo puede estar dispersado homogéneamente en la matriz polimérica biodegradable de los implantes. La selección de la matriz polimérica biodegradable a emplear variará con la cinética de liberación deseada, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad a tratar y similares. Las características del polímero que se consideran incluyen, pero sin limitación, la biocompatibilidad y biodegradabilidad en el sitio de implantación, la compatibilidad con el agente activo de interés, y las temperaturas de procesamiento. La matriz polimérica biodegradable comprende habitualmente al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 70, al menos aproximadamente 80 o al menos aproximadamente 90% en peso del implante. En una variación, la matriz polimérica biodegradable comprende aproximadamente un 40% en peso del implante.

Las matrices poliméricas biodegradables que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, polímeros hechos de monómeros tales como ésteres o éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables. Pueden utilizarse también anhídridos, amidas, ortoésteres o similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros. Los polímeros son generalmente polímeros de condensación. Los polímeros pueden ser reticulados o no reticulados. Si son reticulados, habitualmente no están más que ligeramente reticulados, y están menos de un 5% reticulados, habitualmente menos de un 1% reticulados.

En su mayoría, aparte de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán oxígeno y nitrógeno, particularmente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxo, por ejemplo hidroxilo o éter; carbonilo, por ejemplo, carbonilo no oxo tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Se describe una lista ejemplar de polímeros biodegradables que pueden utilizarse en Heller, "Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery". En "CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", vol. 1, CRC Press, Boca Ratón, FL (1987).

Son de particular interés polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, homo- o copolímeros, y polisacáridos. Se incluyen entre los poliésteres de interés los homo- o copolímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, caprolactona y combinaciones de los mismos. Los copolímeros de ácido glicólico y láctico son de particular interés, en los que la velocidad de biodegradación está controlada por la relación de ácido glicólico a láctico. El porcentaje de cada monómero en el copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) puede ser de 0-100%, de aproximadamente 15-85%, de aproximadamente 25-75% o de aproximadamente 35-65%. En una variación preferida, se utiliza un copolímero de PLGA 50/50. Más preferiblemente, se utiliza un copolímero aleatorio de PLGA 50/50.

Pueden emplearse también matrices poliméricas biodegradables que incluyen mezclas de PLGA con extremo hidrófilo e hidrófobo, y son útiles en la modulación de las velocidades de degradación de la matriz polimérica. El PLGA con extremo hidrófobo (también designado como bloqueado o bloqueado terminalmente) tiene un enlace éster de naturaleza hidrófoba en la terminación polimérica. Los grupos terminales hidrófobos típicos incluyen, pero sin limitación, ésteres alquílicos y ésteres aromáticos. El PLGA con extremo hidrófilo (también designado como no bloqueado) tiene un grupo terminal de naturaleza hidrófila en la terminación polimérica. El PLGA con grupos terminales hidrófilos en la terminación polimérica se degrada más rápidamente que el PLGA con extremo hidrófobo porque capta agua y experimenta hidrólisis a una velocidad más rápida (Tracy y col., *Biomaterials* 20: 1057-1062 (1999)). Los ejemplos de grupos terminales hidrófilos adecuados que pueden incorporarse para potenciar la hidrólisis incluyen, pero sin limitación, carboxilo, hidroxilo y polietilenglicol. El grupo terminal específico será típicamente el resultado del iniciador empleado en el proceso de polimerización. Por ejemplo, si el iniciador es agua o ácido carboxílico, los grupos terminales resultantes serán carboxilo e hidroxilo. De forma similar, si el iniciador es un alcohol monofuncional, los grupos terminales resultantes serán éster o hidroxilo.

Los implantes pueden formarse a partir de todos los PLGA de extremo hidrófilo o todos los PLGA de extremo hidrófobo. Sin embargo, en general la relación de PLGA de extremo hidrófilo a extremo hidrófobo en las matrices poliméricas biodegradables de esta invención está en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10 en peso. Por ejemplo, la relación puede ser de 3:1, 2:1 ó 1:1 en peso. En una variación preferida, se utiliza un implante con una relación de PLGA de extremo hidrófilo a extremo hidrófobo de 3:1 p/p.

60 *Agentes adicionales*

Pueden emplearse otros agentes en la formulación para una variedad de propósitos. Por ejemplo, pueden emplearse tampones y conservantes. Los conservantes que pueden utilizarse incluyen, pero sin limitación, bisulfato de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, poli(alcohol vinílico) y alcohol feniletílico. Los ejemplos de tampones que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio y similares, aprobados por la FDA para la vía de administración deseada. Pueden incluirse también en la formulación electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio.

Los implantes oculares biodegradables pueden incluir también compuestos hidrófilos o hidrófobos adicionales que aceleran o retardan la liberación del agente activo. Además, los inventores creen que debido a que el PLGA de extremo hidrófilo tiene una velocidad de degradación mayor que el PLGA de extremo hidrófobo debido a su capacidad de captar agua más fácilmente, aumentar la cantidad de PLGA de extremo hidrófilo en la matriz polimérica del implante dará como resultado velocidades de disolución más rápidas. La Figura 9 muestra que el tiempo desde la implantación hasta la liberación significativa de agente activo (tiempo de reposo) aumenta al reducir las cantidades de PLGA de extremo hidrófilo en el implante ocular. En la Figura 9, se mostró que el tiempo de reposo para implantes que tienen un 0% de PLGA de extremo hidrófilo (40% p/p de extremo hidrófobo) era de aproximadamente 21 días. En comparación, se observó una reducción significativa del tiempo de reposo con implantes que tienen 10% p/p y 20% p/p de PLGA de extremo hidrófilo.

Cinética de liberación

Los inventores creen que los implantes de la invención se formulan con partículas de un agente activo dispersadas en una matriz polimérica biodegradable. Sin limitarse a teoría alguna, los inventores creen que la liberación del agente activo se consigue mediante la erosión de la matriz polimérica biodegradable y mediante la difusión del agente particulado en un fluido ocular, por ejemplo, el humor vítreo, con la posterior disolución de la matriz polimérica y la liberación del agente activo. Los inventores creen que los factores que influyen en la cinética de liberación incluyen características tales como el tamaño de las partículas de agente activo, la solubilidad del agente activo, la relación de agente activo a polímero(s), el procedimiento de fabricación, el área superficial expuesta y la velocidad de erosión del(de los) polímero(s). Las cinéticas de liberación conseguidas mediante esta forma de liberación de agente activo son diferentes que las conseguidas mediante formulaciones que liberan agentes activos mediante hinchamiento de polímero, tal como con hidrogeles reticulados. En ese caso, el agente activo no se libera mediante erosión polimérica, sino mediante hinchamiento polimérico, que libera agente a medida que el líquido se difunde a través de las rutas expuestas.

Los inventores creen que la velocidad de liberación del agente activo depende al menos en parte de la velocidad de degradación del componente o componentes de la cadena principal polimérica que constituyen la matriz polimérica biodegradable. Por ejemplo, los polímeros de condensación pueden degradarse mediante hidrólisis (entre otros mecanismos) y, por lo tanto, cualquier cambio en la composición del implante que potencie la captación de agua por el implante aumentará probablemente la velocidad de hidrólisis, aumentando así la velocidad de degradación y erosión polimérica, y aumentando así la velocidad de liberación del agente activo.

Las cinéticas de liberación de los implantes de la invención dependen en parte del área superficial de los implantes. Una superficie mayor expone más polímero y agente activo al fluido ocular, causando una erosión más rápida de la matriz polimérica y la disolución de las partículas de agente activo en el fluido. El tamaño y forma del implante pueden utilizarse también para controlar la velocidad de liberación, el periodo de tratamiento y la concentración de agente activo en el sitio de implantación. A cargas de agente activo iguales, los implantes más grandes suministrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la relación de superficie a masa, pueden poseer una velocidad de liberación más lenta. Para implantación en una región ocular, el peso total del implante está preferiblemente en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 100-5.000 μg , habitualmente de aproximadamente 500-1.500 μg . En una variación, el peso total del implante es de aproximadamente 600 μg . En otra variación, el peso total del implante es de aproximadamente 1.200 μg .

Los implantes bioerosionables son típicamente sólidos, y pueden formarse en forma de partículas, láminas, parches, placas, películas, discos, fibras, barras y similares, o pueden ser de cualquier tamaño o forma compatible con el sitio de implantación seleccionado, a condición de que los implantes tengan la cinética de liberación deseada y suministren una cantidad de agente activo que sea terapéutica para la afección médica del ojo pretendida. El límite superior para el tamaño de implante estará determinado por factores tales como la cinética de liberación deseada, la tolerancia al implante en el sitio de implantación, las limitaciones de tamaño en la inserción y la facilidad de manejo. Por ejemplo, la cámara vítrea es capaz de acomodar implantes en forma de barra relativamente grandes, que tienen generalmente diámetros de aproximadamente 0,05 mm a 3 mm y una longitud de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mm. En una variación, las barras tienen diámetros de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1 mm. En otra variación, las barras tienen diámetros de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,75 mm. En aún otra variación, pueden utilizarse también otros implantes que tengan geometrías variables pero volúmenes aproximadamente similares.

Como se trató anteriormente, la liberación de un agente activo a partir de una matriz polimérica biodegradable puede modularse también variando la relación de PLGA de extremo hidrófilo a PLGA de extremo hidrófobo en la matriz. Las velocidades de liberación pueden manipularse adicionalmente mediante el procedimiento utilizado para fabricar el implante. Por ejemplo, como se ilustra en los ejemplos 4-7, los implantes de dexametasona/PLGA 60/40 p/p extrusionados que tienen una relación de PLGA de extremo hidrófilo y extremo hidrófobo de 3:1, comparados con los implantes de comprimido por compresión, demuestran un perfil de liberación de medicamento y concentración de agente diferentes en el humor vítreo durante un periodo de aproximadamente un mes. En general, se demuestra una liberación rápida menor en la liberación de agente y un nivel más consistente de agente en el humor vítreo con los implantes extrusionados.

Como se muestra en la Figura 2 y los ejemplos 4 y 5, aparece una liberación rápida inicial mayor en la liberación de agente activo el día 1 después de la implantación con el implante de comprimido por compresión con 350 μg de

ES 2 297 766 T3

dexametasona (350T) en comparación con el implante extrusionado con 350 μg de dexametasona (350E). Aparece también una liberación rápida inicial mayor en la liberación de agente activo con el implante comprimido con 700 μg de dexametasona (700T) en comparación con el implante extrusionado con 700 μg de dexametasona (700E) el día 1, como se muestra en la Figura 2 y los ejemplos 6 y 7.

5

Las proporciones de agente activo, matriz polimérica biodegradable y cualquier otro aditivo pueden determinarse empíricamente formulando varios implantes con proporciones variables, y determinando el perfil de liberación *in vitro* o *in vivo*. Puede utilizarse un procedimiento aprobado por la USP para ensayo de disolución o liberación para medir la velocidad de liberación *in vitro* (USP 24; NF 19 (2000), pág. 1941-1951). Por ejemplo, se añade una muestra pesada del implante a un volumen medido de una disolución que contiene NaCl al 0,9% en agua, en la que el volumen de disolución será tal que la concentración de agente activo después de la liberación sea menor de un 20% de la saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se remueve o agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. La liberación del agente activo disuelto en función del tiempo puede seguirse entonces mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como por espectrofotometría, HPLC, espectrometría de masas y similares, hasta que la concentración de la disolución se vuelva constante o hasta que se haya liberado más de un 90% del agente activo.

15

En una variación, los implantes extrusionados descritos en la presente memoria (relación de PLGA de extremo hidrófilo a PLGA de extremo hidrófobo de 3:1) pueden tener perfiles de liberación porcentual acumulada *in vivo* con las siguientes características descritas, como se muestran en la Figura 2, en la que los perfiles de liberación son para la liberación del agente activo *in vivo* después de la implantación de los implantes en el humor vítreo de ojos de conejo. El volumen de los ojos de conejo es de aproximadamente un 60-70% de los ojos humanos.

20

Un día después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0% y aproximadamente 15% y más habitualmente entre aproximadamente 0% y aproximadamente 10%. El día 1 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede ser menor de aproximadamente un 15% y más habitualmente menor de aproximadamente un 10%.

25

El día 3 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0% y aproximadamente 20% y más habitualmente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15%. El día 3 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede ser menor de aproximadamente un 20% y más habitualmente menor de aproximadamente un 15%.

30

El día 7 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0% y aproximadamente 35%, más habitualmente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 30% y más habitualmente aún entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25%. El día 7 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede ser mayor de aproximadamente un 2%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 5% y más habitualmente aún mayor de aproximadamente un 10%.

35

El día 14 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede estar entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60%, más habitualmente entre aproximadamente 25% y aproximadamente 55% y más habitualmente aún entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50%. El día 14 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede ser mayor de aproximadamente un 20%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 25% y más habitualmente aún mayor de aproximadamente un 30%.

40

El día 21 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede estar entre aproximadamente 55% y aproximadamente 95%, más habitualmente entre aproximadamente 60% y aproximadamente 90% y más habitualmente aún entre aproximadamente 65% y aproximadamente 85%. El día 21 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede ser mayor de aproximadamente un 55%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 60% y más habitualmente aún mayor de aproximadamente un 65%.

45

El día 28 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede estar entre aproximadamente 80% y aproximadamente 100%, más habitualmente entre aproximadamente 85% y aproximadamente 100% y más habitualmente aún entre aproximadamente 90% y aproximadamente 100%. El día 21 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede ser mayor de aproximadamente un 80%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 85% y más habitualmente aún mayor de aproximadamente un 90%.

50

El día 35 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede estar entre aproximadamente 95% y aproximadamente 100%, y más habitualmente entre aproximadamente 97% y 100%. El día 35 después de la implantación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* puede ser mayor de aproximadamente un 95%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 97%.

55

En una variación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* tiene las siguientes características: 1 día después de la implantación es menor de aproximadamente un 15%; 3 días después de la implantación es menor de aproximadamente un 20%; 7 días después de la implantación es mayor de aproximadamente un 5%; 14 días después de la implantación es mayor de aproximadamente un 25%; 21 días después de la implantación, es mayor de aproximadamente un 60% y 28 días después de la implantación es mayor de aproximadamente un 80%. En otra variación, el porcentaje de liberación acumulada *in vivo* tiene las siguientes características: 1 día después de la implantación es menor de aproximadamente un 10%; 3 días después de la implantación es menor de aproximadamente un 15%; 7

60

65

ES 2 297 766 T3

días después de la implantación es mayor de aproximadamente un 10%; 14 días después de la implantación es mayor de aproximadamente un 30%; 21 días después de la implantación es mayor de aproximadamente un 65% y 28 días después de la implantación es mayor de aproximadamente un 85%.

5 En aún otra variación, los implantes extrusionados descritos en esta patente pueden tener perfiles de liberación porcentuales acumulados *in vitro* en disolución salina a 37°C con las siguientes características, como se describen a continuación, y como se muestran en la Figura 10.

10 El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 1 puede estar entre aproximadamente 0% y aproximadamente 5%, y más habitualmente entre aproximadamente 0% y aproximadamente 3%. El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 1 puede ser menor de aproximadamente un 5%, y más habitualmente menor de aproximadamente un 3%.

15 El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 4 puede estar entre aproximadamente 0% y aproximadamente 7%, y más habitualmente entre aproximadamente 0% y aproximadamente 5%. El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 4 puede ser menor de aproximadamente un 7%, y más habitualmente menor de aproximadamente un 5%.

20 El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 7 puede estar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10%, y más habitualmente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8%. El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 7 puede ser mayor de aproximadamente un 1%, y más habitualmente mayor de aproximadamente un 2%.

25 El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 14 puede estar entre aproximadamente 25% y aproximadamente 65%, más habitualmente entre aproximadamente 30% y aproximadamente 60% y más habitualmente aún entre aproximadamente 35% y aproximadamente 55%. El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 14 puede ser mayor de aproximadamente un 25%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 30% y más habitualmente aún mayor de aproximadamente un 35%.

30 El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 21 puede estar entre aproximadamente 60% y aproximadamente 100%, más habitualmente entre aproximadamente 65% y aproximadamente 95% y más habitualmente aún entre aproximadamente 70% y aproximadamente 90%. El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 21 puede ser mayor de aproximadamente un 60%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 65% y más habitualmente aún mayor de aproximadamente un 70%.

35 El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 28 puede estar entre aproximadamente 75% y aproximadamente 100%, más habitualmente entre aproximadamente 80% y aproximadamente 100% y más habitualmente aún entre aproximadamente 85% y aproximadamente 95%. El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 28 puede ser mayor de aproximadamente un 75%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 80% y más habitualmente aún mayor de aproximadamente un 85%.

40 El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 35 puede estar entre aproximadamente 85% y aproximadamente 100%, más habitualmente entre aproximadamente 90% y aproximadamente 100% y más habitualmente aún entre aproximadamente 95% y aproximadamente 100%. El porcentaje de liberación acumulada *in vitro* el día 35 puede ser mayor de aproximadamente un 85%, más habitualmente mayor de aproximadamente un 90% y más habitualmente aún mayor de aproximadamente un 95%.

45 En una variación, el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* tiene las siguientes características: después de 1 día es menor de aproximadamente un 1%; después de 4 días es menor de aproximadamente un 7%; después de 7 días es mayor de aproximadamente un 2%; después de 14 días es mayor de aproximadamente un 30%; después de 21 días es mayor de aproximadamente un 65%; después de 28 días es mayor de aproximadamente un 80%; y después de 35 días es mayor de aproximadamente un 90%. En otra variación, el porcentaje de liberación acumulada *in vitro* tiene las siguientes características: después de 1 día es menor de aproximadamente un 3%; después de 4 días es menor de aproximadamente un 5%; después de 7 días es mayor de aproximadamente un 2%; después de 14 días es mayor de aproximadamente un 35%; después de 21 días es mayor de aproximadamente un 70%; después de 28 días es mayor de aproximadamente un 85%; y después de 35 días es mayor de aproximadamente un 90%.

50 Además de mostrar un menor efecto de liberación rápida para los implantes extrusionados, las Figuras 2 y 10 demuestran también que, después de 28 días *in vivo* en ojos de conejo, o *in vitro* en una disolución salina a 37°C, respectivamente, se ha liberado casi todo el agente activo a partir de los implantes. Además, las Figuras 2 y 10 muestran que los perfiles de liberación de agente activo para los implantes extrusionados *in vivo* (desde el momento de la implantación) e *in vitro* (desde el momento de disposición en una disolución salina a 37°C) son sustancialmente similares y siguen aproximadamente una curva sigmoidea, liberando sustancialmente todo el agente activo durante 28 días. Desde el día 1 a aproximadamente el día 17, las curvas muestran aproximadamente una curvatura hacia arriba (concretamente, la derivada de la curva aumenta a medida que aumenta el tiempo), y desde aproximadamente el día 17 en adelante, las curvas muestran aproximadamente una curvatura hacia abajo (concretamente, la derivada de la curva se reduce a medida que aumenta el tiempo).

En contraposición, las gráficas mostradas en la Figura 2 para los implantes de comprimido por compresión con 350 μg y 700 μg de dexametasona exhiben una liberación rápida inicial mayor en la liberación de agente, seguida generalmente por un aumento gradual de la liberación. Además, como se muestra en las Figuras 1 y 5, la implantación de un implante comprimido da como resultado diferentes concentraciones de agente activo en el humor vítreo a diversos puntos temporales que los implantes que se han extrusionado. Por ejemplo, como se muestra en las Figuras 1 y 5, con implantes extrusionados hay un aumento gradual, meseta y reducción gradual en las concentraciones intravítreas de agente. En contraposición, para implantes de comprimido por compresión, hay una liberación de agente activo inicial mayor seguida de una reducción aproximadamente constante con el tiempo. En consecuencia, la curva de concentración intravítrea para implantes extrusionados da como resultado niveles más sostenidos de agente activo en la región ocular.

Además de los implantes anteriormente descritos que liberan sustancialmente todo el agente terapéutico al cabo de 35 días, al variar los componentes de implante incluyendo, pero sin limitación, la composición de la matriz polimérica biodegradable, los implantes pueden formularse también para liberar un agente terapéutico durante cualquier duración deseable de tiempo, por ejemplo, durante aproximadamente una semana, durante aproximadamente dos semanas, durante aproximadamente tres semanas, durante aproximadamente cuatro semanas, durante aproximadamente cinco semanas, durante aproximadamente seis semanas, durante aproximadamente siete semanas, durante aproximadamente ocho semanas, durante aproximadamente nueve semanas, durante aproximadamente diez semanas, durante aproximadamente once semanas, durante aproximadamente doce semanas o durante más de doce semanas.

Otro rasgo importante de los implantes extrusionados es que pueden establecerse diferentes niveles de concentración de agente activo en el humor vítreo utilizando diferentes dosis de agente activo. Como se ilustra en la Figura 8, la concentración de agente en el humor vítreo es significativamente mayor con el implante extrusionado con 700 μg de dexametasona que con el implante extrusionado de 350 μg de dexametasona. No se demuestran diferentes concentraciones de agente activo con el implante comprimido por compresión. Por tanto, utilizando un implante extrusionado, es posible controlar más fácilmente la concentración de agente activo en el humor vítreo. En particular, pueden establecerse relaciones de dosis-respuesta específicas, puesto que los implantes pueden dimensionarse para suministrar una cantidad predeterminada de agente activo.

Aplicaciones

Los ejemplos de afecciones médicas del ojo que pueden tratarse con los implantes y procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación, uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (VRP), oftalmia simpática, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal y oclusión vascular. En una variación, los implantes son particularmente útiles para tratar afecciones médicas tales como uveítis, edema macular, afecciones oclusivas vasculares, vitreorretinopatía proliferativa (VRP) y diversas otras retinopatías.

Procedimiento de implantación

Los implantes biodegradables pueden insertarse en el ojo mediante una variedad de procedimientos, incluyendo disposición con fórceps, con trócar o con otros tipos de aplicadores, después de realizar una incisión en la esclerótica. En algunos casos, puede utilizarse un trócar o aplicador sin crear una incisión. En una variación preferida, se utiliza un aplicador manual para insertar uno o más implantes biodegradables en el ojo. El aplicador manual comprende típicamente una aguja de acero inoxidable de 18-30 GA, una palanca, un accionador y un émbolo.

El procedimiento de implantación implica generalmente en primer lugar acceder al área diana dentro de la región ocular con la aguja. Una vez dentro del área diana, por ejemplo la cavidad vítrea, se oprime la palanca en el dispositivo manual para hacer que el accionador impulse el émbolo hacia delante. A medida que el émbolo se desplaza hacia delante, empuja el implante al área diana.

Procedimientos de extrusión

El uso de procedimientos de extrusión permite la fabricación a gran escala de implantes y da como resultado implantes con una dispersión homogénea del medicamento dentro de la matriz polimérica. Cuando se utilizan procedimientos de extrusión, los polímeros y los agentes activos que se eligen son estables a las temperaturas necesarias para la fabricación, habitualmente al menos aproximadamente a 50°C. Los procedimientos de extrusión utilizan temperaturas de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente de aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C.

Diferentes procedimientos de extrusión pueden proporcionar implantes con características diferentes incluyendo, pero sin limitación, la homogeneidad de la dispersión del agente activo en la matriz polimérica. Por ejemplo, utilizando una extrusora de pistón, un extrusora de un solo husillo y una extrusora de doble husillo, se producirán generalmente implantes con una dispersión progresivamente más homogénea del agente activo. Cuando se utiliza un

ES 2 297 766 T3

procedimiento de extrusión, los parámetros de extrusión tales como temperatura, velocidad de extrusión, geometría del troquel y acabado de la superficie del troquel tendrán un efecto sobre el perfil de liberación de los implantes producidos.

5 En una variación de la producción de implantes mediante procedimientos de extrusión, se mezclan en primer lugar el medicamento y el polímero a temperatura ambiente y después se calientan a un intervalo de temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C, más habitualmente a aproximadamente 130°C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 hora, más habitualmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 30 minutos, más habitualmente aún de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, y lo más habitualmente durante aproximadamente 10 minutos. Se extrusionan después los implantes a una temperatura de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 130°C, preferiblemente a una temperatura de entre aproximadamente 75°C y 110°C, y más preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 90°C.

15 En un procedimiento de extrusión preferido, se añade la combinación en polvo de agente activo y PLGA a una extrusionadora de un solo husillo o de doble husillo prefijada a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 130°C, y se extrusiona directamente en forma de un filamento o barra con un tiempo de residencia mínimo en la extrusionadora. Se corta después el filamento o barra extrusionado en pequeños implantes que tienen la dosis de carga del agente activo apropiada para tratar la afección médica de su uso pretendido.

20 *DEX PS DDS*

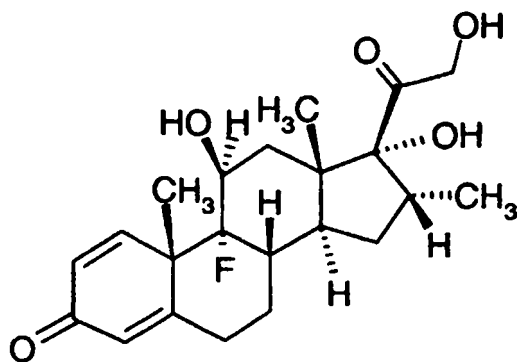
La presente invención está basada en el descubrimiento de un sistema de suministro de medicamento intraocular que puede enfrentarse a muchos de los problemas asociados a las terapias convencionales para el tratamiento de afecciones oculares, tales como inflamación del segmento posterior, incluyendo niveles fluctuantes de medicamento, semivida intraocular corta y exposición sistémica prolongada a altos niveles de corticosteroides. El sistema de suministro de medicamento intraocular de la presente invención comprende el uso de dexametasona como agente farmacéutico activo, en cuyo caso el sistema de suministro de medicamento intraocular de la presente invención puede designarse como un sistema de suministro del medicamento dexametasona en el segmento posterior (DEX PS DDS). Se destina el DEX PS DDS para disposición en el segmento posterior mediante una inyección en la pars plana, un procedimiento de administración familiar para oftalmólogos. El DEX PS DDS puede comprender un copolímero biodegradable, ácido poli(láctico-glicólico) (PLGA), que contiene dexametasona micronizada. El DEX PS DDS libera dexametasona, proporcionando una dosis total de aproximadamente 350 ó 700 μg durante aproximadamente 35 días. En comparación, otras vías de administración (tópica, periocular, sistémica e inyecciones intravítreas estándar) requieren dosis diarias mucho mayores para suministrar niveles equivalentes de dexametasona al segmento posterior, exponiendo también órganos no diana a corticosteroides. La administración tópica de dos gotas de suspensión oftálmica de dexametasona al 0,1% 4 veces al día a ambos ojos es equivalente a aproximadamente 500 μg al día. Las dosis sistémicas pueden ser del orden de 1.000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (Pinar V, "Intermediate uveitis", Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service, <http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm>, 1998; Weisbecker C.A., Fraunfelder F.T., Naidoff M., Tipperman R., ed., 1999, "Physician's Desk Reference for Ophthalmology", 27ª ed. Montvale, N.J., Medical Economics Company, 1998; 7-8, 278-279). Con el DEX PS DDS, pueden administrarse directamente dosis sustancialmente menores de dexametasona al segmento posterior, comparado con las dosis necesarias con terapias tópicas, sistémicas o intravítreas convencionales, minimizando así los efectos secundarios potenciales. Mientras libera dexametasona, el polímero puede degradarse gradualmente completamente con el tiempo, de modo que no hay necesidad de eliminar el DEX PS DDS después de su disposición en el segmento posterior del ojo de un paciente.

Para facilitar el suministro de DEX PS DDS al segmento posterior del ojo, se ha diseñado un aplicador para suministrar el DEX PS DDS directamente al humor vítreo. El aplicador de DDS permite la disposición del DEX PS DDS en el segmento posterior mediante una aguja hueca de calibre pequeño, reduciendo así la morbilidad asociada a la cirugía y la inyección en pars plana en la vitrectomía. Se dispone el DEX PS DDS extrusionado en el aplicador durante la fabricación del producto farmacéutico acabado estéril. El sistema aplicador de DEX PS DDS puede ser un dispositivo de un solo uso.

55 Puede utilizarse el sistema de suministro de medicamento al segmento posterior con 700 μg y 350 μg de dexametasona (sistema aplicador de DEX PS DDS) en el tratamiento, por ejemplo, de pacientes con edema macular después de oclusión de la vena central de la retina u oclusión de la rama venosa retiniana.

La dexametasona puede obtenerse de Aventis Pharma, Montvale, Nueva Jersey, EE.UU. El nombre químico de la dexametasona es 9-fluoro-11,17,21-trihidroxil-16-metil-(11 β ,16 α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, y su estructura química puede representarse esquemáticamente a continuación:

65



Son otras características de la dexametasona:

Fórmula molecular: $C_{22}H_{29}FO_5$

Peso molecular: 392,47

Quiralidad/estereoquímica: la dexametasona tiene 8 centros quirales y es ópticamente activa

Descripción: polvo cristalino blanco o casi blanco

pH y pKa: la dexametasona no tiene grupos ionizables

Punto de fusión: 253°C a 255°C

Solubilidad: agua: prácticamente insoluble, etanol: escasamente soluble, cloruro de metileno: ligeramente soluble.

Se resume información adicional sobre las propiedades físicas y químicas de la dexametasona en la Farmacopea Europea actual (Ph. Eur.).

Una realización de esta invención puede designarse como un DEX PS DDS. El DEX PS DDS es un implante (un sistema de suministro de medicamento o DDS) para uso intravítreo (concretamente, al segmento posterior o SP) que comprende dexametasona (concretamente DEX) (sustancia farmacéutica) y una matriz polimérica de PLGA poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50, constituida por dos calidades de PLGA (éster de PLGA 50:50 y ácido PLGA 50:50). Véase la Tabla 1 para detalles. Se diseña el sistema de suministro de medicamento biodegradable para liberar la sustancia farmacéutica en el segmento posterior del ojo durante un periodo de 35 días. El DEX PS DDS puede implantarse en el humor vítreo del ojo utilizando un sistema aplicador.

Se han evaluado en un ensayo clínico dos niveles de dosis, uno que contiene 350 μg y otro que contiene 700 μg de dexametasona. Ambos niveles de dosis tienen la misma formulación que se detalla en la Tabla 2. Se preparan utilizando el mismo proceso de relleno y extrusión doble, pero cortado a longitudes diferentes para obtener la presentación apropiada.

TABLA 1

Composición cualitativa de una muestra de DEX PS DDS

Componente	Patrón de calidad	Función
Dexametasona	Ph. Eur.	Ingrediente activo
Éster de PLGA 50:50	Allergan Inc.	Matriz polimérica de liberación prolongada biodegradable
Ácido PLGA 50:50	Allergan Inc.	Matriz polimérica de liberación prolongada biodegradable

ES 2 297 766 T3

TABLA 2

*Composición cuantitativa de una muestra de DEX PS DDS
(formulación de lote de fabricación)*

Compo- nente		350 µg	700 µg	Cantidad representativa del lote de 80 g
	Número de formulación	9635X	9632X	
Dexametasona		350 µg (60%)	700 µg (60%)	48 g
Éster de PLGA 50:50 (hidrófobo)		58 µg (10%)	116 µg (10%)	8 g
Ácido PLGA 50:50 (hidrófilo)		175 µg (30%)	350 µg (30%)	24 g

La sustancia farmacéutica utilizada en el DEX PS DDS es dexametasona micronizada.

El DEX PS DDS puede contener dos excipientes (concretamente, ingredientes no activos) que pueden estar presentes en forma de dos calidades diferentes del mismo polímero biodegradable poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50 (PLGA), que puede suministrarse por Boehringer Ingelheim: éster de PLGA 50:50 y ácido PLGA 50:50.

La poli-D,L-lactida-co-glicolida se ha utilizado durante más de 15 años en productos parenterales y es un componente principal de suturas absorbibles. Se suministra en la Tabla 3 una lista de los productos médicos comercialmente disponibles.

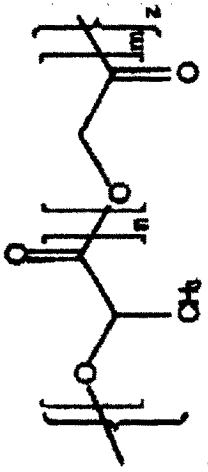
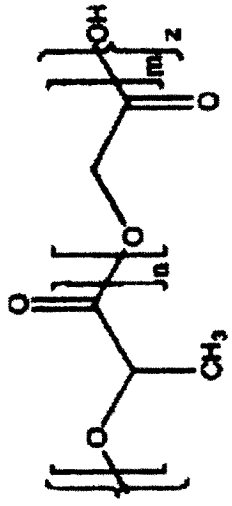
TABLA 3

Lista de productos médicos comerciales que contienen PLGA

Nombre	Fabricante	Sustancia farmacéutica	Forma de dosificación	Modo de administración
Vicryl®	Ethicon	Sutura utilizada en cirugía ocular		
Enantone®	Tadeca	Leuprorelina	Inyección de suspensión de microesferas (SC o IM)	
Prostap®	Wyeth	Acetato de leuprorelina	Inyección de suspensión de microesferas (SC o IM)	
Bigonist®	Aventis	Buserelina	Inyección de implante (SC)	
Somatuline®	Beaufour Ipsen Pharma	Acetato de lanreotida	Inyección de suspensión de micropartículas (IM)	
Sandostatin®	Novartis	Acetato de octreotida	Inyección de suspensión de microesferas (IM)	
Zoladex®	Astra Zeneca	Acetato de goserilina	Inyección de implante (SC)	
Risperdal consta®	Janssen-Cilag	Risperidona	Inyección de suspensión de micropartículas (IM)	
Decapeptyl®	Ipsen	Triptorelina	Inyección (IM)	
Gonapeptyl Depot®	Ferring Pharmaceutical	Acetato de triptorelina	Inyección de suspensión de micropartículas (SC o IM)	

El PLGA existe con diferentes calidades dependiendo de la relación de lactida a glicolida y de la terminación de la cadena polimérica. Todos los PLGA se degradan mediante hidrólisis de la cadena principal (erosión del relleno) y los productos de degradación, ácido láctico y ácido glicólico, se metabolizan en última instancia por el cuerpo a CO₂ y H₂O. La combinación de dos PLGA como se presenta en la Tabla 2 se eligió para obtener una liberación de sustancia farmacéutica durante un periodo de 35 días. Las propiedades generales de los PLGA elegidos se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Propiedades generales de los PLGA

Ester de PLGA 50:50		Acido PLGA 50:50	
Nombres comunes	Resomer RG 502, PLG, PLGA, ácido poli(láctico-glicólico), poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50, ácido poliláctico/poliglicólico, poliglactina 910	Resomer RG 502H, PLG de extremo ácido, poli-(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50 de extremo ácido	
Estructura	 <p>en la que: $n = m$ $n =$ número de unidades repetidas de lactida $m =$ número de unidades repetidas de glicolida $z =$ número total de unidades repetidas de lactida-co-glicolida</p>	 <p>en la que: $n = m$ $n =$ número de unidades repetidas de lactida $m =$ número de unidades repetidas de glicolida $z =$ número total de unidades repetidas de lactida-co-glicolida</p>	
Número CAS	34346-01-5	2678-50-7	
Fórmula empírica	$[(C_3H_4O_2)_x(C_2H_2O_2)_y]CH_3$, $x:y = 50:50$	$[(C_3H_4O_2)_x(C_2H_2O_2)_y]OH$, $x:y = 50:50$	
Descripción	Polvo blanco a blanquecino	Polvo blanco a casi blanco	

ES 2 297 766 T3

Se diseñó el DEX PS DDS para liberar dexametasona en el segmento posterior del ojo durante un periodo prolongado de 35 días. Esta liberación prolongada se consigue incluyendo dexametasona en una matriz polimérica biodegradable. El polímero utilizado es PLGA 50:50. La velocidad de liberación está ligada principalmente a la velocidad de degradación del PLGA, dependiendo de varios factores tales como el peso molecular y la distribución de peso, la relación de lactida a glicolida, las terminaciones de la cadena polimérica, etc. El mecanismo para la degradación del PLGA es una hidrólisis desencadenada por la presencia de fluidos corporales, concretamente humor vítreo en el caso de DEX PS DDS.

Las formulaciones anteriores contenían sólo una calidad de PLGA (relación 50/50 con extremo éster) sintetizado convencionalmente. Posteriormente, se descubrió que la forma de "extremo ácido" del PLGA designada ácido PLGA 50:50, combinada con la forma éster de PLGA (equivalente al PLGA inicial), producía el perfil de liberación de medicamento deseado. El PLGA de "extremo ácido" es ligeramente más hidrófilo, y por lo tanto se degrada más fácilmente en agua. Ambas cadenas principales poliméricas son idénticas, pero el proceso de polimerización utilizado para producir PLGA de extremo ácido implica un agente de terminación de cadena diferente que conduce a restos carboxílicos en el extremo de las cadenas poliméricas. Durante la biodegradación del implante, los productos de degradación son los mismos para ambos polímeros, concretamente ácido láctico y ácido glicólico. Pueden encontrarse anteriormente los detalles de la formulación propuesta. Se evaluó además la estabilidad del DEX PS DDS.

20 Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de utilizar la invención anteriormente descrita. Se entiende que estos ejemplos no sirven en modo alguno para limitar el alcance de esta invención, sino que en lugar de ello se presentan con fines ilustrativos.

25

Ejemplo 1

Fabricación de implantes de comprimidos por compresión

30

Se pesaron exactamente dexametasona micronizada (Pharmacia, Peapack, NJ) y PLGA 50/50 de extremo hidrófobo micronizado (Birmingham Polymers Inc., Birmingham, AL) y se dispusieron en un recipiente de mezclado de acero inoxidable. Se selló el recipiente, se dispuso en un mezclador Turbula y se mezcló a la intensidad, por ejemplo 96 rpm, y tiempo, por ejemplo 15 minutos, prescritos. Se cargó la combinación en polvo resultante a una dosis unitaria cada vez en una prensa de comprimidos de una cavidad. Se accionó la prensa a una presión, por ejemplo 25 psi, y duración, por ejemplo 6 segundos, prefijados, se formó el comprimido y se expulsó de la prensa a temperatura ambiente. La relación de dexametasona a PLGA era de 70/30 p/p para todos los implantes de comprimido por compresión.

40

Ejemplo 2

Fabricación de implantes extrusionados

Se pesaron exactamente dexametasona micronizada (Pharmacia, Peapack, NJ) y PLGA no micronizada y se dispusieron en un recipiente de mezclado de acero inoxidable. Se selló el recipiente, se dispuso en un mezclador Turbula y se mezcló a la intensidad, por ejemplo 96 rpm, y tiempo, por ejemplo 10-15 minutos, prescritos. La composición de PLGA no micronizada comprendía una mezcla 30/10 p/p de PLGA de extremo hidrófilo (Boehringer Ingelheim, Wallingford, CT) y PLGA de extremo hidrófobo (Boehringer Ingelheim, Wallingford, CT). Se alimentó la combinación en polvo resultante a un Microcompounder-Extruder DACA (DACA, Goleta, CA) y se sometió a una temperatura, 115°C, y velocidad de husillo, por ejemplo 12 rpm, prefijadas. Se extrusionó el filamento en un mecanismo de guía y se cortó en longitudes exactas que correspondían al peso de implante designado. La relación de dexametasona a PLGA total (extremo hidrófilo e hidrófobo) era de 60/40 p/p para todos los implantes extrusionados.

55

Ejemplo 3

Procedimiento para disponer implantes en el humor vítreo

Se dispusieron los implantes en el segmento posterior del ojo derecho de conejos blancos de Nueva Zelanda mediante incisión de la conjuntiva y esclerótica entre las posiciones horarias 10 y 12 con una cuchilla microvitroretiniana (MVR) de calibre 20. Se extrajeron 50 a 100 μ l de humor vítreo con una jeringuilla de 1 cm³ equipada con una aguja de calibre 27. Se insertó 5 mm un trócar estéril, precargado con el implante adecuado (sistema de suministro de medicamento DDS) a través de la esclerotomía, y después se retrajo con el hilo de introducción en el sitio, dejando el implante en el segmento posterior. Se cerraron después esclerótica y conjuntiva utilizando sutura Vicryl 7-0.

65

ES 2 297 766 T3

Ejemplo 4

Liberación in vivo de dexametasona a partir de implantes de comprimido de compresión de dexametasona de 350 µg

5 El ejemplo 4 demuestra la alta liberación inicial pero generalmente menor concentración intravítrea de dexametasona a partir de implantes de comprimido de compresión comparados con implantes extrusionados. Se dispuso el implante de comprimido por compresión de 350 µg (350T) en el ojo derecho de conejos blancos de Nueva Zelanda como se describe en el ejemplo 3. Se tomaron muestras de humor vítreo periódicamente y se ensayaron mediante CL/EM/EM para determinar el rendimiento de suministro de dexametasona *in vivo*. Como se observa en la Figura 1, la dexametasona alcanzó concentraciones intravítreas medias detectables del día 1 (142,20 ng/ml) al día 35 (2,72 ng/ml), y la concentración intravítrea de dexametasona se redujo gradualmente con el tiempo.

Además de las muestras de humor vítreo, se tomaron también muestras de humor acuoso y plasma. El 350T mostró una reducción gradual de las concentraciones de dexametasona en humor acuoso con el tiempo, exhibiendo una concentración media detectable de dexametasona en el humor acuoso del día 1 (14,88 ng/ml) al día 21 (3,07 ng/ml), como se demuestra en la Figura 3. Los niveles de dexametasona en el humor acuoso se correlacionaban fuertemente con los niveles de dexametasona en el humor vítreo, pero a un nivel mucho menor (aproximadamente 10 veces menor). La Figura 4 muestra que sólo se encontraron cantidades traza de dexametasona en el plasma.

20 Ejemplo 5

Liberación in vivo de dexametasona a partir de implantes extrusionados de dexametasona de 350 µg

25 El ejemplo 5 demuestra la menor liberación inicial y generalmente una concentración intravítrea más sostenida de dexametasona a partir de implantes extrusionados. Se dispuso el implante extrusionado de 350 µg (350E) en el ojo derecho de conejos blancos de Nueva Zelanda como se describe en el ejemplo 3. Se tomaron muestras de humor vítreo periódicamente y se ensayaron mediante CL/EM/EM para determinar el rendimiento de suministro de dexametasona *in vivo*. Con respecto a la Figura 1, 350E mostró concentraciones medias detectables en humor vítreo del día 1 (10,66 ng/ml) al día 28 (6,99 ng/ml). El implante 350T tenía concentraciones mayores de dexametasona estadísticamente significativas el día 1 ($p=0,037$), mientras que el 350E tenía un nivel mayor estadísticamente significativo el día 21 ($p=0,041$).

Además de las muestras vítreas, se tomaron también muestras de humor acuoso y plasma. En la Figura 3, el 350E mostró concentraciones medias detectables de dexametasona en humor acuoso del día 1 (6,67 ng/ml) al día 42 (2,58 ng/ml), con la excepción del día 35, en que los valores estuvieron por debajo del límite de cuantificación. En conjunto, los niveles de dexametasona en el humor acuoso se correlacionaban fuertemente con los niveles de dexametasona en el humor vítreo, pero a un nivel mucho menor (aproximadamente 10 veces menor). La Figura 4 demuestra que sólo se encontró una cantidad traza de dexametasona en el plasma.

40 Ejemplo 6

Liberación in vivo de dexametasona a partir de implantes de comprimido de compresión de dexametasona de 700 µg

45 El ejemplo 6 muestra también la alta liberación inicial y generalmente menor concentración intravítrea de dexametasona a partir de implantes de comprimido por compresión. Se dispuso la forma de dosificación de comprimido por compresión de 700 µg (700T) en el ojo derecho de conejos blancos de Nueva Zelanda como se describe en el ejemplo 3. Se tomaron muestras de humor vítreo periódicamente y se ensayaron mediante CL/EM/EM para determinar el rendimiento de suministro de dexametasona *in vivo*. Como se observa en la Figura 5, el 700T alcanzó concentraciones medias detectables de dexametasona en humor vítreo del día 1 (198,56 ng/ml) al día 42 (2,89 ng/ml), y una reducción gradual de la concentración de dexametasona intravítrea con el tiempo.

Además de las muestras vítreas, se tomaron también muestras de humor acuoso y plasma. Como se observa en la Figura 6, el 700T exhibió una reducción gradual de las concentraciones de dexametasona en humor acuoso con el tiempo, y alcanzó concentraciones medias detectables de dexametasona en humor acuoso del día 1 (25,90 ng/ml) al día 42 (2,64 ng/ml), con la excepción del día 35, en que los valores estuvieron por debajo del límite de cuantificación. Los niveles de dexametasona en el humor acuoso se correlacionaban fuertemente con los niveles de dexametasona en el humor vítreo, pero a un nivel mucho menor (aproximadamente 10 veces menor). La Figura 7 demuestra que sólo se encontró una cantidad traza de dexametasona en el plasma.

Ejemplo 7

Liberación in vivo de dexametasona a partir de implantes extrusionados de dexametasona de 700 µg

65 El ejemplo 7 ilustra también la liberación inicial menor y la concentración intravítrea generalmente mayor de dexametasona a partir de implantes extrusionados. Se dispuso el implante extrusionado de 700 µg (700E) en el ojo

ES 2 297 766 T3

derecho de conejos blancos de Nueva Zelanda como se describe en el ejemplo 3. Se tomaron muestras de humor vítreo periódicamente y se ensayaron mediante CL/EM/EM para determinar el rendimiento de suministro de dexametasona *in vivo*. Como se observa en la Figura 5, el 700E tenía una concentración media detectable de dexametasona en humor vítreo del día 1 (52,63 ng/ml) al día 28 (119,70 ng/ml).

5

Además de las muestras de humor vítreo, se tomaron también muestras de humor acuoso y plasma. Como se observa en la Figura 6, el 700E alcanzó una concentración media detectable de dexametasona en humor acuoso del día 1 (5,04 ng/ml) al día 28 (5,93 ng/ml). Los niveles de dexametasona en el humor acuoso se correlacionaban fuertemente con los niveles de dexametasona en el humor vítreo, pero a un nivel mucho menor (aproximadamente 10 veces menor). La Figura 7 demuestra que sólo se encontró una cantidad traza de dexametasona en el plasma.

10

Ejemplo 8

15 *Procedimientos de extrusión para preparar un implante*

1. Se prepararon los implantes de DEX PS DDS mediante un proceso de formación de comprimidos, mediante un proceso de extrusión simple y mediante un proceso de extrusión doble.

20 Los excipientes (polímeros) utilizados para el implante de DEX PS DDS eran dos calidades de poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50 de extremo éster y extremo ácido. Ambos excipientes eran de una calidad farmacéutica de material no reglamentado.

25 Se muestran en la Tabla A las especificaciones preferidas de los tres lotes de éster de poli-PLGA 50:50 utilizados para preparar implantes. Se muestran en la Tabla B las especificaciones preferidas de tres lotes de ácido poli-PLGA 50:50 utilizados para preparar implantes.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 297 766 T3

TABLA A

Especificaciones preferidas para éster de PLGA 50:50

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ensayos	Especificaciones	1001933	1004907	1004925
Apariencia: color y forma	Blanco a blanquecino	Blanquecino	Blanquecino	Blanquecino
Olor	Inodoro a casi inodoro	Casi inodoro	Casi inodoro	Casi inodoro
Identificación	Espectros de RMN- ¹ H concordantes con la referencia	Concordante	Concordante	Concordante
Composición del polímero				
Unidades de DL-lactida	48 a 52%	51	51	51
Unidades de glicolida	52 a 48%	49	49	49
Viscosidad inherente	0,16 a 0,24 dl/g	0,24	0,19	0,19
Agua	<0,5%	Concordante	Concordante	Concordante
Monómeros residuales				
DL-lactida	<0,5%	Concordante	Concordante	Concordante
Glicolida	<0,5%	Concordante	Concordante	Concordante
Disolventes residuales				
Acetona	<0,1%	Concordante	Concordante	Concordante
Tolueno	<0,089%	Concordante	Concordante	Concordante
Total	<0,1%	Concordante	Concordante	Concordante
Estaño	<100 ppm	30	31	35
Metales pesados	<10 ppm	Concordante	Concordante	Concordante
Cenizas sulfatadas	<0,1%	Concordante	Concordante	Concordante

ES 2 297 766 T3

TABLA B

Especificaciones preferidas para ácido PLGA 50:50

Ensayos	Especificaciones	1006825	1008386	1009848
Apariencia: color y forma	Blanco a casi blanco	Blanco	Blanco	Blanquecino
Olor	Inodoro a casi inodoro	Inodoro	Inodoro	Casi inodoro
Identificación	Espectros de RMN- ¹ H concordantes con la referencia	Concordante	Concordante	Concordante
Composición del polimero				
Unidades de DL-lactida	48 a 52%	51	51	51
Unidades de glicolida	52 a 48%	49	49	49
Viscosidad inherente	0,16 a 0,24 dl/g	0,19	0,19	0,19
Agua	<0,5%	Concordante	Concordante	Concordante
Monómeros residuales				
DL-lactida	<0,5%	Concordante	Concordante	Concordante
Glicolida	<0,5%	Concordante	Concordante	Concordante
Disolventes residuales				
Acetona	<0,1%	Concordante	Concordante	Concordante
Tolueno	<0,089%	Concordante	Concordante	Concordante
Estaño	<200 ppm	149	83	141
Metales pesados	<10 ppm	Concordante	Concordante	Concordante
Cenizas sulfatadas	<0,1%	Concordante	Concordante	Concordante
Índice de acidez	>6,5 mg KOH/g	11	9	12

ES 2 297 766 T3

Especificaciones preferidas de los polímeros utilizados para preparar implantes

5 Composición de polímero: Se determinó que la relación de lactida a glicolida es esencial para la cinética de degradación del polímero y por tanto el perfil de liberación de dexametasona del implante. Se controló en un intervalo de 48% a 52% (% en peso) para asegurar la consistencia de la liberación de agente activo.

10 Viscosidad inherente: La viscosidad inherente es esencial para la cinética de degradación del polímero y por tanto el perfil de liberación de dexametasona del implante. Es una medida del tamaño de la cadena principal polimérica y de la distribución de tamaños (concretamente, peso molecular y distribución de peso). Se controló en un intervalo de 0,16 a 0,24 dl/g para asegurar la consistencia de la liberación.

15 Agua: El contenido de humedad del polímero influye en su estabilidad durante la vida de almacenamiento, y es un factor facilitante de la biodegradación de la matriz polimérica. Se controló por debajo de 0,5% para asegurar la estabilidad de los excipientes, así como de la sustancia farmacéutica (dexametasona), y para asegurar la consistencia del perfil de liberación de dexametasona.

20 Monómeros residuales: Los monómeros residuales indican la terminación de la síntesis del polímero, y se controlaron por debajo de 0,5% en peso.

Disolventes residuales:

- La acetona se controló por debajo de 0,1% en peso.

25 - El tolueno se controló para mantenerse por debajo de 0,089% en peso.

30 Índice de acidez: El índice de acidez mide el número de extremos de cadena en el polímero de ácido PLGA. El número de terminaciones de polímero ácidas facilita la entrada de humedad tras la inyección del implante e influye en el perfil de liberación del implante. Se controló para ser mayor de 6,5 mg de KOH/g para asegurar la consistencia del perfil de liberación.

Características preferidas de la dexametasona

35 El tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula de la dexametasona se consideran como un parámetro crítico para la homogeneidad del DEX PS DDS. Una distribución preferida del tamaño de partícula de dexametasona tiene al menos un 75% de las partículas de dexametasona menores de (concretamente de menor diámetro que) 10 μm . Una distribución del tamaño de partícula de dexametasona más preferida tiene al menos un 99% de las partículas de dexametasona menores de (concretamente de menor diámetro que) 20 μm . Se ha encontrado que el uso de dichas partículas pequeñas de dexametasona en el implante proporciona una distribución más uniforme del agente activo en el implante (concretamente, sin aglutinarse), lo que conduce a una liberación más uniforme del agente activo a partir del implante tras la implantación del implante.

45 Además de todos los ensayos de la Ph. Eur. para la dexametasona, se realizaron ensayos adicionales en la dexametasona utilizando un analizador del tamaño de partícula y un procedimiento analítico adicional, para asegurar que la dexametasona utilizada en el DEX PS DDS tenía el tamaño de partícula y la distribución de tamaño de partícula preferidos o más preferidos.

En esta invención, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula de la dexametasona es un factor importante porque la homogeneidad de la dexametasona afecta a las características de liberación.

50 Se prefiere adicionalmente que la dexametasona utilizada en la presente invención comprenda <1% de impurezas totales, incluyendo <0,50% de acetato de dexametasona, <0,25% de betametasona, <0,25% de derivado 3-ceto-delta-4 y <0,10% de cualquier otra impureza.

55 Se proporciona en la Tabla 2 una fórmula representativa de un lote de fabricación típico de 80 g (utilizado para preparar un implante fabricado mediante un proceso de formación de comprimido, extrusión sencilla o extrusión doble). Para las dosificaciones de 350 μg y 700 μg , los procesos de fabricación de ingrediente activo y esterilización terminal son idénticos.

60 Se muestra en la Figura 11 un diagrama de flujo de los tres procesos de fabricación diferentes.

65 2. Se utilizó un proceso de extrusión sencilla para preparar un implante. En un proceso de fabricación de extrusión sencilla continua, se combinaron la dexametasona micronizada y el polímero no micronizado, antes de cargarse en una extrusora combinada de doble husillo, y después se sometieron a una temperatura y velocidad de husillo fijadas. Se extrusionó el filamento por un mecanismo de guía y se cortó a las longitudes exactas que corresponden al peso de DEX PS DDS correcto. Este proceso de extrusión continuo era más controlable y más predecible que el proceso de formación de comprimidos. Esto se ilustra en los perfiles de liberación *in vitro* del DEX PS DDS, como se muestra en la Figura 12.

ES 2 297 766 T3

Se estudiaron cuatro lotes de DEX PS DDS de 700 μg , dos fabricados mediante el proceso de formación de comprimidos y dos mediante el proceso de extrusión sencilla. Con el proceso de extrusión sencilla, la única diferencia entre las dos dosis es que el filamento de la dosis de 350 μg se corta a partir del mismo extrusionado (misma formulación) que el filamento de dosis de 700 μg , pero es la mitad de largo. En 5 puntos temporales durante un periodo de 28 días, se ensayaron 12 unidades de DEX PS DDS de cada lote. Se encontraron mayores los errores estándar de las velocidades medias de liberación de dexametasona para los dos lotes comprimidos que para los dos lotes extrusionados. Se observó una reducción de tres veces en los errores estándar a lo largo del perfil de liberación con el producto extrusionado frente al comprimido. Además, se reduce la liberación rápida inicial con implantes fabricados mediante un proceso de extrusión sencilla, en comparación con implantes preparados mediante un proceso de formación de comprimido.

Se confirmaron estos resultados en un estudio farmacocinético *in vivo* BPL en conejos, comparando la liberación de dexametasona de los DEX PS DDS comprimidos y extrusionados. Se mostró que los DEX PS DDS comprimidos y extrusionados sencillos liberan la misma cantidad de dexametasona durante el mismo periodo, proporcionando aproximadamente un suministro de 35 días.

Para caracterizar y comparar adicionalmente los DEX PS DDS fabricados mediante los procesos de formación de comprimido y extrusión sencilla, se tomaron fotografías de microscopía electrónica de barrido (SEM) para evaluar la apariencia física. La Figura 13 muestra que el DEX PS DDS extrusionado sencillo es más uniforme que el implante comprimido. Se encontró que esto no sólo da un perfil de liberación *in vitro* más consistente a partir del implante extrusionado sencillo, sino también una resistencia aumentada a la trituración. Utilizando un analizador de textura, se mostró que se requería un aumento de 3 veces de la fuerza (1.200 g comparado con 400 g) para triturar un implante extrusionado sencillo en comparación con uno comprimido. Esto demuestra que el producto extrusionado es más capaz de resistir el manejo.

Adicionalmente, se determinó que el DEX PS DDS preparado mediante procesos de extrusión sencilla y extrusión doble es estable durante un mínimo de 12 meses (y durante tanto como 18-24 meses) cuando se almacena a 25°C/60% de HR, y un mínimo de 6 meses a 40°C/75% de HR. Se determinó la estabilidad basándose en la potencia de la dexametasona, las impurezas de la dexametasona (ácido, cetona, aldehído e impurezas totales), el contenido de humedad, la fuerza de accionamiento del aplicador, la fuerza de fractura/energía de fractura del implante, la disolución *in vitro*, el perfil de liberación de dexametasona y la esterilidad.

3. Los inventores mejoraron el proceso de extrusión sencilla (1) al micronizar los polímeros antes de la combinación y (2) añadir una segunda extrusión después de la granulación del primer filamento extrusionado. Cuando se micronizaron tanto ácido PLGA 50:50 como éster de PLGA 50:50, se obtuvo una homogeneidad aceptable del DEX PS DDS. La homogeneidad promueve una disolución más uniforme y regular del polímero y la liberación del agente activo dexametasona. Se molieron los PLGA utilizando un proceso de chorro de aire. La Figura 14 presenta la variabilidad interlotes frente a la variabilidad intralotes de lotes preparados con PLGA molidos (concretamente micronizados) y no molidos (concretamente no micronizados). Se demuestra claramente que el proceso de extrusión doble permite un mejor control, especialmente cuando la variabilidad intralotes se redujo de un intervalo de 94,7% de EFT a 107,0% de EFT (PLGA no molidos) a un intervalo de 98,9% de EFT a 101,5% de EFT (PLGA molidos). "EFT" significa especificación de ficha técnica (un término reglamentado), que es la cantidad de dexametasona presente en el implante (350 μg ó 700 μg) medida mediante diversos ensayos *in vitro* tales como mediante HPLC.

Se compararon los procesos de extrusión sencilla y doble. Como se muestra en la Figura 15, los implantes preparados mediante un proceso de extrusión doble habían liberado aproximadamente un 60% de la dexametasona el día 14, mientras que los implantes de extrusión sencilla habían liberado aproximadamente un 40% de su carga de dexametasona el día 14, aunque la dexametasona total liberada era comparable el día 21. Por lo tanto, cuando se desea más liberación de dexametasona más temprano, el proceso de extrusión doble es el proceso preferido para preparar DEX PS DDS. Un proceso de extrusión doble proporciona también un mayor rendimiento del implante de filamento deseado, concretamente, una distribución uniforme de dexametasona a lo largo del polímero del implante.

Se proporciona en la Figura 16 un diagrama de flujo esquemático de fabricación detallado para el implante de extrusión doble. El equipo importante utilizado en la fabricación del DEX PS DDS se enumera en la Tabla C.

ES 2 297 766 T3

TABLA C

Equipo importante utilizado en la fabricación de DEX PS DDS

Etapa	Propósito	Descripción del equipo
1	Molido de ambos PLGA	Molino de chorro
2	Combinación de polvo	Agitador
3	Primera extrusión	Extrusionadora y alimentador forzado, conjunto de transmisión y cortador de filamento
4	Granulación	Bola de acero inoxidable y agitador de botella
5	Segunda extrusión	Extrusionadora y alimentador forzado, conjunto de transmisión y cortador de filamento
6	Procedimiento automatizado de cortado e inspección de DDS	Cortador de guillotina y sistema de inspección visual
7-8	Conjunto aplicador	Aparato de carga de aplicador y sellador térmico

4. Las especificaciones del proceso de extrusión doble utilizado son las siguientes:

(a) *Molienda de PLGA (Resomer RG502 y RG502H)*

Se molieron 30 g de RG502 (éster de PLGA 50:50) utilizando el molino de chorro (un alimentador vibratorio) a presiones de molienda de 60 psi, 80 psi y 80 psi para la boquilla impulsora, boquilla de molturación y boquilla de molturación, respectivamente. A continuación, se molieron 60 g de RG502H utilizando el molino de chorro a una presión de molienda de 20 psi, 40 psi y 40 psi para la boquilla impulsora, boquilla de molturación y boquilla de molturación, respectivamente. Se midió el tamaño medio de partícula de ambos RG502 y RG502H utilizando un analizador de tamaño de partícula TSI 3225 Aerosizer DSP. Preferiblemente, ambos polímeros molidos deben tener un tamaño medio de partícula no superior a 20 μm .

(b) *Combinación de PLGA y dexametasona*

Se combinaron 48 g de dexametasona, 24 g de RG502H molido y 8 g de RG502 molido utilizando el agitador Turbula fijado a 96 rpm durante 60 minutos.

(c) *Primera extrusión*

(1) Se añadieron todos los 80 g de la mezcla de dexametasona/RG502H/RG502 combinados a la tolva de una extrusora de doble husillo Haake. Se encendió la extrusora de doble husillo y se fijaron los siguientes parámetros:

Temperatura de tambor: 105°C

Temperatura de boquilla: 102°C

Velocidad de husillo: 120 rpm

Regulación de velocidad de alimentación: 250

Temperatura de la placa guía: 50-55°C

Baño de agua de circulación: 10°C.

(2) Se recogieron los filamentos. El primer filamento sale aproximadamente 15-25 minutos después de la adición de la combinación en polvo. Se desechan los primeros 5 minutos de los filamentos extrusionados. Se recogen los filamentos restantes hasta agotamiento del extrusionado; esto lleva normalmente 3-5 horas.

(d) *Granulación*

Se granularon los filamentos de la etapa 3 anterior utilizando el agitador Turbula y una bola de acero inoxidable de 19 mm fijados a 96 rpm durante 5 minutos.

ES 2 297 766 T3

(e) *Segunda extrusión*

(1) Se añadieron todos los gránulos a la misma tolva y se encendió la extrusora Haake. Se fijaron los siguientes parámetros en la extrusora Haake:

Temperatura de tambor: 107°C

Temperatura de boquilla: 90°C

Velocidad de husillo: 100 rpm

Temperatura de la placa guía: 60-65°C

Baño de agua de circulación: 10°C.

(2) Se recogieron todos los filamentos extrusionados hasta el agotamiento de los extrusionados. Esto lleva normalmente aproximadamente 3 horas.

(f) *Procesamiento del filamento bruto a presentaciones*

Se prepararon DEX PS DDS de 350 µg ó 700 µg como formas de dosificación de 350 µg ó 700 µg cortando los filamentos a la longitud apropiada.

(g) *Inserción del DEX PS DDS en el aplicador*

Se insertó el DEX PS DDS en el sistema aplicador durante el proceso de ensamblaje del aplicador. Todas las operaciones tuvieron lugar en una sala limpia de clase 10.000.

(h) *Envasado del sistema aplicador de DEX PS DDS*

Se dispuso el sistema aplicador de DEX PS DDS ensamblado en una bolsa metalizada que contenía un saquito desecante y se selló térmicamente. Se tomaron muestras para el ensayo de carga biológica pre-esterilización antes de la etapa 9.

(i) *Esterilización con radiación gamma del sistema aplicador de DEX PS DDS*

Se dispusieron las bolsas metalizadas selladas que contenían el sistema aplicador de DEX PS DDS acabado y un saquito desecante en una caja de cartón y se selló la caja. Se realizó la esterilización terminal de estas cajas que contienen producto mediante exposición a una dosis dentro del intervalo de 25-40 kGy de radiación gamma. Se ensayó en muestras de cada lote la esterilidad según los requisitos de la Ph. Eur. y la USP.

(j) *Etiquetado del aplicador de DEX PS DDS*

Los implantes extrusionados sencillos y dobles tenían las características preferidas mostradas por las Tablas D y E, respectivamente.

TABLA D

Resultados de los controles en proceso para la primera extrusión

Número de lote		03J001	03H004	03M001
Tamaño de lote		80 g	80 g	80 g
Parámetro	Especificaciones			
Densidad de filamento	0,85 a 1,14 g/cm ³	1,03	1,01	1,04
Uniformidad	85,0 a 115,0% ⁽¹⁾	99,3	100,5	98,7
Potencia	97,0 a 103,0% de lo presentado en la etiqueta	100,1	100,0	99,8
Productos de degradación	<1,5% del total	0,2	0,2	0,2
	<0,75% de ácido	ND	ND	ND
	<0,75% de acetona	<0,08	<0,10	<0,13
	<0,75% de aldehído	<0,15	<0,10	<0,12
⁽¹⁾ Porcentaje del peso diana				

ES 2 297 766 T3

TABLA E

Resultados de los controles en proceso para la segunda extrusión

	Número de lote	03J001	03H004	03M001
	Tamaño de lote	80 g	80 g	80 g
5	Parámetro	Especificaciones		
10	Apariencia	Blanco a blanquecino	Pasa	Pasa
15	Densidad de filamento	1,10 a 1,30 g/cm ³	1,18	1,13
20	Diámetro	>80% entre 0,044 y 0,047 cm	100	100
25	Fuerza de fractura	> 2 g	9,88	9,39
30	Energía de fractura	> 0,9 µJ	5,88	4,54
35	Humedad	<1,0%	0,4	0,4
40	Partículas extrañas	Sin materiales extraños visibles	Pasa	Pasa
45	Materia insoluble (sólo para información)	Recuento de partículas Diámetro >10 µm Diámetro >25 µm	17 0,5	26 1
50	Identificación de dexametasona	Positivo de dexametasona	Positivo	Positivo
55	Potencia	95,0 a 105,0% de lo presentado en la etiqueta	98,5	101,2
60	Productos de degradación	<2% del total <0,5% de ácido <1,0% de cetona <1,0% de	1,1 ND 0,4	0,6 ND 0,2
65				1,0 ND 0,4

ES 2 297 766 T3

	aldehído	0,7	0,4	0,5
5 Liberación de dexametasona	Véase la Tabla 2.1 P. 5.1-1	Pasa	Pasa	Pasa
10 Uniformidad	85,0-115,0% de lo presentado en la etiqueta (PE) Etapa 1 (n= 10): si una unidad está fuera del intervalo y entre 75% y 125% de PE o DTR <6,0%, ensayar 20 unidades más Etapa 2 (n= 20): pasa si no más de una unidad está fuera del intervalo, y está entre 75% y 125% de PE la DTR >7,8%	97,0% Todos los valores dentro del intervalo	97,1% Todos los valores dentro del intervalo	98,0% Todos los valores dentro del intervalo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 297 766 T3

La Tabla F expone las especificaciones preferidas adicionales tanto para el implante de DEX PS DDS como el aplicador.

TABLA F

Especificaciones preferidas

Atributo		Especificaciones
Apariencia del implante		Blanco a blanquecino, sistema de suministro de medicamento (DDS) en forma de barra, esencialmente libre de materia extraña
Fractura	Fuerza	Mínima 2,0 g
	Energía	Mínima 0,85 μ J
Contenido de humedad		No más de 1%
Partículas extrañas		Sin material extraño visible
Material insoluble		Registro del recuento de partículas sólo para información (diámetro >10 μ m y >25 μ m)
Identificación de dexametasona		Positivo para dexametasona
Potencia de dexametasona		90,0 a 110,0% de PE
Impurezas		Ácido de dexametasona no mayor de 0,5% del área de HPLC Cetona de dexametasona no mayor de 1,0% del área de HPLC Aldehído de dexametasona no mayor de 1,0% del área de HPLC Degradación total no mayor de 2% del área de HPLC
Intervalo de peso		Dosis de 700 μ g: 1,050 mg a 1,284 mg (1,167 mg \pm 10%) Dosis de 350 μ g: 0,525 mg a 0,642 mg (0,583 mg \pm 10%)
Uniformidad del contenido		85% a 115% de EFT
Ensayo de disolución <i>in vitro</i> (% de la cantidad total de dexametasona liberada)	Intervalos: 24 horas: no mayor de 10,0% 7 días: no mayor de 30,0% 14 días: de 25,0% a 85,0% 21 días: no menor de 50%	

Fuerza de accionamiento del aplicador necesaria	No más de 22,24 N
---	-------------------

5

Se encontró que los implantes y aplicadores preparados como se expone anteriormente están dentro de los parámetros de las especificaciones preferidas.

10 Aplicador preferido: Se muestra un aplicador preferido para utilizar para implantar el DEX PS DDS en la publicación de patente internacional WO 2004/026106, publicada el 1 de abril de 2004. Se diseñó el aplicador para facilitar la inserción del implante en el segmento posterior del ojo. Se alberga el implante en la aguja del aplicador. El aplicador está diseñado para ajustarse cómodamente a la mano del médico, y para permitir la operación con una sola mano. Es similar en tamaño al fórceps retiniano, midiendo 165 mm de longitud por 13 mm de anchura. La Figura 17 proporciona una vista en corte lateral del aplicador, ilustrando las funciones típicas y las posiciones de todos los elementos.

15 A medida que se baja la palanca, se aplica una fuerza al enganche, que se baja y desplaza el émbolo hacia delante en la aguja, empujando el DEX PS DDS en la cámara posterior del ojo. Una vez se suministra el DEX PS DDS, se sujeta entonces la palanca en la carcasa del aplicador para señalar su uso y evitar cualquier reutilización. La aguja utilizada es una aguja hipodérmica de paredes finas de calibre 22. Se dispone una junta tórica de silicona en una ranura en la aguja para retener el DEX PS DDS dentro de la aguja y permanece fuera del ojo, en contacto con la conjuntiva. Para asegurar que no se introduce aire en el ojo, se ha diseñado el aplicador para ventilarse. Un pequeño hueco entre el DEX PS DDS y la pared interna de la aguja permite al aire desplazarse hacia atrás y fuera de la aguja a medida que se suministra el DEX PS DDS. El pequeño tamaño de este hueco evita que el fluido fluya fuera del ojo a través de la aguja. Los componentes del aplicador que pueden entrar en contacto con el paciente durante el uso son émbolo, aguja y junta tórica. El émbolo y la aguja se fabrican a partir de materiales de biocompatibilidad conocida, y con un historial de uso humano. La biocompatibilidad de la junta tórica se evaluó mediante un ensayo de citotoxicidad.

20 Se envasa el aplicador con desecante en una bolsa diseñada para proteger al implante de la humedad. Se esteriliza después el implante envasado mediante irradiación gamma. La bolsa asegura también que el producto permanece estéril durante la vida de almacenamiento.

25 Se esteriliza terminalmente el DEX PS DDS mediante irradiación gamma en su aplicador como se presenta envasado en una bolsa metalizada, utilizando una dosis de 25 a 40 kGy. No se utiliza el proceso de esterilización terminal de esterilización por vapor (autoclave) porque los polímeros utilizados para la liberación controlada son extremadamente sensibles a la humedad y el calor y se degradan incluso con ciclos de esterilización de baja temperatura no reglamentados.

30 El sistema aplicador de DEX PS DDS es un aplicador estéril de un solo uso destinado a suministrar un DEX PS DDS. El DEX PS DSD se carga en la aguja del aplicador durante el proceso de ensamblaje. Se envasa después en una bolsa metalizada con desecante y se esteriliza terminalmente mediante irradiación gamma.

45 **Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citada por el solicitante es sólo para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido un gran cuidado en la recopilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones, y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

50 **Documentos de patente citados en la descripción**

- US 6217895 B [0018]
- US 5501856 A [0019] [0038]
- US 5869079 A [0020]
- US 5824072 A [0021]
- WO 9513765 A [0021] [0037]
- US 4997652 A [0022]
- US 5164188 A [0022] [0023]
- US 5443505 A [0023]
- WO 0243785 A [0030]
- US 2004137059 A [0030]
- US 6726918 A [0030]
- US 5773021 A [0031]
- WO 2005110362 A [0032]
- EP 488401 A [0033]
- EP 430539 A [0034] [0037]
- US 6726918 B [0035]

65

ES 2 297 766 T3

- US 5766252 A [0023]
- US 6046187 A [0025]
- 5 • US 3986510 A [0026]
- US 6369116 B [0027]
- EP 0654256 A [00218]
- 10 • US 4863457 A [0029] [0037]
- WO 0037056 A, Wong [0037]
- EP 654256 A, Ogura [0038]
- US 6217911 B, Vaughn [0039]
- US 6309669 B, Setterstrom [0039]
- WO 2004026106 A [0149]

Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- 15 • “Macular disorders: cystoid macula oedema”, Ahmedi, Al E., *Ophthalmology* 1999, vol. 34.
- “Macular edema”, Dick J., Jampol L.M., Haller J.A., *Retina* 2001, vol. 57, 967-979.
- 20 • “The early treatment diabetic retinopathy study”, Akduman, L., Olk R.S., “Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide”, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, 15-35.
- “Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy”, Frank R.N., *Retina* 2001, vol. 71, 1259-1294.
- 25 • “The branch vein occlusion study”, Orth D., “Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide”, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, 113-127.
- “The Central Vein Occlusion Study”, Fekrat, S., Finkelstein D., “Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide”, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, 129-143.
- 30 • “Central retinal vein occlusion”, Fekrat, Finkelstein, *Retina* 1998, vol. 75, 1368-1375.
- “Central retinal vein occlusion”, Clarkson, J.G., *Retina* 2001, vol. 75, 1368-1375.
- 35 • “Opening address: intermediate uveitis”, Bloch-Michel, E. y col., “Intermediate uveitis”, *Dev. Ophthalmol.* 1992, vol. 23, 1-2.
- “Intraocular inflammation and uveitis”, Pinar V. y col., *Basic and Clinical Science Course*, sección 1997, 57-80, 102-103, 152-156.
- 40 • “Clinical picture of intermediate uveitis”, Böke W. y col., “Intermediate uveitis”, *Dev. Ophthalmol.* 1992, vol. 23, 20-27.
- 45 • **Cheng C.-K.** y col., “Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995, vol. 36, 442-453.
- **Schwartz, B.**, “The response of ocular pressure to corticosteroids”, *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 1966, vol. 6: 929-989.
- 50 • **Skalka, H.W.** y col., “Effect of corticosteroids in cataract formation”, *Arch. Ophthalmol.* 1980, vol. 98: 1773-1777.
- **Renfro, L.** y col., “Ocular effects of topical and systemic steroids”, *Dermatologic Clinics* 1992, vol. 10: 505-512.
- 55 • **Maurice D.M.**, “Micropharmaceutics of the eye”. *Ocular Inflammation Ther.*, 1983, vol. 1, 97-102.
- **Lee, V.H.** y col., “Drug delivery to the posterior segment”, *Retina*, 1989, vol. 1, pág. 483-498.
- 60 • **Olsen, T.W.** y col., “Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995, vol. 36, 1893-1903.
- **Maurice D.M.**, “Micropharmaceutics of the eye”, *Ocular Inflammation Ther.* 1983, vol. 1, 97-102.
- 65 • **Olsen, T.W.** y col., “Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995, vol. 36, 1893-1903.
- **Kwak, H.W.** y **D’Amico, D.J.**, “Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection”, *Arch. Ophthalmol.* 1992, vol. 110, 259-266.

ES 2 297 766 T3

- “Intraocular inflammation and uveitis”, *Basic and Clinical Science Course*, 1997, 57-80, 102-103, 152-156.
- “The response of ocular pressure to corticosteroids”, *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 1966, vol. 6, 929-989.
- 5 • **Skalka**, H.W., **Pichal**, J.T. “Effect of corticosteroids on cataract formation”, *Arch. Ophthalmol.* 1980, vol. 98, 1773-1777.
- **Renfro**, L., **Snow** J.S., “Ocular effects of topical and systemic steroids”, *Dermatologic Clinics* 1992, vol. 10, 505-512.
- 10 • **Bodor**, N. y col., “A comparison of intraocular pressure elevating activity of loteprednol etabonate and dexamethasone in rabbits”, *Current Eye Research* 1992, vol. 11, 525-530.
- **Zhou** y col., “Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy”, *Journal of Controlled Release* 1998, vol. 55, 281-295.
- 15 • **Gould** y col., *Can. J. Ophthalmol.* 1994, vol. 29(4): 168-171.
- **Apel** y col. *Curr. Eye Res.* 1995, vol. 14, 659-667.
- 20 • **Park** y col., *J. Control. Rel.* 1998, vol. 55, 181-191.
- **Tracy** y col., *Biomaterials* 1999, vol. 20, 1057-1062.
- 25 • **Jong** y col., *Polymer* 2001, vol. 42: 2795-2802.
- “Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents”, Leopold I.H., “Surgical pharmacology of the eye”, *Raven Press*, 1985, 83-133.
- 30 • “Cystoid maculopathy: 125 prostaglandins in ophthalmology”, Tennant J.L., “Current concepts in cataract surgery: selected proceedings of the fifth biennial cataract surgical congress”, 1978, 360-362.
- **Nauck** M., **Karakiulakis** G., **Perruchoud** A.P., **Papakonstantinou** E., **Roth** M., “Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells”, *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 341, 309-315.
- 35 • “Drug delivery to the posterior segment”, Lee V.H.L., Pince K.J., Frambach D.A., Martini B., *Retina*, 1989, vol. 25, 483-498.
- 40 • **Peyman** G.A., **Herbst** R., “Bacterial endophthalmitis”, *Arch. Ophthalmol.* 1974, 91, 416-418.
- **Riordan-Eva** P., **Lightman** S., “Orbital floor steroid injections in the treatment of uveitis”, *Eye* 1994, vol. 8, 66-69.
- 45 • **Jennings** T., **Rusin** M., **Tessler** H., **Cunha-Vaz** J., “Posterior sub-Tenon’s injections of corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema”, *Jpn. J. Ophthalmol.* 1988, 32, 385-391.
- **Lee** y col., “Effect of corticosteroids on cataract formation”, *Arch. Ophthalmol.* 1989, vol. 98, 1773-1777.
- 50 • **Skalka** H.W., **Prchal** J.T., “Effect of corticosteroids in cataract formation”, *Arch. Ophthalmol.* 1980, vol. 98, 1773-1777.
- **Renfro** L., **Snow** J.S., “Ocular effects of topical and systemic steroids”, *Dermatol. Clin.* 1992, vol. 10(3), 505-512.
- 55 • **Goodman** y **Gilman**: “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, *Pergamon Press*, 1990, 1447.
- USP, 1995, vol. 23 (18), 1790-1798.
- 60 • “CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems”, Heller, “Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery”, *CRC Press*, 1987, vol. 1.
- USP 2000, vol. 24 (19), 1941-1951.
- 65 • **Pinar** V, “Intermediate uveitis”, Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service, 1998, <http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm>.
- “Physician’s Desk Reference for Ophthalmology”, *Medical Economics Company*, 1998, vol. 7-8, 278-279.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para preparar un implante bioerosionable para el tratamiento de una afección ocular, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- (a) moler un polímero biodegradable;
 - 10 (b) combinar el polímero biodegradable molido y partículas de un agente activo, obteniendo así una mezcla combinada de polímero biodegradable molido y las partículas de agente activo, en la que al menos aproximadamente un 75% de las partículas del agente activo tienen un diámetro menor de aproximadamente 20 μm ;
 - (c) llevar a cabo una primera extrusión de la mezcla combinada, para obtener así un primer producto de extrusión;
 - 15 (d) granular el primer producto de extrusión; y
 - (e) llevar a cabo una segunda extrusión del primer producto de extrusión granulado, obteniendo así un implante bioerosionable para tratar una afección médica del ojo.
- 20 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que al menos un 99% de las partículas del ingrediente activo tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm .
- 25 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente activo se selecciona del grupo constituido por inhibidores de ACE, citocinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueantes adrenérgicos, agonistas o bloqueantes colinérgicos, inhibidores de aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios, esteroides, agentes antihipertensivos, vasopresores, antibacterianos, antivíricos, antifúngicos, antiprotozoarios, antiinfecciosos, agentes antitumorales, antimetabolitos y agentes antiangiogénicos.
- 30 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente activo comprende un agente antiinflamatorio o cualquier derivado del mismo.
- 35 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente activo comprende un agente antiinflamatorio esteroideo o cualquier derivado del mismo.
- 40 6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el agente activo se selecciona del grupo constituido por cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y cualquier derivado de los mismos.
- 45 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente activo comprende dexametasona.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el polímero bioerosionable comprende copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PGLA).
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la relación de monómeros de ácido láctico a ácido glicólico es de aproximadamente 50/50 de porcentaje en peso.
10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el copolímero de PLGA es de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 90% en peso del implante bioerosionable.
- 50 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el copolímero de PLGA es aproximadamente un 40% en peso del implante bioerosionable.
- 55 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el implante se dimensiona para implantación en una región ocular.
- 60 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la región ocular se selecciona del grupo constituido por la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, el coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la región ocular es la cavidad vítrea.
- 65 15. Un implante bioerosionable para tratar una afección ocular preparado mediante el procedimiento de la reivindicación 1.

Figura 1

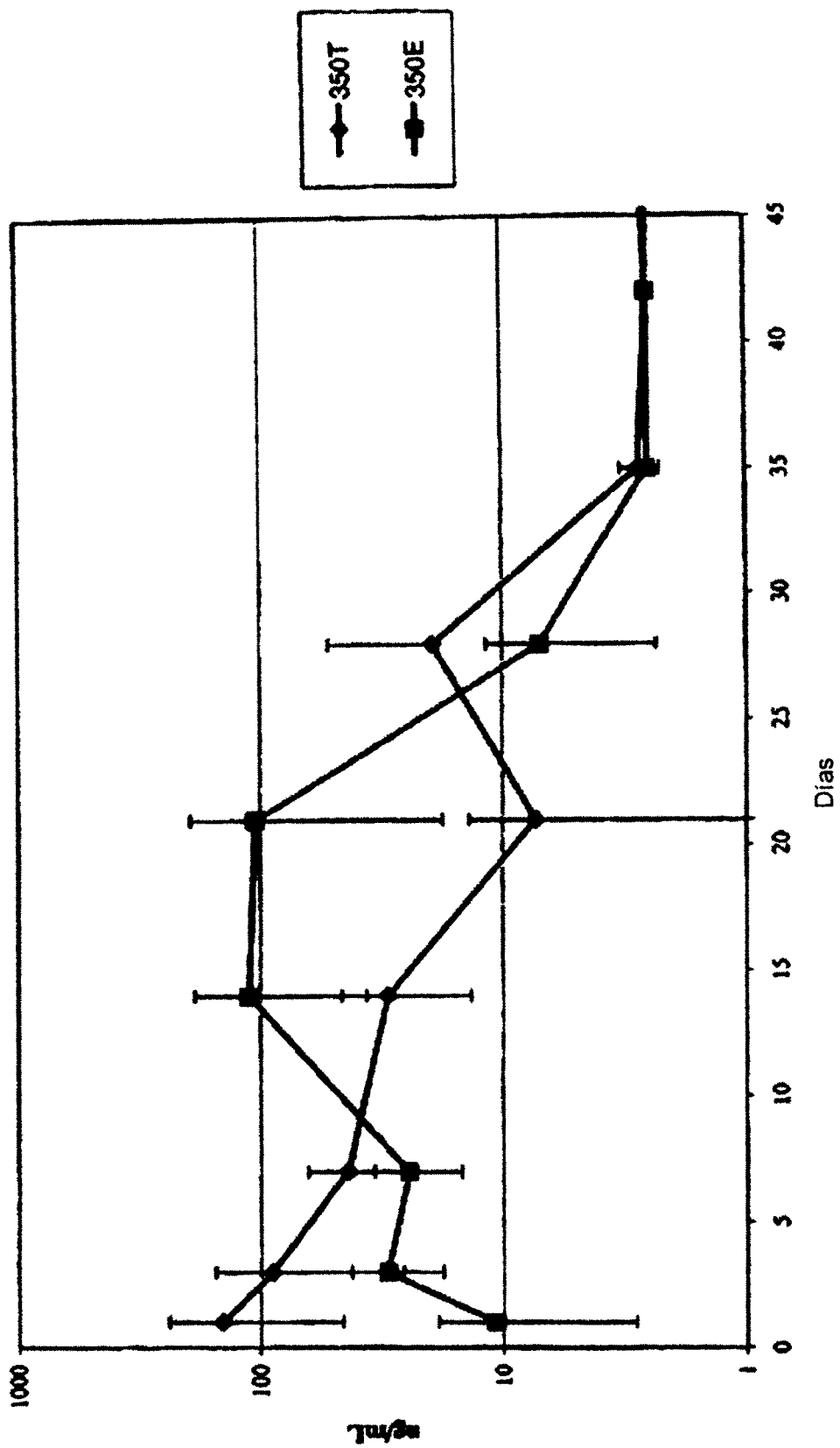


Figura 2

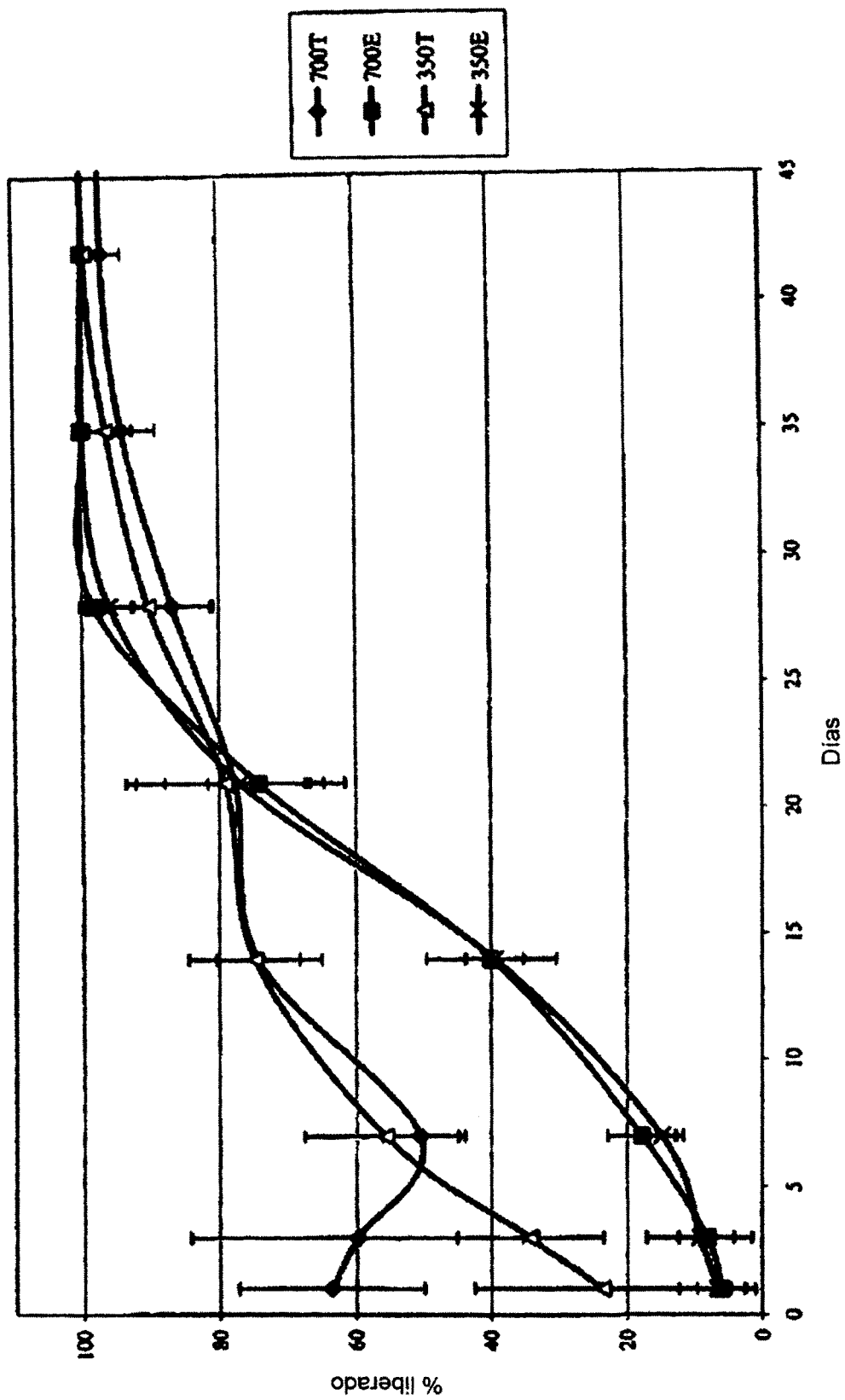


Figura 3

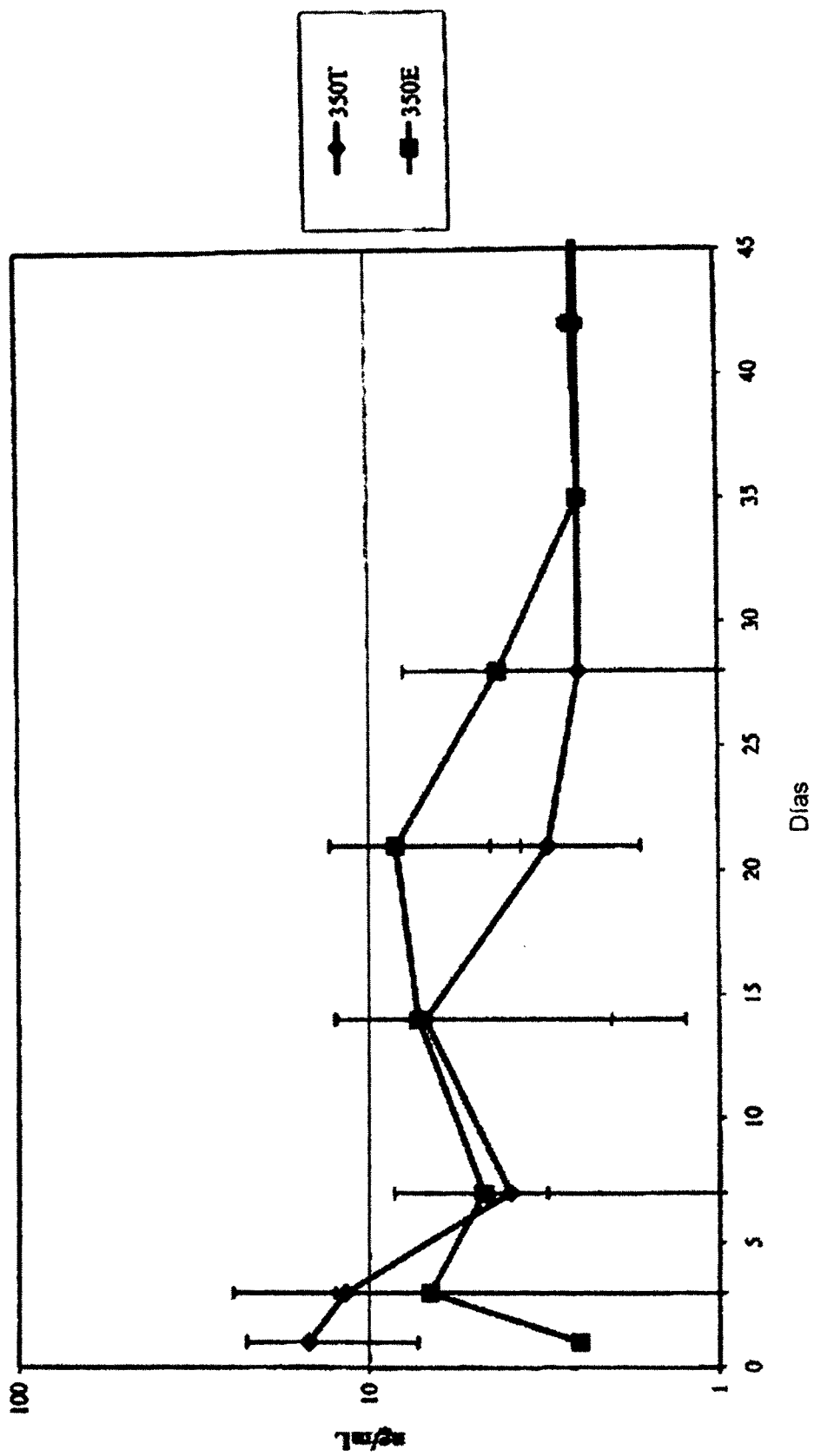


Figura 4

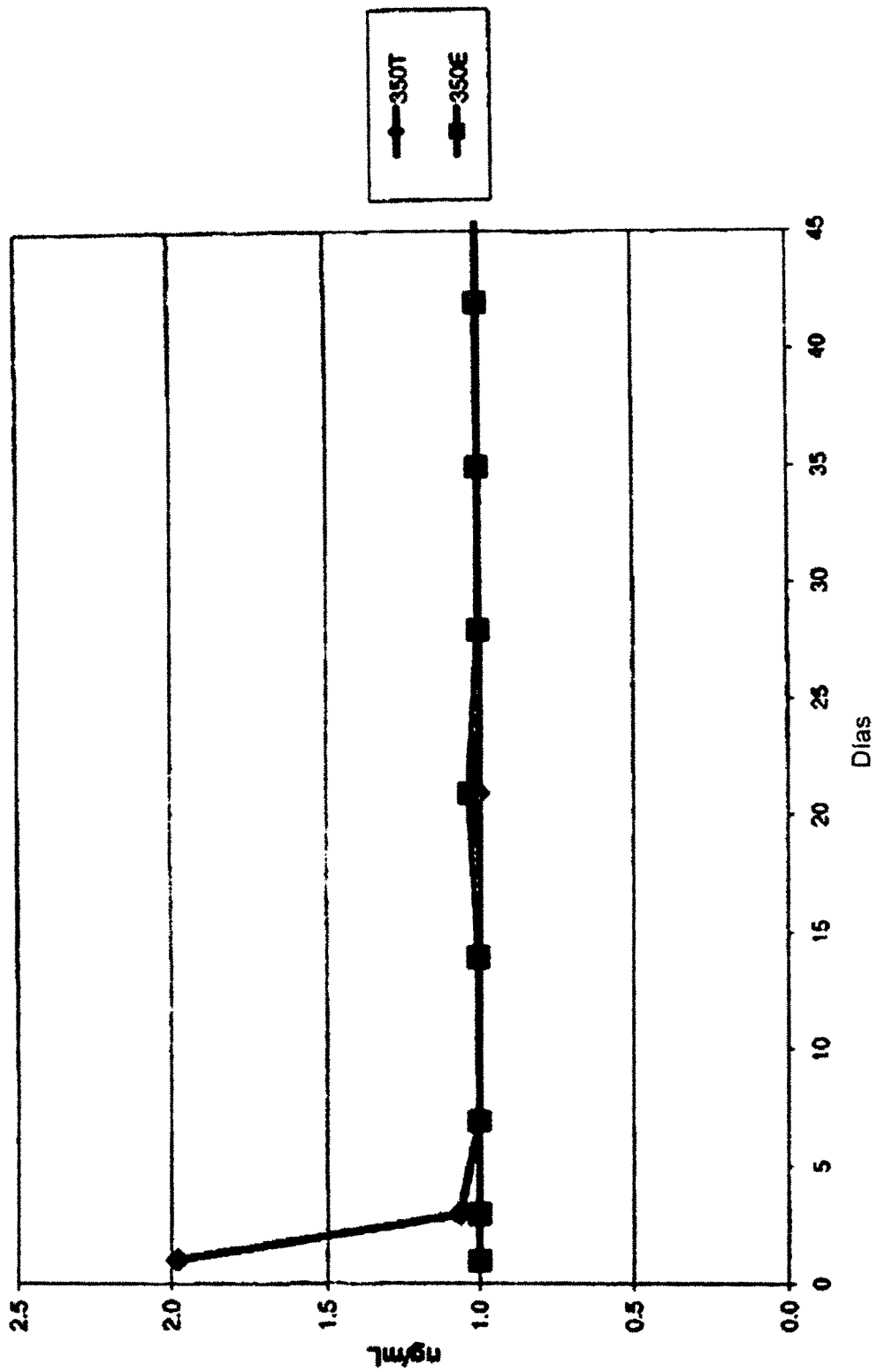


Figura 5

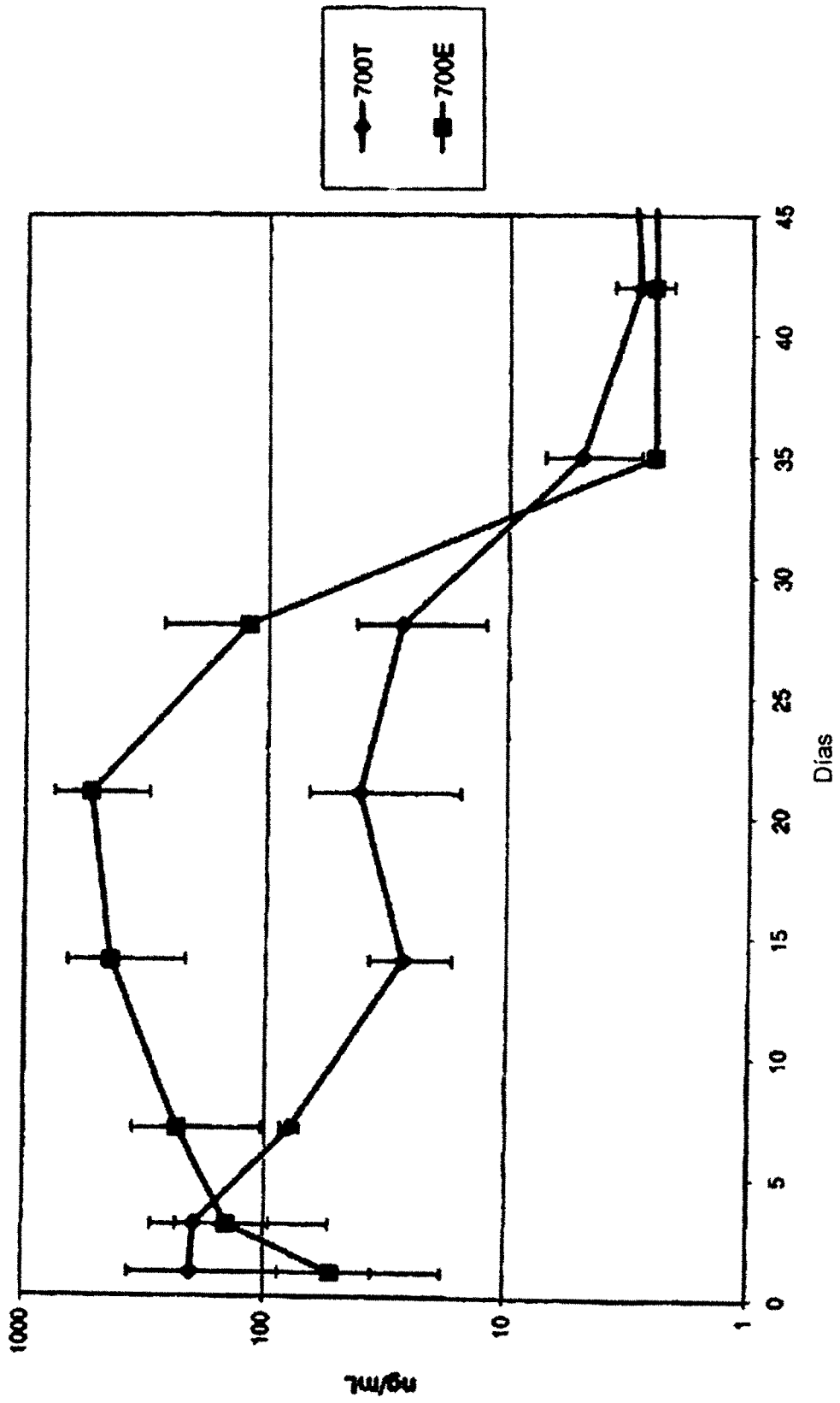


Figura 6

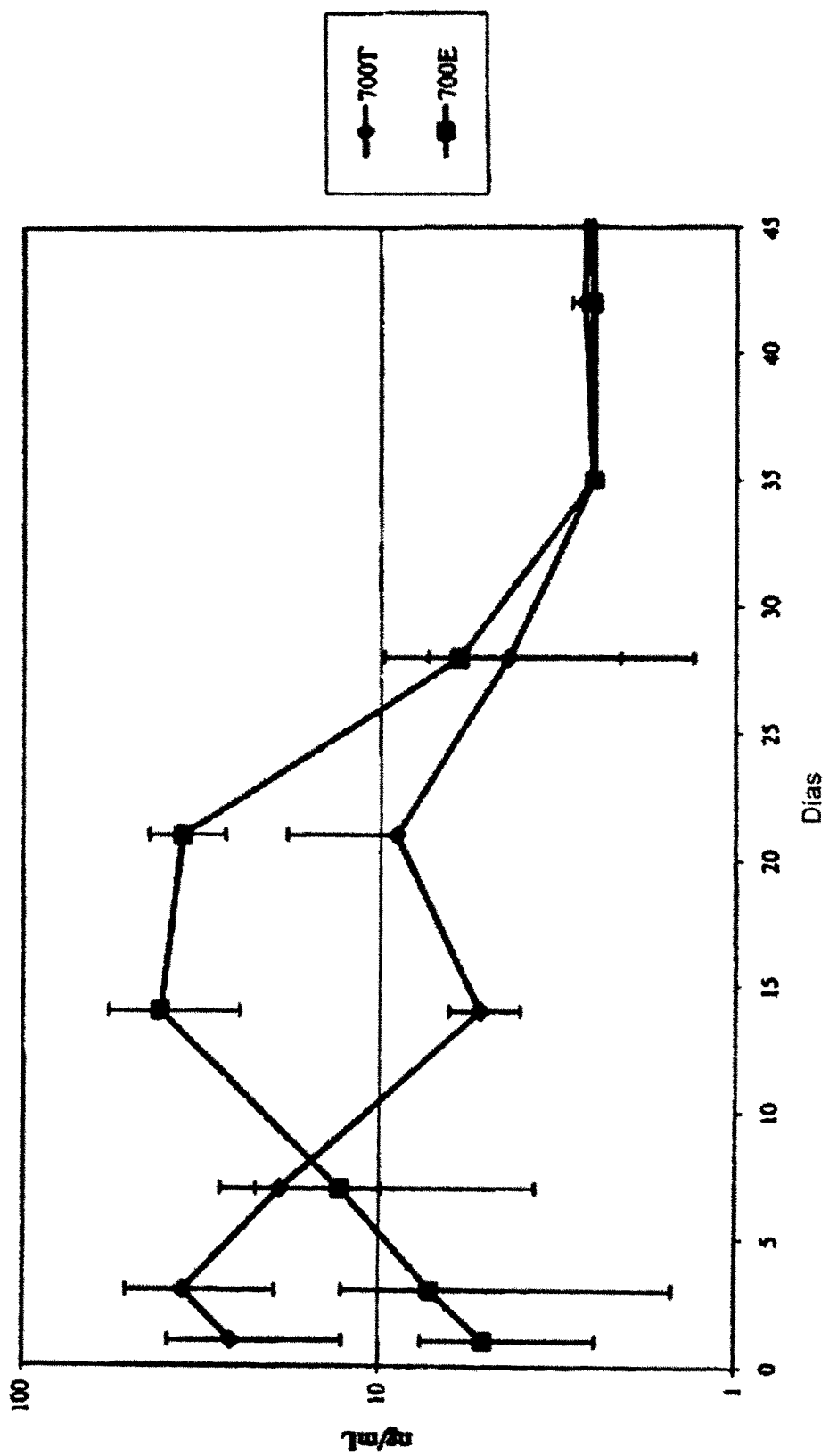


Figura 7

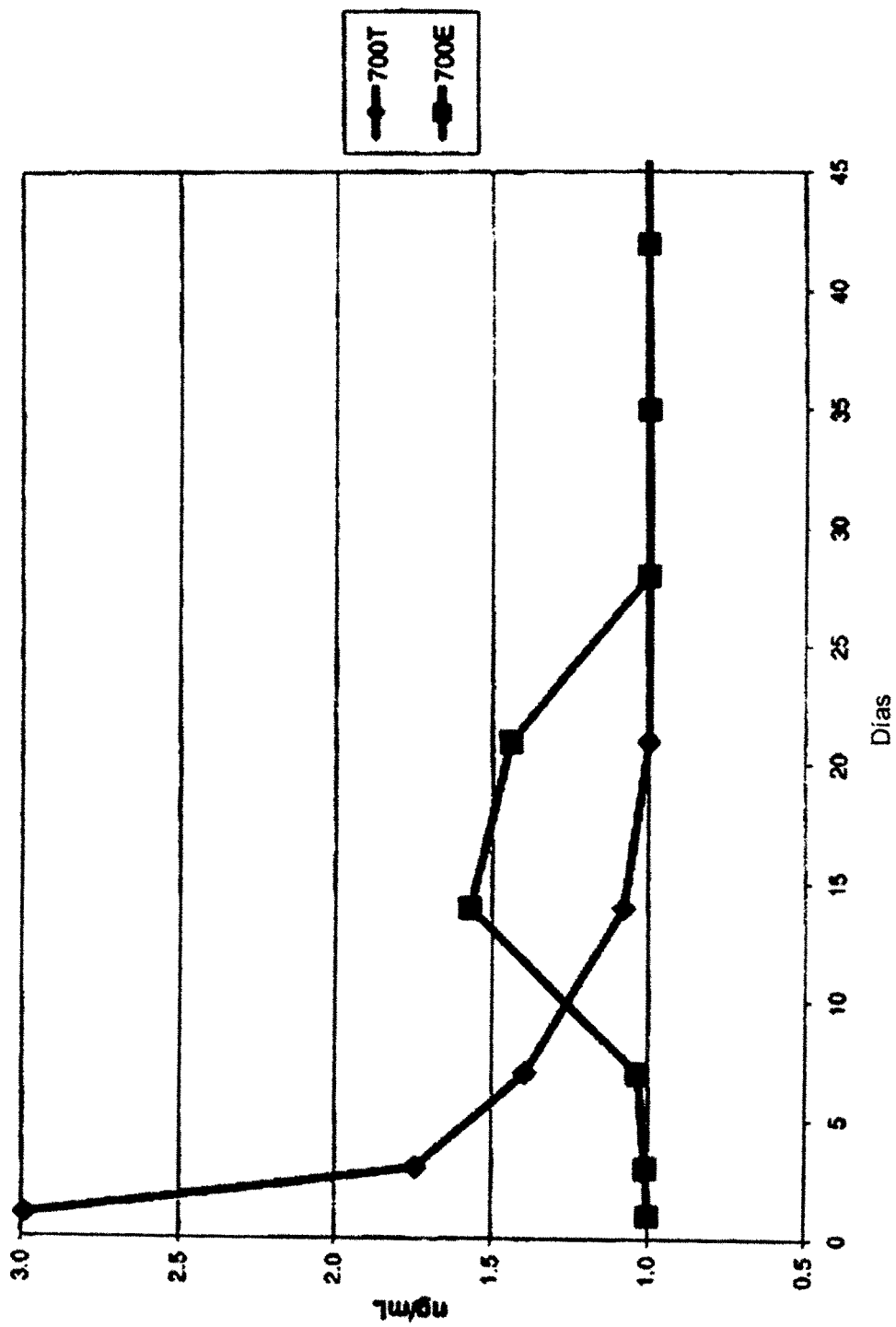


Figura 8

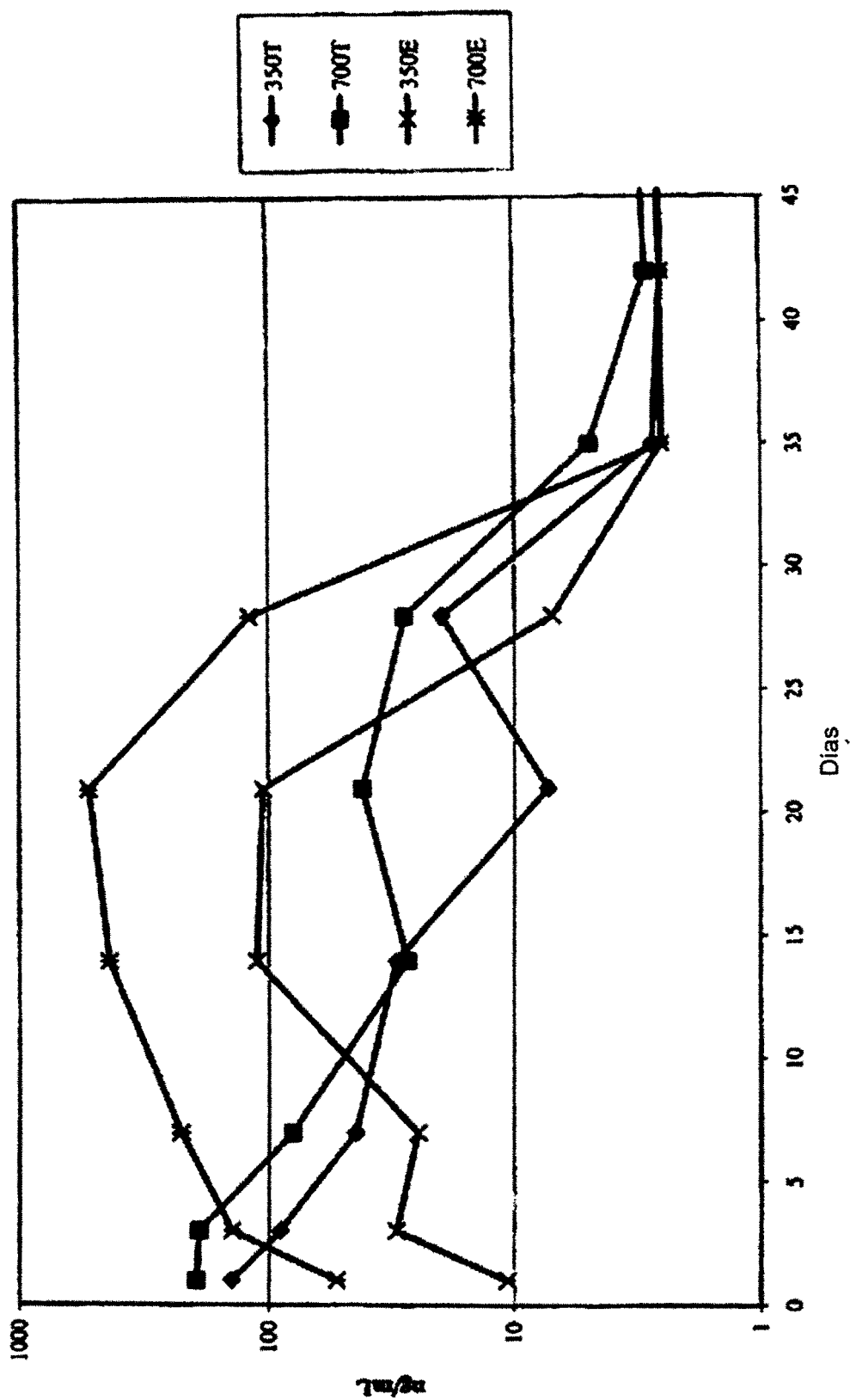


Figura 9

Comparación del perfil de liberación para los lotes 312140-1 (40% de RG502H), 312140-2 (40% de RG502), 312140-3 (20% de RG502H, 20% de RG502), 312140-4 (10% de RG502H, 30% de RG502). Todas las formulaciones son con 60% de dexametasona

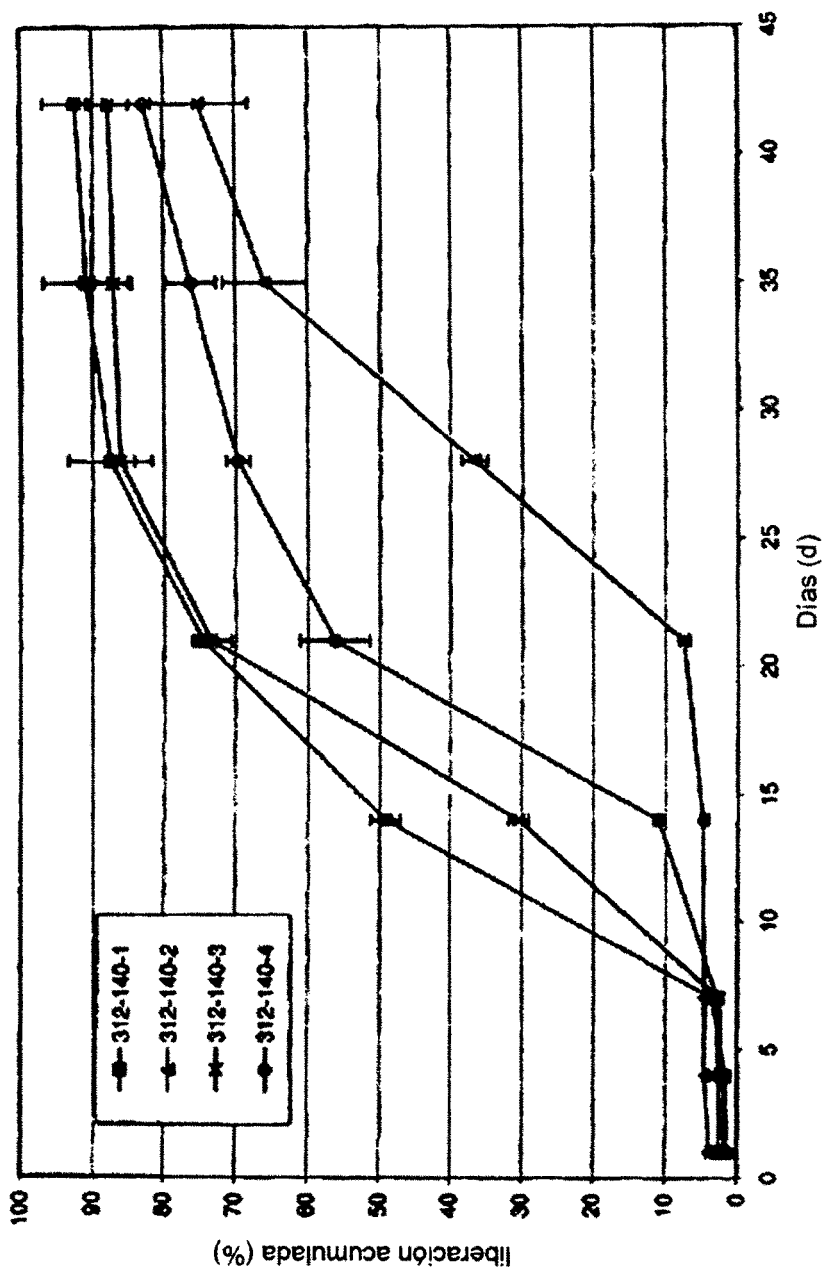


Figura 10

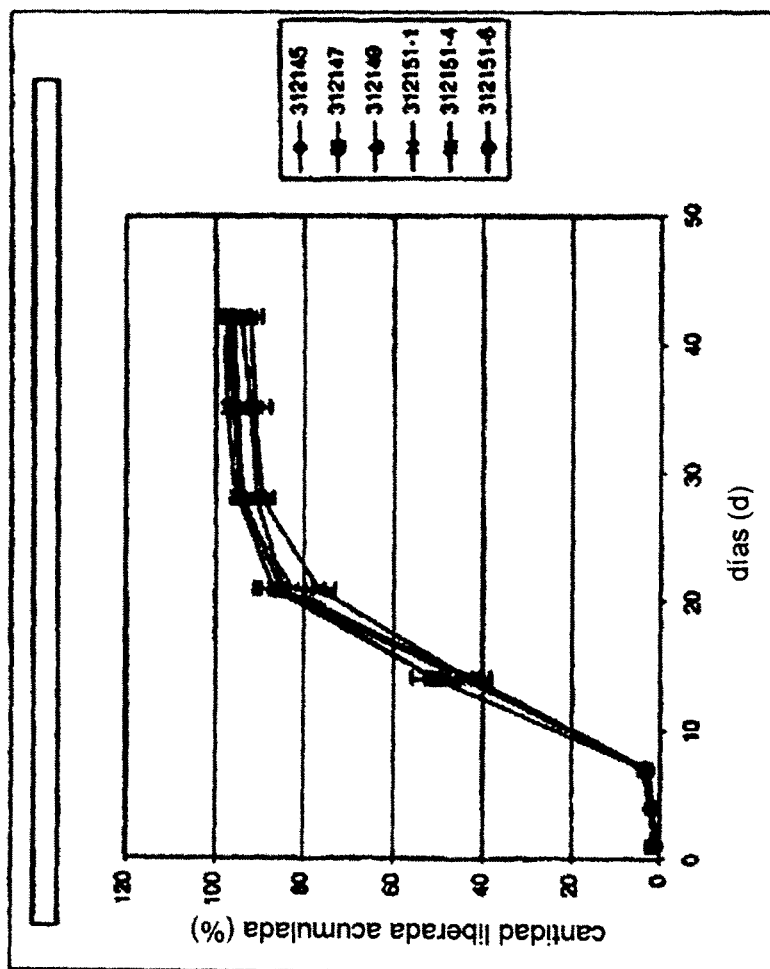


Figura 11 Procesos utilizados para la fabricación del DEX PS DDS

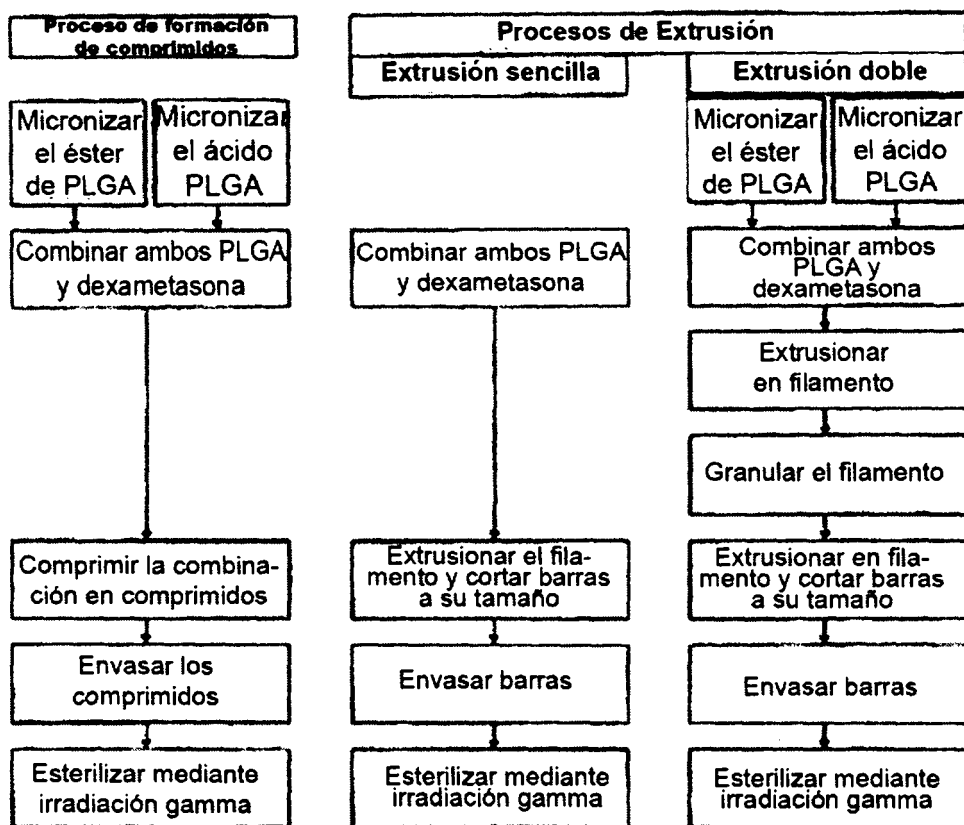


Figura 12 Comparación de la velocidad de liberación de dexametasona in vitro de dos lotes de DEX PS DDS comprimido y extrusionado sencillo

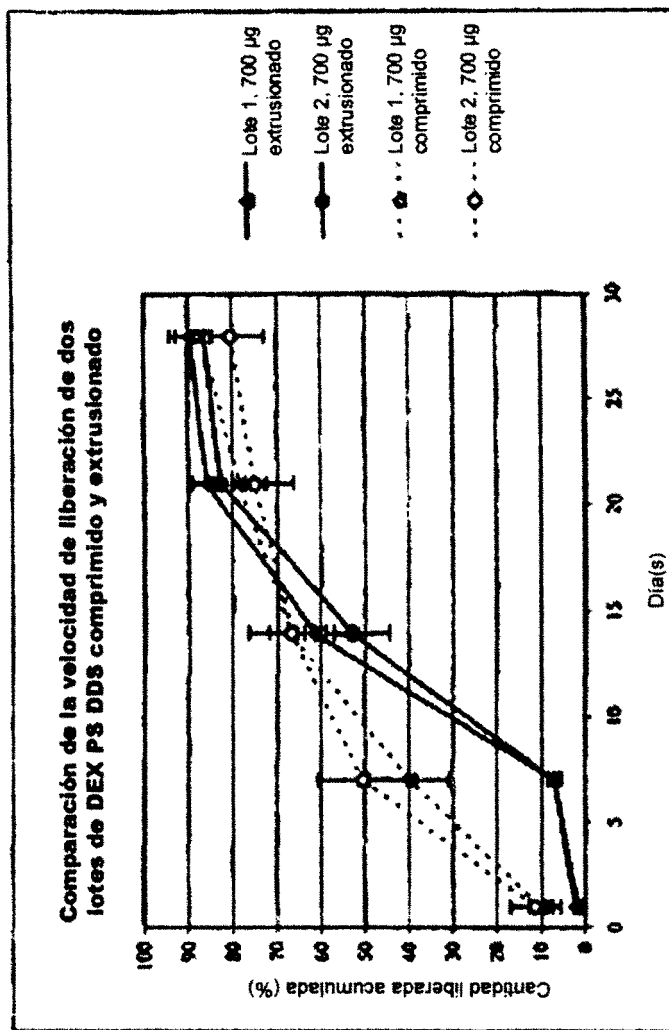


Figura 13 **Procesos utilizados para la fabricación del DEX PS DDS**

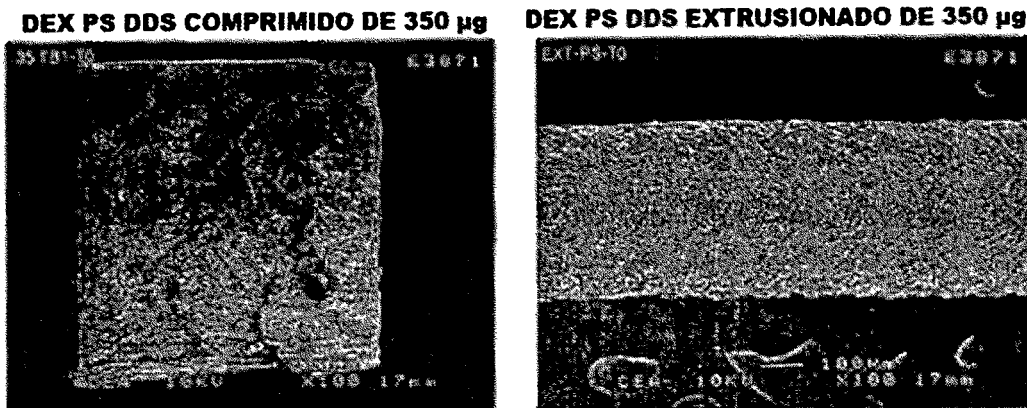


Figura 14 Uniformidad del contenido en DEX PS DDS después de extrusión de lotes preparados con PLGA molidos y no molidos

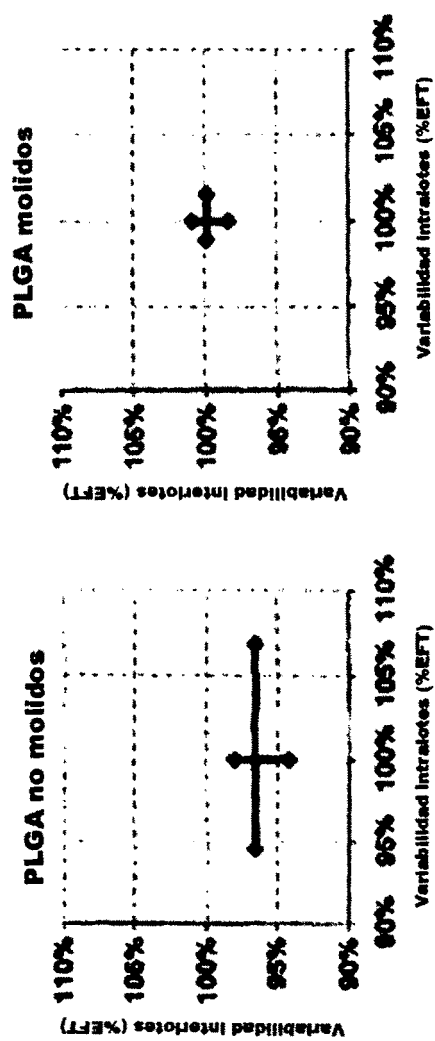


Figura 15 Perfil de liberación *in vitro* de DEX PS DDS fabricado mediante extrusión sencilla y extrusión doble

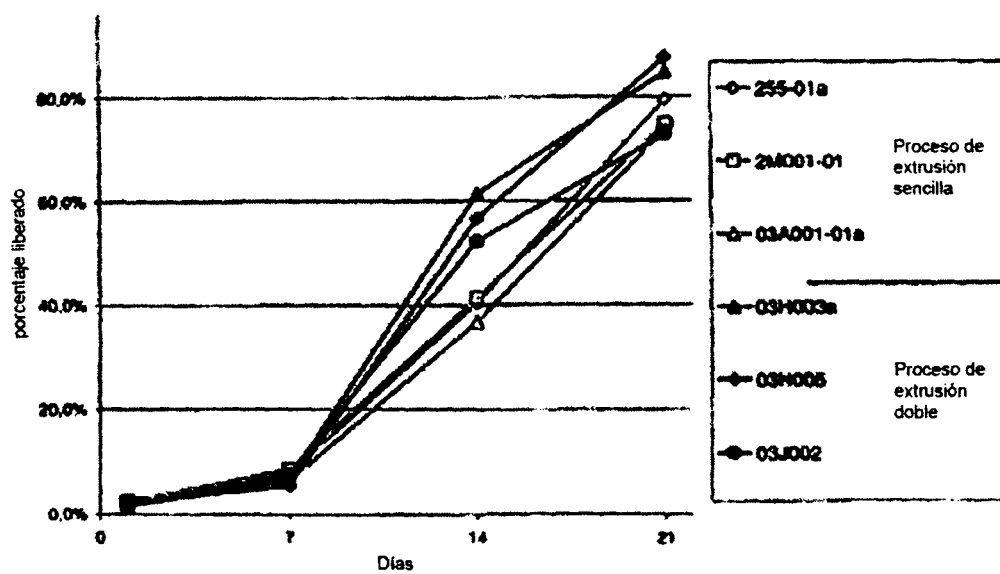
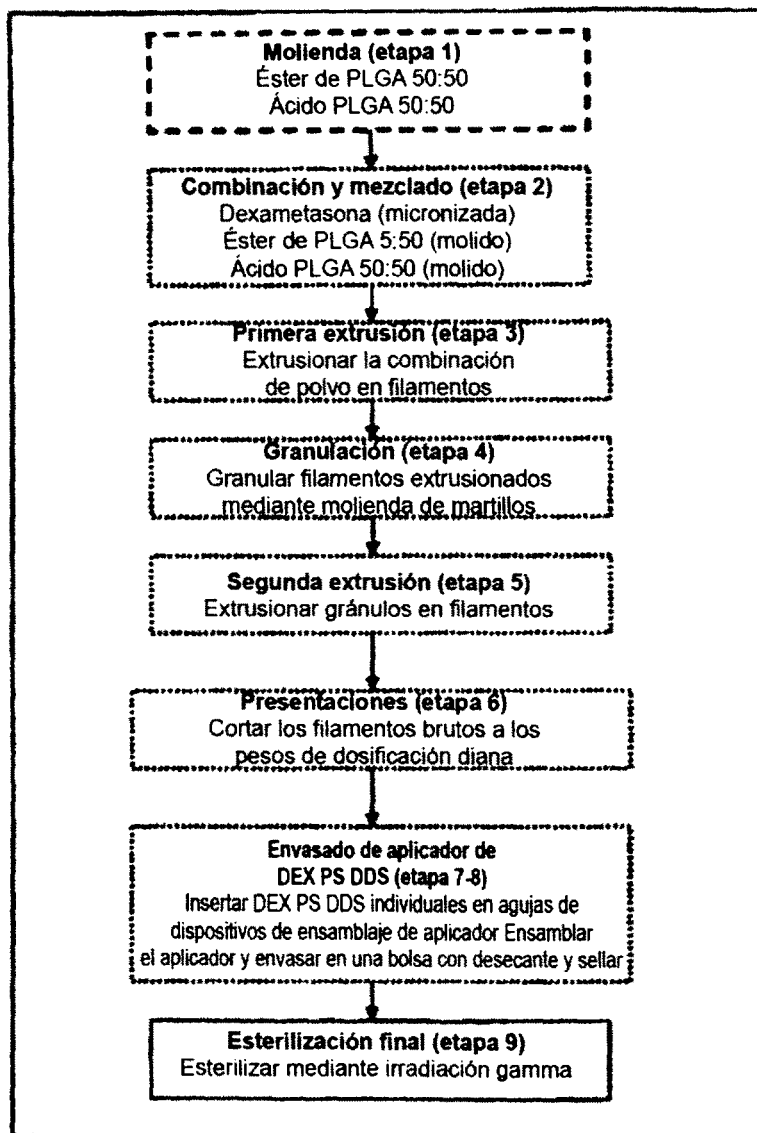


Figura 16

Diagrama de flujo del proceso de extrusión doble para la fabricación de DEX PS DDS



Leyenda


Etapa en sala limpia  Cámara de clase 10.000  No en sala limpia 

Figura 17 Vista en corte del sistema aplicador de DEX PS DDS

