

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 215**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014 PCT/US2014/065804**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15073895**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014 E 14805768 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3068403**

54 Título: **Métodos de tratamiento de afecciones oculares con un implante de administración sostenida de medicamento**

30 Prioridad:

15.11.2013 US 201361904887 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.04.2021

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**SHIAH, JANE-GUO;
BHAGAT, RAHUL;
BLANDA, WENDY M.;
NIVAGGIOLI, THIERRY;
PENG, LIN;
CHOU, DAVID y
WEBER, DAVID A.**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 819 215 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

Métodos de tratamiento de afecciones oculares con un implante de administración sostenida de medicamento

5 **Antecedentes****Campo**

10 La divulgación de la presente solicitud se refiere en general a implantes de administración de fármacos, y más específicamente, a implantes de administración de fármacos para su uso en un método para tratar afecciones oculares.

Descripción de la técnica relacionada

15 El edema macular ("EM") es una afección ocular que puede dar como resultado una hinchazón de la mácula. El edema se produce por un escape de fluido de los vasos sanguíneos de la retina. La sangre se filtra por las débiles paredes de los vasos hacia 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. Entonces se produce borrosidad en medio o justo al lado del campo visual central. La pérdida visual puede avanzar a lo largo de un período de meses. Se han asociado obstrucción de los vasos sanguíneos de la retina, inflamación ocular y degeneración macular relacionada con la edad con el edema macular. La mácula también puede verse afectada por hinchazón después de la extracción de cataratas. Los síntomas del EM incluyen visión central borrosa, visión distorsionada, visión teñida de rosa y sensibilidad a la luz. Las causas del EM pueden incluir oclusión venosa retiniana, degeneración macular, escape macular diabético, inflamación ocular, coriorretinopatía serosa central idiopática, uveítis anterior o posterior, pars planitis, retinitis pigmentaria, retinopatía por radiación, desprendimiento de vítreo posterior, formación de membrana epirretiniana, telangiectasia retiniana yuxtafoveal idiopática, capsulotomía o iridotomía Nd:YAG. Algunos pacientes con EM pueden tener antecedentes de uso de epinefrina tópica o análogos de prostaglandinas para el glaucoma.

20 El edema macular implica la rotura de la barrera sanguínea retiniana interna al nivel del endotelio capilar, lo que da como resultado una permeabilidad vascular retiniana anómala y un escape hacia los tejidos retinianos adyacentes. La mácula se vuelve más gruesa debido a la acumulación de fluido, lo que da como resultado alteraciones significativas en la agudeza visual.

25 Puede producirse edema macular en enfermedades que provocan lesión acumulativa a lo largo de muchos años, tal como la retinopatía diabética, o como resultado de acontecimientos más agudos, tales como como oclusión venosa retiniana central u oclusión venosa retiniana de rama.

30 La retinopatía diabética es una complicación microvascular frecuente de las diabetes tipo 1 y 2 y representa la principal causa de ceguera en el mundo. La pérdida de la visión central relacionada con la diabetes puede deberse a oclusión microvascular (isquemia macular) o a escape microvascular debido a la rotura de la barrera hematorretiniana (BHR) interna, lo que conduce al engrosamiento o hinchazón de la mácula (edema macular). El edema macular diabético (EMD) afecta a unos 21 millones de personas en todo el mundo.

35 Han surgido varias opciones de tratamiento que ofrecen mejorar la agudeza visual, incluyendo agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular intravítreo (anti-VEGF) y fotocoagulación con láser. Sin embargo, estas opciones de tratamiento tienen algunos inconvenientes y no funcionan eficazmente para todos los pacientes.

40 Haller J A *et al*, Archives of Ophthalmology, vol. 128, n.º 3, marzo de 2010, páginas 289-296, divulga un recorrido controlado aleatorizado de un sistema de administración de fármacos de dexametasona intravítreo en pacientes con edema macular diabético.

50 **Sumario**

55 La presente invención se refiere a un implante bioerosionable para su uso en un método para tratar edema macular diabético, comprendiendo el método inyectar dicho implante bioerosionable en el vítreo de un humano a una frecuencia de una vez cada aproximadamente seis meses a una vez cada aproximadamente nueve meses, comprendiendo el implante bioerosionable una varilla continua obtenida mediante extrusión doble que comprende dexametasona dispersada homogéneamente dentro de una matriz de polímero biodegradable; en el que la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tiene grupos terminales hidrófilos y poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tiene grupos terminales hidrófobos; en el que el implante bioerosionable está dimensionado para su implantación en el vítreo del humano; y en el que el método es terapéuticamente eficaz para tratar el EMD; y en el que dicho implante bioerosionable se administra durante un periodo de tiempo de 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años, 15 años, o durante toda la vida de dicho humano. Realizaciones adicionales de la invención se especifican en las reivindicaciones.

65 Las realizaciones divulgadas en el presente documento que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención.

En el presente documento se divulgan implantes e implantes para su uso en el tratamiento de edema macular diabético (“EMD”). El implante contiene dexametasona.

5 Una afección ocular puede incluir una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica al ojo o una de las partes o regiones del ojo. En términos generales, 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 parte del nervio óptico que está dentro de o adyacente al globo ocular. Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica a una región o sitio ocular anterior (es decir, la parte frontal del ojo), tal como un músculo periorbital, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está ubicado anterior con respecto a la pared posterior de la cápsula del cristalino o de los músculos ciliares. Por tanto, una afección ocular anterior afecta o implica principalmente a la conjuntiva, la córnea, la conjuntiva, 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 o implica principalmente a una región o sitio ocular posterior, tal como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el vítreo, la cámara vítrea, la retina, el nervio óptico (es decir, el disco óptico) y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

20 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; neurorretinopatía macular aguda; edema macular (como edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos de la retina, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión venosa retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; traumatismo ocular que afecta a un sitio o ubicación ocular posterior; una afección ocular posterior provocada o influida por un tratamiento ocular con láser; afecciones oculares posteriores provocadas o influidas por una terapia fotodinámica; fotocoagulación; retinopatía por radiación; trastornos de la membrana epirretiniana; oclusión venosa retiniana de rama; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentaria y glaucoma.

30 Una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasma; catarata; enfermedades conjuntivales; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlcera corneal; síndromes de ojo seco; enfermedades de los párpados; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos de la refracción y estrabismo. El glaucoma también puede considerarse una afección ocular anterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

40 Los corticosteroides potentes, tales como la dexametasona, suprimen la inflamación al inhibir el edema, la deposición de fibrina, el escape capilar y la migración fagocítica, todos ellos características clave de la respuesta inflamatoria. Los corticosteroides impiden la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales se han identificado como mediadoras del edema macular cistoide.

45 Mediante la administración de un fármaco, tal como un corticosteroide, directamente en la cavidad vítrea, pueden eludirse las barreras sanguíneas oculares y pueden lograrse niveles terapéuticos intraoculares con un riesgo mínimo de toxicidad sistémica. Esta vía de administración normalmente da como resultado una semivida corta a menos que el fármaco pueda administrarse usando una formulación capaz de proporcionar liberación sostenida.

50 Por consiguiente, un implante biodegradable para administrar un agente terapéutico a una región ocular, tal como el vítreo, puede proporcionar un beneficio médico significativo para pacientes que padecen una afección del ojo, como el edema macular diabético.

Según una realización, un implante bioerosionable para su uso en un método para tratar edema macular diabético incluye inyectar el implante bioerosionable en el vítreo de un humano que lo necesita a una frecuencia de una vez cada aproximadamente seis meses a una vez cada aproximadamente nueve meses. El implante bioerosionable incluye una varilla continua obtenida mediante extrusión doble que incluye dexametasona dispersada homogéneamente dentro de una matriz de polímero biodegradable. La matriz de polímero biodegradable incluye una mezcla de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tiene grupos terminales hidrófilos y poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tiene grupos terminales hidrófobos. El implante bioerosionable está dimensionado para su implantación en el vítreo del humano. El método es terapéuticamente eficaz para tratar el EMD. El agente activo es dexametasona. El implante bioerosionable se administra durante un periodo de tiempo de 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años, 15 años, o durante toda la vida de dicho humano. En algunas realizaciones, el edema macular es edema macular diabético. En algunas realizaciones, la dexametasona está presente en el implante bioerosionable en una cantidad del 60% en peso, basándose en el peso total del implante bioerosionable. En algunas realizaciones, la PLGA que tiene grupos terminales hidrófobos está presente en el implante bioerosionable en una cantidad del 10% en peso, basándose en el peso total del implante bioerosionable. En algunas realizaciones, la PLGA que tiene grupos terminales

hidrófilos está presente en el implante bioerosionable en una cantidad del 30% en peso, basándose en el peso total del implante bioerosionable. Según una realización, el humano tiene un cristalino pseudofáquico. Según otra realización, el humano tiene un cristalino fáquico.

5 Breve descripción de las figuras

Estas y otras características se describirán ahora con referencia a los dibujos resumidos a continuación. Estos dibujos y la descripción asociada se proporcionan para ilustrar una o más realizaciones.

10 La figura 1 ilustra un gráfico de barras que compara la proporción de pacientes con EMD que tienen una mejora de AVMC mayor que o igual a 15 letras en grupos de pacientes que reciben implantes bioerosionables de realización de ejemplo según métodos de realización de ejemplo divulgados en el presente documento.

15 La figura 2 ilustra un gráfico de barras que compara la proporción de pacientes con EMD que tienen una mejora de AVMC mayor que o igual a 20 letras en grupos de pacientes que reciben implantes bioerosionables de realización de ejemplo según métodos de realización de ejemplo divulgados en el presente documento.

20 La figura 3 ilustra un gráfico de líneas que compara el cambio medio en AVMC entre diferentes grupos de pacientes con EMD que reciben implantes bioerosionables de realización de ejemplo según métodos de realización de ejemplo divulgados en el presente documento.

25 La figura 4 ilustra un gráfico de barras que compara la disminución promedio media con respecto al nivel inicial de GSCR en grupos de pacientes con EMD que reciben implantes bioerosionables de realización de ejemplo según métodos de realización de ejemplo divulgados en el presente documento.

La figura 5 ilustra un gráfico de barras que compara la proporción de pacientes con EMD que tienen una mejora de AVMC mayor que o igual a 15 letras en grupos de pacientes que reciben implantes bioerosionables de realización de ejemplo según métodos de realización de ejemplo divulgados en el presente documento.

30 La figura 6 muestra una tabla que enumera los acontecimientos adversos frecuentes que se producen durante un estudio según los ejemplos.

35 La figura 7 muestra una tabla que enumera cirugías oculares realizadas para corregir la PIO durante un estudio según los ejemplos.

Descripción detallada

Definiciones

40 Los siguientes términos, tal como se usan en el presente documento, tienen los siguientes significados:

“Agente activo” y “fármaco” se usan indistintamente y se refieren a cualquier sustancia usada para tratar una afección ocular.

45 “Polímero bioerosionable” significa un polímero que se degrada *in vivo* y en el que se requiere la erosión del polímero a lo largo del tiempo para lograr la cinética de liberación del agente activo según la presente invención. Por tanto, hidrogeles tales como la metilcelulosa que actúan para liberar el fármaco a través del hinchamiento del polímero se excluyen específicamente del término “polímero bioerosionable (o biodegradable)”. Las palabras “bioerosionable” y “biodegradable” son sinónimos y se usan indistintamente en el presente documento.

50 “Lesión” o “daño” son intercambiables y se refieren a las manifestaciones y síntomas celulares y morfológicos que resultan de una afección mediada por reacción inflamatoria, tal como, por ejemplo, inflamación.

55 “Afección ocular” significa una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica al ojo o una o las partes o regiones del ojo, tal como una enfermedad de la retina. 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 parte del nervio óptico que está dentro de o adyacente al globo ocular. “Afección ocular” es sinónimo de “afección del ojo”.

60 “Pluralidad” significa dos o más.

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

65

“Agente antiinflamatorio esteroideo” y “glucocorticoide” se usan indistintamente en el presente documento, y se pretende que incluyan agentes, compuestos o fármacos esteroideos que reducen la inflamación cuando se administran a un nivel terapéuticamente eficaz.

5 “Adecuado para inserción (o implantación) en (o en el interior de) una región o sitio ocular” con respecto a un implante, significa un implante que tiene un tamaño (dimensiones) de manera que puede insertarse o implantarse sin provocar daño tisular excesivo y sin interferir físicamente de manera excesiva con la visión existente del paciente en el que se implanta o inserta el implante.

10 “Niveles terapéuticos” o “cantidad terapéutica” significa una cantidad o una concentración de un agente activo que se ha administrado localmente a una región ocular que es apropiada para tratar con seguridad una afección ocular para reducir o prevenir un síntoma de una afección ocular.

15 Según algunas realizaciones, un implante bioerosionable para su uso en el tratamiento de una afección del ojo comprende un agente activo dispersado dentro de una matriz de polímero biodegradable. Ejemplos de implantes bioerosionables y métodos de obtención de tales implantes se describen en la patente estadounidense n.º 8.034.370, la patente estadounidense n.º 8.242.099, la patente estadounidense n.º 7.767.223, y la patente estadounidense n.º 8.257.730. El agente activo es dexametasona.

20 El implante bioerosionable está dimensionado para su implantación en el vítreo del humano. La región ocular puede ser uno 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 epiescleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

25 Un método para obtener un implante bioerosionable para su uso en el tratamiento de una afección del ojo puede incluir una pluralidad de extrusiones de un polímero biodegradable. Este método también puede comprender la etapa de moler el polímero biodegradable antes de la extrusión. El polímero biodegradable es un copolímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). La razón de monómeros de ácido láctico con respecto a glicólico en el polímero puede ser de aproximadamente 50/50 por ciento en peso. Adicionalmente, el copolímero de PLGA puede ser de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 90 por ciento en peso del implante bioerosionable. Alternativamente, el copolímero de PLGA puede ser aproximadamente el 40 por ciento en peso del implante bioerosionable.

35 En el presente documento se divulgan implantes oculares biodegradables y tales implantes para su uso en métodos para tratar afecciones del ojo. Habitualmente, los implantes se forman para que sean monolíticos, es decir, las partículas de agente activo se distribuyen por toda la matriz de polímero biodegradable. Además, los implantes se forman para liberar un agente activo en una región ocular del ojo a lo largo de diversos períodos de tiempo. El agente activo puede liberarse a lo largo de un período de tiempo que incluye, pero no se limita a, aproximadamente doce meses, diez meses, nueve meses, ocho meses, seis meses, siete meses, ocho meses, tres meses, un mes o menos de un mes.

40 Implantes biodegradables para su uso en el tratamiento de afecciones del ojo

Los implantes incluyen un agente activo dispersado dentro de un polímero biodegradable. En algunas realizaciones, la dexametasona es el único agente activo presente en el implante.

45 El agente antiinflamatorio esteroideo, la dexametasona, puede constituir desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 90% en peso del implante. En una variación, el agente constituye desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 80% en peso del implante. En una variación preferida, el agente comprende aproximadamente el 60% en peso del implante.

50 *La matriz de polímero biodegradable*

55 En una variación, el agente activo se dispersa homogéneamente en la matriz de polímero biodegradable de los implantes. La selección de la matriz de polímero biodegradable que va a emplearse variará con la cinética de liberación deseada, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad que va a tratarse, y similares. Las características del polímero que se consideran incluyen, pero no se limitan a, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad en el sitio de implantación, la compatibilidad con el agente activo de interés, y las temperaturas de procesamiento. La matriz de polímero biodegradable comprende habitualmente al menos aproximadamente el 10, al menos aproximadamente el 20, al menos aproximadamente el 30, al menos aproximadamente el 40, al menos aproximadamente el 50, al menos aproximadamente el 60, al menos aproximadamente el 70, al menos aproximadamente el 80, o al menos aproximadamente el 90 por ciento en peso del implante. En una variación, la matriz de polímero biodegradable comprende aproximadamente el 40% en peso del implante.

65 Las matrices de polímero biodegradable que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, polímeros compuestos por monómeros tales como ésteres o éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables. También pueden usarse anhídridos, amidas, ortoésteres o similares, por sí

mismos o en combinación con otros monómeros. Los polímeros son generalmente polímeros de condensación. Los polímeros pueden estar reticulados o no reticulados. Si están reticulados, habitualmente no están más que ligeramente reticulados, y están reticulados en menos del 5%, habitualmente están reticulados en menos del 1%.

5 Son de particular interés los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, o bien homopolímeros o bien copolímeros, y polisacáridos. Entre los poliésteres de interés se incluyen 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, donde la velocidad de biodegradación está controlada por la razón de ácido glicólico con respecto a láctico. El porcentaje de cada monómero en el copolímero de poli(ácido láctico-co-
10 glicólico) (PLGA) puede ser del 0-100%, aproximadamente del 15-85%, aproximadamente del 25-75% o aproximadamente del 35-65%. En una variación preferida, se usa un copolímero de PLGA 50/50. Más preferiblemente, se usa un copolímero al azar de PLGA 50/50.

15 Se emplean matrices de polímero biodegradable que incluyen mezclas de PLGA con terminación hidrófila e hidrófoba y son útiles para modular las velocidades de degradación de la matriz de polímero. La PLGA con terminación hidrófoba (también denominada ocupada o con extremos ocupados) tiene un enlace éster de naturaleza hidrófoba en el extremo terminal del polímero. Los grupos terminales hidrófobos típicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo y ésteres aromáticos. La PLGA con terminación hidrófila (también denominada sin ocupar) tiene un grupo terminal de naturaleza hidrófila en el extremo terminal del polímero. Los ejemplos de grupos terminales hidrófilos adecuados que
20 pueden incorporarse para potenciar la hidrólisis incluyen, pero no se limitan a, carboxilo, hidroxilo y polietilenglicol. El grupo terminal específico resultará normalmente del iniciador empleado en el procedimiento de polimerización. Por ejemplo, si el iniciador es agua o ácido carboxílico, los grupos terminales resultantes serán carboxilo e hidroxilo. De manera similar, si el iniciador es un alcohol monofuncional, los grupos terminales resultantes serán éster o hidroxilo.

25 En general, la razón de PLGA con terminación hidrófila con respecto a con terminación hidrófoba en las matrices de polímero biodegradable útiles según esta invención oscila entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10 en peso. Por ejemplo, la razón puede ser de 3:1, 2:1, o 1:1 en peso. En una variación preferida, se usa un implante con una razón de PLGA con terminación hidrófila con respecto a con terminación hidrófoba de 3:1 p/p.

30 *Agentes adicionales*

Pueden emplearse otros agentes en la formulación para una variedad de fines. Por ejemplo, pueden emplearse agentes tamponantes y conservantes. Los conservantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico,
35 nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, poli(alcohol vinílico) y alcohol feniletílico. Los ejemplos de agentes tamponantes que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio y similares, según lo aprobado por la FDA para la vía de administración deseada. También pueden incluirse en la formulación electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio.

40 Los implantes oculares biodegradables también pueden incluir compuestos hidrófilos o hidrófobos adicionales que aceleran o retardan la liberación del agente activo. Además, los inventores creen que debido a que la PLGA con terminación hidrófila tiene una velocidad de degradación mayor que la PLGA con terminación hidrófoba debido a su capacidad para captar agua más fácilmente, el aumento de la cantidad de PLGA con terminación hidrófila en la matriz de polímero del implante dará como resultado velocidades de disolución más rápidas. El tiempo desde la implantación hasta la liberación significativa de agente activo (tiempo de demora) aumenta con cantidades decrecientes de PLGA
45 con terminación hidrófila en el implante ocular. Se demostró que el tiempo de demora para implantes que tienen un 0% de PLGA con terminación hidrófila (el 40% p/p de con terminación hidrófoba) era de aproximadamente 21 días. En comparación, se observó una reducción significativa en el tiempo de demora con implantes que tenían el 10% p/p y el 20% p/p de PLGA con terminación hidrófila.

50 Aplicaciones

La afección del ojo que se trata mediante el implante es edema macular diabético.

55 Método de implantación

Los implantes biodegradables pueden insertarse en el ojo mediante una variedad de métodos, incluyendo la colocación mediante pinzas, mediante trócar o mediante otros tipos de aplicadores, después de practicar una incisión en la esclerótica. En algunos casos, puede usarse un trocar o aplicador sin crear una incisión. En una variación, se usa un
60 aplicador manual para insertar uno o más implantes biodegradables en el ojo. El aplicador manual comprende normalmente una aguja de acero inoxidable de calibre 18-30, una palanca, un activador y un émbolo.

El método de implantación generalmente implica en primer lugar acceder a la zona objetivo dentro de la región ocular con la aguja. Una vez dentro de la zona objetivo, por ejemplo, la cavidad vítrea, se presiona la palanca del dispositivo manual para hacer que el activador accione el émbolo hacia adelante. A medida que el émbolo avanza, empuja el implante al interior de la zona objetivo.

Según una realización, el eje largo de un aplicador que tiene una aguja que tiene un bisel puede mantenerse paralelo al limbo, y la esclerótica puede acoplarse formando un ángulo oblicuo con el bisel de la aguja hacia arriba (alejándose de la esclerótica) para crear una vía esclerótica biselada. La punta de la aguja puede hacerse avanzar entonces dentro de la esclerótica aproximadamente 1 mm (paralela al limbo), luego redirigirse hacia el centro del ojo y hacerse avanzar hasta que se complete la penetración de la esclerótica y se introduzca en la cavidad vítrea del ojo de un paciente. Después de eso, el aplicador puede activarse para colocar un implante biodegradable dentro del vítreo del paciente.

Implante bioerosionable para su uso en un método de tratamiento del EMD

En una realización, se proporciona un implante bioerosionable para su uso en un método de tratamiento del edema macular diabético, comprendiendo el método inyectar dicho implante bioerosionable en el vítreo de un paciente que lo necesita, a una frecuencia entre una vez cada seis meses y una vez cada nueve meses, comprendiendo el implante bioerosionable dexametasona dispersada homogéneamente dentro de una matriz de polímero biodegradable. El implante bioerosionable es de los tipos divulgados en el presente documento. Según algunas realizaciones, la administración del implante al ojo del paciente incluye inyectar un implante bioerosionable en el vítreo.

Los métodos se usan para tratar edema macular diabético.

“Tratar”, tal como se usa en el presente documento, significa abordar médicamente. Incluye, por ejemplo, administrar el implante bioerosionable útil según la invención para prevenir la aparición de EMD, así como para aliviar su gravedad.

En una realización, el implante bioerosionable se administra una vez cada 6 meses al ojo de un paciente que lo necesita para tratar el EMD. En otra realización, el implante se administra una vez cada 7 meses, 8 meses o 9 meses. El implante bioerosionable se administra una vez cada 6 meses a 9 meses al ojo de un paciente que lo necesita para tratar el EMD. En algunas realizaciones, el implante bioerosionable se administra a una o más de las frecuencias descritas anteriormente durante el resto de la vida del paciente. El implante bioerosionable se administra a una o más de las frecuencias descritas anteriormente durante un periodo de tiempo de 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años, 15 años, durante toda la vida del paciente, o hasta que la afección ocular (tal como EMD) se trate adecuadamente. Tales métodos a tales regímenes de dosificación descritos anteriormente pueden ser terapéuticamente eficaces para tratar el EMD en un paciente que lo necesita. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden aumentar la agudeza visual de un paciente que tiene EMD.

Puesto que el implante es biodegradable, puede(n) insertarse implante(s) posterior(es) sin necesidad de la extracción quirúrgica del implante existente. Al evitar las concentraciones vítreas máximas de fármaco producidas por la necesidad de inyecciones repetidas frecuentes, el implante puede reducir potencialmente el riesgo de efectos secundarios no deseados, tales como formación de cataratas, elevación de la PIO y glaucoma, y puede reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la inyección, tales como lesión del cristalino, desprendimiento de retina y endoftalmitis infecciosa.

Según algunas realizaciones, el implante bioerosionable puede tratar una afección ocular en un paciente que tiene edema macular diabético independientemente del estado del cristalino del paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tratamiento del EMD puede lograrse usando los implantes y métodos divulgados en el presente documento independientemente de si un paciente tiene un cristalino fáquico o un cristalino pseudofáquico. Según algunas realizaciones, puede lograrse el tratamiento del EMD en pacientes que tienen un cristalino pseudofáquico. Según algunas realizaciones, puede lograrse el tratamiento del EMD en pacientes que tienen un cristalino fáquico, pero que tiene previsto o está planeado que tenga cirugía de cataratas.

Según algunas realizaciones, el implante bioerosionable puede tratar una afección ocular en un paciente que no responde a otros tratamientos existentes para el EMD. Por ejemplo, según algunos métodos, un paciente que tiene EMD que no responde a inyecciones intraoculares anti-VEGF puede tratarse eficazmente mediante los métodos divulgados en el presente documento. Según algunos otros métodos, un paciente que tiene EMD que no responde a fotocoagulación con láser puede tratarse eficazmente mediante los métodos divulgados en el presente documento.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para los fines de describir adicionalmente las realizaciones descritas en el presente documento.

Se realizó un ensayo de fase III, multicéntrico, enmascarado, aleatorizado y controlado de forma simulada para evaluar la seguridad y eficacia del sistema de administración de fármacos en el segmento posterior de 700 µg y 350 µg de dexametasona en pacientes con edema macular diabético (“EMD”). El estudio se llevó a cabo durante un período de tres años. Los resultados de estos estudios se muestran en las figuras 1-7.

Los implantes usados en el estudio estaban compuestos por dexametasona y una matriz de polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) PLGA 50:50, constituida por dos grados de PLGA (éster de PLGA 50:50 y ácido de PLGA 50:50).

Véase la tabla 1 para más detalles. Se eligió la combinación de dos PLGA tal como se presenta en la tabla 2 para la matriz de polímero biodegradable. Las propiedades generales de las PLGA elegidas se presentan en la tabla 3.

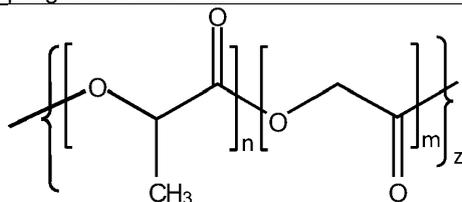
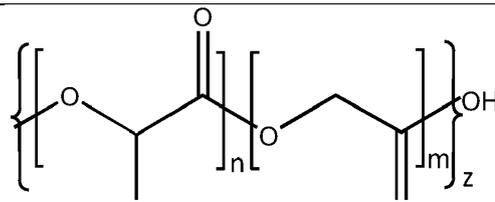
Tabla 1: Composición cualitativa de una muestra de DEX PS DDS

Componente	Criterio de calidad	Función
Dexametasona	Farmacopea Europea	Principio activo
Éster de PLGA 50:50	Allergan, Inc.	Matriz de polímero biodegradable de liberación prolongada
Ácido de PLGA 50:50	Allergan, Inc.	Matriz de polímero biodegradable de liberación prolongada

Tabla 2: Composición cuantitativa de una muestra de DEX PS DDS (fórmula de lote de fabricación)

Componente	350 µg	700 µg
Dexametasona	350 µg (60%)	700 µg (60%)
Éster de PLGA 50:50 (hidrófobo)	58 µg (10%)	116 µg (10%)
Ácido de PLGA 50:50 (hidrófilo)	175 µg (30%)	350µg (30%)

Tabla 3: Propiedades generales de las PLGA

	Éster de PLGA 50:50	Ácido de PLGA 50:50
Nombres comunes	Resomer RG 502, PLG, PLGA, poli(ácido láctico-glicólico), poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50, poli(ácido láctico)/poli(ácido glicólico), poliglactina 910	Resomer RG 502H, terminación ácido de PLG, terminación ácido de PLGA, terminación ácido de poli(D,L-lactida-co-glicolida)
Estructura	 <p>Donde: $n = m$ n = número de unidades de repetición de lactida m = número de unidades de repetición de glicolida z = número total de unidades de repetición de lactida-co-glicolida</p>	 <p>Donde: $n = m$ n = número de unidades de repetición de lactida m = número de unidades de repetición de glicolida z = número total de unidades de repetición de lactida-co-glicolida</p>
Número CAS	34346-01-5	26780-50-7
Fórmula empírica	$[(C_3H_4O_2)_x \cdot (C_2H_2O_2)_y]CH_3$, $x:y=50:50$	$[(C_3H_4O_2)_x \cdot (C_2H_2O_2)_y]OH$, $x:y=50:50$
Descripción	polvo de blanco a blanquecino	polvo de blanco a casi blanco

En el ensayo, los pacientes que tenían EMD recibieron o bien un implante bioerosionable que tenía 700 µg de dexametasona, un implante bioerosionable que tenía 350 µg de dexametasona o bien un implante bioerosionable que tenía 0 µg de dexametasona (una simulación). Los implantes se inyectaron en el vítreo de un ojo de cada paciente. Se evaluó a los pacientes para determinar el tratamiento de nuevo cada 3 meses después de una visita del mes 6. Se permitió tratamiento de nuevo (es decir, la administración de otro implante) cada 6 meses. Se permitió el tratamiento de nuevo si el grosor central de la retina en el paciente era mayor de 175 µm o si había alguna evidencia de edema retiniano residual. Se permitió a los pacientes un máximo de 7 implantes por ojo a lo largo del período de estudio de tres años.

Tal como se ilustra en las figuras 1-2, se logró una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de la agudeza visual mejor corregida ("AVMC") en los pacientes que recibieron el implante de 700 µg de dexametasona y en los pacientes que recibieron el implante de 350 µg de dexametasona en comparación con los pacientes que recibieron el implante simulado. La figura 1 ilustra que el 22,2% de los pacientes que recibieron el implante de 700 µg de dexametasona demostraron una mejora de la AVMC mayor que o igual a 15 letras y que el 18,4% de los pacientes que recibieron el implante de 350 µg de dexametasona demostraron una mejora de la AVMC mayor que o igual a 15 letras. La figura 2 ilustra que el 8,5% de los pacientes que recibieron el implante de 700 µg de dexametasona demostraron una mejora de la AVMC mayor que o igual a 20 letras y que el 11,0% de los pacientes que recibieron el implante de 350 µg de dexametasona demostraron una mejora de la AVMC mayor que o igual a 20 letras.

La figura 3 ilustra que los pacientes de los grupos que recibieron los implantes que contenían 700 µg y 350 µg de dexametasona generalmente mostraron una mejora mayor en la AVMC a lo largo del período de estudio de tres años que los pacientes que recibieron el implante simulado. Tal como se muestra en la figura 3, se observó un rápido aumento de la AVMC en los pacientes que recibieron los implantes de dexametasona. Específicamente, se observó un aumento medio de la AVMC de aproximadamente 6 letras con respecto al valor inicial a lo largo de los primeros aproximadamente 3 meses de tratamiento para los pacientes que recibieron el implante de 350 µg de dexametasona, y se observó un aumento medio de la AVMC de aproximadamente 7 letras con respecto al nivel inicial a lo largo de los primeros aproximadamente 3 meses de tratamiento para los pacientes que recibieron el implante de 700 µg de dexametasona.

Tal como se ilustra en la figura 4, la disminución promedio media con respecto al nivel inicial en el grosor del subcampo central de la retina (“GSCR”) fue mayor en los pacientes que recibieron los implantes de dexametasona que en los pacientes que recibieron el implante simulado. La figura 4 ilustra que los pacientes que recibieron el implante de 700 µg de dexametasona demostraron una disminución promedio media de GSCR de 111,6 µm con respecto al nivel inicial y que los pacientes que recibieron el implante de 350 µg de dexametasona demostraron una disminución promedio media de GSCR de 107,9 µm con respecto al nivel inicial.

Tal como se ilustra en la figura 5, los implantes de dexametasona condujeron a mejoras significativas en la AVMC, independientemente del estado del cristalino del paciente en el nivel inicial.

El perfil de acontecimientos adversos del estudio se muestra a continuación en la figura 6. Tal como se muestra en la figura, los acontecimientos adversos más frecuentes experimentados en el estudio fueron cataratas y presión intraocular. Sin embargo, pese a la aparición del acontecimiento adverso de aumento de la PIO, sorprendentemente, muy pocos pacientes (aproximadamente el 0,3% por tipo de cirugía, por grupo de estudio) se sometieron a cirugía durante el estudio para tratar la PIO. El número de pacientes que se sometieron a cirugía y el tipo de cirugías a las que se sometieron se ilustra en la figura 7.

Tal como se muestra a partir de los datos en las figuras, los implantes y métodos divulgados en el presente documento dieron como resultado una mejora significativa a largo plazo de la visión en pacientes con edema macular diabético. La proporción de pacientes con una ganancia mayor que o igual a 15 letras fue significativamente superior con los implantes de 350 µg y 700 µg de dexametasona en comparación con la simulación en el año 3. El beneficio del tratamiento se observó con una media de 4,1 inyecciones a lo largo de 3 años.

La tabla 4 a continuación ilustra los resultados de agudeza visual en el mes 39 del estudio.

Tabla 4

Estudio	Resultados	OZURDEX®	Simulado	Diferencia estimada (IC del 95%)
1 ^a	AVMC de nivel inicial media (DE) (Letras)	56 (10)	57 (9)	
	Mediana de AVMC de nivel inicial (intervalo) (Letras)	59 (34-95)	58 (34-74)	
	Ganancia ≥ 15 letras en AVMC (n(%))	34 (21%)	19 (12%)	9,3% (1,4%, 17,3%)
	Pérdida ≥ 15 letras en AVMC (n(%))	15 (9%)	17 (10%)	-1,1% (-7,5%, 5,3%)
	Cambio medio en AVMC (DE)	4,1 (13,9)	0,9 (11,9)	3,2 (0,4, 5,9)
2 ^b	AVMC de nivel inicial media (DE) (Letras)	55 (10)	56 (9)	
	Mediana de AVMC de nivel inicial (intervalo) (Letras)	58 (34-72)	58 (36-82)	
	Ganancia ≥ 15 letras en AVMC (n(%))	30 (18%)	16(10%)	8,4% (0,9%, 15,8%)
	Pérdida ≥ 15 letras en AVMC (n(%))	30 (18%)	18 (11%)	7,1% (-0,5%, 14,7%)
	Cambio medio en AVMC (DE)	0,4 (17,5)	0,8 (13,6)	-0,7 (-4,1, 2,6)

^aEstudio 1: OZURDEX®, N=163: Simulado, N=165

^bEstudio 2: OZURDEX®, N=165: Simulado, N=163

^cEl 14% (el 16,8% a partir de OZURDEX® y el 12,2% a partir de Simulado) de los pacientes tuvieron un resultado de AVMC en el mes 39, para el resto de los pacientes se trasladaron los datos en el mes 36 o antes.

La tabla 5 a continuación ilustra los resultados de la agudeza visual mejor corregida para los subgrupos pseudofáquico y fáquico.

Tabla 5

Subgrupo (combinado)	Resultados	OZURDEX®	Simulado	Diferencia estimada (IC del 95%)
^a Pseudofáquico	Ganancia ≥ 15 letras en AVMC (n(%))	16 (20%)	11 (11%)	8,4% (-2,2%, 19,0%)
	Pérdida ≥ 15 letras en AVMC (n(%))	4 (5%)	7 (7%)	-2,2% (-9,1%, 4,7%)
	Cambio medio en AVMC (DE)	5,8 (11,6)	1,4 (12,3)	4,2 (0,8, 7,6)
^b Fáquico	Ganancia ≥ 15 letras en AVMC (n(%))	48 (20%)	24 (11%)	9,0% (2,7%, 15,4%)
	Pérdida ≥ 15 letras en AVMC (n(%))	41 (17%)	28 (12%)	4,4% (-1,9%, 10,7%)
	Cambio medio en AVMC (DE)	1,0 (16,9)	0,6 (12,9)	0,3 (-2,4, 3,0)

^a Pseudofáquico: OZURDEX®, N=82; Simulado, N=99

^b Fáquico: OZURDEX®, N=246; Simulado. N=229

5 ^cEl 14% (el 16,8% a partir de OZURDEX® y el 12,2% a partir de Simulado) de los pacientes AVMC tuvieron un resultado de AVMC en el mes 39, para el resto de los pacientes se usaron en el análisis los datos en el mes 36 o antes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Implante bioerosionable para su uso en un método para tratar edema macular diabético (EMD), comprendiendo el método inyectar dicho implante bioerosionable en el vítreo de un humano a una frecuencia de una vez cada aproximadamente seis meses a una vez cada aproximadamente nueve meses, comprendiendo el implante bioerosionable una varilla continua obtenida mediante extrusión doble que comprende dexametasona dispersada homogéneamente dentro de una matriz de polímero biodegradable; en el que

10 la matriz de polímero biodegradable comprende una mezcla de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tiene grupos terminales hidrófilos y poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) que tiene grupos terminales hidrófobos;

15 en el que el implante bioerosionable está dimensionado para su implantación en el vítreo del humano; y en el que el método es terapéuticamente eficaz para tratar el EMD; y

20 en el que dicho implante bioerosionable se administra durante un periodo de tiempo de 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años, 15 años, o durante toda la vida de dicho humano.
- 20 2. Implante bioerosionable para su uso según la reivindicación 1, en el que el humano no responde a tratamiento con anti-VEGF para el EMD.
- 25 3. Implante bioerosionable para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la dexametasona está presente en el implante bioerosionable en una cantidad del 60% en peso, basándose en el peso total del implante bioerosionable.
- 30 4. Implante bioerosionable para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la PLGA que tiene grupos terminales hidrófobos está presente en el implante bioerosionable en una cantidad del 10% en peso, basándose en el peso total del implante bioerosionable.
- 35 5. Implante bioerosionable para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la PLGA que tiene grupos terminales hidrófilos está presente en el implante bioerosionable en una cantidad del 30% en peso, basándose en el peso total del implante bioerosionable.
- 40 6. Implante bioerosionable para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el humano tiene un cristalino pseudofáquico.
- 45 7. Implante bioerosionable para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el humano tiene un cristalino fáquico.
- 50 8. Implante bioerosionable para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el método da como resultado un aumento de agudeza visual en el humano.
9. Implante bioerosionable para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que dicho implante bioerosionable se administra durante un periodo de tiempo de 3 años.
10. Implante bioerosionable para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9, en el que dicho implante bioerosionable se administra con una media de 4,1 inyecciones.
11. Implante bioerosionable para su uso según una cualquiera de la reivindicación 10, en el que el método da como resultado un aumento de agudeza visual en el humano mayor que o igual a 15 letras.

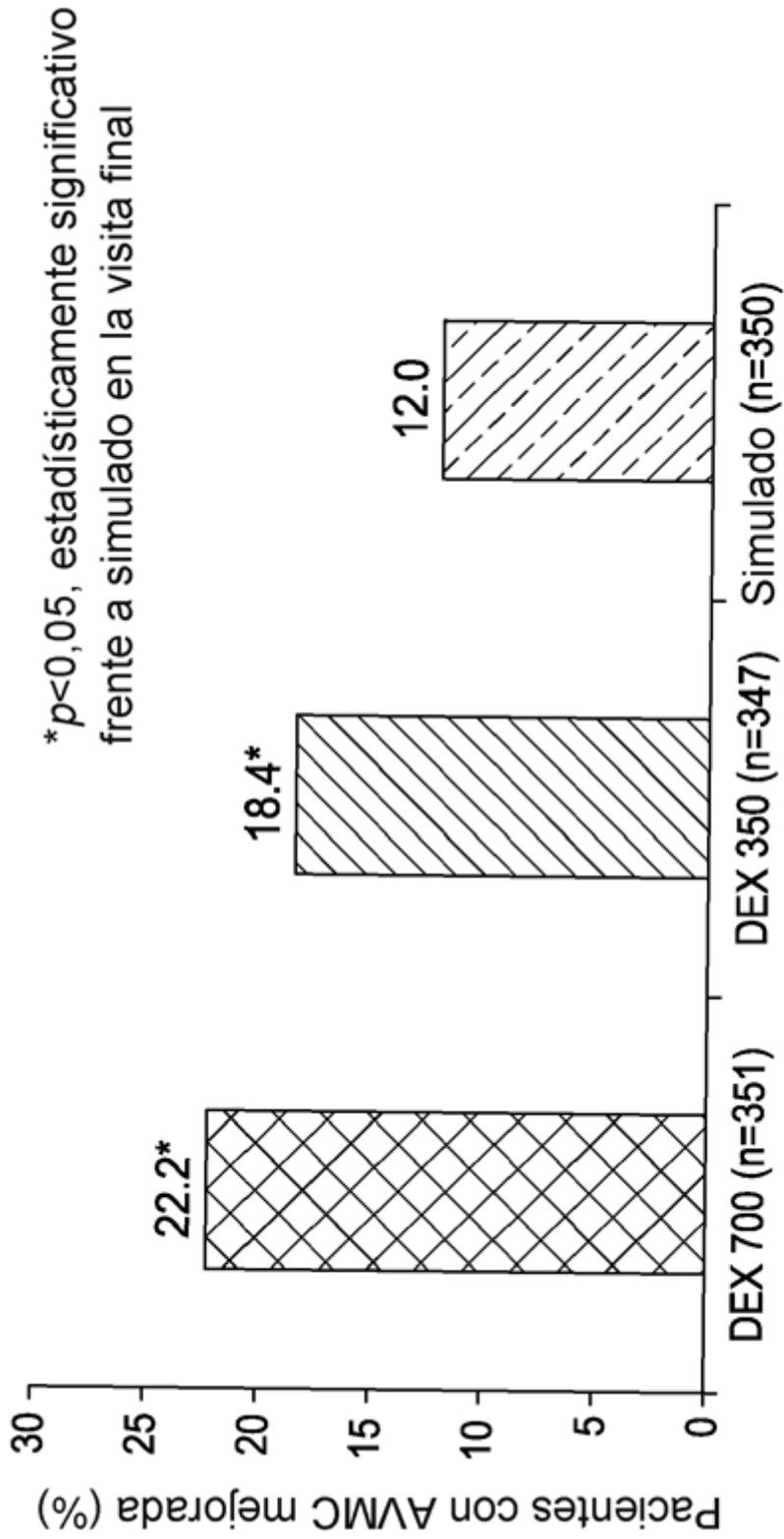


FIG. 1

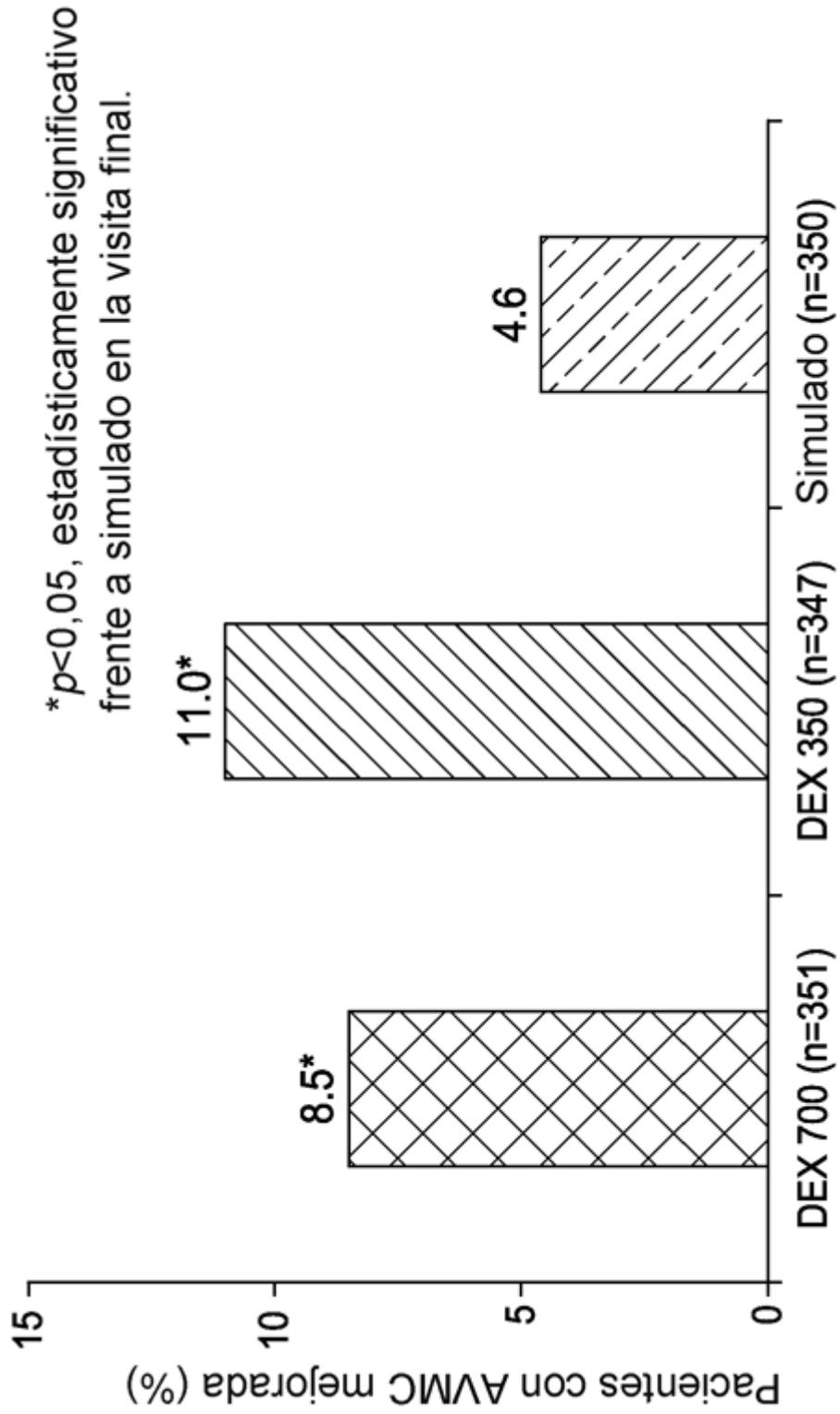


FIG. 2

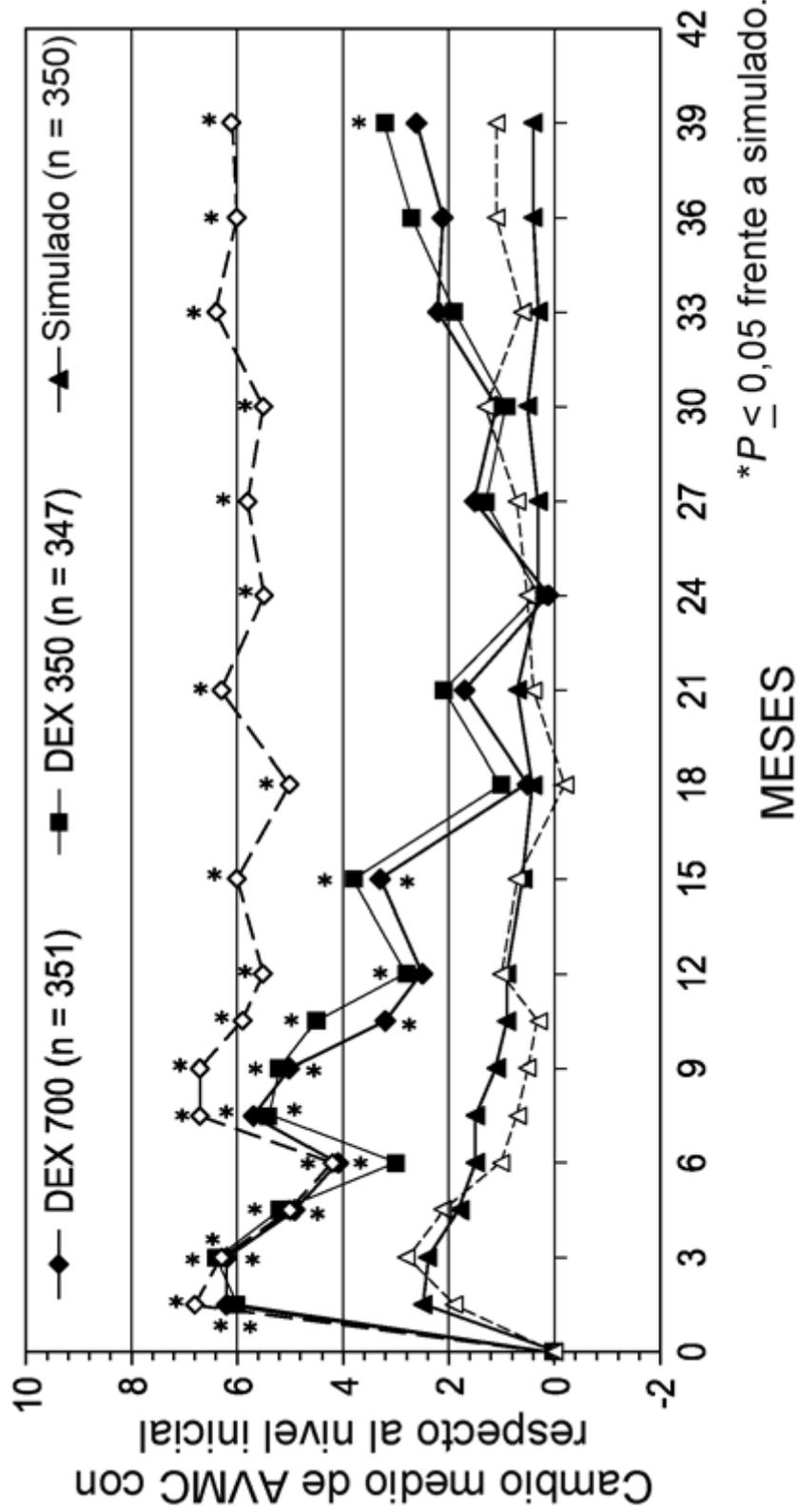


FIG. 3

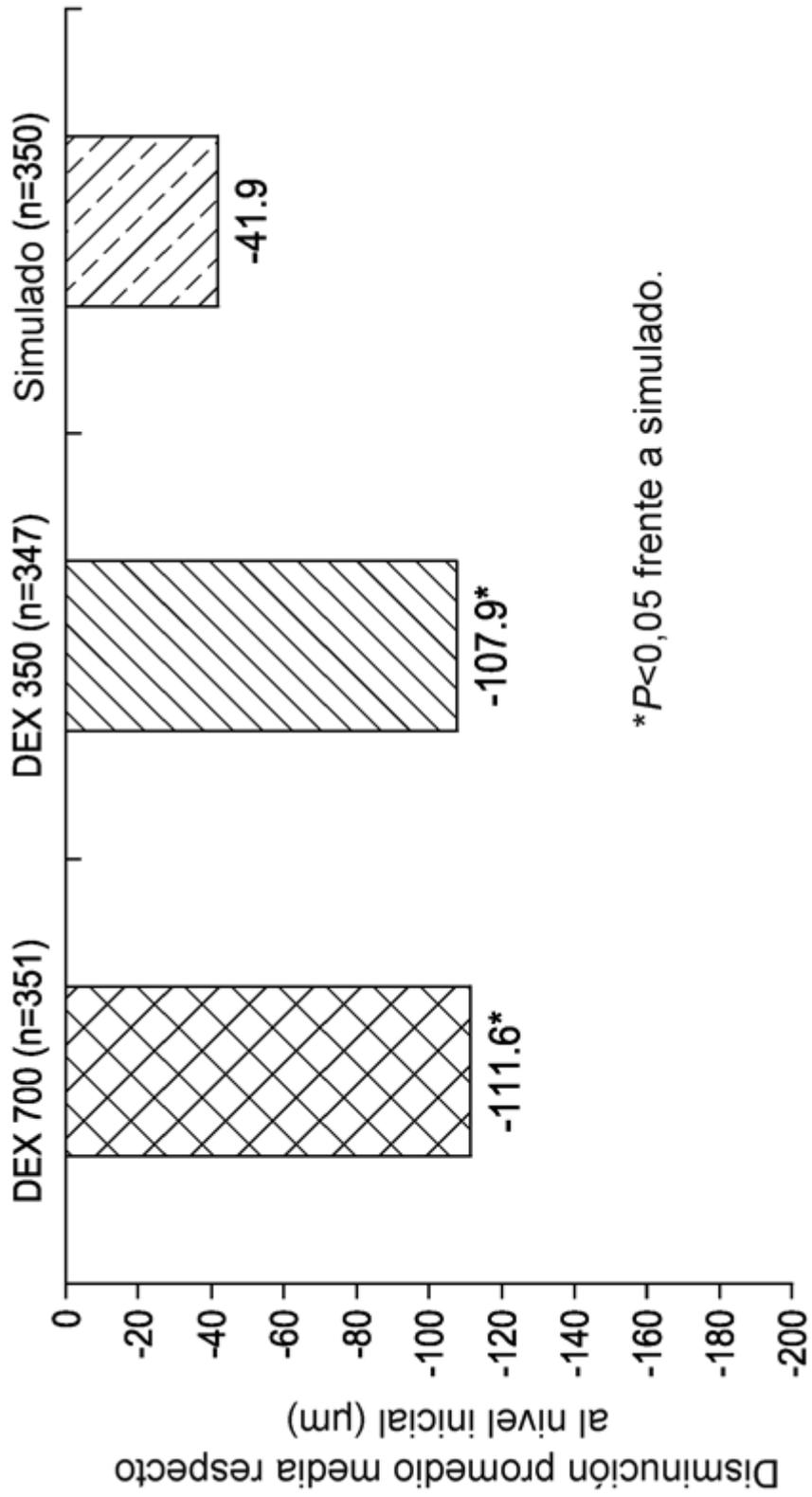


FIG. 4

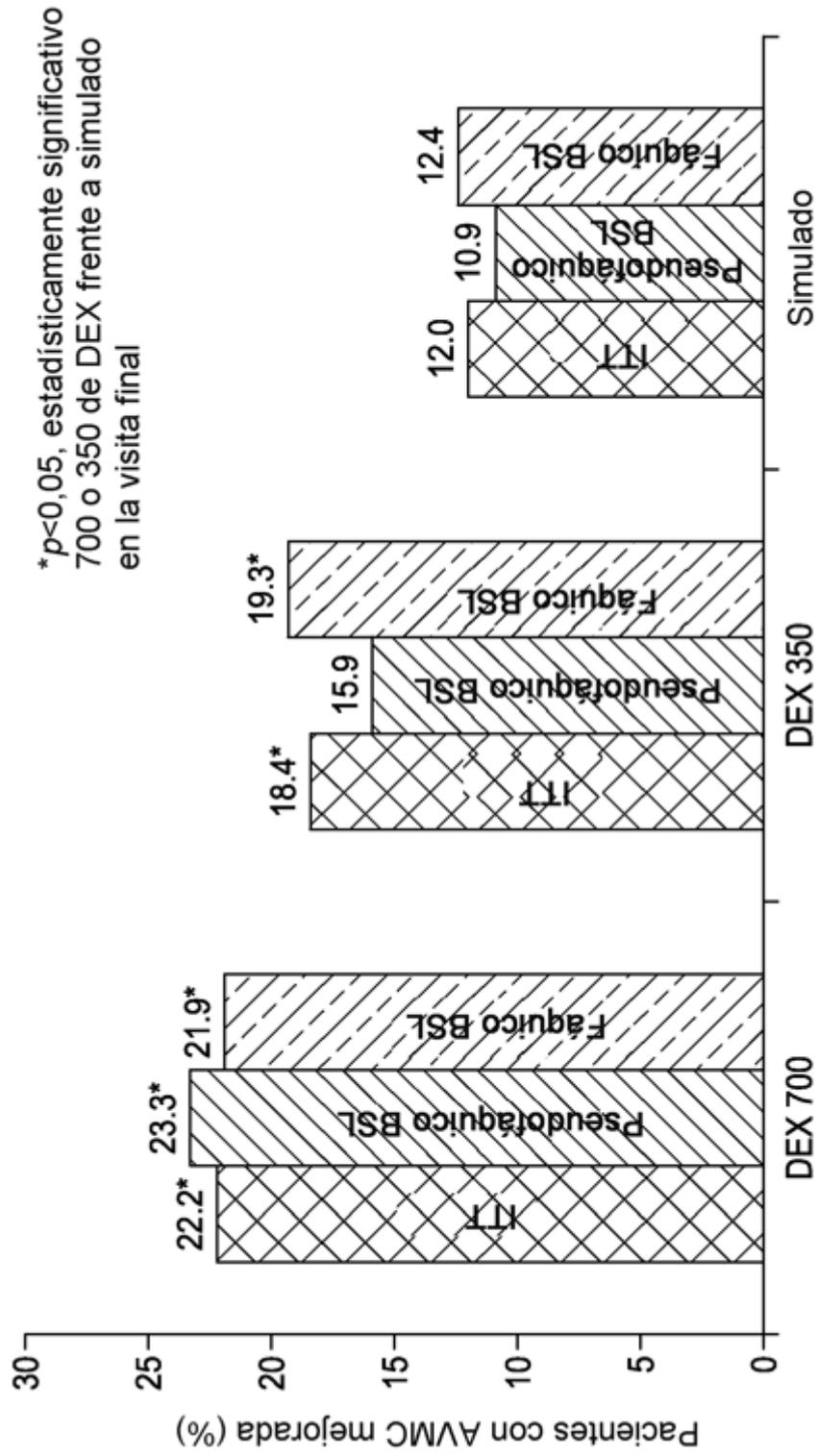


FIG. 5

	Pacientes, n (%)		
	DEX 700 N = 347	DEX 350 N = 343	Simulado N = 350
Cataratas*	178 (27.6)	164 (18.3)	51 (10.8)
Presión intraocular aumentada	107 (12.5)	103 (11.7)	12 (1.8)
Hemorragia conjuntival	73 (8.5)	89 (10.1)	45 (6.8)
Hipertensión ocular	21 (2.5)	17 (1.9)	5 (0.8)
Dolor ocular	18 (2.1)	24 (2.7)	13 (2.0)
Desprendimiento de vítreo	17 (2.0)	23 (2.6)	8 (1.2)
Moscas volantes	17 (2.0)	9 (1.0)	7 (1.1)
Edema conjuntival	15 (1.8)	17 (1.9)	4 (0.6)
Opacificación de la cápsula posterior	13 (1.5)	13 (1.5)	7 (1.1)
Opacidades vítreas	11 (1.3)	5 (0.6)	3 (0.5)

FIG. 6

	DEX 700, n (%) (N = 347)	DEX 350, n (%) (N = 343)	Simulado, n (%) (N = 350)
Trabeculectomía	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Iridectomía	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Iridotomía	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
Trabeculoplastia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

FIG. 7