

REIVINDICACIONES

- 1.** Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel.
- 2.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, que contiene de alrededor de 410 μg a alrededor de 490 μg de polimorfo IV de axitinib.
- 3.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1 o 2, donde el área superficial hidratada del implante es de al menos 15 mm^2 , medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación.
- 4.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el área superficial hidratada del implante es de alrededor de 16,0 mm^2 a alrededor de 23,0 mm^2 , medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación.
- 5.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d_{10} menor que 0,25 μm , un tamaño de partícula d_{50} menor que 2,6 μm y un tamaño de partícula d_{90} menor que 8 μm según lo determinado por difracción láser.
- 6.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el peso total del implante en estado seco es de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 1 mg.

7. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el implante es un objeto alargado que tiene una longitud y un ancho, donde el ancho es la dimensión de la sección transversal más grande del objeto y la longitud es la mayor elongación del objeto.

8. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el implante es cilíndrico o esencialmente cilíndrico.

9. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el implante en su estado seco tiene una longitud de 11 mm o menos, tal como una longitud de 6 mm a 10 mm, o de 6 mm a 9 mm y/o tiene un ancho menor que 0,7 mm, tal como un ancho de 0,1 mm a 0,65 mm, o de 0,20 mm a 0,45 mm.

10. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el implante en su estado seco tiene una longitud de alrededor de 6,7 mm a 7,8 mm y/o un ancho de 0,30 a 0,40 mm.

11. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el implante en su estado hidratado (después de 24 horas en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2-7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 4 a 12 mm, o de 4 a 11 mm, o de 6 a 11 mm, o de 6 a 10 mm, y/o un ancho de 0,5 a 0,9 mm o de 0,5 a 0,8 mm.

12. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el implante su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 7 a 10 mm y un ancho de 0,5 a 0,9 mm.

13. Implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el hidrogel comprende una red de polímero sintético.

14. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 13, donde la red polimérica comprende unidades de polietilenglicol (PEG) reticulado.

15. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el hidrogel comprende unidades de PEG de múltiples brazos, tales como unidades de PEG de 4 y/o 8 brazos, que son idénticas o diferentes, y que tienen un peso molecular medio en número de alrededor de 10 000 a alrededor de 60 000 Dalton, o de alrededor de 15 000 a alrededor de 40 000 Dalton, tales como alrededor de 20 000 Dalton.

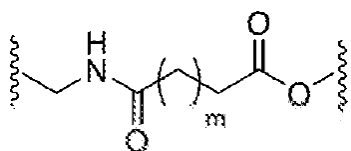
16. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, donde la red polimérica se forma al hacer reaccionar un precursor de PEG que contiene un grupo electrofílico con un agente de reticulación que contiene un grupo nucleofílico, donde el agente de reticulación es un precursor de PEG que contiene un grupo nucleofílico u otro agente de reticulación que contiene un grupo nucleofílico.

17. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 16, donde el grupo nucleofílico es un grupo amina, tal como donde el agente de reticulación que contiene el grupo nucleofílico es trilisina, o una sal o derivado de esta, y el grupo electrofílico es un grupo éster activado, tal como un grupo N-hidroxisuccinimidilo (NHS).

18. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, donde el grupo electrofílico es uno o más de un grupo succinimidilazelato (SAZ), un grupo succinimidiladipato (SAP), un grupo

succinimidilglutarato (SG), un grupo succinimidilglutaramida (SGA), un grupo succinimidilcarbonato (SC) o un grupo succinimidilsuccinato (SS), particularmente un grupo succinimidilazelato (SAZ).

19. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas y los enlaces reticulados entre las unidades de PEG incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula



donde m es un número entero de 0 a 10, tal como m es 1, 2, 3 o 6, particularmente m es 6.

20. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, donde la red polimérica se obtiene al reticular 4a20kPEG-SAZ con 8a20kPEG-NH₂.

21. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una composición (base seca; en% p/p) como sigue: de alrededor de 30% a alrededor de 70% en peso, o de alrededor de 40% a alrededor de 70% en peso, o de alrededor de 45% a alrededor de 65% en peso de axitinib, y de alrededor de 20% a alrededor de 50% en peso, o de alrededor de 25% a alrededor de 45% en peso, o de alrededor de 30% a alrededor de 43% en peso de unidades de PEG; o una composición (base seca; en% p/p) como sigue: de alrededor de 60% a alrededor de 70% en peso de axitinib y de alrededor de 25% a alrededor de 35% en peso de unidades de PEG.

22. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una composición (base húmeda; en % p/p) como sigue: de alrededor de 5% a alrededor de 20% en peso, o de alrededor de 6% a alrededor de 15% en peso de axitinib, y de alrededor de 4% a alrededor de 12%

en peso, o de alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG.

23. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 (donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en la cantidad máxima de axitinib liberada del implante, que representa 100%) es:

al menos alrededor de 10% después de 0,5 horas,
al menos alrededor de 30% después de 2 horas,
al menos alrededor de 58% después de 6 horas,
al menos alrededor de 75% después de 10 horas,
al menos alrededor de 80% después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas;

tal como:

al menos alrededor de 10% después de 0,5 horas,
al menos alrededor de 19% después de 1 hora,
al menos alrededor de 30% después de 2 horas,
al menos alrededor de 45% después de 4 horas,
al menos alrededor de 58% después de 6 horas,
al menos alrededor de 70% después de 8 horas,
al menos alrededor de 75% después de 10 horas,
al menos alrededor de 80% después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas.

24. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 (donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en la cantidad máxima de axitinib liberada del implante, que representa 100%) es:

de alrededor de 10 a alrededor de 20% después de 0,5 horas;
de alrededor de 30 a alrededor de 45% después de 2 horas;
de alrededor de 58 a alrededor de 81% después de 6 horas;
de alrededor de 75 a alrededor de 98% después de 10 horas;
al menos alrededor de 80% después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas,
tal como:

de alrededor de 10 a alrededor de 20% después de 0,5 horas;
de alrededor de 19 a alrededor de 30% después de 1 hora,
de alrededor de 30 a alrededor de 45% después de 2 horas;
de alrededor de 45 a alrededor de 65% después de 4 horas;
de alrededor de 58 a alrededor de 81% después de 6 horas;
de alrededor de 70 a alrededor de 90% después de 8 horas;
de alrededor de 75 a alrededor de 98% después de 10 horas;
al menos alrededor de 80% después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas.

25. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 (donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en la cantidad máxima de axitinib liberada del implante, que representa 100%) es:

de alrededor de 10 a alrededor de 18% después de 0,5 horas;
de alrededor de 31 a alrededor de 43% después de 2 horas,
de alrededor de 60 a alrededor de 80% después de 6 horas,
de alrededor de 78 a alrededor de 95% después de 10 horas,
al menos alrededor de 85% después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 95% después de 16 horas,
tal como:

de alrededor de 12 a alrededor de 17% después de 0,5 horas,

de alrededor de 32 a alrededor de 41% después de 2 horas,
de alrededor de 62 a alrededor de 78% después de 6 horas,
de alrededor de 80 a alrededor de 95% después de 10 horas,
al menos alrededor de 85% después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 95% después de 16 horas.

26. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la cantidad de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 es:

al menos alrededor de 50 μg después de 0,5 horas,
al menos alrededor de 140 μg después de 2 horas,
al menos alrededor de 270 μg después de 6 horas,
al menos alrededor de 350 μg después de 10 horas,
al menos alrededor de 400 μg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 410 μg después de 16 horas,
tal como:

al menos alrededor de 50 μg después de 0,5 horas,
al menos alrededor de 90 μg después de 1 hora,
al menos alrededor de 140 μg después de 2 horas,
al menos alrededor de 230 μg después de 4 horas,
al menos alrededor de 270 μg después de 6 horas,
al menos alrededor de 340 μg después de 8 horas,
al menos alrededor de 350 μg después de 10 horas,
al menos alrededor de 400 μg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 410 μg después de 16 horas.

27. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la cantidad de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 es:

de alrededor de 50 a alrededor de 80 µg después de 0,5 horas,
de alrededor de 140 a alrededor de 210 µg después de 2 horas,
de alrededor de 270 a alrededor de 380 µg después de 6 horas,
de alrededor de 350 a alrededor de 470 µg después de 10 horas,
al menos alrededor de 400 µg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas,
tal como:

de alrededor de 50 a alrededor de 80 µg después de 0,5 horas,
de alrededor de 90 a alrededor de 130 µg después de 1 hora,
de alrededor de 140 a alrededor de 210 µg después de 2 horas,
de alrededor de 230 a alrededor de 290 µg después de 4 horas,
de alrededor de 270 a alrededor de 380 µg después de 6 horas,
de alrededor de 340 a alrededor de 440 µg después de 8 horas,
de alrededor de 350 a alrededor de 470 µg después de 10 horas,
al menos alrededor de 400 µg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas.

28. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la cantidad de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 es:

de alrededor de 55 a alrededor de 75 µg después de 0,5 horas,
de alrededor de 140 a alrededor de 200 µg después de 2 horas,
de alrededor de 295 a alrededor de 370 µg después de 6 horas,
de alrededor de 350 a alrededor de 460 µg después de 10 horas,
al menos alrededor de 410 µg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 430 µg después de 16 horas,
tal como:

de alrededor de 57 a alrededor de 72 µg después de 0,5 horas,
de alrededor de 147 a alrededor de 195 µg después de 2 horas,

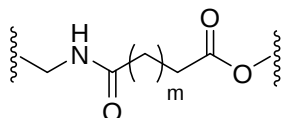
de alrededor de 300 a alrededor de 360 μg después de 6 horas,
de alrededor de 390 a alrededor de 450 μg después de 10 horas,
al menos alrededor de 410 μg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 430 μg después de 16 horas.

29. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polimorfo IV de axitinib comprendido en el implante contiene al menos alrededor de 10% menos de impurezas totales, tal como al menos alrededor de 15% menos de impurezas totales, tal como al menos alrededor de 20% menos de impurezas totales tras la exposición a la luz visible que el polimorfo IV de axitinib en forma de polvo tras el mismo tiempo de exposición y en las mismas condiciones de exposición.

30. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polimorfo IV de axitinib comprendido en el implante contiene al menos alrededor de 10% menos de impurezas totales, tal como al menos alrededor de 20% menos de impurezas totales, tal como al menos alrededor de 30% menos de impurezas totales, tal como al menos alrededor de 40% menos de impurezas totales tras la exposición a la luz UV que el polimorfo IV de axitinib en forma de polvo tras el mismo tiempo de exposición y en las mismas condiciones de exposición.

31. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el implante es un implante intravítreo.

32. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el hidrogel comprende unidades de PEG de múltiples brazos reticuladas que tienen un peso molecular promedio en número de alrededor de 20 000 Dalton, donde las retículs entre las unidades de PEG incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula



donde m es 6.

donde el implante es cilíndrico y en su estado seco tiene una longitud de 10 mm o menos y un diámetro de 0,25 a 0,45 mm y/o en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 10 mm o menos y un diámetro de 0,5 a 0,9 mm, y donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d90 menor que 10 μm , tal como menos de 8 μm y/o un tamaño de partícula d50 menor que 3 μm .

33. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el implante es un implante intravítreo y tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de axitinib, de alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG, y de alrededor de 0,5 a alrededor de 15% de sal de fosfato de sodio y en base *húmeda* (en % p/p) de alrededor de 5 a alrededor de 17% de axitinib, de alrededor de 4 a alrededor de 12% de unidades de PEG, y de alrededor de 0,2 a alrededor de 5% de sal de fosfato de sodio, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada por la reticulación de unidades de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante tiene una longitud mayor que su ancho, y en su estado seco tiene una longitud de 11 mm o menos, tal como de 5 a 11 mm, y un ancho de 0,2 a 0,4 mm, tal como de 0,28 a 0,38 mm y/o en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 11 mm o menos, tal como de 5 a 11 mm y un ancho de 0,4 a 2 mm, y donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d90 menor que 8 μm y un tamaño de partícula d50 menor que 3 μm .

34. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el implante es un implante intravítreo y tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de axitinib, de alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG, y de alrededor de 0,5 a alrededor de

15% de sal de fosfato de sodio y en base *húmeda* (en % p/p) de alrededor de 5 a alrededor de 17% de axitinib, de alrededor de 4 a alrededor de 12% de unidades de PEG, y de alrededor de 0,2 a alrededor de 5% de sal de fosfato de sodio, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada por la reticulación de precursores de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de 0,20 y 0,40 mm, y en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 11 mm o menos, y donde el implante tiene un área de superficie hidratada (medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) de 10 a 30 mm².

35. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 34,

donde el implante en su estado seco tiene un ancho de 0,30 y 0,36 mm, y en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 10,5 mm o menos,

y donde el implante tiene un área de superficie hidratada (medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) de 16 a 25 mm², tal como de 16 a 23 mm².

36. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el implante es un implante intravítreo y tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de axitinib, de alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG, y de alrededor de 0,5 a alrededor de 15% de sal de fosfato de sodio y en base *húmeda* (en % p/p) de alrededor de 5 a alrededor de 17% de axitinib, de alrededor de 4 a alrededor de 12% de unidades de PEG, y de alrededor de 0,2 a alrededor de 5% de sal de fosfato de sodio, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada por la reticulación de unidades de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante en su estado seco tiene una longitud de 5 a 11 mm y un ancho

de 0,28 a 0,38 mm y/o en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 5 a 11 mm y un ancho de 0,4 a 2 mm.

37. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el implante es un implante intravítreo y tiene una composición en base seca (en % p/p) de: alrededor de 54% a alrededor de 69% de axitinib, una red de hidrogel de PEG formada por reticulación de alrededor de 17% a alrededor de 26% de 4a20kPEG-SAZ con alrededor de 8% a alrededor de 13% de 8a20kPEG-NH₂, alrededor de 3% a alrededor de 5% de fosfato de sodio dibásico y alrededor de 1% a alrededor de 3% de fosfato de sodio monobásico.

38. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 37, donde el implante en su estado seco tiene una longitud de 5 mm a 11 mm y un ancho de 0,28 mm a 0,38 mm y/o en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 5 a 11 mm y un ancho de 0,4 a 2 mm.

39. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el hidrogel comprende un hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de alrededor de 0,30 mm a alrededor de 0,36 mm.

y donde el implante proporciona una liberación de axitinib en una prueba *in vitro* realizada a 35 °C ± 0,5 °C en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 que se caracteriza en que el porcentaje de axitinib liberado del implante (donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en la cantidad máxima de axitinib liberada del implante, que representa 100%) es:

al menos alrededor de 10% después de 0,5 horas,

al menos alrededor de 30% después de 2 horas,

al menos alrededor de 58% después de 6 horas,

al menos alrededor de 75% después de 10 horas,

al menos alrededor de 80% después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas;

tal como:

al menos alrededor de 10% después de 0,5 horas,
al menos alrededor de 19% después de 1 hora,
al menos alrededor de 30% después de 2 horas,
al menos alrededor de 45% después de 4 horas,
al menos alrededor de 58% después de 6 horas,
al menos alrededor de 70% después de 8 horas,
al menos alrededor de 75% después de 10 horas,
al menos alrededor de 80% después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas.

40. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel formada mediante la reticulación de unidades de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂,

donde el implante tiene una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 60% a alrededor de 70% de axitinib y de alrededor de 25% a alrededor de 35% de unidades de PEG,

donde el implante en su estado seco tiene un ancho de alrededor de 0,30 mm a alrededor de 0,36 mm y un peso total de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 1 mg, y donde el implante proporciona una liberación de axitinib en una prueba *in vitro* realizada a 35 °C ± 0,5 °C en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 que se caracteriza en que el porcentaje de axitinib liberado del implante (donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en la cantidad máxima de axitinib liberada del implante, que representa 100%) es:

de alrededor de 10 a alrededor de 20% después de 0,5 horas;

de alrededor de 30 a alrededor de 45% después de 2 horas;

de alrededor de 58 a alrededor de 81% después de 6 horas;

de alrededor de 75 a alrededor de 98% después de 10 horas;

al menos alrededor de 80% después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas,

tal como:

de alrededor de 10 a alrededor de 20% después de 0,5 horas;
de alrededor de 19 a alrededor de 30% después de 1 hora,
de alrededor de 30 a alrededor de 45% después de 2 horas;
de alrededor de 45 a alrededor de 65% después de 4 horas;
de alrededor de 58 a alrededor de 81% después de 6 horas;
de alrededor de 70% a alrededor de 90% después de 8 horas,
de alrededor de 75 a alrededor de 98% después de 10 horas;
al menos alrededor de 80% después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas.

41. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el hidrogel comprende un hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de alrededor de 0,30 mm a alrededor de 0,36 mm.

y donde el implante se caracteriza por que la cantidad de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 es:

al menos alrededor de 50 μg después de 0,5 horas,
al menos alrededor de 140 μg después de 2 horas,
al menos alrededor de 270 μg después de 6 horas,
al menos alrededor de 350 μg después de 10 horas,
al menos alrededor de 400 μg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 410 μg después de 16 horas,

tal como:

al menos alrededor de 50 μg después de 0,5 horas,
al menos alrededor de 90 μg después de 1 hora,
al menos alrededor de 140 μg después de 2 horas,
al menos alrededor de 230 μg después de 4 horas,
al menos alrededor de 270 μg después de 6 horas,
al menos alrededor de 340 μg después de 8 horas,
al menos alrededor de 350 μg después de 10 horas,
al menos alrededor de 400 μg después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas.

42. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada mediante la reticulación de unidades de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante tiene una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 60% a alrededor de 70% de axitinib y de alrededor de 25% a alrededor de 35% de unidades de PEG,

donde el implante en su estado seco tiene un ancho de alrededor de 0,30 mm a alrededor de 0,36 mm y un peso total de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 1 mg, y donde el implante se caracteriza por que la cantidad de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a 35 °C ± 0,5 °C en HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 es:

de alrededor de 50 a alrededor de 80 µg después de 0,5 horas,
de alrededor de 140 a alrededor de 210 µg después de 2 horas,
de alrededor de 270 a alrededor de 380 µg después de 6 horas,
de alrededor de 350 a alrededor de 470 µg después de 10 horas,
al menos alrededor de 400 µg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas,

tal como:

de alrededor de 50 a alrededor de 80 µg después de 0,5 horas,
de alrededor de 90 a alrededor de 130 µg después de 1 hora,
de alrededor de 140 a alrededor de 210 µg después de 2 horas,
de alrededor de 230 a alrededor de 290 µg después de 4 horas,
de alrededor de 270 a alrededor de 380 µg después de 6 horas,
de alrededor de 340 a alrededor de 440 µg después de 8 horas,
de alrededor de 350 a alrededor de 470 µg después de 10 horas,
al menos alrededor de 400 µg después de 12 horas,
y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas.

43. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de las

reivindicaciones 39 a 42, donde el implante es un implante de una sola hebra que tiene un área de superficie hidratada (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C) de al menos 16 mm², tal como de 16 a 23 mm².

44. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 43, donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d90 menor que 8 µm y un tamaño de partícula d50 menor que 3 µm.

45. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 1, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticulado, donde la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel en el humor vítreo es inferior a 200 µg,

donde el implante en su estado seco (antes de la inyección) tiene un ancho de alrededor de 0,3 mm a alrededor de 0,4 mm, y una longitud menor que alrededor de 11 mm, y en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) tiene una longitud menor que alrededor de 11 mm.

46. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI), donde las partículas del inhibidor de la tirosina cinasa están dispersas dentro del hidrogel, caracterizado por que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa es 0,3 µg/mL o mayor medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C tras cinco días de incubación.

47. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de la tirosina cinasa, donde las partículas del inhibidor de la tirosina cinasa están dispersas dentro del hidrogel, caracterizado por que la superficie hidratada del implante es de al menos 25 mm² medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C tras 24 horas de incubación.

48. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de tirosina cinasa, donde las partículas del inhibidor de tirosina cinasa están dispersas dentro del hidrogel, donde la cantidad acumulada de inhibidor de la tirosina cinasa liberada desde el implante durante un período definido por cualquier número inicial de días hasta el día en que se libera el 80% del inhibidor de la tirosina cinasa contenido en el implante es superior a la cantidad acumulada de inhibidor de la tirosina cinasa liberada durante el mismo período de tiempo desde un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida únicamente en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa en el implante comparativo es inferior medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C tras cinco días de incubación, y donde la liberación del inhibidor de la tirosina cinasa de ambos implantes se mide en condiciones idénticas.

49. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de tirosina cinasa, donde las partículas del inhibidor de tirosina cinasa están dispersas dentro del hidrogel, donde la tasa de liberación promedio de inhibidor de la tirosina cinasa liberada desde el implante durante un período definido por cualquier número inicial de días hasta el día en que se libera el 80% del inhibidor de la tirosina cinasa contenido en el implante es superior a la tasa de liberación promedio de inhibidor de la tirosina cinasa por día a partir de un implante comparativo durante el mismo período de tiempo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida únicamente en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa en el implante comparativo es inferior medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C tras cinco días de incubación, y donde la liberación del inhibidor de la tirosina cinasa de ambos implantes se mide en condiciones idénticas.

50. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 49, donde el TKI es axitinib, y las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde la solubilidad del axitinib en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es de al menos 0,4 µg/mL, tal como al menos

0,5 µg/mL, o al menos 0,6 µg/mL, al menos 0,7 µg/mL, al menos 0,8 µg/mL, al menos 1 µg/mL, al menos 2,5 µg/mL, al menos 5 µg/mL, al menos 10 µg/mL, al menos 20 µg/mL, al menos 50 µg/mL, al menos 100 µg/mL, al menos 150 µg/mL, o al menos 200 µg/mL en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C tras cinco días de incubación.

51. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la reivindicación 50, donde el TKI en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es axitinib, y el axitinib está en forma de: su base libre, un solvato, una sal, un cocrystal, un derivado, un profármaco o mezclas de los anteriores.

52. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 50, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida contiene base libre de axitinib en forma de uno o más polimorfos de axitinib.

53. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polimorfo de axitinib contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos uno, tal como al menos dos, o al menos tres, o al menos cuatro de los siguientes picos en ángulos de difracción (2θ) de 8,90, 9,50, 12,0, 14,60, 15,25, 15,75, 17,80, 19,30, 20,65, 24,95, 26,10 (todos ± 0,2).

54. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, donde el polimorfo de axitinib contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos en ángulos de difracción (2θ) de 8,90, 12,0, 14,60, 15,75, y 19,30 (todos ± 0,2).

55. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 52, donde el polimorfo de axitinib contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos en ángulos de difracción (2θ) de: 8,9, 14,6, 15,7, y 19,2 (todos $\pm 0,1$), o de 8,9 y 15,7 (todos $\pm 0,1$).

56. Un kit que comprende uno o más implantes oculares biodegradables de liberación sostenida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55 y una o más agujas para inyección, en donde cada implante se carga en una aguja que tiene un calibre de 25 o más delgado.

57. El kit de la reivindicación 56, que comprende además uno o más dispositivos de inyección, donde cada aguja está preconectada a un dispositivo de inyección.

58. El kit de la reivindicación 56, que comprende además uno o más dispositivos de inyección, donde las agujas no están preconectadas a un dispositivo de inyección.

59. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende la administración al ojo del paciente de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, donde el implante se administra mediante inyección intravítrea.

60. El método de la reivindicación 59, donde la enfermedad ocular es una enfermedad de la retina que incluye degeneración macular asociada con la edad (DMAE), neovascularización coroidea, la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la oclusión de la vena retiniana, la neurorretinopatía macular aguda, la coriorretinopatía serosa central y el edema macular cistoide; en donde la enfermedad ocular es epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (Pars Planitis), coroiditis multifocal,

síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigna, fibrosis subretiniana, síndrome de uveítis o síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; o donde la enfermedad ocular es una enfermedad vascular o enfermedad exudativa, que incluye la enfermedad de Coat, la telangiectasia parafoveal, la papiloflebitis, la angitis de rama helada, la retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, las estrías angioides y la vitreorretinopatía exudativa familiar o cuando la enfermedad ocular sea consecuencia de un traumatismo o una intervención quirúrgica, incluida la oftalmia simpática, la enfermedad uveítica de la retina, el desprendimiento de retina, el traumatismo, el tratamiento fotodinámico con láser, la fotocoagulación, la hipoperfusión durante la cirugía, la retinopatía por radiación o la retinopatía por trasplante de médula ósea.

61. El método de cualquiera de la reivindicación 59, donde la enfermedad ocular es degeneración macular relacionada con la edad neovascular, edema macular diabético, retinopatía diabética u oclusión de la vena retiniana.

62. El método de la reivindicación 59, donde la enfermedad es degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular (húmeda).

63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 62, donde el periodo de tratamiento con un implante dura al menos alrededor de 3 meses, o al menos alrededor de 6 meses, o al menos alrededor de 9 meses, o al menos alrededor de 12 meses.

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 62, donde el período de tratamiento con un implante dura alrededor de 6 a alrededor de 12 meses después de la administración, o alrededor de 6 a alrededor de 9 meses después de la administración.

65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 64, donde el hidrogel se

biodegrada dentro de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses, tal como dentro de alrededor de 8 a 9 meses después de la inyección en el humor vítreo de un paciente humano.

66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 65, donde la relación entre el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel con respecto al tiempo hasta la liberación completa del axitinib es de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,5, o de alrededor de 0,75 a alrededor de 1,25.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 66, donde, al finalizar o después de finalizar un período de tratamiento con un implante, se administra al paciente un nuevo implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55 para un período de tratamiento posterior.

68. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 67, donde se administra un nuevo implante después de que el hidrogel del implante anterior se ha biodegradado.

69. El método de la reivindicación 68, donde la biodegradación del hidrogel del implante anterior se determina mediante biomicroscopía de lámpara de hendidura o cSLO (oftalmoscopia láser de barrido confocal).

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 69, donde se administra un nuevo implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55 alrededor de 6 meses, o alrededor de 9 meses, o alrededor de 12 meses después de la administración del implante anterior.

71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 70, donde se administra un nuevo implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55 cada 6 meses a 12 meses.

72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 71, donde la administración de un implante de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 55 se repite al menos dos veces, o al menos tres veces, o al menos cuatro veces.

73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 72, donde el tratamiento da como resultado la inhibición o inhibición sustancial, prevención o prevención sustancial, prevención de la evolución, retraso o reducción de la fuga vascular retiniana inducida por VEGF durante el período de tratamiento.

74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 73, donde el paciente tiene un diagnóstico de neovascularización coroidea extrafoveal (CNV) o neovascularización subfoveal (SFNV) secundaria a DMAE neovascular (DMAEn).

75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 74, donde el paciente no ha recibido tratamiento de DMAEn.

76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 74, donde el paciente ha recibido previamente un agente anti-VEGF para el tratamiento de DMAEn.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 76, donde el tratamiento con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida mantiene o mantiene esencialmente la agudeza visual (BCVA) durante el periodo de tratamiento.

78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 76, donde el tratamiento con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida previene o previene esencialmente una reducción de la agudeza visual (BCVA) durante el periodo de tratamiento.

79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 78, donde el tratamiento se caracteriza por que el paciente experimenta menos de 15 letras ETDRS de pérdida de BCVA a los 9 meses o a los 12 meses después de la inyección del

implante en comparación con el valor inicial.

80. El método de la reivindicación 79, donde el paciente experimenta menos de 15 letras ETDRS de BCVA a los 9 meses o a los 12 meses después de la inyección del implante en comparación con el valor inicial sin o sin más de una administración de medicación de rescate.

81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 80, donde el implante proporciona una tasa de liberación promedio de axitinib superior a alrededor de 0,8 $\mu\text{g}/\text{día}$, tal como al menos alrededor de 1,0 $\mu\text{g}/\text{día}$ en el humor vítreo durante un período de al menos 3 meses después de la inyección.

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 81, donde la cantidad de una liberación terminal de axitinib tras la biodegradación del hidrogel en el humor vítreo no es mayor o no es sustancialmente mayor que la cantidad acumulada de axitinib liberada por el implante antes de la biodegradación cuando el implante está todavía intacto.

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 82, donde la cantidad de axitinib que se libera terminalmente tras la biodegradación del hidrogel es inferior a alrededor de 200 μg , tal como inferior a alrededor de 150 μg , tal como alrededor de 130 μg o menos.

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 83, donde la cantidad de axitinib que queda en el humor vítreo a los 6 meses después de la inyección del implante (que incluye la cantidad de axitinib en el implante que reside en el humor vítreo) es 250 μg o menos, tal como 200 μg o menos.

85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 84, donde tras la inyección en el humor vítreo, la concentración de axitinib en la retina o la coroides/EPR proporcionada en una liberación terminal tras la biodegradación del

hidrogel no es mayor, o no es sustancialmente mayor, como no más de alrededor de 25% mayor, como no más de alrededor de 10% mayor, que la concentración máxima de axitinib en la retina o la coroides/EPR, respectivamente, proporcionada por el implante en cualquier momento tras la inyección y antes de la biodegradación del hidrogel cuando el implante está todavía intacto.

86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 85, donde después de la inyección en el humor vítreo, la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR se alcanza mediante el implante ocular biodegradable de liberación sostenida antes de la biodegradación final del hidrogel.

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 86, donde después de la inyección en el humor vítreo, el $t_{\text{máx}}$ de axitinib en la retina o la coroides/EPR es anterior a alrededor de 6 meses, tal como anterior a alrededor de 5 meses, tal como anterior a alrededor de 4 meses, tal como alrededor de 3 meses o anterior a alrededor de 3 meses, tal como anterior a alrededor de 2 meses después de la inyección del implante en el ojo de un mono *Cynomolgus*; o
donde el $t_{\text{máx}}$ de axitinib en la retina o la coroides/EPR es anterior a alrededor de 6 meses, tal como alrededor de 5,5 meses o antes, o anterior a alrededor de 5 meses, tal como anterior a alrededor de 4 meses, tal como alrededor de 3 meses o anterior a alrededor de 3 meses, tal como anterior a alrededor de 2 meses, tal como anterior a alrededor de 1 mes después de la inyección del implante en el ojo de un conejo holandés; o
donde el $t_{\text{máx}}$ de axitinib en la retina o la coroides/EPR es anterior a alrededor de 9 meses, tal como anterior a alrededor de 8 meses, tal como anterior a alrededor de 7 meses, tal como anterior a alrededor de 6 meses, tal como anterior a alrededor de 5 meses, tal como anterior a alrededor de 4 meses después de la inyección en el ojo de un paciente humano.

88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 87, donde una liberación terminal de axitinib desde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida

tras la biodegradación del hidrogel es menor que la liberación terminal de axitinib desde un implante comparativo tras su biodegradación,

donde el implante comparativo contiene axitinib en una cantidad total de dentro de $\pm 10\%$, tal como dentro de $\pm 5\%$ de la cantidad total de axitinib contenida en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida y difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (tal como solo en que) el implante comparativo contiene axitinib en una forma que tiene una solubilidad menor medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación que el polimorfo IV de axitinib, y donde el implante comparativo tiene un área superficial hidratada (medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) de dentro de $\pm 20\%$, tal como dentro de $\pm 10\%$ del área superficial hidratada del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 88, donde después de la inyección en el humor vítreo, el implante ocular biodegradable de liberación sostenida proporciona una $C_{\text{máx}}$ de axitinib en la retina o la coroides/EPR mayor que la $C_{\text{máx}}$ de axitinib proporcionada por un implante comparativo, antes de la biodegradación del hidrogel,

donde el implante comparativo contiene axitinib en una cantidad total de dentro de $\pm 10\%$, tal como dentro de $\pm 5\%$ de la cantidad total de axitinib contenida en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida y difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (tal como solo en que) el implante comparativo contiene axitinib en una forma que tiene una solubilidad menor medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación que el polimorfo IV de axitinib, y donde el implante comparativo tiene un área superficial hidratada (medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) de dentro de $\pm 20\%$, tal como dentro de $\pm 10\%$ del área superficial hidratada del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

90. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 89, donde después de la inyección en el humor vítreo, el implante ocular biodegradable de liberación sostenida proporciona un $t_{\text{máx}}$ de axitinib en la retina o la coroides/EPR anterior que el $t_{\text{máx}}$ de axitinib proporcionada por un implante comparativo, donde el implante comparativo contiene axitinib en una cantidad total de dentro de $\pm 10\%$, tal como dentro de $\pm 5\%$ de la cantidad total de axitinib contenida en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida y difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (tal como solo en que) el implante comparativo contiene axitinib en una forma que tiene una solubilidad menor medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación que el polimorfo IV de axitinib, y donde el implante comparativo tiene un área superficial hidratada (medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) de dentro de $\pm 20\%$, tal como dentro de $\pm 10\%$ del área superficial hidratada del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

91. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 90, donde después de la inyección en el humor vítreo, la cantidad media geométrica (en μg) de axitinib en el humor vítreo (que incluye la cantidad de axitinib en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida que reside en el humor vítreo después de la inyección) es menor en cualquier punto de tiempo seleccionado de 3, 6 o 9 meses después de la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en comparación con la cantidad media geométrica (en μg) de axitinib en el humor vítreo en el punto de tiempo respectivo seleccionado de 3, 6 o 9 meses después de la inyección de un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (tal como solo en que) la solubilidad del axitinib contenido en el implante comparativo es menor, medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, que la del polimorfo IV de axitinib.

92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 91, donde después de

la inyección en el humor vítreo, la tasa de eliminación (en $\mu\text{g}/\text{día}$) de axitinib del humor vítreo en cualquier punto de tiempo seleccionado de 3 o 6 meses después de la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida es mayor en comparación con la tasa de eliminación (en $\mu\text{g}/\text{día}$) de axitinib del humor vítreo en cualquier punto de tiempo seleccionado de 3 o 6 meses después de la inyección de un implante comparativo,

donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (tal como solo en que) la solubilidad del axitinib en el implante comparativo es menor, medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, que la del polimorfo IV de axitinib, y

donde la tasa de eliminación se calcula al dividir la diferencia entre (i) la cantidad total de axitinib contenida en el implante y la media geométrica restante de la cantidad de axitinib en el humor vítreo (que incluye la cantidad de axitinib contenida en el implante que reside en el humor vítreo) determinada a los 3 meses, o (ii) la diferencia entre la media geométrica restante de la cantidad de axitinib en el humor vítreo determinada a los 3 meses y la media geométrica restante de la cantidad de axitinib en el humor vítreo determinada a los 6 meses, entre la cantidad de días transcurridos en el período de tiempo respectivo, donde el período de tiempo es (i) de 0 a 3 meses o (ii) de 3 a 6 meses.

93. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 86 o 88 a 92, donde el sujeto es un primate no humano, tal como un mono, tal como un mono *Cynomolgus*, y la liberación de axitinib en el humor vítreo y/o la cantidad y concentración de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR se miden en dicho primate no humano.

94. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 86, donde después de la inyección del implante en el humor vítreo, la concentración media geométrica (en ng/g) de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR es mayor en la semana 6 después de la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en comparación con la concentración media geométrica (en ng/g) de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR, respectivamente, en la semana 6 después de la

inyección de un implante comparativo,

donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (tal como solo en que) la solubilidad del axitinib en el implante comparativo es menor, medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, que la del polimorfo IV de axitinib.

95. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 86 o 94, donde después de la inyección del implante en el humor vítreo, la suma de las concentraciones medias geométricas (en ng/g) de axitinib determinadas en la retina y/o la coroides/EPR en la semana 6, semana 13 y semana 24 después de la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida es mayor que la suma de las concentraciones medias geométricas (en ng/g) de axitinib determinadas en la semana 6, semana 13 y semana 24 después de la inyección de un implante comparativo,

donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (tal como solo en que) la solubilidad del axitinib en el implante comparativo es menor, medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, que la del polimorfo IV de axitinib.

96. El método de la reivindicación 94 o 95, donde el sujeto es un conejo, tal como un conejo holandés, y la concentración de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR se mide en dicho conejo.

97. El método de cualquiera de las reivindicaciones 88 a 96, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende el polimorfo IV de axitinib, y donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que

(a) la solubilidad del axitinib contenido en el implante comparativo es menor, medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, que la del polimorfo IV de axitinib,

(b) el área superficial hidratada (medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) del

implante comparativo difiere en no más de 5%, y

(c) la cantidad total del axitinib contenida en el implante comparativo difiere en no más de 5%; o en que

(a) la solubilidad del axitinib contenido en el implante comparativo es menor, medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, que la del polimorfo IV de axitinib,

(b) la cantidad total de axitinib contenida en el implante comparativo es al menos 1,5 veces superior, y

(c) el área superficial hidratada (medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) del implante comparativo difiere en no más de 10%; o en que

(a) la solubilidad del axitinib contenido en el implante comparativo es menor, medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, que la del polimorfo IV de axitinib,

(b) el área superficial hidratada (medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) del implante comparativo difiere en no más de 10%, y

(c) la cantidad total de axitinib contenida en el implante comparativo es al menos dos veces superior.

98. El método de cualquiera de las reivindicaciones 88 a 97, donde el implante comparativo contiene el polimorfo SAB-I de axitinib.

99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 98, donde el tratamiento se caracteriza por que la fuga vascular retiniana inducida por VEGF se reduce o se retrasa durante al menos hasta alrededor de 1 mes, tal como al menos hasta alrededor de 2 meses, tal como al menos hasta alrededor de 3 meses después de la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en comparación con la fuga retiniana inducida por VEGF en el mismo período respectivo después de administrar bevacizumab (Avastin), como se mide en un estudio de provocación con VEGF en un conejo (tal como un conejo holandés),

donde el estudio comprende la inyección intravítrea del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en un ojo de un conejo, donde posteriormente al conejo también se le administra 1 μ g de VEGF en el ojo al menos tres veces durante un período de 3 meses, en comparación con la administración de 50 μ L de 25 mg/mL de bevacizumab en las mismas condiciones incluidas las exposiciones a VEGF.

100. Un implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, para su uso en un método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 99.

101. El uso de un implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, para la elaboración de un medicamento para su uso en un método de cualquiera de las reivindicaciones 59 a 99.

102. Un método de fabricación del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, donde el método comprende los pasos de formar un hidrogel que comprende una red de polímeros y partículas de axitinib dispersas dentro del hidrogel, dar forma al hidrogel aproximadamente y secar el hidrogel.

103. El método de la reivindicación 102, donde la red polimérica se forma al mezclar y hacer reaccionar un precursor de polímero (tal como PEG) multibrazo que contiene un grupo electrofílico con un precursor de polímero (tal como PEG) multibrazo que contiene un grupo nucleofílico u otro agente reticulante que contiene un grupo nucleofílico en una solución amortiguada en presencia de partículas de axitinib y permitir que la mezcla se gelifique para formar el hidrogel.

104. El método de la reivindicación 102 o 103, donde el método comprende verter la mezcla en un tubo para formar una hebra de hidrogel antes de la gelificación completa del hidrogel, secar la hebra de hidrogel y cortar la hebra.

105. El método de la reivindicación 102 o 103, donde el método comprende la extrusión por fusión de una hebra de una composición que comprende polímero (tal como PEG) o un precursor y axitinib para formar el implante.

106. El método de la reivindicación 105, donde la extrusión se realiza en ausencia de agua.

107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105 a 106, que comprende además las etapas de enfriar la hebra, curar la hebra, estirar la hebra, y/o secar la hebra.

108. El método de la reivindicación 103 o cualquiera de las reivindicaciones 105 a 107, donde el agente de reticulación nucleofílico es una sal que contiene un grupo nucleofílico, tal como una sal de amina o multiamina, donde la extrusión se realiza en ausencia de agua y el curado comprende exponer la composición extruida a la humedad y/o temperatura elevada, y la red de polímero se forma por medio de la reticulación de los precursores de polímero durante el curado en una atmósfera húmeda.

109. El método de la reivindicación 108, donde el curado se realiza durante un período de al menos 0,5 horas, o al menos 1 hora, o al menos 2 horas, a una temperatura que es más alta que la temperatura ambiente, tal como una temperatura de alrededor de 25 a alrededor de 50 °C, o de alrededor de 30 a alrededor de 40 °C, y en una atmósfera de al menos 50% de humedad relativa (HR), o al menos 60% de HR, o al menos 80% de HR, o al menos 90% de HR, o a alrededor de 98% de HR.

110. El método de cualquiera de las reivindicaciones 102 a 109, que comprende estirar la hebra de hidrogel en la dirección longitudinal antes o después de secar el hidrogel (estiramiento en húmedo o estiramiento en seco), donde el factor de estiramiento está en el intervalo de alrededor de 1 a alrededor de 4,5, o de alrededor

de 1,3 a alrededor de 3,5, o de alrededor de 1,3 a alrededor de 1,5.