



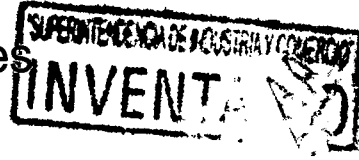
01 12 07
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

NOV/
2.5

619

07-88001

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO MICROIMPLANTES PARA ADMINISTRACION OCULAR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC.

DOMICILIO IRVINE, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO JERONIMO CASTILLO BONILLA

22. BOGOTÁ, D. C.,

102040

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-088001- -00000-0000

Fecha: 2007-08-28 16:49:10
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 106

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

01/10/2007

1

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad,

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ALLERGAN, INC

Dirección: 2525 Dupont Drive, Irvine, California,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: estadounidense

Lugar de Constitución: Delaware

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JERÓNIMO CASTILLO BONILLA

Dirección: Calle 93A N° 14-17, Ofc 311
Bogotá, D.C.

Teléfono: 2 363493

Fax: 2 182351

E-mail: info@pcastillopineda.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ , NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79462057 TP 104167

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Thierry NIVAGGIOLI

Dirección: 99 Lupin Lane, Atherton, California, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/006279

Fecha Febrero 22, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/093758 A1

Fecha Septiembre 8, 2006

6

Título (54) MICROIMPLANTES PARA ADMINISTRACION OCULAR

7

Clasificación Internacional (51) A61F9/00; A61K9/00

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

01-03-2005

(31) Número de Solicitud

11/070.158

9

Comprobante de pago No. 07.69337

Fecha 29-03-07

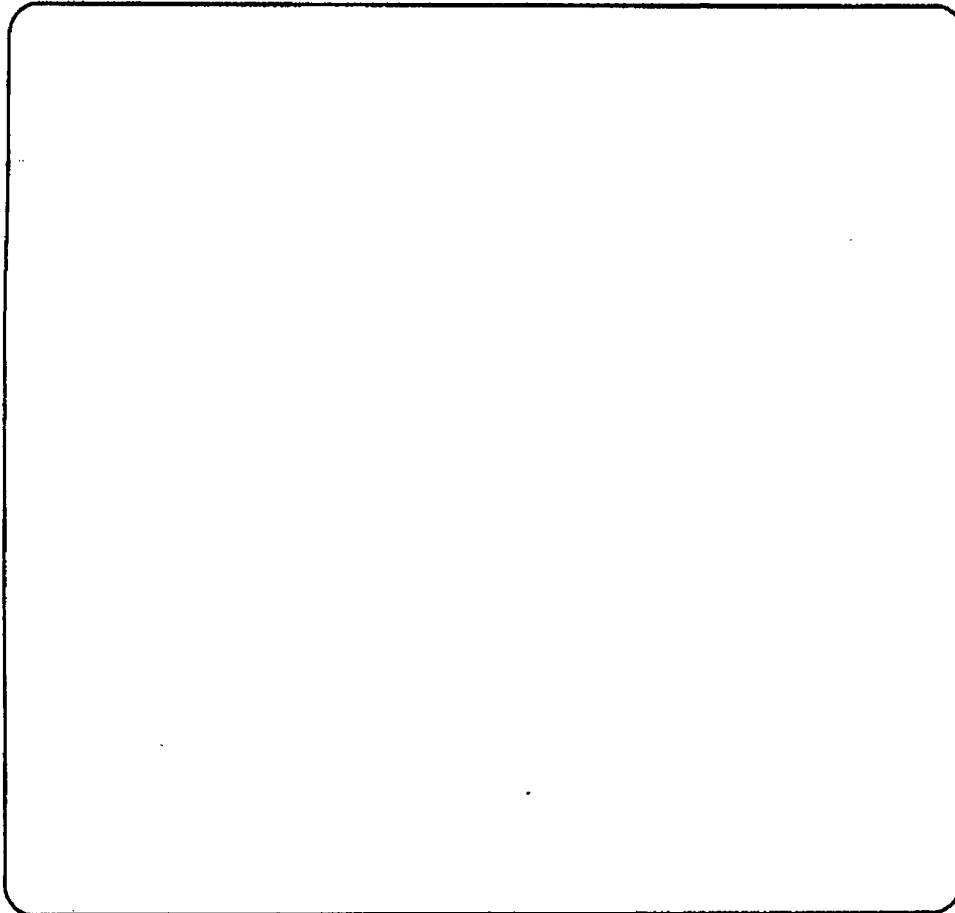
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de representación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documentos de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. PUBLICACION INTERNACIONAL; CAMBIO DOMICILIO INVENTOR (NIVAGGIOLI

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JERONIMO CASTILLO BONILLA

FIRMA:

C.C. 79462057

T.P. 104167

(Continuación Inventores)

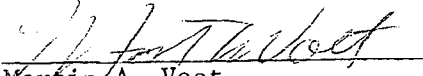
Nombre : David A. WEBER
Dirección : 5427 Blackhawk Drive, Danville, California, Estados Unidos
de América
Nacionalidad : estadounidense

3

LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA &
ASSOCIATES
P.O. BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

IMPORTANT NOTE
The lodging of this GENERAL POWER with the Patent Office obviates the need of presenting special powers with each individual trade mark application.

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

	Poder General	General Power of Attorney
1 Applicant's name	(1)	ALLERGAN, INC.
2 Applicant's address	domiciliado en (2)	domiciled in (2) 2525 Dupont Drive Irvine, CA 92612 USA
3 Date	nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Bogotá, Colombia, como sus representantes con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares; solicitar la nulidad de Patentes de Invención, modelos de utilidad, diseños industriales, así como la de registros de marcas ante la autoridad nacional competente; aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o observaciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades necesarias, así como iniciar y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competencia desleal. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, conciliar, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. Dado y firmado en (3)..... 4)Signature (s) hereby appoint, JERONMO CASTILLO BONILLA and/or XIMENA BONILLA PEREIRA, and/or ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Office 311 en Bogotá, Colombia, as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, Commercial slogans and Origin Denominations as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of license of exploitation and of license of use referred to said actions, Cancellation Actions against trademark Registrations, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals, and claims, apply for precautionary measures; apply for the nullity of Patent Inventions, Utility Models, Industrial Designs, as well as for Trademark Registrations before the competent national authority; to accept on our behalf and representation the assignment of rights of inventions and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case that oppositions and/or observations are presented to intervene as complainant and defendant, with all necessary legal faculties, as well as to file jurisdictional processes related to disloyal competition. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to conciliate, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys. Given and signed in (3)..... Irvine, California..... April 12, 2005.....  Martin A. Voet Assistant Secretary	
4 Applicant's signature		

OFICINAS DE ABOGADOS**PEDRO CASTILLO PINEDA & ASOCIADOS****Bogota, Colombia / Sur América****NOTA IMPORTANTE**

Al registrar este PODER GENERAL en la Oficina de Patentes, no se necesita presentar poderes especiales con cada solicitud de marca registrada.

PARA PATENTES MARCAS REGISTRADAS EN**COLOMBIA****Poder General**

1. Nombre del Solicitante (1): ALLERGAN, INC.

2. Dirección del solicitante (2): 2525 Dupont Drive Irvine, CA 92612 USA

Nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A No. 14-17 Oficina 311 en Bogota, Colombia, como sus representantes con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas



S

cautelares; solicitar la nulidad de Patentes de Invención, modelos de utilidad, diseños industriales, así como la de registros de marcas ante la autoridad nacional competente; aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o observaciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades necesarias, así como iniciar y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competencia desleal. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, conciliar, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Dado y firmado en (3) Irvine, California – Abril 12 de 2005.

(Firmado)

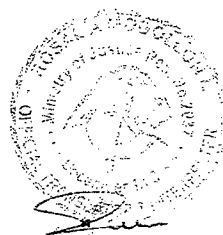
Martin A. Voet

Secretario Encargado

NOTA DEL TRADUCTOR

YO, ROSALÍA MOGOLLÓN C., TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL PARA LOS IDIOMAS ESPAÑOL – INGLÉS – ESPAÑOL, AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA MEDIANTE RESOLUCIÓN # 2037 DE DICIEMBRE 1 DE 2003 CONFIRMO, POR MEDIO DE LA PRESENTE, QUE LA ANTERIOR TRADUCCIÓN CORRESPONDE CABALMENTE AL ORIGINAL ESCRITO EN INGLÉS.

MI DIRECCIÓN: CRA 15 # 99 - 13 OFICINA 306 TEL: 2188209-2766303 BOGOTÁ – COLOMBIA



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

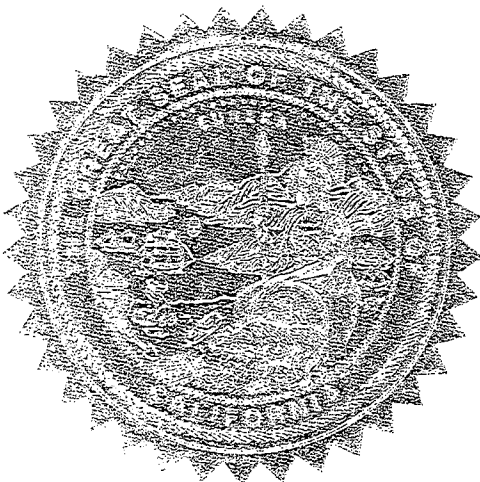
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by TAMARA J. HALLEN*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of TAMARA J. HALLEN, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 21st day of April 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 236021*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



BRUCE McPHERSON
Secretary of State

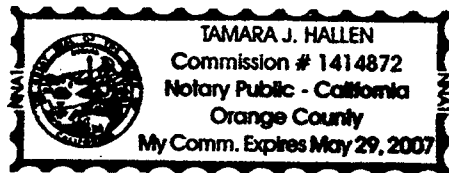
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California }
County of Orange } ss.

On April 12, 2005 before me, Tamara J. Hallen, Notary Public,
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Martin A. Voet,
Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(ies), and that by his/~~her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Tamara J. Hallen
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: General Power of Attorney - Colombia

Document Date: April 12, 2005 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Martin A. Voet

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): Assistant Secretary
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: Allergan, Inc.

**RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER**

Top of thumb here

Estado de California

Secretaría de Estado

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. Ha sido firmado por: **TAMARA J. HALLEN**
3. Actuando en calidad de: **NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE CALIFORNIA**
4. Lleva el sello/estampilla de: **TAMARA J. HALLEN, Notario Público**

Certificado

3. En: **Sacramento, California**
4. El: **21 de Abril de 2005**
5. Por: **Secretario Encargado del Estado, Estado de California**
6. No.: **236021**

7. Sello /Estampilla
10. Firma : (*Firmado*)
BRUCE McPHERSON
Secretario de Estado

NOTA DEL TRADUCTOR

YO, ROSALÍA MOGOLLÓN C., TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL PARA LOS IDIOMAS ESPAÑOL – INGLÉS – ESPAÑOL, AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA MEDIANTE RESOLUCIÓN # 2037 DE DICIEMBRE 1 DE 2003 CONFIRMO, POR MEDIO DE LA PRESENTE, QUE LA ANTERIOR TRADUCCIÓN CORRESPONDE CABALMENTE AL ORIGINAL ESCRITO EN INGLÉS.

MI DIRECCIÓN: CRA 15 # 99 - 13 OFICINA 306 TEL: 2188209-2766303 BOGOTÁ – COLOMBIA



9

**RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES OTORGADO EN
CALIFORNIA**

Estado de California

} S.S.

Condado Orange

A los 12 de Abril de 2005 ante mi Tamara J. Hallen, Notaria Pública compareció
Martin A. Voet

☒ A quien conozco personalmente y sé que es la persona cuyo nombre aparece
suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mi haber otorgado dicho
instrumento en virtud de su capacidad legal. Mediante su firma autorizó el
presente instrumento en nombre propio o en nombre de la entidad en cuya
representación está actuando.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco mi sello oficial.

(Firma)

NOTARIO PÚBLICO

OPCIONAL

*Aunque la información que aparece a continuación no es exigida por la ley, puede
ser valiosa para las personas que se basen en este documento y puede ayudar
para que no sea utilizado o anexado de manera fraudulenta a un documento
distinto.*

Descripción de Documento Adjunto

Nombre y tipo de documento: Poder general – Colombia

Fecha del documento: 12 de Abril de 2005 No. de hojas: 1

Signatario distinto al mencionado anteriormente: Ninguno



Capacidad legal del signatario

Nombre del signatario: Martin A. Voet

☐ Funcionario corporativo – cargo: Secretario encargado

el signatario representa a: Allergan, Inc.

TAMARA J. HALLEN

Exhibita # 1414870

Notario Público – California

Condado de Orange

My licencia vence el 29 de mayo de 2007



Pedro Castillo Pineda Notary

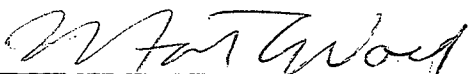
AFFIDAVIT

I, (name), hereby solemnly and truly declare that I am (post of) for ALLERGAN, INC, domiciled at 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America, Corporation organized in accordance with the laws of the State of ~~California~~ and that I am empowered to grant this declaration. ~~Delaware~~

Signed this 19th day of July, 2006.

ALLERGAN, INC

By: (Signature)
Name


Martin A. Voet, Assistant Secretary

Note: Notarized and Legalized up by Apostille

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Angel Cardenas*
3. *acting in the capacity of Deputy Clerk-Recorder, County of Orange, State of California*
4. *bears the seal/stamp of the County of Orange, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 3rd day of August 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 297443*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Bruce M. Sherman

Secretary of State

BY

Jayne Wintel



STATE OF CALIFORNIA

County of Orange

I, **TOM DALY**, County Clerk-Recorder in and for said County, having by law a seal do hereby certify that **MARY LOU MC NOWN** whose name is subscribed to the attached certificate of acknowledgement, proof of affidavit, was at the time of taking such acknowledgment, proof or affidavit, a Notary Public IN AND FOR ORANGE COUNTY, duly commissioned and sworn and residing in said County, and was, as such, an officer of said State, duly authorized by the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgment of deeds and other instruments in writing to be recorded in said State, and that full faith and credit are and ought to be given to his official acts; that the impression of his official seal is not required by law to be filed in the office of the County Clerk-Recorder. I further certify that I am well acquainted with his hand writing and verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature, and further that the annexed instrument is executed and acknowledged according to the laws of the State of California.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County
Clerk-Recorder.

This 25th day of JULY 2006

TOM DALY
County Clerk-Recorder in and for
the County of Orange

By _____ Deputy
ANGEL CARDENAS

14

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

ORANGE

SS.

On

JULY 19 2006

Date

before me,

MARY LOU MC NOWN, Notary Public

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared

MARTIN A. VOET

Name(s) of Signer(s)

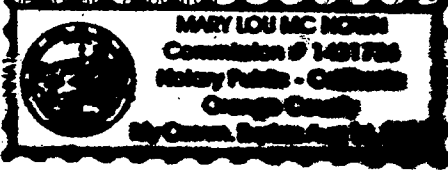
☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies) and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Mary Lou Mc Nown
Signature of Notary Public



OPTIONAL

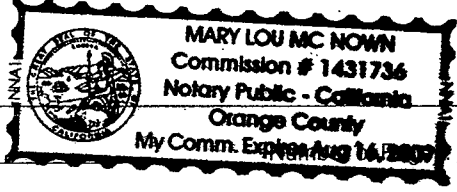
Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document:

Document Date:

Signer(s) Other Than Named Above:

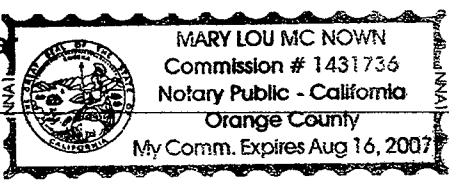


Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name:

- ☐ Individual
- ☐ Corporate Officer — Title(s):
- ☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
- ☐ Attorney-in-Fact
- ☐ Trustee
- ☐ Guardian or Conservator
- ☐ Other:

Signer Is Representing:



RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER

Top of thumb here

15

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 16 January 2007 (16.01.2007)		RECEIVED JAN 30 2007 LEGAL/PATENTS	
Applicant's or agent's file reference 17674PCTOCU			
International application No. PCT/US2006/006279			
		IMPORTANT NOTIFICATION	
		International filing date (day/month/year) 22 February 2006 (22.02.2006)	
1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address NIVAGGIOLI, Thierry 12020 Green Hills Court Los Altos, California 94022 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address NIVAGGIOLI, Thierry 99 Lupin Lane Atherton, California 94027 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Nyberg Henrik	
Facsimile No. +41 22 338 82 70		Facsimile No. +41 22 338 89 70	
Form PCT/IB/306 (October 2005)		Telephone No. +41 22 338 82 66	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
8 de septiembre de 2006 (08.09.2006)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT
WO 2006/093758 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61F 9/00 (2006.01), A61K 9/00 (2006.01)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/US2006/006279

(22) Fecha de Presentación Internacional:
22 de febrero de 2006 (22.02.2006)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
11/070,158 1 de marzo de 2005 (01.03.2005) US

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): **ALLERGAN, INC.** [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
NIVAGGIOLI, Thierry [US/US]; 12020 Green Hills Court, Los Altos, California 94022 (US). **WEBER, David, A.** [US/US]; 5427 Blackhawk Drive, Danville, California 94506 (US).

(74) Agente: **DONOVAN, Stephen** et al.; **ALLERGAN, INC.**, 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).

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

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

Publicado:

- con informe internacional de búsqueda
- antes de la expiración de la fecha límite para corregir las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibo de correcciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: MICROIMPLANTES PARA ADMINISTRACIÓN OCULAR

(57) Extracto: Se proveen implantes y microimplantes, que comprenden mezclas homogéneas de ingrediente activo y polímero bioerosionable, incluidos microimplantes con diámetros de 482,6 μm o menos y que pueden aplicarse al ojo usando métodos auto-sellantes. Se proveen métodos de fabricar los implantes y microimplantes que producen lotes de implantes y microimplantes altamente uniformes en rangos de tolerancia muy estrechos.

WO 2006/093758 A1

17

MICROIMPLANTES PARA ADMINISTRACIÓN OCULAR

por

Thierry Nivaggioli y David A. Weber**ARTE PREVIO**

La presente invención se refiere a implantes que incluyen ingredientes activos, tales como medicamentos u otros agentes terapéuticos. Más particularmente, la presente invención se relaciona con implantes que pueden insertarse en el ojo para tratar enfermedades o afecciones oculares.

Una dificultad primordial en tratar enfermedades o afecciones del ojo es introducir ingredientes activos, tales como medicamentos u otros agentes terapéuticos en el ojo y mantener estos ingredientes activos en una concentración terapéuticamente efectiva en el ojo durante un período necesario. La administración sistémica puede no ser una solución ideal; a menudo se necesitan niveles inaceptablemente elevados de dosificación sistémica para obtener concentraciones intraoculares efectivas, con la incidencia incrementada de efectos secundarios inaceptables de los ingredientes activos. La simple instilación ocular o aplicación no es una alternativa aceptable en muchos casos, debido a que los ingredientes activos pueden deslavarse rápidamente por acción de las lágrimas o pueden eliminarse del interior del ojo a la circulación general. Se han realizado asimismo inyecciones supracoroideas de soluciones de medicamento, pero, nuevamente, la disponibilidad del medicamento es de corta vida. Sigue siendo difícil mantener niveles terapéuticos de medicamento durante períodos de tiempo adecuados sin dosificación repetida.

Esfuerzos por abordar este problema han llevado al desarrollo de implantes susceptibles de insertarse en el ojo, de modo que una cantidad controlada de un ingrediente activo deseado puede liberarse constantemente durante un período de varios días, semanas, o incluso meses. Muchos de tales dispositivos se han divulgado anteriormente. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4,853,224, que divulga implantes biocompatibles para introducción en el segmento anterior o posterior de un ojo, para el tratamiento de una afección ocular. La Patente de los Estados Unidos No. 5,164,188 divulga un método de tratar una afección ocular introduciendo un implante biodegradable que comprende medicamentos de interés en el espacio supracoroideo de la *pars*

plana del ojo. Véase también las Patentes de los Estados Unidos No. 5,824,072; 5,476,511; 4,997,652; 4,959,217; 4,668,506; y 4,144,317. Otros métodos incluyen anclar en la esclerótica del ojo una clavija o clavo pequeño ("**a plug o tack**"), que contiene un medicamento (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 5,466,233).

Existen varios sitios en el ojo para inserción de un implante, tal como el vítreo del ojo, las cámaras anterior o posterior del ojo, u otras áreas del ojo, incluidos los espacios intrarretinoicos, subretinoicos, intracoroideos, supracoroideos, intraescleróticos, epiescleróticos, subconjuntivales, intracorneales, o epicorneales. Dondequiera se encuentre la localización deseada de inserción, todos los métodos típicos de inserción requieren intervenciones quirúrgicas relativamente invasivas, plantean un riesgo excesivo de trauma al ojo, y precisan una manipulación excesiva del implante. Por ejemplo, en un método típico de colocación en el vítreo, se practica una incisión a través de la esclerótica, y el implante se inserta en el vítreo, usando un fórceps u otro dispositivo prensil manual semejante. Una vez insertado, se retira el fórceps (o dispositivo prensil), y la incisión se cierra mediante sutura. Alternativamente, puede practicarse una incisión a través de la esclerótica, se hace pasar un trocar a través de la incisión y el implante puede aplicarse a través del trocar. Pueden emplearse métodos similares para aplicar implantes a otras localizaciones, por ejemplo, inserción en la cámara anterior del ojo a través de una incisión en la córnea.

Las desventajas de tales técnicas son múltiples. En estas técnicas se hace necesario un manejo extensivo del implante, creando el riesgo de que el implante se dañe en el proceso. Muchos de tales implantes son a base de polímero y son relativamente frágiles. Si porciones de tales implantes se dañan o fracturan, se alterará significativamente la dosis terapéutica efectiva aplicada por el implante, una vez colocado. Además, se hace inherentemente difícil usar estos métodos para lograr la colocación reproducible de paciente a paciente. Es también de importancia el hecho de que la totalidad de tales técnicas requieren una incisión o punción en el ojo, lo suficientemente grande para requerir sutura. Por consiguiente, tales técnicas se realizan por lo general en un escenario quirúrgico.

En consecuencia, son deseables métodos mínimamente invasivos de introducir implantes en el ojo, que minimicen o, incluso, eliminen la necesidad de cirugía, incluidos métodos que introducirían implantes lo suficientemente pequeños para permitirle al ojo auto-sellarse luego de la inserción, sin la

necesidad de suturar. Una característica importante en tales métodos mínimamente invasivos sería el uso de un implante lo más pequeño posible, lo que, a su vez, se traduciría en menos trauma para el ojo luego del implante. No obstante, tales implantes pequeños son difíciles de fabricar, en particular, debido a que estos pequeños implantes tienen que tener composiciones homogéneas y tienen que tener formas, tamaños y morfologías consistentes para aplicar los niveles deseados de dosificación de ingredientes activos durante un período deseado de tiempo. Incluso ligeras variaciones en la homogeneidad de las composiciones o consistencia en las formas, tamaños, o morfologías de estos pequeños implantes pueden resultar en la administración de una cantidad, drásticamente diferente de la esperada, de ingrediente activo, y pueden alterar el tratamiento de una enfermedad o afección ocular. En consecuencia, es de considerable interés producir implantes pequeños, que tengan composiciones, tamaños y morfologías uniformes y, en particular, producirlos en una escala comercialmente factible.

SUMARIO

La presente invención satisface estas necesidades y ofrece otras ventajas. En ciertos aspectos de la invención, se proveen microimplantes que contienen mezclas homogéneas de ingrediente activo, tales como uno o más agentes terapéuticos, y un polímero bioerosionable o polímeros, y que tienen diámetros de $508\ \mu\text{m}$ o menos, preferiblemente $482,6\ \mu\text{m}$ o menos y, muy preferiblemente, $457,2\ \mu\text{m}$ o menos. Preferiblemente, estos diámetros están dentro de $\pm 7,62\ \mu\text{m}$ de un diámetro medio, tales como los diámetros identificados anteriormente. En otros aspectos de la presente invención, pueden fabricarse microimplantes, así como implantes más grandes, en lotes que cumplan especificaciones estrictas, incluidas tolerancias de masa especificadas de menos del 10% en peso, o menos, de la masa diana deseada. Análogamente, tales implantes o microimplantes pueden fabricarse en lotes que tengan una desviación estándar de masa de alrededor de 5% o menos. En un aspecto de la invención, se proveen microimplantes que incluyen un agente anti-inflamatorio, tal como dexametasona, y los polímeros bioerosionables utilizados son a base de copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA). Tales microimplantes tienen alrededor de 7 milímetros de longitud, o menos, y pueden tener diámetros de $482,6\ \mu\text{m}$, o menos. En una variación, tales microimplantes incluyen además la adición de un copolímero de

ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con grupos extremos de ácido libre. La invención posibilita además lotes de poblaciones de tales microimplantes con un porcentaje de peso especificado de la masa diana deseada, y/o con desviaciones estándar de masa especificadas.

En otros aspectos de la invención, se proveen métodos para producir implantes y microimplantes dentro de tolerancias muy estrechas de variaciones en la composición y/o dimensiones. Tales métodos incluyen pasos de obtener partículas de polvos de uno o más ingredientes activos, polímeros, y/u otros excipientes opcionales (por ejemplo, moduladores de liberación, amortiguadores, etc.), combinar estas partículas en una mezcla, extruir esta mezcla en filamentos, granular y extruir filamentos usando una extrusora de doble tornillo para obtener un alto grado de homogeneidad y cortar exactamente estos filamentos en microimplantes deseados. Se pueden utilizar métodos de extrusión simple y dual. En todavía otros aspectos de la invención, se proveen métodos y criterios para aceptar o rechazar lotes de microimplantes con base en mediciones ópticas, de masa, dimensionales o de otro tipo.

Todas y cada una de las características descritas aquí, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de tales características, se incluyen en el ámbito de la presente invención, siempre que las características incluidas en tal combinación no sean mutuamente inconsistentes. Además, cualquier característica o combinación de características pueden excluirse específicamente de cualquier incorporación de la presente invención.

Aspectos y ventajas adicionales de la presente invención se definen en la siguiente descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se consideran en conjunción con los dibujos acompañantes.

DESCRIPCIÓN

Con el fin de ofrecer una comprensión más minuciosa de la presente invención, la siguiente descripción establece numerosos detalles específicos, tales como configuraciones específicas, parámetros, o similares. Debe reconocerse, sin embargo, que tal descripción no se propone como una limitación al ámbito de la presente invención, sino que la intención es proporcionar una mejor descripción de las incorporaciones ejemplares.

Implantes y microimplantes preparados de acuerdo con la presente invención pueden insertarse en el ojo para tratar enfermedades y afecciones

oculares. Tales implantes o microimplantes contendrán típicamente composiciones de ingrediente activo(s) y polímero(s) bioerosionable(s), con la inclusión opcional de excipientes adicionales.

Tal como se emplea en esta solicitud, el término "implante" tiene como fin incluir cualquier implante ocular o dispositivo de aplicación de medicamento susceptible de insertarse en cualquier número de localizaciones en el ojo y susceptible de liberar una cantidad controlada de ingrediente activo durante un período de tiempo prolongado, inclusive días, semanas, o incluso meses. Tales implantes son biocompatibles y, en muchos pero no todos los casos, se forman de una sustancia bioerosionable, tal como un polímero bioerosionable. "Microimplantes" se refiere a implantes que tienen un área de sección transversal suficientemente pequeña de modo que puedan administrarse de acuerdo con métodos que resulten en un auto-sellado del ojo en el sitio de punción, asociado con la aplicación. En particular, tales microimplantes tienen dimensiones de manera que puedan aplicarse a través de cánulas de calibre 20, calibre 21 o calibre 22, o cánulas más pequeñas. Versiones de pared delgada de agujas calibre 21 pueden fabricarse con diámetros interiores de hasta $711,2 \mu\text{m}$; por consiguiente, microimplantes cilíndricos aplicables a través de tales cánulas tendrán diámetros exteriores de menos de $711,2 \mu\text{m}$. Los microimplantes pueden tener asimismo geometrías de sección transversal no circular para aplicación a través de cánulas con geometrías correspondientes de sección transversal. Donde el microimplante tiene una sección transversal no circular, el área de sección transversal puede ser hasta $6,35 \mu\text{m}^2$ o más, dependiendo de la geometría particular de sección transversal. Se puede entender que los implantes, incluidos los microimplantes, comprenden unidades relativamente más pequeñas de uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, un implante puede contener una población de partículas de un ingrediente activo. Tal como se emplea en esta solicitud, las partículas pueden tener cualquier forma y son más pequeñas en tamaño que un implante que se administra a un paciente para tratar una afección ocular. En contraste con las composiciones oftálmicas líquidas, los presentes implantes son sustancialmente sólidos, por lo menos inicialmente, antes de la administración a un paciente necesitado de terapia ocular.

Tal como se emplea en esta solicitud, "ingrediente activo" significa cualquier agente farmacológicamente activo, solo o en combinación, para el cual es

deseable, y puede emplearse, una liberación sostenida o controlada, incluidos, pero no limitados a, los agentes enumerados en esta solicitud.

El término "polímero bioerosionable" se refiere a un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en donde se requiere la erosión del polímero en el tiempo para obtener la cinética de liberación deseada del agente.

Los microimplantes preparados de acuerdo con la presente invención pueden ser suficientemente pequeños, o miniaturizados, en tamaño y forma, de manera que puedan insertarse en el ojo sin necesidad de una herida por incisión o punción infligida al ojo, que requeriría normalmente sutura u otra intervención quirúrgica para repararla, como es generalmente el caso cuando se insertan implantes de tamaño considerable. Con los presentes microimplantes y, de acuerdo con técnicas de inserción descritas con mayor detalle más adelante, el ojo puede "auto-sellarse" luego de la inserción del microimplante, eliminando así la necesidad de sutura o cirugía, y el dolor y trauma asociados a ella, y evitando igualmente los costos, tiempo y demás inconvenientes de realizar tales intervenciones en un escenario quirúrgico. Tal como se emplea en esta solicitud, métodos "auto-sellantes" de aplicar microimplantes en el ojo se refieren a métodos de introducir uno o más microimplantes a través de una cánula y en localizaciones deseadas del ojo de un paciente sin la necesidad de sutura, u otros medios de cierre similares, en el sitio de punción de la cánula. Tales métodos "auto-sellantes" no requieren que el sitio de punción selle completamente inmediatamente después del retiro de la cánula, sino más bien que cualquier derrame inicial sea mínimo y se disipe en seguida, de modo que un cirujano u otra persona experta en el arte, en su sano juicio clínico, no se vería obligado a suturar o proveer de otro modo medios similares de obturación al sitio de punción.

Tanto los implantes más grandes como los microimplantes más pequeños producidos de acuerdo con la presente invención tendrán características altamente uniformes y, en consecuencia, conservarán la capacidad de administrar una dosificación precisa y exacta del ingrediente activo, permitiendo en esa forma una tasa altamente controlada de liberación del ingrediente activo en el ojo, durante un tiempo especificado. El ingrediente activo liberado de los presentes implantes pueden tomar como diana ciertas regiones del ojo. Por ejemplo, para implantes colocados en el segmento posterior del ojo de un paciente, el ingrediente activo puede liberarse del implante, de manera que el ingrediente activo provea un beneficio terapéutico a la retina, o a una porción de la retina del

ojo, en el cual se pone el implante. Los presentes implantes pueden producirse combinando partículas de un ingrediente activo, o ingredientes, y partículas de un polímero bioerosionable o polímeros. De acuerdo con procesos particulares, los microimplantes pueden producirse mediante un proceso de fabricación que incluya clasificar partículas elaboradas de un ingrediente activo, o ingredientes, y partículas elaboradas de un polímero bioerosionable, o polímeros, de acuerdo con tamaño, combinar estas partículas en una mezcla homogénea de ingrediente activo(s) y polímero(s) bioerosionable(s), extruir (usando un método de extrusión simple o dual) esta mezcla en filamentos, cortar exactamente estos filamentos en microimplantes, e inspeccionar estos microimplantes con respecto a características deseadas. Este proceso de fabricación puede utilizarse para producir lotes o poblaciones de microimplantes que posean las características uniformes deseadas, tales como peso, dimensiones (por ejemplo, longitud, diámetro, área, volumen), distribución regional de ingredientes activos, cinética de liberación, y similares. Por ejemplo, estos lotes pueden someterse a criterios específicos de aceptación, incluidos, por ejemplo, criterios específicos de masa, tales como dentro de cierto porcentaje de peso del peso diana deseado por microimplante, o, por ejemplo, una desviación estándar de masa especificada, aceptable para los microimplantes de cada lote. En igual forma puede obtenerse una relación específica medicamento/polímero, de modo que cada implante individual de un lote o población de implantes pueda contener la misma cantidad de ingrediente activo. En consecuencia, puede proveerse un lote de implantes, tales como un lote de implantes en un paquete, con una concentración específica en la etiqueta o dosis de ingrediente activo para cada implante individual del lote.

1. Composiciones de Implantes y Microimplantes

Generalmente, los implantes y microimplantes producidos de acuerdo con la invención pueden formularse con una mezcla de un ingrediente activo, o ingredientes, y un polímero bioerosionable, o polímeros, los cuales pueden controlar conjuntamente la cinética de liberación del ingrediente activo en el ojo. Las formulaciones particulares pueden variar de acuerdo con el perfil preferido de liberación del medicamento, el ingrediente activo particular, o ingredientes, que se está empleando, el sitio de implante, la afección que se está tratando, y la historia clínica del paciente, por ejemplo. Los presentes implantes se formulan con partículas del ingrediente activo atrapadas en la matriz de polímero

bioerosionable. La liberación del ingrediente activo o ingredientes se logra por erosión del polímero, seguida por la exposición de las partículas de ingrediente activo previamente atrapadas o dispersadas al ojo, y la posterior disolución y liberación del agente. Los parámetros que determinan la cinética de liberación incluyen, pero no se limitan a, el tamaño de las partículas de medicamento, la solubilidad en agua del medicamento, la relación de medicamento a polímero, los métodos particulares de fabricación, la forma del implante, el área de superficie expuesta y la tasa de erosión del polímero.

Ingredientes activos

Varios agentes farmacológicamente activos, terapéuticos, y medicamentos de interés pueden proveerse en los presentes implantes. Ejemplos no limitantes de agentes farmacológicamente activos incluyen medicamentos anti-glaucoma, tales como beta-bloqueadores: maleato de timolol, betaxolol y metipranolol; mióticos: pilocarpina, cloruro de acetilcolina, isoflurofato, bromuro de demecario, yoduro de ecotiofato, yoduro de fosfolina, carbachol, y fisostigmina; epinefrina y sales, tales como clorhidrato de dipivefrina; y diclorfenamida, acetazolamida y metazolamida; medicamentos anti-cataratas y anti-retinopatía diabética, tales como inhibidores de aldosa reductasa: tolrestat, lisinopril, enalapril, y statil; medicamentos de entrecruzamiento de tiol distintos de los considerados previamente; medicamentos anti-neoplásicos, tales como ácido retinoico, metotrexato, adriamicina, bleomicina, triamcinolona, mitomicina, cis-platino, vincristina, vinblastina, actinomicina-D, ara-c, bisantreno, CCNU, citoxán activado, DTIC, HMM, melfalán, mitramicina, procarbazona, VM26, VP16, y tamoxifeno; moduladores inmunitarios, distintos de los indicados previamente; agentes anti-coagulantes, tales como activador de plasminógeno tisular, urocinasa, y estreptocinasa; agentes de anti-lesión tisular, tales como superóxido dismutasa; proteínas y ácidos nucleicos, tales como anticuerpos mono- y policlonales, enzimas, hormonas proteínicas y genes, fragmentos de genes y plásmidos; esteroides, particularmente agentes anti-inflamatorios esteroideos o medicamentos anti-fibrosos, tales como cortisona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, dexametasona, compuestos tipo progesterona, medrisona (HMS) y fluorometolona; medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, tales como ketrolac trometamina, diclofenac sódico y suprofen; antibióticos, tales como loidina (cefaloridina), cloranfenicol, clindamicina, amicacina, tobramicina,

metecilina, lincomicina, oxecilina, penicilina, anfotericina B, polimixina B, la familia de cefalosporinas, ampicilina, bacitracina, carbenicilina, cefolotina, colistina, ertromicina, estreptomina, neomicina, sulfacetamida, vancomicina, nitrato de plata, sulfisoxazol diolamina, y tetraciclina; otros anti-patógenos, incluidos agentes anti-víricos, tales como idoxuridina, trifluorouridina, vidarabina (adenina arabinósido), aciclovir (acicloguanosina), ganciclovir, pirimetamina, trisulfapirimidina-2, clindamicina, nistatina, flucitosina, natamicina, miconazol y derivados de piperazina, por ejemplo dietilcarbamazina; agentes cicloplégicos y midriáticos, tales como atropina, ciclogel, escopolamina, homatropina y midriacil.

Otros agentes incluyen anticolinérgicos, anticoagulantes, agentes antifibrinolíticos, antihistaminas, antipalúdicos, antitoxinas, agentes quelantes, hormonas, inmunosupresores, agentes trombolíticos, vitaminas, sales, agentes desensibilizantes, prostaglandinas, aminoácidos, metabolitos y antialérgenos.

Algunos ingredientes activos pueden proveerse en los presentes implantes con moduladores de liberación. Ciertos agentes hidrófobos terapéuticamente activos que pueden beneficiarse además de moduladores de liberación incluyen ciclosporinas, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, etc.; alcaloides vinca, por ejemplo vincristina y vinblastina; metotrexato; ácido retinoico; ciertos antibióticos, por ejemplo ansamicinas tales como rifampicina; nitrofuranos tales como nifuroxazida; medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, por ejemplo diclofenac, keterolac, flurbiprofeno, naproxeno, suprofen, ibuprofeno, aspirina, etc. Los esteroides son de interés, incluidos los mencionados previamente, así como otros, por ejemplo, estrógenos, progesteronas, y similares.

Los presentes implantes pueden incluir además una combinación terapéutica de dos o más agentes activos, que permite una liberación prolongada de los agentes. Las combinaciones pueden incluir esteroides, según ya se indicó, como el agente hidrófobo y antibióticos solubles en agua, por ejemplo aminoglucósidos tales como gentamicina, kanamicina, neomicina, y vancomicina; anfenicoles tales como cloranfenicol; cefalosporinas, tales como clorhidrato de cefazolina; penicilinas tales como ampicilina, penicilina, carbenicilina, oxecilina, metecilina; lincosamidas tales como lincomicina; antibióticos polipeptídicos tales como polimixina y bacitracina; tetraciclinas tales como tetraciclina; quinolonas tales como ciproflaxina, y similares; sulfonamidas tales como cloramina T; y sulfonas tales como ácido sulfanílico como entidad hidrófila. Una combinación de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, como ya se indicó, con antibióticos

solubles en agua es también de interés. Son de interés combinaciones de medicamentos anti-víricos, por ejemplo aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, dideoxiinosina, dideoxicitosina con medicamentos anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos, como ya se indicó.

Un medicamento anti-inflamatorio combinado, un antibiótico o antivíricos, pueden combinarse además con un agente terapéutico adicional. El agente adicional, que puede usarse asimismo independientemente o en otras combinaciones, puede ser un analgésico, por ejemplo codeína, morfina, keterolac, naproxeno, y similares, un anestésico, por ejemplo lidocaína; bloqueador β -adrenérgico o agonista β -adrenérgico, por ejemplo epidrina, epinefrina, y similares; inhibidor de aldosa reductasa, por ejemplo epalrestat, ponalrestat, sorbinil, tolrestat; un antialérgico, por ejemplo ácido cromoglicico, beclometasona, dexametasona, y flunisolida; colquicina. Agentes antihelmínticos, por ejemplo ivermectina y suramina sódica; agentes antiamébicos, por ejemplo cloroquina y clorotetraciclina; y agentes antifúngicos, por ejemplo amfotericina, y similares pueden utilizarse independientemente o co-formularse con un medicamento antibiótico y/o anti-inflamatorio. Para uso intra-ocular, son de interés agentes anti-glaucoma, por ejemplo acetozolamida, befunolol, y similares, solos o en combinaciones con agentes antimicrobianos y anti-inflamatorios. Para el tratamiento de neoplasia, pueden utilizarse anti-neoplásicos o combinaciones con anti-neoplásicos, particularmente vinblastina, vincristina, interferones α , β y γ , antimetabolitos, por ejemplo análogos de ácido fólico, análogos de purina, análogos de pirimidina. Inmunosupresores tales como azatiprina, ciclosporina y mizoribina son de interés, solos o en combinaciones. Igualmente útiles solos o en combinaciones incluyen agentes mióticos, por ejemplo carbacol, agentes midriáticos tales como atropina, y similares, inhibidores de proteasa tales como aprotinina, camostat, gabexato, vasodilatadores tales como bradisinina, y similares, y varios factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento fibroblástico básico, factor de crecimiento neuronal, y similares.

Agentes terapéuticos adicionales, tales antimetabolitos y/o antibióticos, son útiles solos o en combinación. Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexim, pteropterina, Tomudex®, trimetrexato), análogos de purina (*por ejemplo*, cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tiaguanina), y análogos de

pirimidina (por ejemplo, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, enocitabina, floxuridina, fluorouracil, gemcitabina, tegafur).

Para agentes anti-inflamatorios esteroideos, preferiblemente el agente se selecciona del grupo conformado por 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonide, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona acetato, fluprednidenol acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinonida, halobetasol propionato, halometasona, halopredona acetato, hidrocortamato, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona furoato, parametasona, prednicarbo, prednisolona, prednisolona 25-dietilamino-acetato, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida, y triamcinolona hexacetona. En una incorporación preferida, el agente anti-inflamatorio esteroideo se selecciona del grupo conformado por cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, y triamcinolona. En una incorporación más preferida, el agente anti-inflamatorio esteroideo es dexametasona. En otra incorporación, el implante bioerosionable comprende más de un agente anti-inflamatorio esteroideo.

Antibióticos específicos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a: Antibióticos antibacterianos, tales como aminoglucósidos (*por ejemplo*, amikacina, apramicina, arbecacina, bambermicinas, butirosina, dibecacina, dihidrostreptomina, fortimicina(s), gentamicina, isepamicina, canamicina, micronomicina, neomicina, neomicina undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, tobramicina, trospectomicina), anfenicoles (*por ejemplo*, azidamfenicol, cloranfenicol, florfenicol, tianfenicol), ansamicinas (*por ejemplo*, rifamida, rifampina, rifamicina sv, rifapentina, rifaximina), β -lactamas (*por ejemplo*, carbacefemas (*por ejemplo*, loracarbef), carbapenemas (*por ejemplo*, biapenema, imipenema, meropenema, panipenema), cefalosporinas (*por ejemplo*, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefcapene pivoxil, cefclidina, cefdinir,

cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpirome, cefpodoxima proxetil, cefprozil, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetil sódico, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sódica, cefradina, pivcefalexina), cefamicinas (*por ejemplo*, cefbuperazona, cefmetazol, cefminox, cefotetano, cefoxitina), monobactamas (*por ejemplo*, aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacefemas, flomoxef, moxalactam), penicilinas (*por ejemplo*, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, meticilina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, penetamato hidroyoduro, penicilina g benetamina, penicilina g benzatina, penicilina g benzhidrilamina, penicilina g cálcica, penicilina g hidrabamina, penicilina g potásica, penicilina g procaína, penicilina n, penicilina o, penicilina v, penicilina v benzatina, penicilina v hidrabamina, penimepicipicilina, feneticilina potásica, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), otros (*por ejemplo*, ritipenem), lincosamidas (*por ejemplo*, clindamicina, lincomicina), macrólidos (*por ejemplo*, azitromicina, carbomicina, claritromicina, dritromicina, eritromicina, eritromicina acistrato, eritromicina estolato, eritromicina glucoheptonato, eritromicina lactobionato, eritromicina propionato, eritromicina estearato, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miocamicina, oleandomicina, primicina, roldtamicina, rosaramicina, roxitromicina, spiramicina, troleandomicina), polipéptidos (*por ejemplo*, anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina s, gramicidina(s), micamicina, polimixina, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptona, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracina de zinc), tetraciclinas (*por ejemplo*, apiciclina, clorotetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepicipicilina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina), y otros (*por ejemplo*, cicloserina, mupirocina, tuberina).

Antibacterianos sintéticos, tales como 2,4-diaminopirimidinas (*por ejemplo*, brodimoprima, tetroxoprima, trimetoprima), nitrofuranos (*por ejemplo*, furaltadona,

cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurprazina, nifurtoinol, nitrofurantoína), quinolonas y análogos (*por ejemplo*, cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, grepafloxacina, lomefloxacina, miloxacina, nadifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolínico, pazufloxacina, pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacina, rufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, trovafloxacina), sulfonamidas (*por ejemplo*, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, cloramina-b, cloramina-t, dicloramina t, n²-formilsulfisomidina, n⁴-β-d-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfamoil) sulfanilanilida, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfacloropiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, n⁴-sulfanilsulfanilamida, sulfanililurea, n-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol) sulfonas (*por ejemplo*, acedapsona, acediasulfona, acetosulfona sódica, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona sódica, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, sulfoxona sódica, tiazolsulfona), y otros (*por ejemplo*, clofoctol, hexedina, metenamina, metenamina anhidrometilen-citrato, metenamina hipurato, metenamina mandelato, metenamina sulfosalicilato, nitroxolina, taurolidina, xibornol).

Antibióticos antifúngicos, tales como polienos (*por ejemplo*, anfotericina b, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), otros (*por ejemplo*, azaserina, griseofulvina, oligomicinas, neomicina undecilenato, pirrolnitrina, siccanina, tubercidina, viridina).

Antifúngicos sintéticos tales como alilamines (*por ejemplo*, butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (*por ejemplo*, bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, lanoconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol nitrato, sertaconazol, sulconazol, tioconazol),

tiocarbamatos (*por ejemplo*, tolclato, tolindato, tolnaftato), triazoles (*por ejemplo*, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol) otros (*por ejemplo*, acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diamtazol diclorhidrato, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarbano, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritona, salicilanilida, propionato de sodio, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujutión, ácido undecilénico, propionato de zinc).

Son también útiles otros antibióticos y análogos (*por ejemplo*, aclacinomicinas, actinomicina f₁, antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogaril, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, pirarrubicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, zinostatina, zorrubicina), antimetabolitos (*por ejemplo* análogos de ácido fólico (*por ejemplo*, denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexima, pteropterina, Tomudex[®], trimetrexato), análogos de purina (*por ejemplo*, cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina), análogos de pirimidina (*por ejemplo*, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, enocitabina, floxuridina, fluorouracil, gemcitabina, tagafur).

Medicamentos adicionales de interés incluyen hidrocortisona, gentamicina, 5- fluorouracil, sorbinil, BL-2, TNF, Phakan-a (un componente de glutatión), tiola-tiopronina, Bendazac, ácido acetilsalicílico, trifluorotimidina, interferón (α , β y γ), moduladores inmunitarios, *por ejemplo*, linfocinas, monocinas, y factores de crecimiento, citocinas, factores anti-(crecimiento), etc. Otros agentes farmacológicos de posible uso se pueden encontrar, *por ejemplo*, en las Patentes de los Estados Unidos No. 4,327,725, 4,474,451, y 4,997,652, cuyas divulgaciones se incorporan en esta solicitud por referencia.

Con el fin de maximizar la homogeneidad de los implantes o microimplantes, es deseable que el ingrediente activo o ingredientes se provean en forma seca y se preparen a un tamaño de partícula uniforme. En particular, es ventajoso, mas no se requiere, que el ingrediente activo o ingredientes se provean en un tamaño de partícula de alrededor de 80 μm de diámetro o menos. Dependiendo del ingrediente activo deseado, las partículas pueden clasificarse de acuerdo con el tamaño de partícula para facilitar las partículas uniformes

deseadas. Como se especifica más detalladamente en esta solicitud, tales métodos de clasificación pueden incluir el uso de tamices y/o dispositivos de molido ultracentrífugas. Las partículas del ingrediente activo(s) pueden proveerse dentro de un cierto rango de tamaños. Por ejemplo, una población de partículas de ingrediente activo puede tener un diámetro medio de alrededor de 50 μm . Implantes formados usando tal población pueden comprender partículas dentro de una o dos desviaciones estándar del diámetro de partícula medio. En ciertas incorporaciones, las partículas de ingrediente activo tienen un diámetro, u otro tamaño similar, superior a 3 μm . Controlando el tamaño de partícula de una población de partículas provistas en un implante, pueden obtenerse mejoras en las propiedades de liberación de los ingredientes activos y resultados terapéuticos. Por ejemplo, implantes formados de partículas de ingrediente activo con diámetros superiores a 3 μm proveen liberación prolongada del ingrediente activo para proporcionar beneficios terapéuticos que no pueden lograrse con partículas que poseen diámetros inferiores a 3 μm .

Polímeros

La selección de la composición polimérica a emplearse variará con el sitio de administración, el período deseado de tratamiento, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la afección a tratar y similares. Las características de los polímeros incluirán biodegradabilidad en el sitio de implante, compatibilidad con el agente de interés, una semivida deseada en un ambiente fisiológico, solubilidad en agua y similares. El polímero seleccionado o mezcla de polímero será usualmente en cualquier parte desde alrededor de 10% y hasta 90% en peso del implante formado, aunque se contemplan también otras relaciones dependiendo del ingrediente activo particular y combinación de polímero y cinética de liberación deseada.

Composiciones poliméricas biodegradables que pueden emplearse pueden ser ésteres orgánicos o éteres, que cuando se degradan resultan en productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluidos los monómeros. Pueden utilizarse anhídridos, amidas, ortoésteres o similares, solos o en combinación con otros monómeros. Los polímeros serán polímeros de condensación. Los polímeros pueden ser entrecruzados o no entrecruzados, usualmente no más de ligeramente entrecruzados, por lo general menos de 5%, usualmente menos de 1%. Para la mayor parte, además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán

oxígeno y nitrógeno, particularmente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, *por ejemplo*, hidroxí o éter, carbonilo, *por ejemplo*, non-oxo-carbonilo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Pueden usarse polímeros biodegradables tales como los divulgados en Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, en: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1. CRC Press, Boca Raton, FL (1987).

De interés particular son polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, ya sea homo- o copolímeros, y polisacáridos. Incluidos entre los poliésteres de interés se encuentran polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido racémico, ácido láctico, ácido glicólico, policaprolactona, y combinaciones de los mismos. Empleando el L-lactato o D-lactato, se logra un polímero de biodegradación lenta, mientras que la degradación se mejora sustancialmente con el racemato. Copolímeros de ácido glicólico y láctico son de particular interés, donde la tasa de biodegradación se controla por la relación de ácido glicólico a ácido láctico. El % de ácido poliláctico en el copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) puede ser de 0-100%, preferiblemente alrededor de 15-85%, más preferiblemente alrededor de 35-65%. En una incorporación particularmente preferida, se utiliza un copolímero PLGA 50/50. El copolímero de degradación más rápida tiene aproximadamente cantidades iguales de ácido glicólico y ácido láctico, en donde cualquier homopolímero es más resistente a degradación. La relación de ácido glicólico a ácido láctico afectará igualmente la fragilidad del implante; puede ser deseable un implante más flexible, dependiendo del tamaño, forma y sitio de inserción previsto del implante. Son de interés además, o bien solos o bien en combinación, copolímeros PLGA con grupos extremos de ácido libre. El tamaño de las partículas de polímero preferiblemente alrededor de 1-100 μm de diámetro, más preferiblemente alrededor de 5-50 μm de diámetro, más preferiblemente alrededor de 9-12 μm de diámetro, aún más preferiblemente alrededor de 10 μm de diámetro. Las partículas de polímero usadas en la fabricación de los presentes implantes pueden proveerse en un rango de tamaños. Por ejemplo, las partículas de polímero pueden tener un diámetro, u otro tamaño, desde alrededor de 5 μm a alrededor de 15 μm . En ciertas incorporaciones, más de alrededor de 50% de las partículas de polímero en una población de partículas de polímero tienen un diámetro desde alrededor de 5

μm a alrededor de $15 \mu\text{m}$. En incorporaciones adicionales, más del 90% de las partículas de polímero tienen un diámetro inferior a $20 \mu\text{m}$.

Componentes adicionales

Adicionalmente, moduladores de liberación, incluidos aceleradores y retardantes tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,869,079, incorporada en esta solicitud por referencia, pueden incorporarse en los implantes. La cantidad de modulador de liberación empleada será dependiente del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador, y del perfil de liberación del agente activo en la ausencia de modulador.

Los aceleradores pueden ser fisiológicamente inertes, polímeros solubles en agua, *por ejemplo* metil celulosa de bajo peso molecular o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); azúcares, *por ejemplo* monosacáridos tales como fructosa y glucosa, disacáridos tales como lactosa, sacarosa, o polisacáridos tales como celulosa, amilosa, dextrano, etc. Alternativamente, el acelerador puede ser un agente fisiológicamente activo, permitiendo una formulación terapéutica combinada. La elección de acelerador en tal caso se determinará por la combinación deseada de actividades terapéuticas.

Retardantes de liberación son compuestos hidrófobos que retrasan la tasa de liberación de medicamentos hidrófilos, permitiendo un perfil de liberación más extendido. Medicamentos hidrófilos de interés que pueden beneficiarse de la modulación de la liberación incluyen antibióticos solubles en agua, como ya se describió, análogos de nucleótido, *por ejemplo* aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, dideoxiinosina, dideoxicitosina; epinefrina; isoflurfato; adriamicina; bleomicina; mitomicina; ara-C; actinomicina D; escopolamina; y similares.

Agentes de interés como retardantes de liberación incluyen polímeros no solubles en agua, *por ejemplo* metilcelulosa de elevado peso molecular y etilcelulosa, etc., compuestos orgánicos solubles en agua, y agentes hidrófobos farmacéuticamente activos, como se describe previamente.

Otros agentes pueden emplearse en la formulación para una variedad de propósitos. Por ejemplo, pueden emplearse agentes amortiguadores y preservantes. Preservantes solubles en agua que pueden emplearse incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico. Estos agentes pueden

estar presentes en cantidades individuales de desde alrededor de 0,001 a alrededor de 5% en peso y, preferiblemente, alrededor de 0,01 a alrededor de 2%. Agentes amortiguadores solubles en agua apropiados que pueden emplearse son carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc., según aprobación de la FDA para la vía deseada de administración. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre 2 a 9 y, preferiblemente, 4 a 8. Como tal el agente amortiguador puede ascender a tanto como 5% sobre una base peso/peso de la composición total. Del mismo modo pueden incluirse en la formulación electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio. Donde el agente amortiguador o intensificador hidrófilo, éste puede actuar además como acelerador de liberación. Aditivos hidrófilos actúan para incrementar las tasas de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea las partículas de medicamento, lo cual aumenta el área superficial del medicamento expuesto, acrecentando en esa forma la tasa de bioerosión del medicamento. Análogamente, un agente amortiguador hidrófobo o intensificador se disuelve más lentamente, retardando la exposición de las partículas de medicamento y, por consiguiente, retrasando la tasa de bioerosión del medicamento.

Las proporciones de ingrediente activo, polímero, y cualesquiera otros modificadores pueden determinarse empíricamente formulando varios implantes con proporciones variables. Un método apropiado por la USP para el ensayo de disolución o liberación puede usarse para medir la tasa de liberación (USP 23; NF 18 (1995) páginas 1790-1798). Por ejemplo, usando el método de extracción gradual y constante ("*infinite sink method*"), una muestra pesada del dispositivo de aplicación del medicamento se agrega a un volumen medido de una solución que contiene 0,9% NaCl en agua, donde el volumen de solución será tal que la concentración del medicamento, luego de la liberación, sea menos del 5% de saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. La apariencia del medicamento disuelto como una función del tiempo puede seguirse por varios métodos conocidos en el arte, tales como espectrofotometría, HPLC, espectroscopía de masa, etc., hasta que la absorbencia se vuelva constante o hasta que se haya liberado más del 90% del medicamento.

2. Características de los Microimplantes

Como ya se mencionó, los implantes y microimplantes preparados de acuerdo con los presentes métodos son altamente uniformes en tamaño, forma y masa. Para microimplantes, es especialmente importante un alto grado de uniformidad debido a que con el pequeño tamaño de los microimplantes, particularmente microimplantes que tienen características de una gran área de superficie a volumen, variaciones mínimas en el microimplante pueden afectar drásticamente la cantidad de tiempo del medicamento liberado. En particular, incluso puntos localizados relativamente pequeños o áreas en el microimplante que tengan concentraciones mayores o menores de ingrediente activo a polímero (los denominados "puntos calientes o "puntos fríos" - **"hot spots" or "cold spots"**) pueden tener efectos nocivos. Específicamente, cualquier variación en la homogeneidad de la mezcla, incluso variaciones locales, puede resultar en la administración de una cantidad drásticamente diferente de ingrediente activo que la esperada, y puede alterar el tratamiento de enfermedades o afecciones del ojo. Por otro lado, "puntos calientes" localizados similares o "puntos fríos" en implantes más grandes pueden ser todavía bien tolerados y posibilitar aún un perfil de liberación general aceptable, simplemente debido a la mayor masa total y área de superficie de los implantes más grandes. La distribución del ingrediente activo en el implante puede monitorearse examinando la uniformidad del contenido de una muestra de implantes de un lote de implantes, como se entiende por personas de habilidad ordinaria en el arte.

Los presentes microimplantes son preferiblemente monolíticos, es decir, que tengan ingrediente activo homogéneamente distribuido a través de la matriz polimérica. Implantes que pueden producirse de una composición que se calienta preferiblemente al comienzo incluyen una distribución homogénea de partículas de tamaño uniforme de ingrediente activo y partículas de tamaño uniforme de polímero bioerosionable. Por ejemplo, las partículas del ingrediente activo y/o las partículas de polímero pueden proveerse en un cierto rango de tamaños, como se describe anteriormente. Usando partículas de tamaño uniforme, puede obtenerse el mezclado adecuado del ingrediente activo y el polímero(s) antes de la extrusión o posterior procesamiento del implante. Después o durante la extrusión, las partículas de polímero se funden para formar una matriz continua. La selección de la composición polimérica a emplearse variará con la cinética de liberación deseada, el sitio de implante deseado, la tolerancia del paciente, la naturaleza de

la enfermedad a tratarse y similares. Las características de los polímeros incluirán biodegradabilidad en el sitio de implante, compatibilidad con el agente de interés, facilidad de encapsulación, insolubilidad en el agua, y similares. Preferiblemente, la matriz polimérica no se degradará completamente hasta que se haya liberado la carga de medicamento.

La cinética de liberación de los microimplantes de la invención depende en parte de su área de superficie. Un área de superficie más grande expone más polímero al entorno del sitio de implante, ocasionando una erosión y disolución más rápida de las partículas de medicamento atrapadas por el polímero. El tamaño y forma particular del microimplante puede utilizarse para controlar la tasa de liberación, el período de tratamiento, y la concentración del medicamento en el sitio de implante. Implantes más grandes administrarán una dosis proporcionalmente mayor pero, dependiendo de la relación superficie a volumen, pueden tener una tasa de liberación más lenta. Los microimplantes pueden adoptar cualquier tamaño o forma compatible con el sitio seleccionado de inserción, en la medida en que los microimplantes tengan la cinética de liberación deseada. Preferiblemente, los microimplantes se formulan de un filamento extruido (o mediante un filamento moldeado por inyección), el cual se corta luego para proporcionar el producto deseado. El límite superior para el tamaño del microimplante se determinará por factores tales como la cinética de liberación deseada, tolerancia al implante, limitaciones de tamaño sobre la inserción, facilidad de manejo, etc. Además, preferiblemente los microimplantes serán por lo menos algo flexibles (es decir, no frágiles), de manera que faciliten tanto la inserción del implante como la acomodación del implante. Los microimplantes que son demasiado frágiles corren el riesgo de romperse durante la inserción y la manipulación. Los implantes que son frágiles pueden insertarse y/o suministrarse en aplicadores de implante útiles para insertar el implante en el ojo. Como ya se discutió, cuando el aplicador contiene uno o más microimplantes, el aplicador puede insertarse y retirarse del ojo sin requerir suturas. En consecuencia, como se describe en esta solicitud, puede entenderse que los presentes implantes, inclusive implantes flexibles o frágiles, son elementos sustancialmente sólidos o dispositivos de administración de medicamento, por lo menos antes de la colocación en el ojo de un paciente. Es además deseable que los microimplantes formados tengan longitudes (tamaños) que no interfieran la visión del paciente una vez insertados en el ojo. Por consiguiente, la longitud deseada de un

microimplante puede depender de la localización de inserción. Por ejemplo, un microimplante, que se inserta en la cámara vítrea en la parte posterior del ojo, puede elegirse con una longitud que sea de hasta alrededor de 10 milímetros y, preferiblemente, hasta 7 milímetros, con el fin de evitar interferir la visión del paciente. Por consiguiente, los microimplantes de acuerdo con presente invención pueden tener por lo general longitudes menores de alrededor de 10 milímetros para varias aplicaciones e inserción en diferentes localizaciones en el ojo. En el caso de implante transesclerótico, es más importante el espesor que la longitud.

En una incorporación ejemplar de los presentes implantes, los microimplantes se forman usando procesos descritos en esta solicitud, teniendo un área de sección transversal cilíndrica o circular, con un diámetro de $457,2\ \mu\text{m}$ o menos. Un microimplante de tales dimensiones es susceptible de inserción en el ojo a través de una cánula con dimensiones que correspondan a agujas de pared delgada calibre 22 o de pared extra delgada, las cuales poseen por lo general a diámetros internos de $482,6$ a $584,2\ \mu\text{m}$. En otra incorporación ejemplar de la presente invención, los microimplantes se forman con un diámetro de $381\ \mu\text{m}$ o menos y pueden pasarse a través de una cánula que tenga dimensiones correspondientes a agujas de pared delgada calibre 23 o pared extra delgada con diámetros internos típicos de $406,4$ a $508\ \mu\text{m}$. Las cánulas con estas dimensiones pueden insertarse y retirarse del ojo usando técnicas y métodos que son rutinarios a personas de habilidad ordinaria en el arte. Las cánulas pueden ser un componente un aparato de inyección de implantes y se estructuran para insertar los presentes implantes sin hacer que el ojo derrame fluido excesivo, a pesar de la presiones de fluido normales dentro del ojo. Tales técnicas, métodos, y aparatos, permiten métodos autosellantes de aplicar el microimplante en el ojo y obviar la necesidad de sutura u otros procedimientos quirúrgicos para reparar el sitio de punción cuando se retira la cánula.

En otras incorporaciones de los presentes implantes, pueden proveerse microimplantes con geometrías no circulares de acuerdo con procesos descritos en esta solicitud, los cuales pueden aplicarse a través de cánulas con geometrías correspondientes de sección transversal. Por ejemplo, en una incorporación de los presentes implantes, tales microimplantes pueden configurarse para que tengan un área de sección transversal de $6,35\ \mu\text{m}^2$ o más, dependiendo de la geometría de sección transversal particular.

3. Procesos de fabricación

Los microimplantes de las dimensiones descritas pueden producirse de acuerdo con los procesos de fabricación contemplados en esta solicitud con un alto grado de uniformidad. Como resultado, pueden prepararse cantidades de lotes de microimplantes en donde cada microimplante se produce dentro de tolerancias muy estrechas de variaciones en la composición, incluidas variaciones localizadas, y/o dimensiones. En métodos ejemplares de producción, se producen microimplantes obteniendo partículas de uno o más ingredientes activos, polímeros, y/u otros excipientes opcionales (*por ejemplo*, moduladores de liberación, amortiguadores, etc.) que poseen tamaños de partícula con un grado rigurosamente elevado de homogeneidad, combinando estas partículas en una mezcla, extruyendo esta mezcla en filamentos, y cortando exactamente estos filamentos en microimplantes deseados. Se contemplan otros métodos de control de calidad para inspeccionar estos microimplantes con respecto a características deseadas. Alternativamente, estos filamentos altamente homogéneos pueden granularse y re-extruirse o moldearse por inyección. En por lo menos una incorporación, los presentes microimplantes se forman por un método que comprende una extrusión dual del material del implante.

Más particularmente, de acuerdo con procesos ejemplares de acuerdo con la presente invención, partículas de ingrediente activo, partículas de polímero bioerosionable, y partículas excipientes opcionales pueden someterse a métodos de clasificación para lograr partículas con tamaño de partícula altamente uniforme, y de modo que si se mezclan bien, la mezcla incluye una dispersión altamente uniforme de ingrediente activo y partículas de polímero. Por ejemplo, las partículas de la mezcla pueden estar dentro de una o dos desviaciones estándar de un tamaño medio de partícula de la mezcla de partículas. Como se menciona previamente, si no se controla bien el tamaño de partícula, y hay un rango relativamente amplio de tamaños de partícula del ingrediente activo, las partículas más grandes o más pequeñas pueden contribuir a concentraciones mayores o menores del ingrediente activo en ciertas regiones localizadas de la mezcla y los implantes resultantes. Estas regiones de concentración más elevada pueden conducir a niveles de dosificación inconsistentes en los implantes bioerosionables producidos de la mezcla y, en consecuencia, pueden llevar a un tratamiento ineficaz de la enfermedad o afección ocular, para cuyo tratamiento se diseñó el implante bioerosionable. Como ya se mencionó previamente, para implantes más

grandes puede ser tolerable un cierto grado de variaciones en el tamaño de partícula, donde, en muchos casos, variaciones localizadas en el ingrediente activo pueden esencialmente autocancelarse, dado el tamaño total del implante. No obstante, para microimplantes de acuerdo con la presente invención, especialmente aquellos con una alta relación de área de superficie a volumen, tal grado de variación puede hacer el microimplante menos apropiado, ya que muchas variaciones localizadas pueden constituir una porción relativamente más grande de todo el microimplante, y llevar a picos o depresiones indeseados en la cinética de liberación deseada.

Las partículas pueden clasificarse de acuerdo con el tamaño de partícula con dispositivos tales como un tamiz o un dispositivo de molido ultracentrífeto, por ejemplo. En un proceso ejemplar, se utiliza un dispositivo de molido ultracentrífeto. El tamaño diana de ingrediente activo, polímero, y partículas de excipiente opcional pueden variar dependiendo de los requerimientos de la formulación final del microimplante individual. Generalmente para el polímero, el tamaño de las partículas de polímero puede estar entre alrededor de 1-100 μm , o entre alrededor de 5-50 μm , o entre alrededor de 9-12 μm , o alrededor de 10 μm . Tal como se discute en esta solicitud, una porción considerable de una población de partículas de polímero puede tener un diámetro inferior a 20 μm . Por ejemplo, más del 90% de una población de partículas de polímero puede tener un diámetro inferior a 20 μm . En ciertas incorporaciones, las partículas de polímero pueden tener un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm a alrededor de 15 μm . Las partículas de ingrediente activo pueden tener diámetros menores que alrededor de 80 micrones, o desde alrededor de 1 μm a alrededor de 20 μm , o desde alrededor de 2 μm a alrededor de 8 μm , o alrededor de 5 μm . Tal como se discute en esta solicitud, en ciertas incorporaciones, las partículas de ingrediente activo tienen un diámetro mayor que 3 μm . Con el fin de obtener óptimos resultados, puede ser deseable clasificar las partículas con respecto a tolerancias en tamaño de partícula entre +/-10% del diámetro diana deseado, preferiblemente +/-5%, más preferiblemente +/-2% del diámetro diana deseado. Proveyendo tamaños de partícula controlados, tales como reduciendo y/o eliminando finos de ocurrencia aleatoria del ingrediente activo o polímeros y reduciendo y/o eliminando partículas excesivamente grandes, puede obtenerse una uniformidad u homogeneidad mejorada del ingrediente activo en los presentes implantes.

En una incorporación específica, se emplean partículas de dexametasona para formar un microimplante. En esta incorporación, la totalidad de las partículas de dexametasona tienen un diámetro menor de 15 μm , y 90% de las partículas de dexametasona tienen un diámetro menor igual a 5 μm .

En otra incorporación específica, 75% o más de las partículas de dexametasona tienen un diámetro menor de 10 μm , y 99% o más de las partículas de dexametasona tienen un diámetro menor de 20 μm .

Una vez obtenidas partículas uniformes que satisfagan las tolerancias necesarias, se mezclan concienzudamente las cantidades deseadas de ingrediente activo o ingredientes con una cantidad deseada de partículas de polímero bioerosionable y partículas de excipiente opcional, para crear una dispersión relativamente uniforme del ingrediente activo a través de toda la mezcla. Las cantidades relativas particulares pueden ajustarse dependiendo de una variedad de factores, incluida la cinética de liberación deseada, etc. Si limitaciones en este aspecto, ejemplos de proporciones particulares de ingredientes activos y polímeros bioerosionables que pueden empelarse se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5,869,079, y solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 09/693,008, dos de las cuales se incorporan en su integridad en esta solicitud por referencia. Un método ejemplar de combinar las partículas incluye instalar uno o más cojinetes de bolas, o similares, en un tanque junto con las cantidades deseadas de partículas. Este tanque puede instalarse luego en un mezclador obtenible en el comercio, o dispositivo similar, y dejar agitar durante un período de tiempo suficiente hasta que la mezcla se combine exhaustivamente.

Una vez mezcladas exhaustivamente las partículas, éstas se preparan para extrusión. El efecto de composición y mezclado del proceso de extrusión, tal como los procesos que utilizan una extrusora de tornillo, permite además y garantiza una homogeneidad aún mayor de ingrediente activo y polímero, y la fusión concomitante de polímero alrededor de las partículas de ingrediente activo reduce todavía más la posibilidad de que ocurran variaciones locales en el producto microimplante final.

Si se emplea una extrusora de pistón, generalmente la mezcla combinada se transfiere en porciones a un cañón de compactación apropiado y se pone en un dispositivo neumático para compactar y eliminar vacíos de aire de la mezcla. Cuando se emplea una extrusora de pistón, pueden ser deseables pasos de

procesamiento adicionales para mejorar la homogeneidad de los componentes del implante. Una vez adecuadamente compactada una primera porción de la mezcla en el cañón de compactación, puede agregarse otra porción de la mezcla al cañón de compactación y el proceso puede repetirse durante ciclos adicionales, hasta que el cañón de compactación esté completamente cargado. Luego de agregar al cañón de compactación una cantidad deseada de la mezcla, el cañón de compactación puede cargarse en una extrusora y extruirse para formar filamentos.

Se prefieren extrusoras de doble tornillo que funden y agitan continuamente la mezcla a medida que la mezcla se extruye en filamentos. Es deseable, aunque no necesario, emplear extrusoras de doble tornillo con tornillos cónicos y cañones por oposición a los tornillos y cañones convencionales. Esta combinación de fundir y agitar continuamente la mezcla mantiene e, incluso, puede mejorar el grado de homogeneidad de la mezcla en los filamentos extruidos y, de ese modo, proteger contra la formación de variaciones localizadas en ingrediente activo en toda la longitud del filamento extruido. Para una homogeneidad incluso más elevada, estos filamentos extruidos pueden reducirse a gránulos mediante corte o molienda convencional y, posteriormente, re-extruirse o moldearse por inyección.

Controlando la velocidad de rotación del tornillo de la extrusora, la temperatura y la presión del cañón de la extrusora, y/o la geometría de la boquilla, se extruyen filamentos con geometrías dadas. La geometría de la boquilla de la extrusora o tobera, específicamente, el diámetro, la relación longitud a diámetro (l/d), y el acabado de las boquillas o toberas, junto con la velocidad de extracción de extrusión aplicada, determina el diámetro final del filamento extruido. Por lo general, las boquillas o toberas pueden tener relaciones l/d desde alrededor de 1:1 a 10:1, y pueden tener, además, geometrías variables, incluidas geometrías de sección transversal cilíndrica o no circular. A manera de ejemplo, para obtener microimplantes susceptibles de aplicación a través de una cánula calibre 22, puede emplearse una extrusora de tornillo que tenga, *por ejemplo*, una capacidad de 5 cm³ (lote cerrado) y susceptible de uso en un modo continuo, y pueden usarse cañones cónicos y tornillos. La extrusora puede operarse a temperaturas desde 90-110 °C con velocidades de tornillo desde 100-150 rpm. En ciertas incorporaciones, pueden producirse implantes extruyendo la mezcla con una primera temperatura, tal como 105°C, en el cañón de la extrusora, y con una segunda temperatura, tal como 102°C, en la boquilla de la extrusora y con una rotación de 120 rpm. Puede entenderse que éste es el primer paso de extrusión.

La mezcla extruida puede someterse luego a una segunda extrusión con una temperatura de 107°C en el cañón, 90°C en la boquilla y rotarse a 100 rpm en el tornillo. La extrusora puede equiparse con boquillas en el rango de 0,4-0,5 mm de diámetro, con relaciones totales longitud/diámetro que varíen desde alrededor de 1-10, por ejemplo desde 2 a 6. Los filamentos resultantes pueden tener diámetros de 482,6 μm o menos y pueden cortarse para proporcionar microimplantes del mismo diámetro de dimensión. En ciertas incorporaciones de los presentes implantes, el diámetro diana de los filamentos o microimplantes es 457,2 μm).

La velocidad de extracción sobre el filamento extruido puede afectar igualmente el diámetro terminado del filamento. Por ejemplo, si el filamento extruido se extrae de la extrusora a una velocidad tal que el diámetro del filamento extruido se estire, el diámetro terminado del filamento extruido será menos que el de la boquilla de extrusión o tobera. De esta manera, por ejemplo, un filamento extruido de menos de 482,6 μm de diámetro puede formarse de una extrusora equipada con una boquilla o tobera de extrusión de 482,6 μm o más.

A medida que un filamento continuo sale de la boquilla de extrusión, este filamento puede cortarse en longitudes convenientes para procesamiento y manipulación posterior, típicamente alrededor de 15,24 cm más o menos. Una vez extruidos y cortados los filamentos a longitudes de trabajo, los filamentos pueden cortarse adicionalmente con precisión a las longitudes deseadas para formar los microimplantes deseados. Las longitudes de los microimplantes formados pueden ser tan pequeñas como 1 mm o menos, o pueden ser tan largas como 6 ó 7 mm, o incluso mayores. Las limitaciones a la longitud de los microimplantes formados no son una función del proceso de fabricación en sí mismo, sino más bien una función de limitaciones prácticas en el uso de los microimplantes. Por ejemplo, microimplantes más largos, tales como 10 mm o más, pueden afectar la visión del paciente cuando se ponen en el vítreo. Además, tales microimplantes largos pueden ser más propensos a rotura en la manipulación rutinaria, simplemente debido a su longitud.

Luego de la segunda extrusión, la posibilidad de cortar con precisión los filamentos extruidos a una longitud uniforme se vuelve importante para obtener implantes o microimplantes que sean capaces de administrar uniformemente la dosificación deseada de ingrediente activo, considerando especialmente que los microimplantes tienen una relación longitud a diámetro relativamente elevada y, en consecuencia, una relación área de superficie a volumen proporcionalmente alta.

Es decir, las variaciones en longitud tendrán un mayor impacto sobre la cantidad de agente activo administrado de lo que ocurriría si estas relaciones fueran menores, como es el caso para implantes típicos de mayor tamaño. Un método para cortar con precisión los microimplantes utiliza un sistema que combina una sierra de alambres oscilantes y una plataforma de corte o soporte diseñada para retener el filamento extruido o filamentos. En este ejemplo, la plataforma u otro soporte pueden configurarse para mantener el filamento o filamentos en su sitio, *por ejemplo*, usando presión de vacío. La sierra de alambres se configura preferiblemente con un alambre forrado en diamante para mayor precisión de corte. Cortes relativamente suaves en los filamentos pueden obtenerse cortando lentamente los filamentos al través con un movimiento oscilante. Para mantener un corte suave y preciso, es ventajoso retirar cualquier rebaba creada durante el corte para conservar el sitio libre de acumulación. Nuevamente, esto puede realizarse, *por ejemplo*, mediante el uso de una fuente de vacío. Una vez practicado el primer corte deseado, ya sea la plataforma o ya sea la sierra de alambres pueden volverse a su posición inicial para permitir otro corte en los filamentos. Alternativamente, tanto la plataforma como la sierra de alambres pueden volverse a su posición inicial para permitir otro corte en el filamento filamentos. Este proceso puede repetirse para producir cantidades de lotes de los microimplantes deseados.

Otro método para producir los presentes microimplantes puede comprender utilizar un dispositivo cortador de guillotina. Preferiblemente, la operación del dispositivo cortador es automática. Por ejemplo, un dispositivo cortador de guillotina, automático, puede usarse para formar de manera precisa y reproducible implantes de los filamentos. En ciertas incorporaciones, esto puede llevarse a cabo moviendo uno o más filamentos a lo largo de un implemento de corte que se configura para cortar o formar implantes a una velocidad predeterminada, que puede basarse en la velocidad a la cual se desplazan los filamentos. Pueden usarse otros métodos que utilicen el dispositivo cortador de guillotina automático, y similares.

Una vez se han cortado a precisión los filamentos a las longitudes deseadas para producir un lote de microimplantes, cada uno de los microimplantes en el lote puede inspeccionarse y clasificarse. Puede emplearse una variedad de técnicas, cada una de las cuales medirá aspectos específicos del microimplante, *por ejemplo*, dimensiones, masa, peso, uniformidad del contenido, potencia del

ingrediente activo, perfil de liberación del ingrediente activo, y similares, con el fin de determinar si el microimplante mismo y/o el lote de microimplantes satisface los requerimientos de tolerancia a variación. Con base en tales mediciones, un microimplante o lote de microimplantes puede aceptarse para uso o rechazarse.

En un método similar, pueden tomarse mediciones ópticas de cada microimplante de un lote o población de microimplantes desde diferentes posiciones o ángulos definidos. Las mediciones ópticas pueden compararse con un algoritmo para determinar si el microimplante incluye la cantidad deseada de ingrediente activo, basado en el tamaño medido y la forma del microimplante, y si el microimplante incluye las características apropiadas de forma y/o superficie para realizar la cinética de liberación adecuada del ingrediente activo. Esta comparación puede basarse en una uniformidad de contenido deseada, *por ejemplo*, una relación ingrediente activo/polímero. Basándose en esta comparación, el microimplante o bien se acepta o bien se rechaza.

En otro método, donde los microimplantes son una mezcla monolítica de ingrediente activo y polímero bioerosionable, la aceptación o rechazo de los microimplantes puede determinarse con base en si la masa de cada uno de los microimplantes se encuentra dentro de una tolerancia permitida. Esta tolerancia puede determinarse basándose en los niveles de dosificación aceptables del ingrediente activo. Para la mayoría de las aplicaciones, las tolerancias serán $\pm 10\%$ en peso de la masa deseada para el implante, preferiblemente $\pm 5\%$ en peso, más preferiblemente $\pm 2\%$ en peso. Alternativamente, puesto que cualesquiera variaciones en masa tienden a distribuirse normalmente y, en consecuencia, la masa media o promedio corresponderá con la masa deseada, la aceptación de un lote de microimplantes puede ser una función de la desviación estándar de masa relativa del lote, bajo el principio según el cual entre menor sea la desviación estándar, más pequeña será la desviación de un implante cualquiera de la masa deseada. Nuevamente, para la mayoría de aplicaciones, la desviación estándar de masa aceptable del lote de microimplantes es 6 o menos, preferiblemente 4 o menos y, más preferiblemente, 2 o menos. Una ventaja de utilizar los criterios de desviación estándar de masa es que ésta puede basarse en mediciones de masa de un número estadísticamente significativo de microimplantes para aceptar o rechazar confiablemente un lote que contenga un gran número de microimplantes, en lugar de pesar individualmente todos y cada uno de los microimplantes del lote. La tolerancia e inspección de los

microimplantes pueden usarse para examinar el contenido de medicamento, la uniformidad del contenido, y los perfiles de liberación del medicamento, entre otras cosas, ya sea individualmente, ya sea en combinación.

4. Administración de los Implantes/Microimplantes

Como se mencionó previamente, los implantes y microimplantes de acuerdo con la invención pueden insertarse o implantarse en varias localizaciones del ojo para tratar enfermedades y afecciones oculares. En consecuencia, los presentes implantes pueden administrarse a un paciente, tal como una persona, para tratar uno o más síntomas de una enfermedad ocular, o para tratar completamente la enfermedad. Los implantes o microimplantes pueden implantarse en varios sitios, dependiendo de la forma y formulación del implante, la afección que se está tratando, etc. Sitios apropiados incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, el espacio supracoroideo, subconjuntivo, epiesclerótico, intracorneal, epicorneal y la esclerótica. Sitios apropiados extrínsecos al vítreo comprenden el espacio supracoroideo, la **pars plana** y similares. El implante puede ser intracoroideo o supracoroideo. El supracoroideo es un espacio potencial situado entre la pared esclerótica interior y la coroides adyacente. Los implantes que se introducen en la supracoroides pueden aplicar medicamentos a la coroides y a la retina anatómicamente adyacente, dependiendo de la difusión del medicamento desde el implante, la concentración del medicamento contenido en el implante y similares. La inserción puede ser igualmente intraretinoica o subretinoica, así como intraesclerótica o epiesclerótica. Adicionalmente, la inserción en los espacios meningeos, el nervio óptico, y/o el nervio intraóptico permite la administración del medicamento en el sistema nervioso central, y provee un mecanismo mediante el cual puede cruzarse la barrera sangre-cerebro.

Implantes que se introducen directamente en el vítreo pueden liberar medicamento en la cavidad vítrea permitiendo que el medicamento alcance la parte posterior del tejido ocular, tal como la retina, o que se mueva hacia el frente del ojo para tratar un tejido como el cristalino o un tejido de la cámara anterior. Los implantes y microimplantes pueden introducirse sobre o en una región avascular. La región avascular puede ser de ocurrencia natural, tal como la pars plana, o una región que se hace avascular por métodos quirúrgicos. Regiones avasculares inducidas quirúrgicamente pueden producirse en un ojo por métodos conocidos en el arte tales como ablación por láser, fotocoagulación, crioterapia,

coagulación por calor, cauterización y similares. Puede ser particularmente deseable producir tal región avascular sobre o cerca del sitio deseado de tratamiento, particularmente donde el sitio deseado de tratamiento se encuentra distante de la **pars plana** o donde la colocación del implante en la **pars plana** no es posible. La introducción de implantes a través de una región avascular permitirá la difusión del medicamento desde el implante en el ojo interno y evitará la difusión del medicamento en el torrente sanguíneo. Otros sitios de implante incluyen la aplicación de medicamentos anti-tumorales a lesiones neoplásicas, *por ejemplo* un tumor, o área lesionada, *por ejemplo* tejidos circundantes, o en aquellas situaciones en que se ha extirpado una masa tumoral, tejido adyacente al tumor previamente extirpado y/o en la cavidad restante luego de la resección del tumor.

Los implantes y microimplantes pueden administrarse en una variedad de formas convencionales, incluidos medios quirúrgicos, tales como incisión quirúrgica y métodos de colocación, o mediante el uso de un trocar. Como se indicó previamente, tales métodos se llevan a cabo por lo general en un escenario quirúrgico, y pueden requerir que primeramente se practique una incisión en el ojo, la cual tiene que cerrarse con sutura una vez concluida la intervención. Una de las muchas ventajas de los microimplantes producidos de acuerdo con la presente invención es que, debido a su tamaño extremadamente pequeño, pueden implantarse usando métodos auto-sellantes que evitan las incisiones y sutura requeridas por otros métodos. En particular, métodos auto-sellantes de administrar los microimplantes pueden realizarse de acuerdo con técnicas y métodos conocidos por las personas expertas en el arte.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos tienen como finalidad proporcionar un conocimiento más exhaustivo de la presente invención. Debe reconocerse, sin embargo, que estos ejemplos se dan a modo de ilustración y no a manera de limitación.

Ejemplo 1: Preparación de Microimplantes de Extrusión Simple

Los microimplantes para inserción en la cavidad vítrea del ojo se prepararon en la siguiente forma. El agente activo dexametasona se mezcló con 50/50 ácido poliláctico-ácido poliglicólico (PLGA) como el polímero biodegradable. El agente y el polímero se mezclaron concienzudamente en un relación de 60/30/10 en peso

de dexametasona (Pharmacia Corp., Peapack, NJ), 50/50 PLGA que tenía un extremo de ácido libre (RG502H, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania), y 50/50 PLGA (RG502, Boehringer Ingelheim GmbH, Alemania), respectivamente.

Lotes de 20 g o menos de la mezcla medicamento-polímero se alimentaron entonces en una extrusora de doble tornillo (lote cerrado) de 5 cm³ de capacidad, que se podía operar en modo continuo (DACA MicroCompounder, DACA Instruments, Goleta, CA o Haake Minilab, Thermo Haake, Madison, WI). La extrusora está configurada con tornillos cónicos y cañones, por oposición a los cañones cilíndricos convencionales. La extrusora se operó a temperaturas de 90-110 °C con velocidades de tornillo de 20-30 rpm, 500-2000N. Se adaptaron varias boquillas a la extrusora con diámetros en el rango de 0,4-0,5 mm y una relación total de longitud/diámetro de 2 a 6. Se recogieron los filamentos extruidos, típicamente en longitudes de hasta 25,40 cm, con un diámetro final de los filamentos ajustado por la velocidad de extracción de extrusión.

Filamentos de alrededor de 457,2 µm de diámetro se cortaron posteriormente a precisión usando un cortador de guillotina automático para producir lotes de microimplantes cilíndricos de alrededor de 457,2 µm de diámetro, 6 mm de longitud, y que contenían alrededor de 700 µg dexametasona por microimplante.

Análogamente, filamentos de 381 µm de diámetro se cortaron a precisión en longitudes de 10 mm, para producir lotes de microimplantes cilíndricos de 381 µm de diámetro, 10 mm de longitud, y que contenían, asimismo, alrededor de 700 µg de dexametasona por microimplante.

Ejemplo 2: Preparación de Microimplantes de Extrusión Dual

Lotes de 80g de la mezcla medicamento/polímero descrita en Ejemplo 1 se formaron en filamentos extruidos utilizando dos extrusiones con la Haake Minilab. Se formaron microimplantes usando un cortador de guillotina automático, como se describe en Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Inspección y Aceptación de Microimplantes de Dexametasona (700 µg) Basadas en Mediciones de Masa

Se produjeron lotes de microimplantes como en Ejemplo 2. Porciones de los lotes se sometieron a examen de peso, dimensiones, uniformidad de contenido, y perfiles de liberación. La masa diana para cada para cada

48

microimplante fue de alrededor de 1,2 mg en total (*por ejemplo*, 1,167 mg), de los cuales 700 μ g es dexametasona y el resto polímero. Los microimplantes que pesaban entre $\pm 10\%$ de la masa diana ($\pm 0,1167$ mg) se consideraron aceptables (*por ejemplo*, implantes con un rango de peso desde 1,050 mg a 1,284 mg).

La uniformidad de contenido de los implantes fue desde 85,0% LS a 115,0% LS.

La siguiente tabla resume los resultados del peso de implantes de un lote de implantes.

Muestra No.	Peso (mg)
1	1,175
2	1,190
3	1,184
4	1,176
5	1,161
6	1,181
7	1,190
8	1,162
9	1,183
10	1,169
11	1,165
12	1,174
13	1,181
14	1,155
15	1,188
16	1,188
17	1,183
18	1,162
19	1,191
20	1,163
21	1,164
22	1,199
23	1,182
24	1,192

25	1,170
26	1,186
27	1,164
28	1,165
29	1,168
30	1,163
31	1,178
32	1,150
33	1,176
34	1,199
35	1,170
36	1,166
37	1,176
38	1,173
39	1,169
40	1,183
41	1,202

El peso promedio de los implantes anteriores fue de 1,176 mg. Este lote de implantes tuvo una desviación estándar de 0,012 y una % RSD (desviación estándar relativa) de 1,06%.

En una población de microimplantes producidos por el método descrito más arriba, el diámetro promedio de 1.321 microimplantes fue de 0,0181 pulgadas con una desviación estándar de 0,0002 y una % RSD de 1,10%.

En una población de microimplantes producidos por el método descrito anteriormente, la longitud promedio de 1.302 microimplantes fue de 5,8 mm con una desviación estándar de 0,0011 y una % RSD de 0,48%.

En otra población de 10 microimplantes, el peso promedio de los microimplantes fue de 1,1778 μ g con una desviación estándar de 13,77 y una % RSD de 1,17%. El peso promedio en mg de dexametasona en esta población de microimplantes fue de 0,70 mg con una desviación estándar de 0,01 y una % RSD de 1,24. El porcentaje promedio de dexametasona (peso normalizado) fue de 99,11% con una desviación estándar de 0,22 y una % RSD de 0,22. El porcentaje promedio de dexametasona con un peso diana de 0,7 mg, fue de 100,06% con una desviación estándar de 1,24 y una % RSD de 1,24. El perfil de liberación de

una porción de esta población de microimplantes indicó que alrededor de 10% de la dexametasona se liberó alrededor de 7 después de la colocación en un ambiente acuoso, alrededor de 40-50% de la dexametasona se liberó alrededor de 14 después de la colocación en un ambiente acuoso, y alrededor de 70-80% de la dexametasona se liberó alrededor de 21 después de la colocación en un ambiente acuoso.

En otra población de 10 microimplantes, el peso promedio de los microimplantes fue de 1,1605 μg con una desviación estándar de 8,33 y un % de desviación estándar relativa (RSD - **relative standard deviation**) de 0,72%. El peso promedio en mg de dexametasona en esta población de microimplantes fue de 0,684 mg. El porcentaje promedio de dexametasona (peso normalizado) fue de 98,14% con una desviación estándar de 0,50 y un % RSD de 0,51. El porcentaje promedio de dexametasona con un peso diana de 0,7 mg, fue de 97,62% con una desviación estándar de 0,75 y un % RSD de 0,77. El perfil de liberación de una porción de esta población de microimplantes indicó que menos del 10% de la dexametasona se liberó alrededor de 7 días después de la colocación en un ambiente acuoso, alrededor de 50-70% de la dexametasona se liberó alrededor de 14 después de la colocación en un ambiente acuoso, y alrededor de 80-90% de la dexametasona se liberó alrededor de 21 después de la colocación en un ambiente acuoso.

En otra población de 10 microimplantes, el peso promedio de los microimplantes fue de 1,1582 mg con una desviación estándar de 0,02 y un % RSD de 2,1%. El peso promedio en mg de dexametasona en esta población de microimplantes fue de 0,682 mg. El porcentaje promedio de dexametasona (peso normalizado) fue de 98,02% con una desviación estándar de 0,24 y un % RSD de 0,25. El porcentaje promedio de dexametasona con un peso diana de 0,7 mg, fue de 97,31% con una desviación estándar de 2,18 y un % RSD de 2,24. El perfil de liberación de una porción de esta población de microimplantes indicó que menos del 10% de la dexametasona se liberó alrededor de 7 después de la colocación en un ambiente acuoso, alrededor de 40-60% de la dexametasona se liberó alrededor de 14 después de la colocación en un ambiente acuoso, y alrededor de 70-80% de la dexametasona se liberó alrededor de 21 después de la colocación en un ambiente acuoso.

51

Conclusión

Aunque la presente invención se ha descrito con respecto a ciertas incorporaciones, configuraciones, ejemplos, aplicaciones, y experimentos, será evidente para las personas expertas en el arte que pueden introducirse varias modificaciones y cambios si apartarse de la invención.

Reivindicamos:

1. Un microimplante ocular para implante en el ojo, que comprende:
una mezcla homogénea de uno o más ingredientes activos y uno o más polímeros bioerosionables, en donde dicho microimplante tiene un diámetro de 482,6 μm o menos.
2. El microimplante de la reivindicación 1, en donde dicho microimplante tiene un diámetro de 381 μm o menos.
3. El microimplante de la reivindicación 1, en donde dicho microimplante tiene una longitud de 10 milímetros o menos.
4. El microimplante de la reivindicación 1, en donde dicho microimplante tiene una longitud de 7 milímetros o menos.
5. El microimplante de la reivindicación 1, en donde dicho microimplante tiene una longitud de 1 milímetro o menos.
6. El microimplante de la reivindicación 1, en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables es copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA).
7. El microimplante de la reivindicación 1, en donde dicho ingrediente activo es un agente anti-inflamatorio.
8. El microimplante de la reivindicación 7 en donde dicho agente anti-inflamatorio es un agente anti-inflamatorio seleccionado del grupo conformado por cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, y triamcinolona.
9. El microimplante de la reivindicación 7 en donde dicho agente anti-inflamatorio es dexametasona.

10. El microimplante de la reivindicación 9 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables es un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA).
11. El microimplante de la reivindicación 9 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables comprende una mezcla de un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) y un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con un extremo de ácido libre.
12. El microimplante de la reivindicación 9, que comprende además hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
13. Un lote de microimplantes oculares que comprende:
una pluralidad de microimplantes con una masa diana deseada por microimplante, en donde cada microimplante comprende una mezcla homogénea de uno o más ingredientes activos y uno o más polímeros bioerosionables, tiene un diámetro de 482,6 μm o menos, y tiene una masa dentro de 10% en peso de la masa diana deseada.
14. El lote de microimplantes de acuerdo con la reivindicación 13 en donde cada microimplante tiene una masa dentro de 5% en peso de la masa diana deseada.
15. El lote de microimplantes de acuerdo con la reivindicación 13 en donde cada microimplante tiene un diámetro de 381 μm o 381 micrones o menos.
16. El lote de microimplantes de la reivindicación 13 en donde cada microimplante tiene una longitud de 10 milímetros o menos.
17. El lote de microimplantes de la reivindicación 13 en donde cada microimplante tiene una longitud de 7 milímetros o menos.
18. El lote de microimplantes de la reivindicación 13 en donde cada microimplante tiene una longitud de 1 milímetro o menos.

19. El lote de microimplantes de la reivindicación 13 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables es copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA).
20. El lote de microimplantes de la reivindicación 13 en donde dichos uno o más ingredientes activos es un agente anti-inflamatorio.
21. El lote de microimplantes de la reivindicación 20 en donde dicho agente anti-inflamatorio es un agente anti-inflamatorio esteroideo seleccionado del grupo conformado por cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, y triamcinolona.
22. El lote de microimplantes de la reivindicación 20 en donde dicho agente anti-inflamatorio es dexametasona.
23. El lote de microimplantes de la reivindicación 22 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables es copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA).
24. El lote de microimplantes de la reivindicación 22 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables comprende una mezcla de un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) y un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con un extremo de ácido libre.
25. El lote de microimplantes de la reivindicación 20 que comprende además hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
26. Un lote de microimplantes oculares, que comprende:
una pluralidad de microimplantes con una masa diana deseada por microimplante, en donde cada microimplante comprende una mezcla homogénea de uno o más ingredientes activos y uno o más polímeros bioerosionables y tiene un diámetro de 482,6 μm o menos, y en donde la desviación estándar de masa de la pluralidad de microimplantes es 5 o menos.

SS

27. El lote de microimplantes de acuerdo con la reivindicación 26 en donde la desviación estándar de masa de la pluralidad de microimplantes es 2 o menos.
28. El lote de microimplantes de acuerdo con la reivindicación 26 en donde cada microimplante tiene un diámetro de 381 μm o menos.
29. El lote de microimplantes de la reivindicación 26 en donde cada microimplante tiene una longitud de 10 milímetros o menos.
30. El lote de microimplantes de la reivindicación 26 en donde cada microimplante tiene una longitud de 7 milímetros o menos.
31. El lote de microimplantes de la reivindicación 26 en donde cada microimplante tiene una longitud de 1 milímetro o menos.
31. El lote de microimplantes de la reivindicación 26 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables es copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA).
32. El lote de microimplantes de la reivindicación 26 en donde dicho ingrediente activo es un agente anti-inflamatorio.
33. El lote de microimplantes de la reivindicación 32 en donde dicho agente anti-inflamatorio es un agente anti-inflamatorio esteroideo seleccionado del grupo conformado por cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, y triamcinolona.
34. El lote de microimplantes de la reivindicación 32 en donde dicho agente anti-inflamatorio es dexametasona.
35. El lote de microimplantes de la reivindicación 34 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables es copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA).

56

36. El lote de microimplantes de la reivindicación 34 en donde dicho uno o más polímeros bioerosionables comprende una mezcla de copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) y un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con un extremo de ácido libre.

37. El lote de microimplantes de la reivindicación 32 que comprende además hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

38. Un microimplante ocular para implante en el ojo, que comprende: una mezcla homogénea de dexametasona y un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA), en donde dicho microimplante tiene un diámetro de 482,6 μm o menos.

39. El microimplante de la reivindicación 38 en donde dicho microimplante tiene una longitud de 7 milímetros o menos.

40. El microimplante de la reivindicación 38 que comprende además un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con un extremo de ácido libre.

41. El microimplante de la reivindicación 40 en donde dicha dexametasona, dicho copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) con un extremo de ácido libre, y dicho copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA), están presentes en una relación respectiva de 60:30:10.

PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente

Solicitud internacional N°
Fecha de presentación internacional
Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"
Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea) (como máximo, 12 caracteres) 17674PCTOCU

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

MICROIMPLANTES PARA ADMINISTRACION OCULAR

Recuadro N° II SOLICITANTE

☐ Esta persona también es inventor.

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

Allergan, Inc
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612
Estados Unidos de América

N° de teléfono
(714) 246-4026

N° de fax
(714) 246-4249

N° de teleimpresora
NINGUNO

N° de registro del solicitante en la Oficina
33.433

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):
Estados Unidos

Estado de domicilio (nombre del Estado):
Estados Unidos

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

NIVAGGIOLI, Thierry
12020 Green Hills Court
Los Altos, CA 94022
Estados Unidos de América

Esta persona es:
☐ solicitante únicamente

☒ solicitante e inventor

☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):
Estados Unidos

Estado de domicilio (nombre del Estado):
Estados Unidos

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:

☒ mandatario ☐ representante común

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)

DONOVAN, Stephen; BARAN, Robert J; JOHNSON, Brent A; GERMAN, Joel; STATHAKIS, Dean G; VOET, Martin A.
c/o Allergan, Inc
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612
Estados Unidos de América

N° de teléfono
(714) 246-4026

N° de fax
(714) 246-4249

N° de teleimpresora
NINGUNO

N° de registro del mandatario en la Oficina
33.433

☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombre/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.

Continuación del recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)	
Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio.	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) WEBER, David A. 5427 Blackhawk Drive Danville, CA 94506 Estados Unidos de América	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): Estados Unidos de América	Estado de domicilio (nombre del Estado): Estados Unidos de América
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado):	Estado de domicilio (nombre del Estado):
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado):	Estado de domicilio (nombre del Estado):
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado):	Estado de domicilio (nombre del Estado):
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en otra hoja de continuación.	

Recuadro N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD				
Se reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes anteriores:				
Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o miembro de la OMC	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
Punto (1) (01.03.05) 01 Marzo 2005	11/070.158	US		
Punto (2)				
Punto (3)				
Punto (4)				
Punto (5)				

☐ En el recuadro suplementario se incluyen reivindicaciones de prioridad adicionales

Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior/de las solicitudes anteriores (sólo si la solicitud anterior ha sido presentada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada(s) supra como:

☐ Todos los puntos ☒ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ Punto (4) ☐ Punto (5) ☐ otros, ver Recuadro suplementario

* Si la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, se indicará al menos un Estado miembro del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un Miembro de la Organización Mundial del Comercio para el que ha sido presentada la solicitud anterior (Regla 4.10.b)(ii):

Recuadro N° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL		
Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (si dos o más Administraciones encargadas de la búsqueda internacional son competentes para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida; se puede utilizar el código de dos letras): ISA / ..EP.....		
Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si una búsqueda anterior ha sido realizada por o pedida a la Administración encargada de la búsqueda internacional):		
Fecha (día/mes/año)	Número	País (u Oficina regional)

Recuadro N° VIII DECLARACIONES		Número de declaraciones
Las siguientes declaraciones se contienen en los Recuadros N° VIII.i) a v) (márquense las casillas indicadas abajo que correspondan, e indíquese el número de cada tipo de declaración en la columna de la derecha):		
☐ Recuadro N° VIII.i)	Declaración sobre la identidad del inventor	:
☐ Recuadro N° VIII.ii)	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente	:
☐ Recuadro N° VIII.iii)	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	:
☐ Recuadro N° VIII.iv)	Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América)	:
☐ Recuadro N° VIII.v)	Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad	:

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN; IDIOMA DE PRESENTACIÓN		
La presente solicitud internacional contiene:		Número de documentos
a) el siguiente número de hojas en papel :		
petitorio (incluidas las hojas de declaración) :	4	
descripción (excluidas las listas de secuencias y los cuadros conexos) :	35	
reivindicaciones :	5	
resumen :	1	
dibujos :		
Número subtotal de hojas :	45	0
Listas de secuencias :		
Cuadros conexos :		
(para ambas enumeraciones, número total de hojas si éstas han sido presentadas en papel, con independencia de que también se presentaran en formato legible por ordenador; ver c) abajo)		
Número total de hojas :	45	0
b) ☐ sólo en formato legible por ordenador (según la Instrucción 801.a)ii):		
i) ☐ listas de secuencias		
ii) ☐ cuadros conexos		
c) ☐ asimismo en formato legible por ordenador (según la Instrucción 801.a)ii):		
i) ☐ listas de secuencias		
ii) ☐ cuadros conexos		
Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otros) que contienen las:		
i) ☐ listas de secuencias:		
ii) ☐ cuadros conexos:		
(las copias adicionales se deben indicar en los puntos 9.ii) y/o 10.ii) de la columna de la derecha)		
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen:		
La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento):		
1. ☒ hoja de cálculo de tasas		
2. ☐ poder separado original		
3. ☐ poder general original		
4. ☐ copia del poder general; número de referencia, en su caso:		
5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma		
6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos:		
7. ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma) :		
8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico		
9. ☐ listas de secuencias en formato legible por ordenador (indicar el tipo y el número de soportes)		
i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter sólo (y no como parte de la solicitud internacional)		
ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)i) o c)i) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional según la Regla 13ter		
iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de las listas de secuencias mencionadas en la columna de la izquierda		
10. ☐ cuadros conexos, en formato legible por ordenador, a las listas de secuencias (indicar el tipo y el número de soportes)		
i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-quater) sólo (y no como parte de la solicitud internacional)		
ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-quater)		
iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de los cuadros mencionados en la columna de la izquierda		
11. ☐ otros (especificuese):		
Idioma de presentación de la solicitud internacional:		inglés

Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio).

(fdo) Stephen DONOVAN

Para uso de la Oficina receptora únicamente	
1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional:	2. Dibujos: ☐ recibidos: ☐ no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11.2) del PCT:	
5. Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	6. ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.

Para uso de la Oficina Internacional únicamente

Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 September 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/093758 A1

(51) International Patent Classification:
A61F 9/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/006279

(22) International Filing Date:
22 February 2006 (22.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/070,158 1 March 2005 (01.03.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ALLERGAN, INC. [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): NIVAGGIOLI, Thierry [US/US]; 12020 Green Hills Court, Los Altos, California 94022 (US). WEBER, David, A. [US/US]; 5427 Blackhawk Drive, Danville, California 94506 (US).

(74) Agents: DONOVAN, Stephen et al.; ALLERGAN, INC., 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MICROIMPLANTS FOR OCULAR ADMINISTRATION

(57) Abstract: Implants and microimplants are provided comprising homogeneous mixtures of active ingredient and bioerodible polymer, including microimplant having diameters of (0.019) inches or less and which can be delivered to the eye using self-sealing methods. Methods of manufacturing the implants and microimplants are provided that yield batches of highly uniform implants and microimplants within vary narrow tolerance ranges.

WO 2006/093758 A1

MICROIMPLANTS FOR OCULAR ADMINISTRATION

by

5

Thierry Nivaggioli and David A. Weber

BACKGROUND

The present invention relates to implants that include active ingredients,
10 such as drugs or other therapeutic agents. More particularly, the present
invention relates to implants that can be inserted into the eye to treat ocular
diseases or conditions.

A primary difficulty in treating diseases or conditions of the eye is
introducing active ingredients, such as drugs or other therapeutic agents into the
15 eye and maintaining these active ingredients at a therapeutically effective
concentration in the eye for the necessary duration. Systemic administration
may not be an ideal solution because, often, unacceptably high levels of
systemic dosing is needed to achieve effective intraocular concentrations, with
the increased incidence of unacceptable side effects of the active ingredients.
20 Simple ocular instillation or application is not an acceptable alternative in many
cases because the active ingredients can be quickly washed out by tear-action or
can be depleted from within the eye into the general circulation. Suprachoroidal
injections of drug solutions have also been performed, but again drug
availability is short-lived. It remains difficult to maintain therapeutic levels of
25 drug for adequate time periods without repeated dosing.

Efforts to address this problem have led to the development of implants
that can be inserted into the eye such that a controlled amount of a desired
active ingredient can be released constantly over a period of several days,
weeks, or even months. Many such devices have been previously reported.
30 See, for example, U.S. Patent No. 4,853,224, which discloses biocompatible
implants for introduction into the anterior or posterior segment of an eye for the
treatment of an ocular condition. U.S. Patent No. 5,164,188 discloses a method
of treating an ocular condition by introducing a biodegradable implant

63

comprising drugs of interest into the suprachoroidal space or pars plana of the eye. See also U.S. Patent Nos. 5,824,072; 5,476,511; 4,997,652; 4,959,217; 4,668,506; and 4,144,317. Other methods include anchoring a plug or tack containing a drug into the sclera of the eye (see, e.g., U.S. Pat. No. 5,466,233).

5 Various sites exist in the eye for insertion of an implant, such as the vitreous of the eye, anterior or posterior chambers of the eye, or other areas of the eye including intraretinal, subretinal, intrachoroidal, suprachoroidal, intrascleral, episcleral, subconjunctival, intracorneal, or epicorneal spaces. Wherever the desired location of insertion, typical methods of insertion all
10 require relatively invasive surgical procedures, pose a risk of excessive trauma to the eye, and require excessive handling of the implant. For example, in a typical method for placement into the vitreous, an incision is made through the sclera, and the implant is inserted into the vitreous, using forceps or other like manual grasping device. Once inserted, the forceps (or grasping device) is
15 removed, and the incision is sutured closed. Alternatively, an incision can be made through the sclera, a trocar can be advanced through the incision, and the implant can be delivered through the trocar. Similar methods can be employed to deliver implants to other locations, e.g., insertion in the anterior chamber of the eye through an incision in the cornea.

20 The drawbacks of such techniques are many-fold. Extensive handling of the implant is necessitated in these techniques, creating a risk that the implant will be damaged in the process. Many such implants are polymer-based and are relatively fragile. If portions of such implants are damaged or broken-off, the effective therapeutic dose delivered by the implant once placed will be
25 significantly altered. In addition, it becomes inherently difficult using these methods to achieve reproducible placement from patient to patient. Also of import is the fact that all such techniques require an incision or puncture in the eye large enough to require suturing. Thus, such techniques are typically performed in a surgical setting.

30 Accordingly, minimally invasive methods of introducing implants into the eye which minimize or even eliminate the need for surgery are desirable, including methods which would introduce implants small enough to allow the

eye to self-seal after insertion, without the need for suturing. An important feature in such minimally invasive methods would be the use of smallest possible implant, which in turn would result in less trauma to the eye upon implantation. However, such small implants are difficult to manufacture, in particular, because these small implants must have homogenous compositions and must have consistent shapes, sizes, and morphologies to implement the desired dosage levels of active ingredients over a desired period of time. Even slight variations in the homogeneity of the compositions or consistency in the shapes, sizes, or morphologies of these small implants can result in the delivery of a drastically different amount of active ingredient than expected, and can alter the treatment of an ocular disease or condition. Accordingly, producing small implants having uniform compositions, shapes, sizes, and morphologies, and in particular, producing them on a commercially feasible scale, is of considerable interest.

15

SUMMARY

The present invention meets these needs and provides other advantages. In certain aspects of the invention, microimplants are provided that comprise homogeneous mixtures of active ingredient, such as one or more therapeutic agents, and a bioerodible polymer or polymers and which have diameters of 0.020 inches or less, preferably 0.019 inches or less and most preferably 0.018 inches or less. Preferably, these diameters are within ± 0.0003 inches of a mean diameter, such as the diameters identified above. In other aspects of the present invention, microimplants as well as larger implants can be manufactured in batches that meet rigid specifications, including specified mass tolerances of less than 10% by weight or less of the desired target mass. Similarly, such implants or microimplants can be manufactured in batches having a mass standard deviation of about 5% or less. In one aspect of the invention, microimplants are provided that include an anti-inflammatory agent, such as dexamethasone, and the bioerodible polymers used are based upon polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymers. Such microimplants are about 7 millimeters in length or less and can have diameters of 0.019 inches or less. In

65

one variation, such microimplants further include the addition of a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer having free acid end groups. The invention further provides for batches or populations of such microimplants within a specified weight percentage of the desired target mass, and/or having
5 specified mass standard deviations.

In other aspects of the invention, methods are provided to produce implants and microimplants within very narrow tolerances for variations in composition and/or dimensions. Such methods include steps of obtaining particles or powders of one or more active ingredients, polymers, and/or other
10 optional excipients (e.g., release modulators, buffers, etc.), blending these particles into a mixture, extruding this mixture into filaments, pelletizing and extruding filaments using a twin screw extruder to obtain a high degree of homogeneity, and precisely cutting these filaments into desired microimplants. Single and dual extrusion methods can be used.

15 In yet other aspects of the invention, methods and criteria are provided for accepting or rejecting batches of microimplants based on optical, mass, dimensional or other measurements.

Each and every feature described herein, and each and every combination of two or more of such features, is included within the scope of the
20 present invention provided that the features included in such a combination are not mutually inconsistent. In addition, any feature or combination of features may be specifically excluded from any embodiment of the present invention.

Additional aspects and advantages of the present invention are set forth in the following description and claims, particularly when considered in
25 conjunction with the accompanying drawings.

DESCRIPTION

In order to provide a more thorough understanding of the present invention, the following description sets forth numerous specific details, such as
30 specific configurations, parameters, or the like. It should be recognized, however, that such description is not intended as a limitation on the scope of the

present invention, but is intended to provide a better description of the exemplary embodiments.

Implants and microimplants prepared according to the present invention can be inserted into the eye to treat ocular diseases and conditions. Such
5 implants or microimplants will typically include compositions of active ingredient(s) and bioerodible polymer(s), with the optional inclusion of additional excipients.

As used herein, the term "implant" is meant to include any ocular implant or drug delivery device that can be inserted into any number of
10 locations in the eye and that can release a controlled amount of active ingredient over a sustained period of time, including days, weeks, or even months. Such implants are biocompatible, and in many but not all cases are formed of a bioerodible substance, such as a bioerodible polymer. "Microimplants" refers to implants having a sufficiently small cross-sectional area that they can be
15 delivered according to methods that result in self-sealing of the eye at the puncture site associated with the delivery. In particular, such microimplants have dimensions such that they are deliverable through 20 gauge, 21 gauge or 22 gauge or smaller sized cannulas. Thin wall versions of 21 gauge needles can be manufactured having inner diameters of up to 0.028 inches, thus cylindrical
20 microimplants deliverable through such cannulas will have outer diameters of less than 0.028 inches. Microimplants can also have non-circular cross-sectional geometries for delivery through cannulas having corresponding cross-sectional geometries. Where the micro-implant has non-circular cross-section, the cross-sectional area may be up to 0.00025 square inches or more, depending
25 on the particular cross-sectional geometry. Implants, including microimplants, may be understood to comprise relatively smaller units of one or more active ingredients. For example, an implant may comprise a population of particles of an active ingredient. As used herein, particles may have any shape and are smaller in size than an implant that is administered to a patient to treat an ocular
30 condition. In contrast to liquid ophthalmic compositions, the present implants are substantially solid, at least initially, before administration to a patient in need of ocular therapy.

69

As used herein, "active ingredient" means any pharmacologically active agent, either alone or in combination, for which sustained or controlled release is desirable and may be employed, including but not limited to the agents listed herein.

5 The term "bioerodible polymer" refers to a polymer or polymers which degrade *in vivo*, and wherein erosion of the polymer over time is required to achieve desired agent release kinetics.

Microimplants prepared according to the present invention can be sufficiently small, or miniaturized, in size and shape such that they can be
10 inserted into the eye without the necessity of an incision or puncture wound made in the eye that would normally require suturing or other surgical procedure to repair, as is typically the case when implanting larger implants. With the present microimplants, and according to insertion techniques further described below, the eye can "self-seal" after insertion of the microimplant,
15 thereby eliminating the need for suturing or surgery, and the pain and trauma associated therewith, and also avoiding the costs, time and other inconveniences of performing such procedures in a surgical setting. As used herein, "self sealing" methods of delivering microimplants into the eye refers to methods of introducing one or more microimplants through a cannula and into desired
20 locations of a patient's eye without the need for a suture, or other like closure means, at the cannula puncture site. Such "self sealing" methods do not require that the puncture site completely seal immediately upon withdrawal of the cannula, but rather that any initial leakage is minimal and dissipates in short order such that a surgeon or another person skilled in the art, in his or her good
25 clinical judgment, would not be compelled to suture or otherwise provide other like closure means to the puncture site.

Both larger implants and smaller microimplants produced according to the present invention will have highly uniform characteristics and thus retain the ability to deliver precise and accurate dosage of the active ingredient, thereby
30 providing for a highly controlled rate of release of the active ingredient into the eye over a specified time. The active ingredient released from the present implants may selectively target certain regions of the eye. For example, for

implants placed in the posterior segment of an eye of a patient, the active ingredient may be released from the implant so that the active ingredient provides a therapeutic benefit to the retina, or a portion of the retina of the eye in which the implant is placed.

5 The present implants can be produced by combining particles of an active ingredient or ingredients and particles of a bioerodible polymer or polymers. According to particular processes, microimplants can be produced through a manufacturing process that includes sorting particles made of an active ingredient or ingredients and particles made of a bioerodible polymer or
10 polymers according to size, blending these particles into a homogenous mixture of active ingredient(s) and bioerodible polymer(s), extruding (using a single or dual extrusion method) this mixture into filaments, precisely cutting these filaments into microimplants, and inspecting these microimplants for desired characteristics. This manufacturing process can be used to produce batches or
15 populations of microimplants having the desired uniform characteristics, such as weight, dimensions (e.g., length, diameter, area, volume), regional distribution of active ingredients, release kinetics, and the like. For instance, these batches can be subjected to a specified acceptance criteria, including, e.g., a specified mass criteria, such as within a certain weight percentage of the desired target
20 weight per microimplant, or e.g., a specified acceptable mass standard deviation for the microimplants of each batch. A specific drug/polymer ratio can also be obtained so that each individual implant of a batch or population of implants can contain the same amount of active ingredient. Thus, a batch of implants, such as a batch of implants in a package, may be provided with a specific label
25 strength or dose of active ingredient for each individual implant of that batch.

1. Compositions of Implants and Microimplants

Generally, implants and microimplants produced according to the invention can be formulated with a mixture of an active ingredient or
30 ingredients and a bioerodible polymer or polymers, which can together control the release kinetics of the active ingredient into the eye. The particular formulations may vary according to the preferred drug release profile, the

particular active ingredient or ingredients being used, the site of implantation, the condition being treated, and the medical history of the patient, for example. The present implants are formulated with particles of the active ingredient entrapped within the bioerodible polymer matrix. Release of the active

5 ingredient or ingredients is achieved by erosion of the polymer followed by exposure of previously entrapped or dispersed active ingredient particles to the eye, and subsequent dissolution and release of agent. The parameters which determine the release kinetics include, but are not limited to, the size of the drug particles, the water solubility of the drug, the ratio of drug to polymer, the

10 particular methods of manufacture, the shape of the implant, the surface area exposed, and the erosion rate of the polymer.

Active ingredients

Various pharmacologically active agents, therapeutics, and drugs of

15 interest can be provided in the present implants. Non-limiting examples of pharmacologically active agents include anti-glaucoma drugs, such as the beta-blockers: timolol maleate, betaxolol and metipranolol; mitotics: pilocarpine, acetylcholine chloride, isofluorophate, demacarium bromide, echothiophate iodide, phospholine iodide, carbachol, and physostigmine; epinephrine and

20 salts, such as dipivefrin hydrochloride; and dichlorphenamide, acetazolamide and methazolamide; anti-cataract and anti-diabetic retinopathy drugs, such as aldose reductase inhibitors: tolrestat, lisinopril, enalapril, and statil; thiol cross-linking drugs other than those considered previously; anti-cancer drugs, such as retinoic acid, methotrexate, adriamycin, bleomycin, triamcinolone, mitomycin,

25 cis-platinum, vincristine, vinblastine, actinomycin-D, ara-c, bisantrene, CCNU, activated cytoxan, DTIC, HMM, melphalan, mithramycin, procarbazine, VM26, VP16, and tamoxifen; immune modulators, other than those indicated previously; anti-clotting agents, such as tissue plasminogen activator, urokinase, and streptokinase; anti-tissue damage agents, such as superoxide dismutase;

30 proteins and nucleic acids, such as mono- and polyclonal antibodies, enzymes, protein hormones and genes, gene fragments and plasmids; steroids, particularly steroidal anti-inflammatory agents or anti-fibrous drugs, such as cortisone,

170

- hydrocortisone, prednisolone, prednisone, dexamethasone, progesterone-like compounds, medrysone (HMS) and fluorometholone; non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as ketorolac tromethamine, diclofenac sodium and suprofen; antibiotics, such as loridine (cephaloridine), chloramphenicol,
- 5 clindamycin, amikacin, tobramycin, methicillin, lincomycin, oxycillin, penicillin, amphotericin B, polymyxin B, cephalosporin family, ampicillin, bacitracin, carbenicillin, cephalothin, colistin, erythromycin, streptomycin, neomycin, sulfacetamide, vancomycin, silver nitrate, sulfisoxazole diolamine, and tetracycline; other anti-pathogens, including anti-viral agents, such as
- 10 idoxuridine, trifluorouridine, vidarabine (adenine arabinoside), acyclovir (acycloguanosine), gancyclovir, pyrimethamine, trisulfapyrimidine-2, clindamycin, nystatin, flucytosine, natamycin, miconazole and piperazine derivatives, e.g. diethylcarbamazine; cycloplegic and mydriatic agents, such as atropine, cyclogel, scopolamine, homatropine and mydriacyl.
- 15 Other agents include anticholinergics, anticoagulants, antifibrinolytic agents, antihistamines, antimalarials, antitoxins, chelating agents, hormones, immunosuppressives, thrombolytic agents, vitamins, salts, desensitizing agents, prostaglandins, amino acids, metabolites and antiallergenics.

- Some active ingredients may be provided in the present implants with
- 20 release modulators. Certain therapeutically active hydrophobic agents which may further benefit from release modulators include cyclosporines, e.g. cyclosporin A, cyclosporin G, etc.; vinca alkaloids, e.g. vincristine and vinblastine; methotrexate; retinoic acid; certain antibiotics, e.g. ansamycins such as rifampin; nitrofurans such as nifuroxazide; non-steroidal
- 25 antiinflammatory drugs, e.g. diclofenac, ketorolac, flurbiprofen, naproxen, suprofen, ibuprofen, aspirin, etc. Steroids are of interest, including those previously mentioned as well as others, e.g., estrogens, progesterones, and the like.

- The present implants may also include a therapeutic combination of two
- 30 or more active agents, which provides for a sustained release of the agents. Combinations may include steroids, as indicated above, as the hydrophobic agent and water soluble antibiotics, e.g. aminoglycosides such as gentamycin,

171

kanamycin, neomycin, and vancomycin; amphenicols such as chloramphenicol; cephalosporins, such as cefazolin HCl; penicillins such as ampicillin, penicillin, carbenicillin, oxycillin, methicillin; lincosamides such as lincomycin; polypeptide antibiotics such as polymixin and bacitracin; tetracyclines such as tetracycline; quinolones such as ciproflaxin, and the like; sulfonamides such as chloramine T; and sulfones such as sulfanilic acid as the hydrophilic entity. A combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs, as indicated above, with water soluble antibiotics is also of interest. Combinations of anti-viral drugs, e.g. acyclovir, gancyclovir, vidarabine, azidothymidine, dideoxyinosine, dideoxycytosine with steroidal or non-steroidal anti-inflammatory drugs, as indicated above, are of interest.

A combined anti-inflammatory drug, and antibiotic or antiviral, may be further combined with an additional therapeutic agent. The additional agent, which may also be used independently or in other combinations, may be an analgesic, e.g. codeine, morphine, keterolac, naproxen, and the like, an anesthetic, e.g. lidocaine; β -adrenergic blocker or β -adrenergic agonist, e.g. ephidrine, epinephrine, and the like; aldose reductase inhibitor, e.g. epalrestat, ponalrestat, sorbinil, tolrestat; antiallergic, e.g. cromolyn, beclomethasone, dexamethasone, and flunisolide; colchicine. Anthelmintic agents, e.g. ivermectin and suramin sodium; antiamebic agents, e.g. chloroquine and chlortetracycline; and antifungal agents, e.g. amphotericin, and the like may be used independently or co-formulated with an antibiotic and/or an anti-inflammatory drug. For intra-ocular use, anti-glaucomas agents, e.g. acetazolamide, befunolol, and the like, alone or in combinations with anti-inflammatory and antimicrobial agents are of interest. For the treatment of neoplasia, anti-neoplastics or combinations with anti-neoplastics, particularly vinblastine, vincristine, interferons α , β and γ , antimetabolites, e.g. folic acid analogs, purine analogs, pyrimidine analogs may be used. Immunosuppressants such as azathioprine, cyclosporine and mizoribine are of interest alone in combinations. Also useful alone or in combinations include miotic agents, e.g. carbachol, mydriatic agents such as atropine, and the like, protease inhibitors such as aprotinin, camostat, gabexate, vasodilators such as bradykinin, and the

172

like, and various growth factors, such epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor, nerve growth factors, and the like.

Additional therapeutic agents, such as antimetabolites and/or antibiotics, are useful alone or in combination. Antimetabolites include, but are not limited to, folic acid analogs (*e.g.*, denopterin, edatrexate, methotrexate, piritrexim, pteropterin, Tomudex®, trimetrexate), purine analogs (*e.g.*, cladribine, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thiaguanine), and pyrimidine analogs (*e.g.*, ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, doxifluridine, emitefur, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, gemcitabine, tegafur).

For steroidal anti-inflammatory agents, preferably the agent is selected from the group consisting of 21-acetoxypregnenolone, alclometasone, algestone, amcinonide, beclomethasone, betamethasone, budesonide, chlorprednisone, clobetasol, clobetasone, clocortolone, cloprednol, corticosterone, cortisone, cortivazol, deflazacort, desonide, desoximetasone, dexamethasone, diflorasone, diflucortolone, difluprednate, enoxolone, fluzacort, flucoronide, flumethasone, flunisolide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluocortin butyl, fluocortolone, fluorometholone, fluperolone acetate, fluprednidene acetate, fluprednisolone, flurandrenolide, fluticasone propionate, formocortal, halcinonide, halobetasol propionate, halometasone, halopredone acetate, hydrocortamate, hydrocortisone, loteprednol etabonate, mazipredone, medrysone, meprednisone, methylprednisolone, mometasone furoate, paramethasone, prednicarbate, prednisolone, prednisolone 25-diethylamino-acetate, prednisolone sodium phosphate, prednisone, prednival, prednylidene, rimexolone, tixocortol, triamcinolone, triamcinolone acetonide, triamcinolone benetonide, and triamcinolone hexacetonide. In a preferred embodiment, the steroidal anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of cortisone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, and triamcinolone. In a more preferred embodiment, the steroidal anti-inflammatory agent is dexamethasone. In another embodiment, the bioerodible implant comprises more than one steroidal anti-inflammatory agent.

173

Specific antibiotics that can be used include, but are not limited to:

- Antibacterial antibiotics, such as aminoglycosides (*e.g.*, amikacin, apramycin, arbekacin, bambermycins, butirosin, dibekacin, dihydrostreptomycin, fortimicin(s), gentamicin, isepamicin, kanamycin, 5 micronomicin, neomycin, neomycin undecylenate, netilmicin, paromomycin, ribostamycin, sisomicin, spectinomycin, streptomycin, tobramycin, trospectomycin), amphenicols (*e.g.*, azidamfenicol, chloramphenicol, florfenicol, thiamphenicol), ansamycins (*e.g.*, rifamide, rifampin, rifamycin sv, rifapentine, rifaximin), β -lactams (*e.g.*, carbacephems (*e.g.*, loracarbef), 10 carbapenems (*e.g.*, biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cephalosporins (*e.g.*, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefatrizine, cefazedone, cefazolin, cefcapene pivoxil, cefclidin, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefetamet, cefixime, cefmenoxime, cefodizime, cefonicid, cefoperazone, ceforanide, cefotaxime, cefotiam, cefozopran, cefpimizole, cefpiramide, cefpirome, 15 cefpodoxime proxetil, cefprozil, cefroxadine, cefsulodin, ceftazidime, cefteram, ceftazole, ceftibuten, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, cefuzonam, cephacetrile sodium, cephalixin, cephaloglycin, cephaloridine, cephalosporin, cephalothin, cephapirin sodium, cephradine, pivcephalexin), cephamycins (*e.g.*, cefbuperazone, cefmetazole, cefminox, cefotetan, cefoxitin), monobactams 20 (*e.g.*, aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacephems, flomoxef, moxalactam), penicillins (*e.g.*, amdinocillin, amdinocillin pivoxil, amoxicillin, ampicillin, apalcillin, aspoxicillin, azidocillin, azlocillin, bacampicillin, benzylpenicillinic acid, benzylpenicillin sodium, carbenicillin, carindacillin, clometocillin, cloxacillin, cyclacillin, dicloxacillin, epicillin, fenbenicillin, 25 floxacillin, hetacillin, lenampicillin, metampicillin, methicillin sodium, mezlocillin, nafcillin sodium, oxacillin, penamecillin, penethamate hydriodide, penicillin g benethamine, penicillin g benzathine, penicillin g benzhydrylamine, penicillin g calcium, penicillin g hydrabamine, penicillin g potassium, penicillin g procaine, penicillin n, penicillin o, penicillin v, penicillin v benzathine, 30 penicillin v hydrabamine, penimepicycline, phenethicillin potassium, piperacillin, pivampicillin, propicillin, quinacillin, sulbenicillin, sultamicillin, talampicillin, temocillin, ticarcillin), other (*e.g.*, ritipenem), lincosamides (*e.g.*,

74

- clindamycin, lincomycin), macrolides (*e.g.*, azithromycin, carbomycin, clarithromycin, dirithromycin, erythromycin, erythromycin acistrate, erythromycin estolate, erythromycin glucoheptonate, erythromycin lactobionate, erythromycin propionate, erythromycin stearate, josamycin, leucomycins,
- 5 midecamycins, miokamycin, oleandomycin, primycin, rokitamycin, rosaramicin, roxithromycin, spiramycin, troleandomycin), polypeptides (*e.g.*, amphomycin, bacitracin, capreomycin, colistin, enduracidin, enviomycin, fusafungine, gramicidin s, gramicidin(s), mikamycin, polymyxin, pristnamycin, ristocetin, teicoplanin, thiostrepton, tuberactinomycin, tyrocidine, tyrothricin,
- 10 vancomycin, viomycin, virginiamycin, zinc bacitracin), tetracyclines (*e.g.*, apicycline, chlortetracycline, clomocycline, demeclocycline, doxycycline, guamecycline, lymecycline, meclocycline, methacycline, minocycline, oxytetracycline, penimepicycline, pipacycline, rolitetracycline, sancycline, tetracycline), and others (*e.g.*, cycloserine, mupirocin, tuberin).
- 15 Synthetic antibacterials, such as 2,4-Diaminopyrimidines (*e.g.*, brodimoprim, tetroxoprim, trimethoprim), nitrofurans (*e.g.*, furaltadone, furazolum chloride, nifuradene, nifuratel, nifurfoline, nifurpirinol, nifurpazine, nifurtoinol, nitrofurantoin), quinolones and analogs (*e.g.*, cinoxacin, ciprofloxacin, clinafloxacin, difloxacin, enoxacin, fleroxacin, flumequine,
- 20 grepafloxacin, lomefloxacin, miloxacin, nadifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, oxolinic acid, pazufloxacin, pefloxacin, pipemidic acid, piromidic acid, rosoxacin, rifloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, tosufloxacin, trovafloxacin), sulfonamides (*e.g.*, acetyl sulfamethoxypyrazine, benzylsulfamide, chloramine-b, chloramine-t, dichloramine t, n²-
- 25 formylsulfisomidine, n⁴-b-d-glucosylsulfanilamide, mafenide, 4'- (methylsulfamoyl)sulfanilamide, noprilsulfamide, phthalylsulfacetamide, phthalylsulfathiazole, salazosulfadimidine, succinylsulfathiazole, sulfabenzamide, sulfacetamide, sulfachlorpyridazine, sulfachrysoidine, sulfacytine, sulfadiazine, sulfadicramide, sulfadimethoxine, sulfadoxine,
- 30 sulfaethidole, sulfaguanidine, sulfaguanol, sulfalene, sulfaloxic acid, sulfamerazine, sulfameter, sulfamethazine, sulfamethizole, sulfamethomidine, sulfamethoxazole, sulfamethoxypyridazine, sulfametrole, sulfamidochrysoidine,

175

- sulfamoxole, sulfanilamide, 4-sulfanilamidosalicylic acid, n⁴-sulfanilylsulfanilamide, sulfanilylurea, n-sulfanilyl-3,4-xylamide, sulfanitran, sulfaperine, sulfaphenazole, sulfaproxyline, sulfapyrazine, sulfapyridine, sulfasomizole, sulfasymazine, sulfathiazole, sulfathiourea, sulfatolamide, 5 sulfisomidine, sulfisoxazole) sulfones (*e.g.*, acedapsone, acediasulfone, acetosulfone sodium, dapsone, diathymosulfone, glucosulfone sodium, solasulfone, succisulfone, sulfanilic acid, p-sulfanilylbenzylamine, sulfoxone sodium, thiazolsulfone), and others (*e.g.*, clofoctol, hexedine, methenamine, methenamine anhydromethylene-citrate, methenamine hippurate, methenamine 10 mandelate, methenamine sulfosalicylate, nitroxoline, taurolidine, xibornol).

- Antifungal antibiotics, such as polyenes (*e.g.*, amphotericin b, candicidin, dermostatin, filipin, fungichromin, hachimycin, hamycin, lucensomycin, mepartricin, natamycin, nystatin, pecilocin, perimycin), others (*e.g.*, azaserine, griseofulvin, oligomycins, neomycin undecylenate, pyrrolnitrin, 15 siccanin, tubercidin, viridin).

- Synthetic antifungals such as allylamines (*e.g.*, butenafine, naftifine, terbinafine), imidazoles (*e.g.*, bifonazole, butoconazole, chlordanol, chlormidazole, cloconazole, clotrimazole, econazole, enilconazole, fenticonazole, flutrimazole, isoconazole, ketoconazole, lanoconazole, 20 miconazole, omoconazole, oxiconazole nitrate, sertaconazole, sulconazole, tioconazole), thiocarbamates (*e.g.*, tolclate, tolindate, tolnaftate), triazoles (*e.g.*, fluconazole, itraconazole, saperconazole, terconazole) others (*e.g.*, acrisorcin, amorolfine, biphenamine, bromosalicylchloranilide, buclosamide, calcium propionate, chlorphenesin, ciclopirox, cloxyquin, coparaffinate, 25 diamthazole dihydrochloride, exalamide, flucytosine, halethazole, hexetidine, loflucarban, nifuratel, potassium iodide, propionic acid, pyrithione, salicylanilide, sodium propionate, sulbentine, tenonitroazole, triacetin, ujothion, undecylenic acid, zinc propionate).

- Other antibiotics and analogs (*e.g.*, aclacinomycins, actinomycin f₁, 30 anthramycin, azaserine, bleomycins, cactinomycin, carubicin, carzinophilin, chromomycins, dactinomycin, daunorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, menogaril, mitomycins, mycophenolic acid,

176

nogalamycin, olivomycines, peplomycin, pirarubicin, plicamycin, porfiromycin, puromycin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, zinostatin, zorubicin), antimetabolites (*e.g.* folic acid analogs (*e.g.*, denopterin, edatrexate, methotrexate, piritrexim, pteropterin, Tomudex[®], trimetrexate), purine analogs (*e.g.*, cladribine, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine), pyrimidine analogs (*e.g.*, ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, doxifluridine, emitefur, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, gemcitabine, tagafur), are also useful.

Additional drugs of interest include hydrocortisone, gentamycin, 5-fluorouracil, sorbinil, IL-2, TNF, Phakan-a (a component of glutathione), thiolathiopronin, Bendazac, acetylsalicylic acid, trifluorothymidine, interferon (α , β and γ), immune modulators, *e.g.*, lymphokines, monokines, and growth factors, cytokines, anti-(growth factors), etc. Other pharmacologic agents which may find use may be found, *e.g.*, in U.S. Pat. Nos. 4,327,725, 4,474,451, and 4,997,652, which disclosures are incorporated herein by reference.

In order to maximize homogeneity of the implants or microimplants, it is desirable that the active ingredient or ingredients be provided in dry form and prepared to uniform particle size. In particular, it is advantageous, but not required, that the active ingredient or ingredients be provided at a particle size of about 80 μm in diameter or less. Depending on the desired active ingredient, particles can be sorted according to particle size to provide the desired uniform particles. As further detailed herein, such sorting methods can include the use of sieves and/or ultracentrifugal milling devices. The particles of the active ingredient(s) may be provided within a certain range of sizes. For example, a population of active ingredient particles may have a mean diameter of about 50 μm . Implants formed using such a population may comprise particles within one or two standard deviations from that mean particle diameter. In certain embodiments, the active ingredient particles have a diameter, or other similar size, greater than 3 μm . By controlling the particle size of a population of particles provided in an implant, enhancements in release properties of the active ingredients and therapeutic results can be obtained. For example, implants formed from active ingredient particles having diameters greater than 3

177

μm provide sustained release of the active ingredient to provide therapeutic benefits that may not be achieved with particles having diameters less than 3 μm .

5 Polymers

The selection of the polymeric composition to be employed will vary with the site of administration, the desired period of treatment, patient tolerance, the nature of the disease to be treated and the like. Characteristics of the polymers will include biodegradability at the site of implantation, compatibility
10 with the agent of interest, a desired half-life in a physiological environment, water solubility and the like. The selected polymer or polymer mixtures will usually be anywhere from about 10% and to up to 90% by weight of the formed implant, although other ratios are also contemplated depending on the particular active ingredient and polymer combination and desired release kinetics.

15 Biodegradable polymeric compositions which may be employed may be organic esters or ethers, which when degraded result in physiologically acceptable degradation products, including the monomers. Anhydrides, amides, orthoesters or the like, by themselves or in combination with other monomers, may find use. The polymers will be condensation polymers. The polymers may
20 be cross-linked or non-cross-linked, usually not more than lightly cross-linked, generally less than 5%, usually less than 1%. For the most part, besides carbon and hydrogen, the polymers will include oxygen and nitrogen, particularly oxygen. The oxygen may be present as oxy, *e.g.*, hydroxy or ether, carbonyl, *e.g.*, non-oxo-carbonyl, such as carboxylic acid ester, and the like. The nitrogen
25 may be present as amide, cyano and amino. Biodegradable polymers such as those set forth in Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, in: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1. CRC Press, Boca Raton, FL (1987), may be used.

Of particular interest are polymers of hydroxyaliphatic carboxylic acids,
30 either homo- or copolymers, and polysaccharides. Included among the polyesters of interest are polymers of D-lactic acid, L-lactic acid, racemic lactic acid, glycolic acid, polycaprolactone, and combinations thereof. By employing

the L-lactate or D-lactate, a slowly biodegrading polymer is achieved, while degradation is substantially enhanced with the racemate. Copolymers of glycolic and lactic acid are of particular interest, where the rate of biodegradation is controlled by the ratio of glycolic to lactic acid. The % of poly(lactic acid) in the poly(lactic acid) poly(glycolic acid) (PLGA) copolymer can be 0-100%, preferably about 15-85%, more preferably about 35-65%. In a particularly preferred embodiment, a 50/50 PLGA copolymer is used. The most rapidly degraded copolymer has roughly equal amounts of glycolic and lactic acid, where either homopolymer is more resistant to degradation. The ratio of glycolic acid to lactic acid will also affect the brittleness of in the implant; a more flexible implant may be desirable depending on the size, shape and intended implantation site of the implant. Also of interest, either alone or in combination, are PLGA copolymers with free acid end groups. The size of the polymer particles is preferably about 1-100 μm in diameter, more preferably about 5-50 μm in diameter, more preferably about 9-12 μm in diameter, still more preferably about 10 μm in diameter. The polymer particles used in the manufacture of the present implants may be provided in a range of sizes. For example, the polymer particles may have a diameter, or other size, from about 5 μm to about 15 μm . In certain embodiments, more than about 50% of the polymer particles in a population of polymer particles have a diameter from about 5 μm to about 15 μm . In additional embodiments, greater than 90% of the polymer particles have a diameter less than 20 μm .

Additional components

Additionally, release modulators, including accelerators and retardants such as those described in U.S. Patent No. 5,869,079, incorporated herein by reference, may be included in the implants. The amount of release modulator employed will be dependent on the desired release profile, the activity of the modulator, and on the release profile of the active agent in the absence of modulator.

Accelerators may be physiologically inert, water soluble polymers, e.g. low molecular weight methyl cellulose or hydroxypropyl methyl cellulose

79

(HPMC); sugars, e.g. monosaccharides such as fructose and glucose, disaccharides such as lactose, sucrose, or polysaccharides such as cellulose, amylose, dextran, etc. Alternatively, the accelerator may be a physiologically active agent, allowing for a combined therapeutic formulation. The choice of
5 accelerator in such a case will be determined by the desired combination of therapeutic activities.

Release retardants are hydrophobic compounds which slow the rate of release of hydrophilic drugs, allowing for a more extended release profile. Hydrophilic drugs of interest which may benefit from release modulation
10 include water soluble antibiotics, as described above, nucleotide analogs, e.g. acyclovir, gancyclovir, vidarabine, azidothymidine, dideoxyinosine, dideoxycytosine; epinephrine; isoflurphate; adriamycin; bleomycin; mitomycin; ara-C; actinomycin D; scopolamine; and the like.

Agents of interest as release retardants include non-water soluble
15 polymers, e.g. high molecular weight methylcellulose and ethylcellulose, etc., low water soluble organic compounds, and pharmaceutically active hydrophobic agents, as previously described.

Other agents may be employed in the formulation for a variety of purposes. For example, buffering agents and preservatives may be employed.
20 Water soluble preservatives which may be employed include sodium bisulfite, sodium bisulfate, sodium thiosulfate, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate, phenylmercuric nitrate, methylparaben, polyvinyl alcohol and phenylethyl alcohol. These agents may be present in individual amounts of from about 0.001 to about 5% by weight and preferably
25 about 0.01 to about 2%. Suitable water soluble buffering agents that may be employed are sodium carbonate, sodium borate, sodium phosphate, sodium acetate, sodium bicarbonate, etc., as approved by the FDA for the desired route of administration. These agents may be present in amounts sufficient to maintain a pH of the system of between 2 to 9 and preferably 4 to 8. As such
30 the buffering agent may be as much as 5% on a weight to weight basis of the total composition. Electrolytes such as sodium chloride and potassium chloride may also be included in the formulation. Where the buffering agent or enhancer

is hydrophilic, it may also act as a release accelerator. Hydrophilic additives act to increase the release rates through faster dissolution of the material surrounding the drug particles, which increases the surface area of the drug exposed, thereby increasing the rate of drug bioerosion. Similarly, a hydrophobic buffering agent or enhancer dissolve more slowly, slowing the exposure of drug particles, and thereby slowing the rate of drug bioerosion.

The proportions of active ingredient, polymer, and any other modifiers may be empirically determined by formulating several implants with varying proportions. A USP approved method for dissolution or release test can be used to measure the rate of release (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). For example, using the infinite sink method, a weighed sample of the drug delivery device is added to a measured volume of a solution containing 0.9% NaCl in water, where the solution volume will be such that the drug concentration is after release is less than 5% of saturation. The mixture is maintained at 37°C and stirred slowly to maintain the implants in suspension. The appearance of the dissolved drug as a function of time may be followed by various methods known in the art, such as spectrophotometrically, HPLC, mass spectroscopy, etc. until the absorbance becomes constant or until greater than 90% of the drug has been released.

20

2. Characteristics of Microimplants

As mentioned, implants and microimplants prepared according to the present methods are highly uniform in size, shape and mass. For microimplants, a high degree of uniformity is especially important because with the small size of the microimplants, especially microimplants having large surface area to volume characteristics, small variations in the microimplant can drastically effect the amount and timing of released drug. In particular, even relatively small localized spots or areas within the microimplant that have greater or lesser concentrations of active ingredient to polymer (so-called "hot spots" or "cold spots") can have deleterious effects. Specifically, any variation in the homogeneity of the mixture, even local variations, can result in the delivery of a drastically different amount of active ingredient than expected, and

81

can alter the treatment of diseases or conditions of the eye. On the other hand, similar localized "hot spots" or "cold spots" in larger implants can still be well tolerated and still provide for an acceptable overall release profile, simply because of the greater overall mass and surface area of the larger implants.

- 5 Distribution of the active ingredient in the implant can be monitored by examining the content uniformity of a sample of implants of a batch of implants, as understood by persons of ordinary skill in the art.

The present microimplants are preferably monolithic, i.e. having the active ingredient homogeneously distributed through the polymeric matrix.

- 10 Implants which may be produced from a composition that is heated preferably initially include a homogeneous distribution of uniformly-sized particles of active ingredient and uniformly-sized particles of bioerodible polymer. For example, the active ingredient particles and/or polymer particles may be provided in a certain range of sizes, as described above. By using uniformly
15 sized particles, proper mixing of the active ingredient and polymer(s) can be obtained prior to extrusion or further processing of the implant. After or during extrusion, the polymer particles are melted to form a continuous matrix. The selection of the particular polymeric composition to be employed will vary with the desired release kinetics, desired implantation site, patient tolerance, the
20 nature of the disease to be treated and the like. Characteristics of the polymers will include biodegradability at the site of implantation, compatibility with the agent of interest, ease of encapsulation, water insolubility, and the like. Preferably, the polymeric matrix will not be fully degraded until the drug load has been released.

- 25 The release kinetics of the microimplants of the invention are dependent in part on their surface area. Larger surface area exposes more polymer to the local environment of the implantation site, causing faster erosion and dissolution of the drug particles entrapped by the polymer. The particular size and shape of the microimplant can be used to control the rate of release, period
30 of treatment, and drug concentration at the site of implantation. Larger implants will deliver a proportionately larger dose, but depending on the surface to volume ratio, may have a slower release rate. The microimplants may take on

any size or shape compatible with the selected site of insertion, as long as the microimplants have the desired release kinetics. Preferably, the microimplants are formulated from an extruded filament (or by an injection molded filament), which is then cut to produce the desired product. The upper limit for the

5 microimplant size will be determined by factors such as the desired release kinetics, toleration for the implant, size limitations on insertion, ease of handling, etc. The microimplants will also preferably be at least somewhat flexible (i.e. non-brittle) so as to facilitate both insertion of the implant and accommodation of the implant. Microimplants that are too brittle risk breaking

10 apart during implantation and handling. Implants which are brittle may be implanted and/or provided in implant applicators useful for inserting the implant into an eye. As discussed above, when the applicator contains one or more microimplants, the applicator can be inserted and removed from the eye without requiring sutures. Thus, as described herein, the present implants, including

15 flexible or brittle implants, may be understood to be substantially solid elements or drug delivery devices, at least before placement in an eye of a patient. It is further desirable that the formed microimplants have lengths (sizes) that do not interfere with the patient's vision after being inserted into the eye. Accordingly, the desired length of a microimplant can depend upon the location

20 of insertion. For example, a microimplant that is inserted into the vitreous chamber at the back of the eye can be chosen with a length that is up to about 10 millimeters, and preferably up to 7 millimeters, so as to avoid interfering with the patient's vision. Accordingly, microimplants according to present invention can generally have lengths less than about 10 millimeters for various

25 applications and implantation at various locations within the eye. In the case of transcleral implantation, thickness rather than length is more important.

In an exemplary embodiment of the present implants, microimplants are formed using processes described herein having a cylindrical or otherwise circular cross-sectional area with a diameter of 0.018 inches or less. A

30 microimplant of such dimensions is capable of insertion into the eye through a cannula having dimensions that correspond to a 22 gauge thin wall or extra thin wall needles, which typically have inner diameters of 0.019 to 0.023 inches. In

another exemplary embodiment of the present invention, microimplants are formed with a diameter of 0.015 inches or less and which can be passed through a cannula having dimensions corresponding a 23 gauge thin wall or extra thin wall needles having typical inner diameters of 0.016 to 0.020 inches. Cannulas
5 with these dimensions can be inserted and withdrawn from the eye using techniques, methods which are routine to persons of ordinary skill in the art.

The cannulas may be a component of implant injecting apparatus and are structured to insert the present implants without causing the eye to leak excessive fluid, despite normal fluid pressures within the eye. Such techniques,
10 methods, and apparatus, allow for self-sealing methods of delivering the microimplant into the eye and obviate the need for suturing or other surgical procedures to repair the puncture site when the cannula is withdrawn.

In other embodiments of the present implants, microimplants having non-circular geometries can be provided according to processes described
15 herein that can be delivered through cannulas having corresponding cross-sectional geometries. For example, in one embodiment of the present implants, such microimplants can be configured to have a cross-sectional area of 0.00025 square inches or more, depending on the particular cross-sectional geometry.

20 3. Manufacturing processes

Microimplants of the dimensions described can be produced according to the manufacturing processes herein with a high degree of uniformity. As a result, batch quantities of microimplants can be prepared where each microimplant is produced within very narrow tolerances for variations in
25 composition, including localized variations, and/or dimensions. In exemplary production methods, microimplants are produced by obtaining particles of one or more active ingredients, polymers, and/or other optional excipients (e.g., release modulators, buffers, etc.) having particle sizes with a rigorously high degree of homogeneity, blending these particles into a mixture, extruding this
30 mixture into filaments, and precisely cutting these filaments into desired microimplants. Further quality control methods are provided for inspecting these microimplants for desired characteristics. Alternately, these highly

homogenous filaments can be pelletized and re-extruded or injection molded. In at least one embodiment, the present microimplants are formed by a method which comprises a dual extrusion of the implant material.

More particularly, in accordance with exemplary processes according to
5 the present invention, active ingredient particles, bioerodible polymer particles, and optional excipient particles can be subjected to sorting methods to achieve particles with highly uniform particle size, and so that when well mixed, the mixture includes a highly uniform dispersement of active ingredient and polymer particles. For example, the particles of the mixture may be within
10 one or two standard deviations of a mean particle size of the mixture of particles. As previously mentioned, if particle size is not well controlled, and there is a relatively wide range of particle sizes of the active ingredient, the larger or smaller particles can contribute to a higher or lower concentrations of the active ingredient in certain localized regions of the mixture and the resulting
15 implants. These regions of higher concentration can lead to inconsistent dosage levels in the bioerodible implants produced from the mixture, and can therefore lead to ineffective treatment of the ocular disease or condition that the bioerodible implant was designed to treat. As also previously mentioned, a certain degree of variations in particle size may be tolerable for larger implants,
20 where in many cases localized variations in active ingredient can essentially be self-cancelling given the overall size of the implant. For microimplants according to the present invention, however, especially ones with a high surface area to volume ratio, such degree of variation can render the microimplant less suitable, as such localized variations may constitute a relatively larger portion of
25 the entire microimplant, and lead to undesirable spikes and or troughs in the desired release kinetics.

Particles can be sorted according to particle size with devices such as a sieve or an ultracentrifugal milling device, for example. In an exemplary process, an ultracentrifugal milling device is used. The target size of active
30 ingredient, polymer, and optional excipient particles can vary depending upon the final formulation requirements of the individual microimplant. Generally for the polymer, the size of the polymer particles can be between about 1-100

84

μm, or between about 5-50 μm, or between about 9-12 μm, or about 10 μm. As discussed herein, a major portion of a population of polymer particles may have a diameter less than 20 μm. For example, greater than 90% of a population of polymer particles may have a diameter of less than 20 μm. In certain

5 embodiments, the polymer particles may have a mean particle size of about 10 μm to about 15 μm. Active ingredient particles can have diameters less than about 80 microns, or from about 1 μm to about 20 μm, or from about 2 μm to about 8 μm, or about 5 μm. As discussed herein, in certain embodiments, the active ingredient particles have a diameter greater than 3 μm. In order to

10 achieve optimum results, it may be desirable for the particles to be sorted to tolerances in particle size between +/- 10% of the desired target diameter, preferably +/- 5%, more preferably +/- 2% of the desired target diameter. By providing controlled particle sizes, such as by reducing and/or eliminating randomly occurring fines of the active ingredient or polymers and by reducing

15 and/or eliminating excessively large particles, enhanced uniformity or homogeneity of the active ingredient can be obtained in the present implants.

In one specific embodiment, dexamethasone particles are used to form a microimplant. In this embodiment, all of the dexamethasone particles have a diameter less than 15 μm, and 90% of the dexamethasone particles have a

20 diameter less than or equal to 5 μm.

In another specific embodiment, 75% or more of the dexamethasone particles have a diameter less than 10 μm, and 99% or more of the dexamethasone particles have a diameter less than 20 μm.

After uniform particles meeting the necessary tolerances are obtained,

25 the desired quantities of active ingredient or ingredients are thoroughly blended with a desired quantity of bioerodible polymer particles and optional excipient particles, to create a relatively uniform dispersement of the active ingredient throughout the mixture. The particular relative quantities can be adjusted depending on a variety of factors, including desired release kinetics, etc.

30 Without being so limited, examples of particular proportions of active ingredients and bioerodible polymers that can be used are described in U.S. Patent No. 5,869,079, and U.S. Patent Application No. 09/693,008, both of

which are incorporated in their entirety herein by reference. One exemplary method for blending the particles includes placing one or more ball bearings, or the like, into a vessel along with a desired quantities of particles. This vessel can then be placed in a commercially available blender, or similar device, and
5 allowed to agitate for a sufficient period of time until the mixture is thoroughly blended.

After the particles are thoroughly blended, they are prepared for extrusion. The compounding and mixing effect of the extrusion process, such as processes using a screw extruder, further provides for and ensures even
10 greater homogeneity of active ingredient and polymer, and the concomittant melting of the polymer about the active ingredient particles further reduces chances for local variations to occur in the final microimplant product.

If a piston extruder is used, typically the blended mixture is transferred in portions to an appropriate packing barrel and placed into a pneumatic device
15 to compact and remove air voids from the mixture. When a piston extruder is employed, additional processing steps may be desired to improve the homogeneity of the implant components. After a first portion of the mixture in the packing barrel is adequately compacted, another portion of the mixture can be added to the packing barrel and the process can be repeated for additional
20 cycles, until the packing barrel is fully loaded. After a desired quantity of the mixture is added to the packing barrel, the packing barrel can be loaded into an extruder and extruded to form filaments.

Twin-screw extruders that melt and continuously stir the mixture as the mixture is extruded into filaments are preferred. It is desirable, although not
25 necessary, to employ twin-screw extruders having conical screws and barrels as opposed to conventional screws and barrels. This combination of melting and continuously stirring the mixture maintains and can even improve the degree of homogeneity of the mixture in the extruded filaments, and thereby guarding against the formation of localized variations in active ingredient along the
30 length of the extruded filament. For even higher homogeneity, these extruded filaments can be reduced to pellets by conventional cutting or milling and then be either re-extruded or injection molded.

By controlling the turn speed of the extruder screw, the temperature and the pressure of the barrel of the extruder, and/or the die geometry, filaments are extruded having given geometries. The geometry of the extruder die or nozzle, specifically, the diameter, length-to-diameter (l/d) ratio, and dies or nozzle finish, together with the applied extrusion pull rate, determines the final diameter of the extruded filament. The dies or nozzles typically can have l/d ratios from about 1:1 to 10:1, and can further have varying geometries, including cylindrical or non-circular cross-sectional geometries. As an example, to achieve microimplants capable of delivery through a 22 gauge cannula, a twin screw extruder having e.g. a 5cc capacity (close batch) and capable of use in a continuous mode and conical barrels and screws can be employed. The extruder can be operated at temperatures from 90-110 °C with screw speeds from 100-150 rpm. In certain embodiments, implants can be produced by extruding the mixture at a first temperature, such as 105°C, in the barrel of the extruder, and at a second temperature, such as 102°C, in the nozzle of the extruder and at a rotation of 120 rpm. This may be understood to be a first extrusion step. The extruded mixture then may undergo a second extrusion at a temperature of 107°C in the barrel, 90°C in the nozzle and rotated at 100 rpm in the screw. The extruder can be fitted with nozzles in the range of 0.4-0.5 mm diameter, with overall length/diameter ratios ranging from about 1-10, for example from 2 to 6. Resultant filaments can have diameters of 0.019 inches (482.6 μm) or less and can be cut to yield microimplants of the same dimension diameter. In certain embodiments of the present implants, the target diameter of the filaments or microimplants is 0.018 inches (i.e., 457.2 μm).

The pull rate on the extruded filament can also impact the finished diameter of the filament. For example, if the extruded filament is pulled from the extruder at rate such that the diameter of the extruded filament is drawn down, the finished diameter of the extruded filament will be less than that of the extrusion die or nozzle. In this manner, for example, an extruded filament of less than 0.0019 inches in diameter can be formed from an extruder fitted with 0.019 inch diameter or greater extrusion die or nozzle.

87

As a continuous filament emerges from the extrusion die, this filament can be cut into convenient lengths for further processing and handling, typically around 6 inches or so. After the filaments are extruded and cut to working lengths, the filaments can further be precision cut to desired lengths to form the
5 desired microimplants. The formed microimplant lengths can be as small as 1 mm or less or can be as long as 6 or 7 mm or even longer. Limitations on the length of the formed microimplants are not a function of the manufacturing process per se but rather are a function of practical limitations in use of the microimplants. For example, longer microimplants such as 10 mm or more may
10 impact a patient's vision when placed in the vitreous. Also, such long microimplants may be more prone to breakage in routine handling simply due to their length.

After the second extrusion, the ability to precisely cut the extruded filaments to a uniform length becomes important to obtaining implants or
15 microimplants that are able to uniformly deliver the desired dosage of active ingredient, especially considering that the microimplants have a relatively high length to diameter ratio, and thus a proportionally high surface area to volume ratio. That is, variations in length will have a greater impact on the amount of active agent delivered than would occur if these ratios were smaller, as is the
20 case for typical larger implants. One method for precision cutting the microimplants uses a system that combines an oscillating wire saw and cutting platform or support designed to retain the extruded filament or filaments. In this example, the platform or other support can be configured to hold the filament or filaments in place, e.g., using vacuum pressure. The wire saw is
25 preferably configured with a diamond-embedded wire for greater cutting precision. Relatively smooth cuts in the filaments can be achieved by slowly cutting through the filaments with an oscillating motion. To maintain a smooth precise cut, it is advantageous to remove any debris created during cutting to keep the cut site free of build-up. Again this can be accomplished, e.g., through
30 the use of a vacuum source. After the first desired cut is made, either the platform or the wire saw can be repositioned to allow another cut in the filaments. Alternatively, both the platform and the wire saw can be repositioned

to allow another cut in the filament or filaments. This process can be repeated for to produce batch quantities of the desired microimplants.

Another method for producing the present microimplants may comprise using a guillotine cutter device. Preferably, the operation of the cutter device is
5 automated. For example, an automated guillotine cutter device may be used to precisely and reproducibly form implants from the filaments. In certain embodiments, this may be accomplished by moving one or more filaments past a cutting implement which is configured to cut or form implants at a predetermined rate which may be based on the rate at which the filaments are
10 moving. Other methods may be used using the automated guillotine cutter device and the like.

After the filaments are precision cut to the desired lengths to yield a batch of microimplants, each of the microimplants in the batch can be inspected and sorted. A variety of techniques may be employed, each of which will
15 measure specific aspects of the microimplant, e.g., dimensions, mass, weight, content uniformity, active ingredient potency, active ingredient release profile, and the like to determine if the microimplant itself and/or the batch of microimplants meets the tolerance requirements for variance. Based on such measurements, a microimplant or batch of microimplants can be accepted for
20 use or rejected.

In one such method, optical measurements can be taken of each microimplant of a batch or population of microimplants from different defined positions or angles. The optical measurements can be compared to an algorithm to determine whether the microimplant includes the desired target amount of
25 active ingredient based on the measured size and shape of the microimplant, and whether the microimplant includes the appropriate shape and/or surface characteristics to effect the appropriate release kinetics of the active ingredient. This comparison may be based on a desired content uniformity, e.g., active ingredient/polymer ratio. Based on this comparison, the microimplant is either
30 accepted or rejected.

In an another method, where the microimplants are a monolithic mixture of active ingredient and bioerodible polymer, acceptance or rejection of the

89

microimplants can be determined based on whether the mass of each of the microimplants is within an allowable tolerance. This tolerance can be determined based on the acceptable dosage levels of the active ingredient. For most applications, tolerances will be $\pm 10\%$ by weight of the desired target mass for the implant, preferably $\pm 5\%$ by weight, more preferably $\pm 2\%$ by weight. Alternatively, since any variations in mass are likely to be normally distributed and thus the mean or average mass will correspond to the target mass, acceptance of a batch of microimplants can be a function of the relative mass standard deviation of the batch, under the principle that the smaller the standard deviation, the smaller the deviation of any one implant from the desired target mass. Again, for most applications, the acceptable mass standard deviation of the batch of microimplants is 6 or less, preferably 4 or less, and more preferably 2 or less. An advantage of using the mass standard deviation criteria is that it can be based on mass measurements of a statistically significant number of microimplants to reliably accept or reject a batch containing a large number of microimplants, rather than individually weighing each and every microimplant of the batch. The tolerance and inspection of the microimplants can be used to examine drug content, content uniformity, and drug release profiles, among other things, either individually or in combination.

20

4. Administration of Implants/Microimplants

As previously mentioned, implants and microimplants according to the invention can be inserted or implanted into various locations of the eye to treat ocular diseases and conditions. Thus, the present implants can be administered to a patient, such as a person, to treat one or more symptoms of an ocular disease, or to completely treat the disease. The implants or microimplants may be implanted at various sites, depending on the shape and formulation of the implant, the condition being treated, etc. Suitable sites include the anterior chamber, posterior chamber, vitreous cavity, suprachoroidal space, subconjunctiva, episcleral, intracorneal, epicorneal and sclera. Suitable sites extrinsic to the vitreous comprise the suprachoroidal space, the pars plana and the like. Implantation may be intrachoroidal or suprachoroidal. The

30

suprachoroid is a potential space lying between the inner scleral wall and the apposing choroid. Implants that are introduced into the suprachoroid may deliver drugs to the choroid and to the anatomically apposed retina, depending upon the diffusion of the drug from the implant, the concentration of drug
5 comprised in the implant and the like. Implantation may also be intraretinal or subretinal, as well as intrascleral or episcleral. Additionally, implantation into the meningeal spaces, the optic nerve, and/or the intraoptic nerve allows for drug delivery into the central nervous system, and provide a mechanism whereby the blood-brain barrier may be crossed.

10 Implants that are directly introduced into the vitreous can release drug in the vitreous cavity allowing the drug to reach the back of the eye tissue, such as the retina, or to move to the front of the eye to treat a tissue such as the lens or an anterior chamber tissue. Implants and microimplants may be introduced over or into an avascular region. The avascular region may be naturally
15 occurring, such as the pars plana, or a region made to be avascular by surgical methods. Surgically-induced avascular regions may be produced in an eye by methods known in the art such as laser ablation, photocoagulation, cryotherapy, heat coagulation, cauterization and the like. It may be particularly desirable to produce such an avascular region over or near the desired site of treatment,
20 particularly where the desired site of treatment is distant from the pars plana or placement of the implant at the pars plana is not possible. Introduction of implants over an avascular region will allow for diffusion of the drug from the implant and into the inner eye and avoids diffusion of the drug into the bloodstream. Other sites of implantation include the delivery of anti-tumor
25 drugs to neoplastic lesions, e.g. tumor, or lesion area, e.g. surrounding tissues, or in those situations where the tumor mass has been removed, tissue adjacent to the previously removed tumor and/or into the cavity remaining after removal of the tumor.

 The implants and microimplants may be administered in a variety of
30 conventional ways, including surgical means, such as surgical incision and placement methods, or through the use of a trocar. As previously indicated, such methods are typically performed in a surgical setting, and may require an

91

incision to be first made in the eye which must be stitched closed upon completion of the procedure. One of the many advantages of microimplants produced according to the present invention is that due to their extremely small size, they can be implanted using self-sealing methods that avoid the incisions and stitching necessitated by such other methods. In particular, self-sealing methods of administering the microimplants can be performed according to techniques, methods known to persons skilled in the art.

EXAMPLES

The following examples are intended to provide a more thorough understanding of the present invention. It should be recognized, however, that these examples are provided by way of illustration and not by way of limitation.

Example 1: Preparation of Single-Extruded Microimplants

Microimplants for insertion into the vitreous cavity of the eye were prepared as follows. The active agent dexamethasone was mixed with 50/50 polylactic acid-polyglycolic acid (PLGA) as the biodegradable polymer. The agent and polymer were thoroughly mixed at a ratio of 60/30/10 by weight of dexamethasone (Pharmacia Corp., Peapack, NJ), 50/50 PLGA having a free acid end (RG502H, Boehringer Ingelheim GmbH, Germany), and 50/50 PLGA (RG502, Boehringer Ingelheim GmbH, Germany), respectively.

Batches of 20 g or less of the drug-polymer blend were then fed into a 5cc capacity (close batch) twin screw extruder capable of use in a continuous mode (DACA MicroCompounder, DACA Instruments, Goleta, CA or Haake Minilab, Thermo Haake, Madison, WI). The extruder is configured with conical screws and barrels, as opposed to conventional cylindrical barrels. The extruder was operated at a temperatures of 90-110 °C at screw speeds of 20-30 rpm, 500-2000N. Various nozzles were fitted to the extruder having diameters in the range of 0.4-0.5 mm and an overall length/diameter ratio of 2 to 6. Extruded filaments were collected, typically at lengths of up to 10 inches, with final diameter of the filaments adjusted by the extrusion pull rate.

Filaments of about 0.018 inches in diameter were further precision cut using an automatic guillotine cutter to produce batches of cylindrical microimplants about 0.018 inches in diameter, 6 mm in length, and containing about 700 μ g dexamethasone per microimplant.

- 5 Similarly, filaments of 0.015 inches in diameter were precision cut to 10 mm lengths, to produce batches of cylindrical microimplants 0.015 inches in diameter, 10 mm in length, and likewise containing about 700 μ g dexamethasone per microimplant.

10 Example 2: Preparation of Dual-Extruded Microimplants

Batches of 80g of the drug/polymer blend described in Example 1 were formed into extruded filaments using two extrusions with the Haake Minilab . Microimplants were formed using an automatic guillotine cutter, as described in Example 1.

15

Example 3: Inspection and Acceptance of Dexamethasone
Microimplants (700 μ g) Based on Mass Measurements

- 20 Batches of microimplants were produced as in Example 2 . Portions of the batches were subjected to examination of weight, dimensions, content uniformity, and release profiles. The target mass for each microimplant was about 1.2 mg total (e.g., 1.167 mg), of which 700 μ g is dexamethasone and the remainder polymer. Microimplants weighing within +/- 10 % of the target mass (+/- 0.1167 mg) were deemed acceptable (e.g., implants having a weight range from 1.050 mg to 1.284 mg).

- 25 Content uniformity of the implants was from 85.0% LS to 115.0% LS.

The following table summarizes the results of the weight of implants from one batch of implants.

Sample No.	Weight (mg)
1	1.175
2	1.190
3	1.184

93

4	1.176
5	1.161
6	1.181
7	1.190
8	1.162
9	1.183
10	1.169
11	1.165
12	1.174
13	1.181
14	1.155
15	1.188
16	1.188
17	1.183
18	1.162
19	1.191
20	1.163
21	1.164
22	1.199
23	1.182
24	1.192
25	1.170
26	1.186
27	1.164
28	1.165
29	1.168
30	1.163
31	1.178
32	1.150
33	1.176
34	1.199

94

35	1.170
36	1.166
37	1.176
38	1.173
39	1.169
40	1.183
41	1.202

The average weight of the above implants was 1.176 mg. This batch of implants had a standard deviation of 0.012 and a % RSD (relative standard deviation) of 1.06%.

5 In a population of microimplants produced by the method described above, the average diameter of 1321 microimplants was 0.0181 inches with a standard deviation of 0.0002 and a % RSD of 1.10%.

In a population of microimplants produced by the method described above, the average length of 1302 micro implants was 0.2295 inches with a
10 standard deviation of 0.0011 and a % RSD of 0.48%.

In another population of 10 microimplants, the average weight of the microimplants was 1177.8 μg with a standard deviation of 13.77 and a % RSD of 1.17%. The average weight in mg of dexamethasone in this population of microimplants was 0.70 mg with a standard deviation of 0.01 and a % RSD of
15 1.24. The average percentage of dexamethasone (weight normalized) was 99.11% with a standard deviation of 0.22 and a % RSD of 0.22. The average percentage of dexamethasone with a target weight of 0.7 mg, was 100.06% with a standard deviation of 1.24 and a % RSD of 1.24. The release profile of a
20 portion of this population of microimplants indicated that about 10% of the dexamethasone was released about 7 days after placement in an aqueous environment, about 40-50% of the dexamethasone was released about 14 days after placement in an aqueous environment, and about 70-80% of the dexamethasone was released about 21 days after placement in an aqueous environment.

95

In another population of 10 microimplants, the average weight of the microimplants was 1160.5 μ g with a standard deviation of 8.33 and a % RSD of 0.72%. The average weight in mg of dexamethasone in this population of microimplants was 0.684 mg. The average percentage of dexamethasone (weight normalized) was 98.14% with a standard deviation of 0.50 and a % RSD of 0.51. The average percentage of dexamethasone with a target weight of 0.7 mg, was 97.62% with a standard deviation of 0.75 and a % RSD of 0.77. The release profile of a portion of this population of microimplants indicated that less than 10% of the dexamethasone was released about 7 days after placement in an aqueous environment, about 50-70% of the dexamethasone was released about 14 days after placement in an aqueous environment, and about 80-90% of the dexamethasone was released about 21 days after placement in an aqueous environment.

In another population of 10 microimplants, the average weight of the microimplants was 1.1582 mg with a standard deviation of 0.02 and a % RSD of 2.1%. The average weight in mg of dexamethasone in this population of microimplants was 0.682 mg. The average percentage of dexamethasone (weight normalized) was 98.02% with a standard deviation of 0.24 and a % RSD of 0.25. The average percentage of dexamethasone with a target weight of 0.7 mg, was 97.31% with a standard deviation of 2.18 and a % RSD of 2.24. The release profile of a portion of this population of microimplants indicated that less than 10% of the dexamethasone was released about 7 days after placement in an aqueous environment, about 40-60% of the dexamethasone was released about 14 days after placement in an aqueous environment, and about 70-80% of the dexamethasone was released about 21 days after placement in an aqueous environment.

Conclusion

Although the present invention has been described with respect to certain embodiments, configurations, examples, applications, and experiments, it will be apparent to those skilled in the art that various modifications and changes may be made without departing from the invention.

We claim:

1. An ocular microimplant for implantation in the eye comprising:
a homogeneous mixture of one or more active ingredients and one or
5 more bioerodible polymers, wherein said microimplant has a diameter of 0.019
inches or less.
2. The microimplant of claim 1 wherein said microimplant has a diameter
of 0.015 inches or less.
- 10 3. The microimplant of claim 1 wherein said microimplant has a length of
10 millimeters or less.
4. The microimplant of claim 1 wherein said microimplant has a length of
15 7 millimeters or less.
5. The microimplant of claim 1 wherein said microimplant has a length of
1 millimeter or less.
- 20 6. The microimplant of claim 1 wherein said one or more bioerodible
polymers is polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.
7. The microimplant of claim 1 wherein said active ingredient is an anti-
inflammatory agent.
- 25 8. The microimplant of claim 7 wherein said anti-inflammatory agent is a
steroidal anti-inflammatory agent selected from the group consisting of
cortisone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone,
prednisone, and triamcinolone.
- 30 9. The microimplant of claim 7 wherein said anti-inflammatory agent is
dexamethasone.

97

10. The microimplant of claim 9 wherein said one or more bioerodible polymers is a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.
- 5 11. The microimplant of claim 9 wherein said one or more bioerodible polymers comprises a mixture of a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer and a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer having a free acid end.
- 10 12. The microimplant of 9 further comprising hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).
13. A batch of ocular microimplants comprising:
a plurality of microimplants having a desired target mass per
- 15 microimplant, wherein each microimplant comprises a homogeneous mixture of one or more active ingredients and one or more bioerodible polymers, has a diameter of 0.019 inches or less, and has a mass within 10% by weight of the desired target mass.
- 20 14. The batch of microimplants according to claim 13 wherein each microimplant has a mass within 5% by weight of the desired target mass.
15. The batch of microimplants according to claim 13 wherein each microimplant has a diameter of 0.015 inches or 381 microns or less.
- 25 16. The batch of microimplants of claim 13 wherein each microimplant has a length of 10 millimeters or less.
17. The batch of microimplants of claim 13 wherein each microimplant has
- 30 a length of 7 millimeters or less.

9B

18. The batch of microimplants of claim 13 wherein each microimplant has a length of 1 millimeter or less.
19. The batch of microimplants of claim 13 wherein said one or more
5 bioerodible polymers is polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.
20. The batch of microimplants of claim 13 wherein said one or more active ingredients is an anti-inflammatory agent.
- 10 21. The batch of microimplants of claim 20 wherein said anti-inflammatory agent is a steroidal anti-inflammatory agent selected from the group consisting of cortisone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, and triamcinolone.
- 15 22. The batch of microimplants of claim 20 wherein said anti-inflammatory agent is dexamethasone.
23. The batch of microimplants of claim 22 wherein said one or more
20 bioerodible polymers is polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.
24. The batch of microimplants of claim 22 wherein said one or more bioerodible polymers comprises a mixture of a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer and a polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer having a free acid end.
- 25 25. The batch of microimplants of claim 20 further comprising hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).
26. A batch of ocular microimplants comprising:
30 a plurality of microimplants having a desired target mass per microimplant, wherein each microimplant comprises a homogeneous mixture of one or more active ingredients and one or more bioerodible polymers and has a

99

diameter of 0.019 inches or less, and wherein the mass standard deviation of the plurality of microimplants is 5 or less.

27. The batch of microimplants according to claim 26 wherein the mass
5 standard deviation of the plurality of microimplants is 2 or less.

28. The batch of microimplants according to claim 26 wherein each
microimplant has a diameter of 0.015 inches or less.

10 29. The batch of microimplants of claim 26 wherein each microimplant has
a length of 10 millimeters or less.

30. The batch of microimplants of claim 26 wherein each microimplant has
a length of 7 millimeters or less.

15

31. The batch of microimplants of claim 26 wherein each microimplant has
a length of 1 millimeter or less.

31. The batch of microimplants of claim 26 wherein said one or more
20 bioerodible polymers is polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.

32. The batch of microimplants of claim 26 wherein said active ingredient is
an anti-inflammatory agent.

25 33. The batch of microimplants of claim 32 wherein said anti-inflammatory
agent is a steroidal anti-inflammatory agent selected from the group consisting
of cortisone, dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone,
prednisolone, prednisone, and triamcinolone.

30 34. The batch of microimplants of claim 32 wherein said anti-inflammatory
agent is dexamethasone.

100

35. The batch of microimplants of claim 34 wherein said one or more bioerodible polymers is polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer.
36. The batch of microimplants of claim 34 wherein said one or more
5 bioerodible polymers comprises a mixture of polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer and polylactic acid polyglycolic acid (PLGA) copolymer having a free acid end.
37. The batch of microimplants of claim 32 further comprising
10 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).
38. An ocular microimplant for implantation in the eye comprising:
a homogeneous mixture of dexamethasone and a polylactic polyglycolic acid (PLGA) copolymer, wherein said microimplant has a diameter of 0.019
15 inches or less.
39. The microimplant of claim 38 wherein said microimplant has a length of 7 millimeters or less.
- 20 40. The microimplant of claim 38 further comprising a polylactic polyglycolic acid (PLGA) copolymer having a free acid end.
41. The microimplant of claim 40 wherein said dexamethasone, said polylactic polyglycolic acid (PLGA) copolymer having a free acid end, and said
25 polylactic polyglycolic acid (PLGA) copolymer, are present at a respective ratio of 60:30:10.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For Receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 17674PCTOCU

Box No. I TITLE OF INVENTION

MICROIMPLANTS FOR OCULAR ADMINISTRATION

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612
United States of America

Telephone No.

(714) 246-4026

Facsimile No.

(714) 246-4249

Teleprinter No.

None

Applicant's registration No. with the Office
33,433

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

NIVAGGIOLI, Thierry
12020 Green Hills Court
Los Altos, CA 94022
United States of America

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

DONOVAN, Stephen; BARAN, Robert J.; JOHNSON, Brent A.
GERMAN, Joel; STATHAKIS, Dean G.; VOET, Martin A.
c/o Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612
United States of America

Telephone No.

(714) 246-4026

Facsimile No.

(714) 246-4249

Teleprinter No.

None

Agent's registration No. with the Office
33,433

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

101

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> WEBER, David A. 5427 Blackhawk Drive Danville, CA 94506 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US	State <i>(that is, country)</i> of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

103

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 01.03.05) 01 March 2005	11/070,158	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) on paper, the following number of sheets:

request (including declaration sheets) : 4
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 35
claims : 5
abstract : 1
drawings : 1

Sub-total number of sheets : 45 0
sequence listing : 0

tables related thereto :
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)

Total number of sheets : 45 0

(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))

(i) ☐ sequence listing
(ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))

(i) ☐ sequence listing
(ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the

☐ sequence listing:
☐ tables related thereto:

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

Number of items

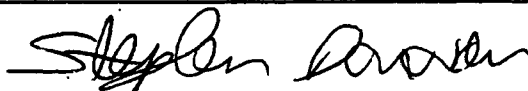
1. ☒ fee calculation sheet : 0
2. ☐ original separate power of attorney : 0
3. ☐ original general power of attorney : 0
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: : 0
5. ☐ statement explaining lack of signature : 0
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : 0
7. ☐ translation of international application into (language): : 0
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 0
9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers) : 0
 - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : 0
 - (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : 0
 - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : 0
10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) : 0
 - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : 0
 - (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : 0
 - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 0
11. ☒ other (specify): Postcard; Transmittal Letter to US/RO Re Certification Under 37CFR1.10 : 0

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).


Stephen DONOVAN

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

2. Drawings:

☐ received:

☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PCT

FEE CALCULATION SHEET
Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

Applicant

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 300 **T**

2. SEARCH FEE 1,871 **S**

International search to be carried out by ISA/EP
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 45
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets }

i1 first 30 sheets 1,102 **i1**

i2 15 x \$12 = 180 **i2**
number of sheets in excess of 30 fee per sheet

i3 additional component (only if a sequence listing and/or tables related thereto are filed in electronic form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x fee per sheet = **i3**

Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I 1,282 **I**

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the international filing fee.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) 20 **P**

5. TOTAL FEES PAYABLE 3,473 USD

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

MODE OF PAYMENT (Not all modes of payment may be available at all receiving Offices)

- ☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons
☐ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT
(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

- ☒ Authorization to charge the total fees indicated above.
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.
☒ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 01-0885

Date: February 17, 2006

Name: Stephen DONOVAN

Signature: Stephen Donovan

105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017606

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-088001- -00000-0000

Fecha: 2007-08-28 16:49:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 69,337
 FECHA : AGOSTO 28 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO PINEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67359761	28/08/2007	886,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 07-088001- -00000-0000

Fecha: 2007-08-28 16:49:10 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 106



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

28 AGO. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

108

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO BONILLA JERONIMO
Apoderado(a) y/o Representante de
ALLERGAN INC

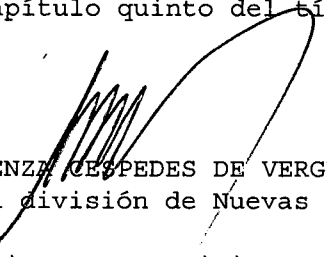
REFERENCIA	Radicación No.	7 88001
	Solicitud internacional	PCT/US2006/006279
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13316

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debera aclarar el capitulo reivindicatorio ya que presenta dos reivindicaciones con el numero 31.
2. La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 19 OCT. 2007
jfernand