

IMPLANTE OCULAR QUE COMPRENDE EL POLIMORFO IV DE AXITINIB

Esta solicitud incorpora mediante referencia para todos los fines las solicitudes provisionales de estadounidenses n.º 63/458,558 presentada el 11 de abril de 2023, 63/546,064 presentada el 27 de octubre de 2023 y 63/609,334 presentada el 12 de diciembre de 2023.

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) como axitinib para el tratamiento de enfermedades oculares, incluida la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular (húmeda). De acuerdo con la presente invención, las enfermedades oculares se tratan mediante la inyección un implante que contiene TKI en el ojo, donde el implante libera el TKI durante un período de tiempo prolongado.

ANTECEDENTES

[0002] Las enfermedades maculares, incluida la DMAE, se encuentran entre las principales causas de discapacidad visual y ceguera irreversible en el mundo para personas mayores de 50 años. Específicamente, DMAE fue una de las enfermedades retinianas más comunes en los Estados Unidos (EE. UU.) en 2019 y afectó a aproximadamente 16,9 millones de personas, y se espera que aumente a 18,8 millones de personas en 2024 (Market Scope. Ophthalmic Comprehensive Reports. 2019 Retinal Pharmaceuticals Market Report: A Global Analysis for 2018 to 2019, septiembre de 2019). La DMAE se puede subdividir en diferentes etapas de la enfermedad. La DMAE temprana se caracteriza por la presencia de unas pocas (<20) drusas de tamaño mediano o anomalías pigmentarias en la retina. La DMAE intermedia se caracteriza por al menos una drusa grande, numerosas drusas de tamaño mediano o atrofia geográfica que no se extiende al centro de la mácula. La DMAE avanzada o tardía puede ser no neovascular (seca, atrófica o no exudativa) o neovascular (húmeda o exudativa). La DMAE no neovascular avanzada se caracteriza por drusas y atrofia geográfica que se extiende hasta el centro de la mácula. La DMAE neovascular avanzada se caracteriza por la neovascularización coroidea y sus secuelas (Jager et al., Age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2008; 358(24):2606-17).

[0003] La forma más avanzada de DMAE húmeda se caracteriza por un aumento en el factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF), que promueve el crecimiento de nuevos vasos (angiogénesis) que crecen debajo de la retina y filtran sangre y líquido hacia y debajo del espacio macular y subretiniano. La interferencia satisfactoria de esta vía se ha logrado con el desarrollo de inhibidores de subtipos de factores de crecimiento endoteliales vasculares, es decir, inhibidores de VEGF, utilizados inicialmente para tratar varios tipos de cáncer. La terapia fotodinámica en combinación con anti-VEGF y la administración de esteroides se reserva actualmente como terapia de segunda línea para pacientes que no responden a la monoterapia con un agente anti-VEGF (Al-Zamil et al., Recent developments in age-related macular degeneration: a review. Clin Interv Aging. 2017; 12:1313-30).

[0004] Otras enfermedades comunes de la retina son las enfermedades oculares diabéticas como la retinopatía diabética (RD). La RD era una de las enfermedades de la retina más comunes en los Estados Unidos en 2019, afectando a aproximadamente 8 millones de personas, y se espera que esto crezca a 8,8 millones de personas en 2024 (Market Scope 2019, *supra*). La afección se caracteriza por fugas de vasos sanguíneos, bloqueo o proliferación de neovascularización, que puede progresar a deterioro de la visión y, en última instancia, pérdida de la visión. La enfermedad se puede clasificar en retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP). A medida que la gravedad de la RDNP progresa, existe un mayor riesgo de desarrollar etapas proliferativas más graves hasta la pérdida de la visión. El edema macular diabético (EMD) puede aparecer en cualquier estadio de la RD, y se caracteriza por una disminución de la tensión retiniana y un aumento de la presión vascular causados por la regulación positiva de VEGF, autorregulación vascular retiniana (Browning et al., Diabetic macular edema: Evidence-based management. 2018 Indian journal of ophthalmology, 66(1), p. 1736) y citocinas y quimiocinas inflamatorias (Miller et al., Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies. 2018, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 7(1):28-35). Los cambios que se producen a partir de estos mediadores inflamatorios y vasogénicos dan como resultado la ruptura de la barrera hematorretiniana (BRB) en el endotelio vascular (Miller et al, *supra*). Los exudados duros ingresan al espacio extracelular causando una visión central borrosa y distorsionada, lo que resulta en una disminución de la agudeza visual del paciente (Schmidt-Erfurth et al., Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). 2017, Ophthalmologica 237(4): 185-222). En promedio, un paciente

experimentará una disminución del 8 % en la agudeza visual después de 3 años desde el inicio de la afección.

[0005] La base de todos los tratamientos disponibles para RD es tratar de controlar las funciones metabólicas de la hiperglucemia y la presión arterial (Browning et al., *supra*). La terapia anti-VEGF se considera actualmente una terapia de primera línea en el tratamiento estándar de atención de EMD ya que se ha demostrado que es menos destructiva y dañina que otros métodos de tratamiento (Schmidt-Erfurth et al., *supra*). La terapia anti-VEGF y la fotocoagulación panretiniana se utilizan comúnmente para el tratamiento de la RDP (Brown et al., Evaluation of intravitreal aflibercept for the treatment of severe nonproliferative diabetic retinopathy: results from the PANORAMA randomized clinical trial; JAMA Ophthalmol 2021 Sep 1;139(9):946-955). En los últimos años, ha habido un cambio hacia el tratamiento de la RDNP moderada a grave con anti-VEGF. Los estudios han demostrado que una intervención temprana reduciría la progresión a la RDP (Arabi et al., Update on management of non-proliferative diabetic retinopathy without diabetic macular edema; is there a paradigm shift? J. Ophthalmic Vis. Res. 2022; 17(1):108-117)).

[0006] Otra enfermedad ocular común es la oclusión de la vena retiniana (OVR). La OVR afectó aproximadamente a 1,3 millones de personas en los EE. UU. en 2019 y se prevé que afectará a 1,4 millones de personas en los EE. UU. en 2024 (Market Scope 2019, *supra*). La OVR es una afección crónica en donde la circulación retiniana contiene un bloqueo que provoca fugas, engrosamiento de la retina y discapacidad visual (Ip y Hendrick, Retinal Vein Occlusion Review. 2018, Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 7(1):40-45 Pierru et al., Occlusions veineuses rétinienes retinal vein occlusions 2017, Journal Français d'Ophtalmologie, 40(8):696-705). La afección generalmente se observa en pacientes de 55 años o más que tienen una afección preexistente, como presión arterial alta, diabetes y glaucoma. La OVR no tiene un curso proyectado, ya que puede deteriorar rápidamente la visión del paciente o permanecer asintomático. El pronóstico de la OVR y las opciones de tratamiento asociadas dependen de la clasificación de la enfermedad, ya que las diferentes variantes tienen diferentes factores de riesgo a pesar de comportarse de manera similar. La clasificación de la enfermedad se clasifica según la ubicación de la circulación retiniana alterada: oclusión de la vena retiniana de rama (ORVR), oclusión de la vena hemirretiniana (OVHR) y oclusión de la vena retiniana central (OVRC). La ORVR es más común y afecta al 0,4 % en todo el mundo y la OVRC afecta al 0,08

% en todo el mundo. Los estudios muestran que la ORVR es más frecuente en los grupos asiáticos e hispanos en comparación con los caucásicos (Ip y Hendrick, *supra*).

[0007] El tratamiento de la OVR actualmente incluye el mantenimiento sintomático de la afección para evitar complicaciones adicionales, edema macular y glaucoma neovascular. El tratamiento anti-VEGF es actualmente el estándar de tratamiento y puede mejorar temporalmente la visión. Otras opciones de tratamiento incluyen láseres, esteroides y cirugía (Pierru et al., *supra*).

[0008] Los agentes anti-VEGF se consideran actualmente el tratamiento de referencia para la DMAE húmeda, EMD, RD y OVR. El primer tratamiento aprobado para la DMAE húmeda por la FDA en 2004 fue MACUGEN® (inyección de pegaptanib sódico de Bausch & Lomb). Desde entonces, LUCENTIS® (ranibizumab inyectable de Genentech, Inc.) y EYLEA® (aflibercept inyectable intravítreo de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) han sido aprobados para el tratamiento de la DMAE húmeda en 2006 y 2011 respectivamente, así como del EMD y el edema macular seguido de OVR. La dosis recomendada de EYLEA® es de 2 mg (0,05 mL) administrada mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (1 mes) durante los primeros 3 meses, seguida de una inyección intravítrea de 2 mg (0,05 mL) cada 8 semanas (2 meses) (información de prescripción de EYLEA®, noviembre de 2011). Además, en octubre de 2019, la FDA aprobó BEOVU® (inyección de brolucizumab de Novartis Pharmaceuticals Corp) para el tratamiento de la DMAE húmeda. Otros desarrollos se informan en Amadio et al., Targeting VEGF in eye neovascularization: What's new?: A comprehensive review on current therapies and oligonucleotide-based interventions under development. 2016, Pharmacological Research, 103:253-69.

[0009] Los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) se desarrollaron como quimioterapéuticos que inhiben la señalización de los receptores de tirosina cinasas (RTK), que son una familia de tirosina proteína cinasas. Los RTK atraviesan la membrana celular con una porción intracelular (interna) y extracelular (externa). Tras la unión del ligando a la porción extracelular, las tirosina cinasas receptoras se dimerizan e inician una cascada de señalización intracelular impulsada por la autofosforilación utilizando la coenzima mensajera trifosfato de adenosina (ATP). Muchos de los ligandos RTK son factores de crecimiento como VEGF. El VEGF se relaciona con una familia de proteínas que se unen a los tipos de receptores de VEGF (VEGFR), es decir, VEGFR1-3 (todos los RTK), induciendo así la angiogénesis. El VEGF-A, que se une a VEGFR2, es el objetivo de los fármacos anti-VEGF descritos anteriormente. Además de VEGFR1-3, se sabe

que varios otros RTK inducen la angiogénesis, como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) activado por PDGF o el receptor del factor de crecimiento de células madre/receptor tipo III de tirosina cinasa (c-Kit) activado por el factor de células madre.

[00010] Recientemente, se han proporcionado implantes oculares que comprenden partículas de TKI dispersas en un hidrogel, implantes que se administran mediante inyección, por ejemplo en el humor vítreo de un paciente que tiene DMAE húmeda, donde el TKI se libera de manera controlada desde el implante durante un período de tiempo prolongado, tal como varios meses o más, de modo que una cantidad terapéuticamente eficaz del TKI esté disponible durante dicho período de tiempo. Estos implantes son capaces de reducir, o al menos mantener (por ejemplo al prevenir un aumento) el espesor del subcampo central (CSFT) y/o reducir o mantener (nuevamente, al prevenir un aumento) del líquido sub o intrarretiniano en los pacientes. Véase, por ejemplo, WO 2021/195163.

[00011] Los resultados provisionales de un ensayo clínico de fase 1 en curso (entre otros estudios) han demostrado que los implantes que comprenden el TKI axitinib disperso en un hidrogel hecho de una red de polímeros de unidades de polietilenglicol (PEG) reticulado tienen una durabilidad prolongada en pacientes con DMAE húmeda, y que la visión (medida por la agudeza visual mejor corregida, BCVA) y los niveles de CSFT de los sujetos tratados con un solo implante fueron comparables a la visión y los niveles de CSFT de los sujetos tratados con el agente anti-VEGF aflibercept (inyección repetida cada 2 meses) hasta el mes 10 del estudio. El estudio aún está en curso. En este estudio hasta el momento, el 80% de los sujetos estuvieron libres de rescate hasta 6 meses y el 73% de los sujetos estuvieron libres de rescate hasta 10 meses después de una sola inyección de dicho implante. De este modo, se ha observado una reducción clínicamente significativa de la carga del tratamiento hasta 10 meses después del tratamiento con un único implante, en comparación con las inyecciones de aflibercept cada 2 meses. Véase, por ejemplo, A.A. Moshfeghi, “Update on a Hydrogel-Based Intravitreal Axitinib Implant (OTX-TKI) for the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration”, February 11, 2023 at the Angiogenesis, Exudation, and Degeneration Meeting (Virtual); or D.S. Dhoot, “Interim Safety and Efficacy Data from a Phase 1 Clinical Trial of Sustained-release Axitinib Hydrogel Implant (OTX-TKI) in Wet AMD Subjects: 7-month Analysis”, 30 de septiembre de 2022 en AAO 2022 Retina Subspecialty Day en Chicago, IL. Ambas presentaciones están disponibles, entre otros medios, a través de <https://ocutx.gcs-web.com/scientific-medical->

presentations.

[00012] Si bien se ha demostrado en estudios clínicos hasta el momento que los implantes conocidos que contienen TKI son seguros y efectivos en pacientes con DMAE húmeda, aún existe el deseo de proporcionar más implantes que tengan perfiles de liberación que difieran de los de los implantes conocidos. Por ejemplo, es deseable proporcionar implantes que comprendan TKI como axitinib que tengan una mayor tasa de liberación del TKI, como una mayor cantidad de TKI liberado durante un cierto período de tiempo, o una tasa de liberación más rápida, particularmente en la fase temprana de la liberación después de la inyección del implante. Además, por un lado es deseable proporcionar implantes oculares que comprendan TKI para el tratamiento de una enfermedad ocular, tal como DMAE húmeda, donde la parte más grande del contenido de TKI en el implante se libera antes de la biodegradación del hidrogel del implante, de modo que la cantidad restante de TKI que se libera terminalmente tras la biodegradación es relativamente pequeña. Por otro lado, sin embargo, también se desea que la liberación de TKI del implante no sea demasiado rápida, para evitar o evitar sustancialmente un implante restante sin fármaco que primero tenga que retirarse del ojo antes de poder inyectar un nuevo implante, es decir, también es deseable que quede suficiente TKI en el implante para que se libere de manera terminal tras la biodegradación del implante a fin de mantener el efecto terapéutico hasta que los restos del implante se hayan eliminado completamente del ojo y se pueda colocar un nuevo implante, mediante lo cual se proporciona una terapia continua por medio de dosificación repetida del implante.

[00013] Por consiguiente, existe una necesidad de implantes oculares que comprendan TKI para el tratamiento de enfermedades oculares tales como DMAE, DME, RD y OVR, que sean eficaces durante un período de tiempo prolongado tal como varios meses y proporcionen una liberación acelerada del TKI particularmente en la fase inicial de la liberación en comparación con los implantes oculares descritos anteriormente, y que sean adecuados para dosificación repetida. La presente invención trata esta necesidad.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

[00014] Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que comprenda un TKI, tal como axitinib, que proporcione una liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz del TKI, tal como axitinib, durante un período

prolongado, tal como durante un período de hasta 3 meses o más, o al menos 6, tal como durante un período de alrededor de 6 meses a alrededor de 12 meses.

5 **[00015]** Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que comprenda un TKI, tal como axitinib, que proporcione una liberación sostenida de TKI, tal como axitinib, *in vivo* (en el vítreo) de alrededor de 1 µg/día o más durante al menos 3 meses.

10 **[00016]** Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que comprenda un TKI, tal como axitinib, que proporcione una liberación sostenida de TKI, tal como axitinib, donde la liberación *in vitro* o *in vivo* de TKI del implante se acelere en comparación con los implantes conocidos.

15 **[00017]** Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que comprenda un TKI, tal como axitinib, que proporcione una liberación sostenida de TKI, tal como axitinib, donde la liberación *in vitro* o *in vivo* de TKI del implante sea más rápida que la de un implante conocido comparativo que contenga la misma dosis de TKI, tal como axitinib.

20 **[00018]** Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que comprenda un TKI, tal como axitinib, que proporcione una liberación sostenida de TKI, tal como axitinib, donde la liberación *in vitro* del TKI del implante por día en uno o más días, o la tasa de liberación promedio por día durante un determinado período sea mayor que la de un implante conocido comparativo que contenga la misma dosis del TKI.

25 **[00019]** Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que comprenda un TKI, tal como axitinib, que proporcione una liberación sostenida de TKI, donde los niveles terapéuticamente efectivos de TKI en la retina, la coroides y/o el epitelio pigmentario de la retina (EPR) se alcancen más rápido que con un implante conocido comparativo que contenga la misma dosis del TKI.

30 **[00020]** Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que comprenda un TKI, tal como axitinib, que proporcione una liberación sostenida del TKI, donde la tasa de liberación *in vitro* por día en uno o más días, y/o la tasa de liberación promedio por día durante un determinado período de tiempo, y/o la cantidad del TKI liberado en uno o más días, y/o la cantidad acumulada del TKI liberado durante un determinado período de tiempo, y/o el porcentaje del TKI (basado en la cantidad total del TKI contenido en el

implante, o basado en la cantidad total del TKI liberado en la prueba *in vitro*), sea mayor que el de un implante conocido comparativo que contenga la misma dosis del TKI.

[00021] Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que cumpla con uno o más de los objetivos indicados anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, incluida la DMAE (húmeda), RD, EMD y OVR.

[00022] Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que cumpla con uno o más de los objetivos indicados anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, incluida la DMAE (húmeda), RD, EMD y OVR, donde el período de tratamiento con un solo implante es de al menos 3 meses, tal como al menos 6, al menos 9, al menos 10 meses, o al menos 12 meses, tal como de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses, o de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses.

[00023] Un objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un implante ocular que cumpla con uno o más de los objetivos indicados anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, incluida la DMAE (húmeda), RD, EMD y OVR, donde los niveles de TKI en tejidos oculares, tales como la retina, la coroides o el epitelio pigmentario de la retina, así como el humor vítreo se mantengan a un nivel terapéuticamente eficaz, en particular a un nivel suficiente para la inhibición o desaceleración de la angiogénesis, durante un período de al menos 3 meses, tal como al menos 6, al menos 9, al menos 10 meses, o al menos 12 meses, tal como de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses, o de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses.

[00024] Otro objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de un implante ocular que comprenda un TKI, tal como axitinib.

[00025] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar formas de axitinib para su uso en un implante ocular, donde estas formas de axitinib tienen una solubilidad de más de 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, e implantes oculares que comprenden dichas formas de axitinib.

[00026] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar implantes oculares que tengan un área de superficie hidratada aumentada 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 después de 24 horas de incubación.

[00027] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar métodos de fabricación de implantes oculares que cumplan con uno o más de los objetivos indicados anteriormente.

5 **[00028]** Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar enfermedades oculares, donde el método comprende la administración de un implante ocular que cumpla con uno o más de los objetivos indicados anteriormente.

[00029] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar DMAE (húmeda), RD, EMD y OVR, donde el método comprende la administración de un implante ocular que cumpla con uno o más de los objetivos indicados anteriormente.

[00030] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar DMAE (húmeda), RD, EMD y OVR, donde el método comprende la administración de un implante ocular que cumpla con uno o más de los objetivos indicados anteriormente a un paciente, donde el período de tratamiento con un solo implante es de al menos 3 meses, tal como al menos 6, al menos 9, al menos 10 meses, o al menos 12 meses, tal como de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses, o de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, donde solo es necesario administrar medicación de rescate rara vez, como 1, 2 o 3 veces durante el período de tratamiento.

[00031] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad ocular tal como DMAE (húmeda), RD, EMD o OVR, particularmente DMAE (húmeda), y un implante ocular para uso en dicho método, donde el método proporciona un tratamiento continuo por medio de dosificación repetida de un implante ocular.

[00032] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad ocular tal como DMAE (húmeda), RD, EMD o OVR, particularmente DMAE (húmeda), y un implante ocular para uso en dicho método, donde el implante ocular que contiene un TKI, tal como axitinib, permite la dosificación repetida de un implante, tal como cada 6 a 12 meses, tal como cada 8 a 11 meses, o cada 6 meses, o cada 9 meses.

[00033] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad ocular tal como DMAE (húmeda), RD, EMD o OVR, particularmente DMAE (húmeda), y un implante ocular para uso en dicho método, donde el implante ocular que contiene un TKI, tal como axitinib, permite la dosificación repetida de un implante, tal como cada 6 a 12 meses, tal como cada 8 a 11 meses, o cada 6 meses, de modo que se logre un efecto terapéutico continuo sin tener que volver a dosificar en un momento cuando el implante agotado de fármaco residual todavía esté presente.

[00034] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad ocular tal como DMAE (húmeda), RD, EMD o OVR, particularmente DMAE (húmeda), y un implante ocular para su uso en dicho método, donde el implante ocular contiene un TKI, tal como axitinib, disperso en un hidrogel, donde el implante proporciona una velocidad de liberación del TKI, tal como axitinib, en el vítreo (y en consecuencia la administración del TKI tal como axitinib al tejido ocular, tal como la retina o la coroides) tal que la cantidad acumulada de TKI, tal como axitinib, liberado antes de la degradación del hidrogel (es decir, cuando el implante/el hidrogel todavía está intacto) es mayor que la cantidad de TKI tal como axitinib liberado tras la degradación del hidrogel.

[00035] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad ocular tal como DMAE (húmeda), RD, EMD o OVR, particularmente DMAE (húmeda), y un implante ocular para su uso en dicho método, donde el implante ocular contiene un TKI, tal como axitinib, disperso en un hidrogel, donde el implante proporciona una velocidad de liberación del TKI, tal como axitinib, en el vítreo (y en consecuencia la administración del TKI tal como axitinib al tejido ocular, tal como la retina o la coroides) tal que la $C_{m\acute{a}x}$ de TKI, tal como axitinib, en dicho tejido ocurre antes de la biodegradación del implante.

[00036] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad ocular tal como DMAE (húmeda), RD, EMD o OVR, particularmente DMAE (húmeda), y un implante ocular para su uso en dicho método, donde el implante ocular contiene un TKI, tal como axitinib, disperso en un hidrogel, donde el implante proporciona una velocidad de liberación del TKI, tal como axitinib, en el humor vítreo (y en consecuencia la administración del TKI tal como axitinib al tejido ocular, tal como la retina o la coroides) tal que el $t_{m\acute{a}x}$ de TKI, tal como axitinib, en dicho tejido ocurre antes de la

biodegradación del implante y/o es más corto que el $t_{\text{máx}}$ del TKI, tal como axitinib, tal y como se proporciona en los implantes conocidos.

[00037] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar DMAE (húmeda), RD, EMD y OVR, donde el método comprende la administración de un implante ocular que cumpla con uno o más de los objetivos indicados anteriormente a un paciente que tiene antecedentes de tratamiento anti-VEGF o a un paciente que no ha recibido tratamiento anti-VEGF.

[00038] Un objetivo adicional de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad ocular, que incluye DMAE (húmeda), RD, EMD y OVR, donde el método comprende la administración de un implante ocular que cumpla con uno o más de los objetivos indicados anteriormente con un agente anti-VEGF.

[00039] Otro objetivo de determinadas modalidades de la presente invención es proporcionar un kit que comprenda uno o más implantes oculares que cumplan con uno o más de los objetivos mencionados anteriormente y que, opcionalmente, comprenda un medio para inyectar el implante ocular.

[00040] Uno o más de estos objetivos de la presente invención y otros se resuelven mediante una o más modalidades como se describe y reivindica en la presente.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[00041] En un aspecto general, la presente invención se refiere a 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 superior a 0,3 $\mu\text{g/mL}$ 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.

[00042] Por ejemplo, en determinadas modalidades, la presente invención se refiere a 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.

[00043] En otro aspecto general, la presente invención se refiere a 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.

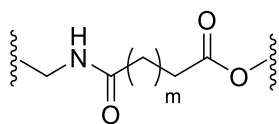
5 **[00044]** En otro aspecto general adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de tirosina cinasa, donde las partículas del inhibidor de tirosina cinasa están dispersas dentro del hidrogel, donde la 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 15 cinco días de incubación, y donde la liberación del inhibidor de la tirosina cinasa de ambos implantes se mide en condiciones idénticas.

[00045] En otro aspecto general adicional, la presente invención se refiere a 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 25 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.

[00046] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de 30

axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 250 a alrededor de 700 μg de base libre de axitinib, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg de base libre de axitinib, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas.

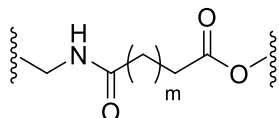
[00047] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , o de alrededor de 405 μg a alrededor de 495 μg , tal como alrededor de 450 μg , 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 reticulaciones 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, tal como de 6 a 9 mm 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 12 mm o menos, 10 mm o menos, tal como de 8 a 9 mm y un diámetro de 0,5 a 0,9 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 .

[00048] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 480 μg a alrededor de 750 μg , o de alrededor de 540 μg a alrededor de 660 μg , tal como alrededor de 600 μg , 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 reticulaciones 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, tal como de 6 a 9 mm 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, tal como de 8 a 9 mm y un diámetro de 0,5 a 0,9 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.

[00049] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 60 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o al menos alrededor de 220 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 275 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

[00050] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 35 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 60 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 200 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

[00051] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de

axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 70 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos
5 alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 375 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

[00052] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 50 µg de axitinib durante el día
15 inicial, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o al menos alrededor de 280 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

[00053] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de
25 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba *in vitro*, y/o libera al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba *in vitro*, y/o libera al menos 92% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

[00054] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas

de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , o de alrededor de 405 μg a alrededor de 495 μg , tal como alrededor de 450 μg de base libre de axitinib, y libera al menos 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 60% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

[00055] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , o de alrededor de 405 μg a alrededor de 495 μg , tal como alrededor de 450 μg de base libre de axitinib, y libera al menos 15% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba in vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 3x.

[00056] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 μg a alrededor de 750 μg , o de alrededor de 540 μg a alrededor de 660 μg , tal como alrededor de 600 μg de base libre de axitinib, y libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 92% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

[00057] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas

de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 60% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

[00058] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 15% o al menos 20% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 35% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 55% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba in vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 3x.

[00059] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 µg y alrededor de 500 µg, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante es un implante intravítreo y tiene una composición en base seca (en % p/p) de entre alrededor de 30 y alrededor de 75 % de axitinib, entre alrededor de 20 y alrededor de 50% de unidades de PEG y entre alrededor de 0,5 y alrededor de 15% de sal de fosfato de sodio y en base húmeda (en % p/p) de entre alrededor de 5 y alrededor de 17% de axitinib, entre alrededor de 4 y alrededor de 12% de unidades de PEG y entre alrededor de 0,2 y alrededor de 5% de sal de fosfato de sodio, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada por reticulación de unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante tiene una longitud que es 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.

5 **[00060]** En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y 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, 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, 10 alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG y 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, alrededor de 4 a alrededor de 12% de unidades de PEG y 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 reticulación de precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante en 15 su estado seco tiene un ancho de entre 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 superficial hidratada (después de 24 horas de incubación en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C) de entre 10 y 30 mm².

[00061] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular 20 biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 µg y alrededor de 500 µg, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante es un implante intravítreo y tiene una composición en base seca (en % p/p) de entre alrededor de 30 y alrededor de 75 % de axitinib, entre alrededor de 20 y alrededor de 50% de unidades de PEG y entre alrededor de 0,5 y 25 alrededor de 15% de sal de fosfato de sodio y en base húmeda (en % p/p) de entre alrededor de 5 y alrededor de 17% de axitinib, entre alrededor de 4 y alrededor de 12% de unidades de PEG y entre alrededor de 0,2 y alrededor de 5% de sal de fosfato de sodio, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada por reticulación de unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante en su estado seco tiene una longitud de 5 a 11 mm, y un 30 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.

[00062] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 µg y alrededor de 500 µg, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante es un implante intravítreo y tiene una

5 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 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.

[00063] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación prolongada que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una cantidad

10 de entre alrededor de 400 µg y alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende un hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de entre 0,30 y 0,36 mm, y donde el implante proporciona una liberación de axitinib en una prueba *in vitro* realizada a 35

15 °C ± 0,5 °C en HCl 0,01 N con bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4, que se caracteriza por 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 el 100%) es:

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

20 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;

25 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,

30 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.

[00064] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable

5 de liberación prolongada que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 µg y alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel formada por la reticulación de unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, en la que el implante tiene la siguiente composición (base seca; en % p/p): de alrededor de 60% a
 10 alrededor de 70% de axitinib y de alrededor de 25% a alrededor de 35% de unidades PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de entre 0,30 y 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 cetiltrimetilamonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4, que se caracteriza por que el porcentaje de axitinib
 15 liberado del implante (donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en la cantidad máxima de axitinib liberada del implante que representa el 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,
 20 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,
 25 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;
 30 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.

[00065] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación prolongada que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 µg y alrededor de 500 µg, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende un hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de entre 0,30 y 0,36 mm, y donde el implante se caracteriza por que la cantidad de axitinib liberada del implante en una prueba *in vitro* realizada a 35 °C ± 0,5 °C en HCl 0,01 N con bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4 es:

- 10 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 25 y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas.

[00066] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación prolongada que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 µg y alrededor de 500 µg, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada por la reticulación de unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, en la que el implante tiene la siguiente composición (base seca; en % p/p): de alrededor de 60% a alrededor de 70% de axitinib

30

y de alrededor de 25% a alrededor de 35% de unidades PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de entre 0,30 y 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 liberada 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 cetiltrimetilamonio

5 (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,
 10 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,
 15 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,
 20 al menos alrededor de 400 μg después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 410 μg después de 16 horas.

[00067] En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , donde las partículas de axitinib
 25 están dispersas dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas, 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 a alrededor de 0,4 mm, tal como de alrededor de 0,33 a alrededor de 0,36 mm, y una longitud menor que alrededor de 11 mm, y en su estado hidratado (después de 24
 30 horas en PBS a un pH de 7,4 a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$) tiene una longitud menor que alrededor de 11 mm, tal como una longitud de alrededor de 8 a alrededor de 10 mm.

- [00068]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrarle al ojo del paciente un implante ocular biodegradable de liberación prolongada de acuerdo con un aspecto de la invención, por ejemplo mediante inyección intravítrea.
- 5 **[00069]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida, tal como se describe en la presente, para su uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrarle al ojo del paciente un implante ocular biodegradable de liberación prolongada de acuerdo con un aspecto de la invención.
- 10 **[00070]** En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida, tal como se describe en la presente, para la preparación de un medicamento para su uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrarle al ojo del paciente un implante ocular biodegradable de liberación prolongada de acuerdo con un aspecto de la invención.
- 15 **[00071]** En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de elaboración de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con la invención, 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 alrededor y secar el hidrogel.
- 20 **[00072]** En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a otro método de elaboración de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con la invención, donde el método comprende la extrusión en estado fundido o el moldeo por inyección de una composición que comprende precursores de polímero o polímero (tal como PEG) y axitinib para formar el implante.
- 25 **[00073]** En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un kit que comprende uno o más implantes oculares biodegradables de liberación sostenida de la presente invención y una o más agujas para inyección, donde cada implante se carga en una aguja, tal como en una aguja que tiene un calibre de 25 o más delgado.
- [00074]** En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para
30 aumentar la tasa de liberación y/o la tasa de liberación promedio y/o la cantidad liberada de TKI total contenido en un implante ocular y/o la parte liberada del TKI total contenido en el implante

o el TKI total liberado de un implante en un período determinado.

[00075] Los aspectos individuales de la presente invención se describen en la memoria descriptiva y se reivindican en las reivindicaciones independientes, mientras que las reivindicaciones dependientes reivindican modalidades particulares y variaciones de estos aspectos de la invención. Los detalles de los diversos aspectos de la presente invención se proporcionan en la descripción detallada a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: perfil de liberación de TKI (Método B in vitro) de implantes fabricados por HME o fundición en húmedo: (A) masa liberada; (B) % de liberación.

Figura 2: implante fabricado por HME (3x filamentos).

Figura 3: implante en forma de estrella y cálculo de dimensiones ilustrativo.

Figura 4: resultados de XPRD: picos de ácido cítrico, ácido fumárico y ácido tartárico.

Figura 5: esquemas sintéticos de profármacos del **Ejemplo 5**.

Figura 6: $^1\text{H-NMR}$ del profármaco del **Ejemplo 5,1**.

Figura 7: LCMS del profármaco del **Ejemplo 5,1**.

Figura 8: HPLC del profármaco del **Ejemplo 5,1**.

Figura 9: $^1\text{H-NMR}$ del profármaco axitinib N-m(PEG)₄-oximetilo del **Ejemplo 5,2**.

Figuras 10 y 11: LCMS del profármaco N-m(PEG)₄-oximetilo **Ejemplo 5,2**.

Figura 12: HPLC del profármaco N-m(PEG)₄-oximetilo **Ejemplo 5,2**.

Figura 13: $^1\text{H-NMR}$ del profármaco axitinib N-m(PEG)₁-oximetilo del **Ejemplo 5,2**.

Figura 14 y 15: LCMS del profármaco N-m(PEG)₁-oximetilo **Ejemplo 5,2**.

Figura 16: HPLC del profármaco N-m(PEG)₁-oximetilo **Ejemplo 5,2**.

Figura 17: solubilidad de SAB-I (micronizado, no micronizado y súper micronizado) y Polimorfo IV en PBS, pH 7,2 a 37 °C.

Figura 18: perfil de liberación de TKI (Método A in vitro) de los implantes **7,1A**, **7,1B**, **7,1C** y **7,1D** que muestra el efecto de la solubilidad de axitinib: (**A**) % de liberación; (**B**) Masa liberada; (**C**) Perfil de liberación de TKI del implante **7,1E**.

Figura 19: perfil de liberación de TKI (Método B in vitro) de los implantes **7,2A**, **7,2B**, **7,2C** y **7,2D** que muestra el efecto de la solubilidad de axitinib: (**A**) % de liberación; (**B**) Masa liberada.

Figura 20: perfil de liberación de TKI (Método B in vitro) de los implantes **8A**, **8B**, **8C** y **8D** que

muestra el efecto del área de superficie hidratada.

Figura 21: perfil de liberación de TKI (Método B in vitro) de los implantes **9A**, **9B** y **9C** que muestra la comparación del tamaño de partícula.

Figura 22: cuadrantes oculares de PNH y posición de la sutura.

- 5 **Figura 23:** distribución de TKI en retina/cromosoma/EPR de PNH a los 3 meses: **(A)** retina y coroides/EPR - cuadrante de tejido (cuatro ojos agrupados); **(B)** retina y coroides/EPR - cuatro cuadrantes agrupados.

Figura 24: puntuaciones de persistencia del hidrogel.

Figura 25: efecto del tiempo de curado sobre las dimensiones del implante.

- 10 **Figura 26:** descripción general del estudio planificado (**Ejemplo 16**).

Figura 27: perfil de liberación de TKI de los implantes **7,3A** a **7,3H** (% de liberación a lo largo del tiempo, Método C in vitro), mostrado durante alrededor de 50 horas **(A)** y durante alrededor de 11 horas **(B)**, **Ejemplo 7,3**.

- 15 **Figura 28:** perfil de liberación de TKI de los implantes **7,3A** a **7,3H** (masa liberada a lo largo del tiempo, Método C in vitro), **Ejemplo 7,3**; perfil de liberación de TKI de los implantes **7,3G** a **7,3K** del **Ejemplo 7,3** (masa liberada a lo largo del tiempo, Método C in vitro – **Fig. 28A**; y % liberado a lo largo del tiempo, Método C in vitro – **Fig. 28B**).

Figura 29: resultados del estudio de exposición al VEGF (puntuación de fuga a lo largo del tiempo), **Ejemplo 14**.

- 20 **Figura 30:** XRD relacionada con la prueba de fotoestabilidad, **Ejemplo 15**.

DEFINICIONES

- [00076] El término “implante” tal como se usa en la presente (a veces también denominado “depósito”) se refiere a un objeto que contiene un agente activo, específicamente un inhibidor de tirosina cinasa (TKI) como axitinib, y/u otros compuestos como se describe en la presente, y que se administra en el cuerpo humano o animal, por ejemplo, en el humor vítreo del ojo (también llamado “cámara vítrea” o “cuerpo vítreo”) donde permanece durante un cierto período de tiempo mientras libera el agente activo en el entorno circundante ambiente. Un implante puede tener cualquier forma predeterminada (tal como se describe en la presente) antes de ser inyectado, cuya forma se mantiene hasta cierto punto al colocar el implante en la ubicación deseada, si bien las dimensiones del implante (por ejemplo, longitud y/o diámetro) pueden cambiar después de la
- 25
- 30

inyección. administración debido a la hidratación como se describe adicionalmente en la presente. En otras palabras, en el caso de un implante preformado, lo que se inyecta en el ojo no es una solución o suspensión, sino un objeto coherente ya formado. Por lo tanto, el implante se ha formado completamente como se describe en la presente antes de ser administrado, y no se crea *in situ* en la ubicación deseada en el ojo. Sin embargo, en determinadas modalidades alternativas de la invención, el implante puede crearse *in situ* en la ubicación deseada mediante la inyección de una solución de compuestos precursores que formen un implante una vez inyectados.

[00077] Una vez administrado, con el transcurso del tiempo un implante de la presente invención se biodegrada (como se describe en la presente) en un entorno fisiológico, por lo que puede cambiar su forma mientras disminuye de tamaño hasta que se haya disuelto/reabsorbido por completo.

[00078] En la presente, el término “implante” se utiliza para referirse tanto a un implante en un estado hidratado (también denominado en la presente como “húmedo”) cuando contiene agua, por ejemplo, después de que el implante se haya hidratado o rehidratado una vez administrado en el ojo o sumergido de otro modo en un entorno acuoso (como *in vitro*), así como a un implante en su estado seco (también mencionado en la presente como “desechado” o “deshidratado”), es decir, después de que el implante haya sido producido y secado y justo antes de ser cargado en una aguja, o después de haber sido cargada en una aguja como se describe en la presente, o en donde el implante se ha fabricado en un estado seco sin necesidad de deshidratación. En otras palabras, el término “seco” o “desechado” en relación con un implante de la invención se refiere al implante antes de ser inyectado (en un entorno fisiológico u otro entorno). En la técnica, en estado seco, a un “hidrogel” (tal como el hidrogel contenido en el implante de la invención) a veces también se lo denomina “xerogel”. Por lo tanto, en determinadas modalidades, un implante en su estado seco/secado en el contexto de la presente invención puede contener no más del 1 % en peso de agua. El contenido de agua de un implante en su estado seco/secado puede medirse, por ejemplo, mediante un método coulombimétrico de Karl Fischer. Siempre que se indiquen las dimensiones de un implante (es decir, longitud, diámetro, área de superficie o volumen) en estado hidratado, estas dimensiones se miden después de sumergir el implante en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a 37 °C durante 24 horas. Siempre que las dimensiones de un implante se informen en la presente en

estado seco, estas dimensiones se miden después de que el implante se haya secado por completo (y, por lo tanto, en determinadas modalidades, no contengan más de alrededor de 1% en peso de agua) y el implante esté en un estado para ser cargado en una aguja para su posterior administración. En determinadas modalidades, el implante se mantiene en una caja de manipulación con guantes con atmósfera inerte que contiene menos de 20 ppm tanto de oxígeno como de humedad durante al menos alrededor de 7 días.

[00079] El término “ocular” como se usa en la presente invención se refiere al ojo en general, o a cualquier parte o parte del ojo (ya que un “implante ocular” según la invención puede, en principio, administrarse a cualquier parte o parte del ojo) o cualquier enfermedad del ojo (ya que en un aspecto la presente invención generalmente se refiere al tratamiento de cualquier enfermedad del ojo (“enfermedades oculares”)), de varios orígenes y naturaleza. La presente invención en determinadas modalidades está dirigida a la inyección intravítrea de un implante ocular (en este caso, el “implante ocular” es por lo tanto un “implante intravítreo”), y al tratamiento de enfermedades oculares que afectan el segmento posterior del ojo, así como también descrito a continuación.

[00080] El término “paciente” en la presente incluye pacientes humanos y animales. Por lo tanto, los implantes de acuerdo con la presente invención son adecuados para aplicaciones médicas humanas o veterinarias. Los pacientes inscritos y tratados en un estudio clínico también pueden denominarse “sujetos”. Generalmente, un “sujeto” es un individuo (humano o animal) al que se le administra un implante de acuerdo con la presente invención, tal como durante un estudio clínico. Un sujeto animal en un estudio puede ser, por ejemplo, un primate no humano, como un mono, tal como un mono cynomolgus, o puede ser un roedor, como un conejo, tal como un conejo holandés. Un “paciente” es un sujeto que necesita tratamiento debido a una condición fisiológica o patológica particular. En modalidades de la invención, el paciente es un ser humano.

[00081] El término “biodegradable” se refiere a un material u objeto (tal como el implante ocular de acuerdo con la presente invención) que se degrada *in vivo*, es decir, cuando se coloca en el cuerpo humano o animal. En el contexto de la presente invención, como se describe en detalle a continuación, el implante que comprende el hidrogel dentro del cual se dispersan partículas de un TKI, como partículas de axitinib, se biodegrada lentamente con el tiempo una vez depositado dentro del ojo, por ejemplo, dentro del humor vítreo. Esto significa que el hidrogel se disuelve y se bioreabsorbe después de un cierto período de tiempo (como se indica en la

presente). En determinadas modalidades, la biodegradación tiene lugar al menos en parte a través de la hidrólisis del éster de la red de polímero que forma el hidrogel, lo que tiene lugar en un entorno fisiológico. El implante se degrada lentamente (es decir, el hidrogel se disuelve/degrada) hasta que se reabsorbe por completo y ya no es visible en el vítreo. En la presente, el término “biodegradación” o “degradación” con respecto a un implante se utiliza indistintamente con el término “disolución”, “disociación”, “resorción” o “biorresorción” de un implante.

[00082] El tiempo hasta la disolución completa del hidrogel, es decir, la degradación completa del implante (*in vivo* o *in vitro*), se denomina en la presente también “persistencia” del implante.

[00083] Un “hidrogel” puede definirse como “un material polimérico que presenta la capacidad de expandirse en agua y retener una fracción significativa (por ejemplo, > 20%) de agua dentro de su estructura, pero que no se disolverá en agua. En esta definición se incluyen una amplia variedad de materiales naturales de origen vegetal y animal, materiales preparados modificando estructuras naturales y materiales poliméricos sintéticos (B.D. Ratner, A.S.Hoffmann, in: *Hydrogels for Medical and Related Applications* (Andrade, J. D., Ed.); ACS Symposium Series; American Chemical Society, Washington, D. C., 1976; Vol. 31; Chapter 1, 1-36).

[00084] Por lo tanto, un “hidrogel” es una red tridimensional de polímeros hidrofílicos naturales o sintéticos (como se describe en la presente), que opcionalmente también contiene dominios hidrofóbicos, que puede expandirse en agua y retener una cantidad de agua mientras mantiene o mantiene sustancialmente su estructura, por ejemplo, debido a la reticulación química o física de cadenas poliméricas individuales. Debido a su alto contenido en agua, los hidrogeles son suaves y flexibles, lo que los hace muy similares al tejido natural. En la presente invención, el término “hidrogel” se utiliza para referirse a un hidrogel en estado hidratado/“húmedo” cuando contiene agua (por ejemplo, después de que el hidrogel se haya formado en una solución acuosa, o después de que el hidrogel se haya (re)hidratado una vez implantado en el ojo u otra parte del cuerpo o sumergido de otro modo en un medio acuoso), así como a un hidrogel en su estado seco (seco/deshidratado) cuando se ha secado hasta un bajo contenido de agua, por ejemplo, no más del 1 % en peso. A una forma seca de un hidrogel a veces también se la denomina en la técnica “xerogel”, que es un hidrogel seco que puede

convertirse en un hidrogel tras la exposición e imbibición de agua. El proceso de secado para formar el xerogel se puede lograr de múltiples maneras y puede dar lugar a distintos grados de contracción y distintos grados de porosidad.

5 **[00085]** En la presente invención, en donde un principio activo está contenido (por ejemplo, disperso) en un hidrogel, el hidrogel también puede denominarse "matriz".

[00086] El término "red polimérica" describe una estructura formada por cadenas poliméricas (de igual o diferente estructura molecular y de igual o diferente peso molecular) que están reticuladas entre sí. Los tipos de polímeros adecuados para los fines de la presente invención se describen aquí. La red polimérica también se puede formar con la ayuda de un
10 agente de reticulación como también se describe en la presente.

[00087] El término "amorfo" se refiere a un polímero o red de polímeros u otra sustancia o entidad química que no muestra estructuras cristalinas en experimentos de dispersión de electrones o rayos X.

15 **[00088]** El término "semicristalino" se refiere a un polímero o red de polímeros u otra sustancia o entidad química que posee cierto carácter cristalino, es decir, que presenta algunas propiedades cristalinas en experimentos de dispersión de rayos X o de electrones.

[00089] El término "cristalino" se refiere a un polímero o a una red de polímeros o a otra sustancia o entidad química que tiene carácter cristalino, como lo demuestran los experimentos de dispersión de rayos X o de electrones.

20 **[00090]** El término "precursor" en la presente se refiere a aquellas moléculas o compuestos que reaccionan entre sí y que, por lo tanto, se conectan a través de enlaces cruzados para formar la red de polímero y, por lo tanto, la matriz de hidrogel. Si bien otros materiales pueden estar presentes en el hidrogel, como agentes activos o amortiguadores, no se denominan "precursores".

25 **[00091]** Las partes de las moléculas precursoras que todavía están presentes en la red polimérica final también se denominan "unidades" en la presente. Las "unidades" son, por lo tanto, los bloques de construcción o constituyentes de la red de polímeros que forman el hidrogel. Por ejemplo, una red polimérica adecuada para usar en la presente invención puede contener unidades de polietilenglicol idénticas o diferentes, como se describe más adelante en la presente.

30 **[00092]** El peso molecular de un precursor polimérico tal como se usa para los fines de la presente invención y como se describe en la presente, puede determinarse mediante métodos

analíticos conocidos en la técnica. El peso molecular del polietilenglicol se puede determinar, por ejemplo, mediante cualquier método conocido en la técnica, incluida la electroforesis en gel como SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio), la cromatografía de permeación en gel (GPC), incluida la GPC con dispersión de luz dinámica (DLS),
5 cromatografía líquida (LC), así como espectrometría de masas, como espectrometría de tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF) o espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI). El peso molecular de un polímero, incluido un precursor de polietilenglicol como se describe en la presente, es un peso molecular promedio (basado en la distribución del peso molecular del polímero) y, por lo tanto, puede indicarse en
10 general por medio de varios valores promedio, incluido el peso molecular promedio en peso (M_w) y el peso molecular medio numérico (M_n). En el caso de los precursores de polietilenglicol como se usan en la presente invención, el peso molecular indicado aquí es el peso molecular promedio en número (M_n).

[00093] Cuando se hace referencia en la presente al tamaño de partícula de un agente
15 activo, el valor "d90" (también denominado "D90" en la presente) significa que el 90% en volumen de todas las partículas dentro del material a granel medido (que tiene una determinada distribución de tamaño de partícula) tienen un tamaño de partícula por debajo del valor indicado. Por ejemplo, un tamaño de partícula d90 menor que alrededor de 10 μm significa que el 90% en volumen de las partículas en el material a granel medido tiene un tamaño de partícula inferior a
20 alrededor de 10 μm . Las definiciones correspondientes se aplican a otros valores "d", como los valores "d10", "d50" o "d100" (también denominados en el presente como valores "D10", "D50" y "D100", respectivamente). Por lo tanto, siempre que se informan en la presente valores de tamaño de partícula (d10, d50 o d90), se refieren al % en volumen. El tamaño de partícula se puede medir mediante difracción láser. Si no se describe en la presente ninguna cosa en relación
25 con un determinado tamaño de partícula, el tamaño de partícula d10, d50 y d90 se mide mediante difracción láser.

[00094] En determinadas modalidades de la presente invención, el término "fibra" (usado aquí de manera intercambiable con el término "varilla") caracteriza un objeto (es decir, en el presente caso el implante de acuerdo con la presente invención) que en general tiene una forma
30 alargada. Las dimensiones específicas de los implantes de la presente invención se describen aquí. El implante puede tener una forma cilíndrica o esencialmente cilíndrica, o puede tener una

forma no cilíndrica, como se describe adicionalmente en la presente. El área de la sección transversal de la fibra o el implante puede ser redonda o esencialmente redonda, pero en determinadas modalidades también puede ser ovalada u oblonga, o en otras modalidades puede tener diferentes formas geométricas, como en forma de cruz, en forma de estrella u otra, como se describe adicionalmente en la presente.

[00095] En determinadas modalidades de la presente invención, también se utiliza el término “filamento” para referirse a una fibra, especialmente en los casos en que un implante comprenda varias fibras o filamentos para formar un implante “multifilamento”. En estos casos, el diámetro compuesto del implante multifilamento está esencialmente en el mismo intervalo que el diámetro de un implante de fibra única. En otras palabras, en dichos implantes multifilamento los filamentos individuales, aunque generalmente tienen forma de fibra, pueden ser relativamente delgados, de modo que el diámetro compuesto del implante multifilamento no sea excesivamente grande. En la presente se describen modalidades de implantes multifilamento.

[00096] El “área de superficie hidratada” de un implante se calcula en función de sus dimensiones hidratadas. Por ejemplo, el área superficial hidratada de implantes cilíndricos o esencialmente cilíndricos (“fibras” de acuerdo con la presente invención) se calcula a partir de la longitud y el diámetro hidratados de acuerdo con la fórmula para el área superficial de cilindros $A = 2\pi rh + 2\pi r^2$ (donde h es la altura, es decir, la longitud del cilindro, en el estado hidratado y r el radio, es decir, la mitad del diámetro/ancho del cilindro, en el estado hidratado). Siempre que se indiquen las dimensiones de un implante (es decir, longitud, diámetro) y valores derivados de estos (tales como el área de superficie o volumen) en estado hidratado, estas dimensiones se miden después de sumergir el implante en solución salina amortiguada con fosfato (PBS, a un pH de 7,2 a 7,4) a 37 °C durante 24 horas.

[00097] El término “liberación” (y, en consecuencia, los términos “liberado”, “liberar”, etc.) como se usa en la presente, se refiere al suministro de agentes tales como un API desde un implante de la presente invención al entorno circundante. El entorno circundante puede ser un entorno *in vitro* o *in vivo* como se describe en la presente. En determinadas modalidades específicas, el entorno circundante es el humor vítreo y/o el tejido ocular, como la retina o la coroides. Por lo tanto, siempre que en la presente se indique que el implante “libera” o “proporciona una liberación (prolongada)” de un TKI como el axitinib, esto no solo se refiere al suministro de TKI como el axitinib directamente desde el implante mientras el hidrogel aún no se

ha biodegradado (totalmente), sino también al suministro continuado de TKI como el axitinib al entorno circundante tras la degradación completa del hidrogel, cuando el TKI no disuelto sigue presente en dicho entorno (por ejemplo, en forma de partículas individuales o aglomeradas) durante un periodo de tiempo en el que el TKI sigue ejerciendo su efecto terapéutico. En la presente, el “humor vítreo” (HV) a veces también se le denomina simplemente “vítreo”.

[00098] En el contexto de estudios in vivo, tales como estudios in vivo en animales, los términos “ $C_{\text{máx}}$ ” y “ $t_{\text{máx}}$ ” tienen el siguiente significado: el término “ $C_{\text{máx}}$ ” denota la concentración máxima de agente activo medida en un tejido (ocular) específico, tal como la retina o la coroides (como se indica, por ejemplo, en los **Ejemplos 10 y 13** en la presente relacionados con estudios in vivo). En general, $C_{\text{máx}}$ se refiere a la concentración promedio máxima de todas las muestras correspondientes medidas en un determinado estudio (nuevamente, tales como en los **Ejemplos 10 y 13**). La unidad de $C_{\text{máx}}$ en un tejido es ng/g, a menos que se indique lo contrario. Si la $C_{\text{máx}}$ se mide en plasma, la unidad es ng/mL. El término “ $T_{\text{máx}}$ ” (o “ $t_{\text{máx}}$ ”, que en la presente se utiliza indistintamente con “ $T_{\text{máx}}$ ”) denota el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$). La $T_{\text{máx}}$ se puede indicar en días, semanas o meses, según sea el caso. El valor de “AUC” (área bajo la curva) corresponde al área de la curva de concentración del fármaco en el tejido (o plasma, según sea el caso) en función del tiempo. AUC está indicada para un período de tiempo determinado. En la presente invención, por ejemplo, un valor de $AUC_{0-9 \text{ meses}}$ se refiere al área de concentración del fármaco frente a la curva de tiempo desde la inyección de un implante de la presente invención hasta los 9 meses.

[00099] El “período de tratamiento” al que se hace referencia en la presente es el período durante el cual se logra un determinado efecto terapéutico (como se describe en la presente). Puede extenderse por un período de tiempo incluso después de que el implante/hidrogel se haya biodegradado/disuelto completamente como se describe más adelante en la presente.

[000100] El término “liberación sostenida” se define a los efectos de la presente invención para caracterizar productos (en el caso de la presente invención, los productos son implantes) que se formulan para hacer que un fármaco esté disponible durante un período prolongado de tiempo, lo que permite una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata (como, por ejemplo, una solución de un principio activo que se inyecta en el ojo). Otros términos que se pueden usar aquí de manera intercambiable con “liberación sostenida” son “liberación prolongada” o “liberación controlada”.

La “liberación sostenida” caracteriza así la liberación de un API, en concreto, el TKI, como el axitinib, que está contenido en un implante de acuerdo con la presente invención. El término “liberación sostenida” en sí no está asociado ni limitado a una tasa particular de liberación (*in vitro* o *in vivo*), si bien en determinadas modalidades de la invención un implante puede

5 caracterizarse por una cierta tasa promedio de liberación (*in vitro* o *in vivo*) o un cierto perfil de liberación como se describe en la presente. Dentro del significado específico de la presente invención, el término “liberación sostenida” también comprende un período de liberación constante o sustancialmente constante (es decir, por encima de un determinado nivel) de inhibidor de tirosina cinasa por día cuando este período de liberación constante o sustancialmente

10 constante es seguido por un período de liberación decreciente de inhibidor de tirosina cinasa. En tal caso específico, una liberación sostenida general proporcionada por un implante de la presente invención puede significar que la tasa de liberación no es necesariamente constante o esencialmente constante durante todo el período de liberación de TKI, sino que puede cambiar con el tiempo como se acaba de describir (por ejemplo, con un período inicial de liberación

15 sostenida constante o esencialmente constante, seguido de un período de liberación gradual). En el sentido de la invención, el término “disminuido gradualmente” o “disminución gradual” se refiere a una liberación decreciente del inhibidor de la tirosina cinasa, tal como axitinib, a lo largo del tiempo hasta que el inhibidor de la tirosina cinasa se libera por completo. En algunos casos específicos, el perfil de liberación también puede mostrar una ráfaga inicial del fármaco y/o una

20 ráfaga terminal del fármaco, indicada por un aumento a corto plazo de la tasa de liberación respectiva (*in vitro* o *in vivo*). Dado que un implante de la presente invención (ya sea que se haga referencia explícita en la presente como un implante de “liberación sostenida” o simplemente como un “implante”) proporciona una liberación sostenida del API, por lo tanto, un implante de la presente invención también puede denominarse “depósito”.

25 **[000101]** En determinadas modalidades de la invención, los implantes se caracterizan por el perfil de liberación del TKI, como axitinib, medido en determinadas pruebas *in vitro*. En dichas pruebas *in vitro*, que se describen más adelante en la presente, la cantidad de TKI liberada durante un período de tiempo particular, como durante un período de uno o más días, puede determinarse en términos de la cantidad absoluta (como en µg) liberada por día en un día

30 determinado durante el curso de la prueba *in vitro* (la cantidad liberada por día también define la “tasa de liberación por día”), o la cantidad absoluta acumulada (de nuevo, como en µg o mg)

liberada durante ese período de tiempo, como la cantidad acumulada liberada durante un período de 10 días. En pruebas *in vitro* también se puede determinar el porcentaje de liberación, ya sea el porcentaje liberado por día (o durante un período de varios días) o el porcentaje acumulado liberado durante un determinado período de tiempo, tal como 10 días. El porcentaje puede

5 definirse como un porcentaje (relación/parte) de la cantidad total (carga de fármaco) *contenida* en un determinado implante, o puede definirse como un porcentaje (relación/parte) de la cantidad total *liberada* de un determinado implante en la respectiva prueba *in vitro* (que en ciertos casos es inferior a la cantidad total real de activo contenido en el implante, por ejemplo, en los casos

10 de fármaco liberado, que es inferior a la carga de fármaco real del implante por diversas razones, o en los casos en que la prueba *in vitro* finaliza antes de que se haya liberado toda la carga de fármaco contenida).

[000102] En el contexto de las pruebas de liberación *in vitro*, la “cantidad” en la presente se refiere a un peso, como μg o mg , mientras que el “porcentaje” (o “parte” o “relación”) se refiere a

15 un porcentaje (%).

[000103] La “tasa de liberación promedio” (por ejemplo, en $\mu\text{g}/\text{día}$) es la cantidad promedio (por ejemplo, en μg) liberada por día durante una determinada cantidad de días. Se calcula al dividir la cantidad absoluta (acumulativa) de agente activo liberado durante un determinado

20 número de días entre ese número de días. A modo de ejemplo, si un implante de acuerdo con la invención libera una cantidad total (acumulativa) de $100\ \mu\text{g}$ de axitinib durante un período de 5 días, la tasa de liberación promedio sería de $20\ \mu\text{g}/\text{día}$ durante este período de 5 días. La tasa de liberación real en un día determinado dentro de este período de 5 días puede, por supuesto, diferir de la tasa de liberación promedio durante todo el período.

[000104] Siempre que en el contexto de pruebas *in vitro* y la determinación de la liberación

25 (velocidad) de un agente activo de un implante de la invención se hace referencia en la presente a un número “inicial” de días, o un período “inicial”, por ejemplo un “período inicial de 5 días”, esto significa el período que cubre el respectivo número de días desde el comienzo mismo de la respectiva prueba *in vitro* (por ejemplo, los primeros 5 días de la prueba *in vitro*).

[000105] Las pruebas *in vitro* pueden realizarse en varios solventes y bajo varias condiciones

30 (por ejemplo, mediante el uso del “Método A”, el “Método B” o el “Método C” (ver la subsección “Liberación *in vitro*” en la sección “I. El implante”)), como se describe en la presente en detalle

siempre que se haga referencia a cualquier característica de liberación particular. Generalmente, para los Métodos A y B, se coloca un implante (o varios implantes simultáneamente si se menciona específicamente) en un determinado volumen de solvente o mezcla de solventes y a una determinada temperatura (que se mantiene durante el transcurso de la prueba *in vitro*) como se describe en la presente, y la cantidad o porcentaje de liberación se determina en días predeterminados. El volumen de solvente (mezcla) en el que se coloca el implante para dicha prueba *in vitro* se determina mediante un “factor de insaturación” por el cual se multiplica un “volumen de insaturación”. El “volumen de insaturación” se calcula al dividir la cantidad (por ejemplo, en μg) de agente activo contenido en el implante que se va a estudiar entre la solubilidad de ese agente activo (por ejemplo, en $\mu\text{g}/\text{mL}$) en el solvente (mezcla) en el que se realizará la prueba. Por ejemplo, si la prueba *in vitro* para un implante de acuerdo con la invención que contiene axitinib como TKI se lleva a cabo en una mezcla de solventes de 25% de etanol / 75% de agua (v/v), la cantidad de axitinib contenida en el implante estudiado se divide por la solubilidad del axitinib en esta mezcla de solventes para determinar el volumen de insaturación. La solubilidad del agente activo puede diferir dependiendo de qué forma del agente activo se utilice, como se describe adicionalmente en la presente. Por ejemplo, diferentes formas polimórficas de un agente activo pueden tener diferentes solubilidades en el mismo solvente (mezcla). Además, diferentes sales, cocristales o derivados de un agente activo pueden tener diferentes solubilidades en el mismo disolvente (mezcla). Dependiendo del propósito de la prueba y los detalles específicos del método de prueba aplicado, estos valores de solubilidad específicos para las diferentes formas del agente activo se utilizan para calcular el “volumen de insaturación”, o para determinadas pruebas simplificadas o comparativas también se utiliza una solubilidad promedio para el agente activo dado para calcular el “volumen de insaturación”, como se describe en la presente. Las pruebas *in vitro* informadas en la presente invención pueden llevarse a cabo bajo diversas condiciones de insaturación, como se describe en la presente, como en condiciones de insaturación 2x, o en condiciones de insaturación 3x, o con un factor de insaturación mayor, como en condiciones de insaturación 4x o mayores. “condiciones de insaturación 2x” significa que el volumen de solvente (mezcla) en el que se sumerge un implante de acuerdo con la invención (o varios implantes si así se indica) para la prueba específica es dos veces el “volumen de insaturación” (como se definió anteriormente), es decir, el “factor de insaturación” en este caso sería 2; “condiciones de insaturación 3x” significa que el volumen de

solvente (mezcla) en el que se sumerge un implante de acuerdo con la invención (o varios implantes si así se indica) para la prueba específica es tres veces el “volumen de insaturación” (como se definió anteriormente), es decir, el “factor de insaturación” en este caso sería 3; y así sucesivamente para otros factores de insaturación. Se proporcionan más detalles sobre los ensayos *in vitro* realizados con implantes de acuerdo con la invención en los que el TKI es axitinib (específicamente, sobre el factor de insaturación y el volumen de insaturación) en la presente descripción en la subsección “Liberación in vitro” dentro de la sección “El implante”. Un método adicional para medir la liberación *in vitro* de axitinib desde los implantes de la presente invención es el “Método C”, como también se describe en la presente en detalle (véase, por ejemplo, la subsección “Liberación in vitro” en la sección “I. El implante” y **Ejemplo 7,3**).

[000106] Siempre que se establezca en la presente que una determinada administración o inyección se realiza “concurrentemente con” o “simultáneamente” o “al mismo tiempo que” una administración o inyección de un implante de acuerdo con la presente invención, esto significa que la respectiva inyección de ya sea dos o más implantes o la inyección de uno o más implantes junto con la administración de oro agente, tal como la inyección de una suspensión o solución, por ejemplo, de un agente anti-VEGF como se describe en la presente, normalmente se realiza inmediatamente uno tras otro, es decir, sin ningún retraso significativo. A modo de ejemplo, si se va a administrar una dosis total de alrededor de 400 µg de axitinib en un ojo y esa dosis total está compuesta por dos implantes según la invención, cada uno con alrededor de 200 µg de axitinib, estos dos implantes normalmente se inyectan en la cámara del humor vítreo inmediatamente uno tras otro dentro de la misma sesión de tratamiento (y, por lo tanto, “simultáneamente”), por supuesto respetando todas las precauciones para una inyección segura y precisa en el lugar deseado, pero sin demoras innecesarias. Lo mismo se aplica a la administración de uno o más implantes de acuerdo con la presente invención junto con/simultáneamente a/al mismo tiempo que la administración de un agente anti-VEGF adicional como se describe en la presente. En caso de que el agente anti-VEGF adicional se administre mediante una inyección intravítrea de una suspensión o solución que contenga el agente anti-VEGF, esta inyección también está normalmente destinada a tener lugar inmediatamente (como se ha descrito anteriormente) antes o después de la inyección intravítrea de uno o más implantes de acuerdo con la presente invención, es decir, idealmente durante una sesión de tratamiento, si se pretende un tratamiento concurrente/simultáneo.

- [000107]** Sin embargo, en circunstancias específicas, por ejemplo, en caso de que se produzcan complicaciones durante la administración del primer implante y/o el médico que realiza la inyección concluya que no es aconsejable realizar una segunda inyección prevista durante la misma sesión en el mismo día (como en el caso de que la dosis prevista esté contenida en dos o más implantes), o en los días siguientes, el segundo implante también podrá administrarse, en casos excepcionales, por ejemplo, en el plazo de una o dos semanas después del primer implante. Dado que, como se describirá con más detalle en la presente, los implantes pueden permanecer en el vítreo de un ojo humano durante un período de tiempo prolongado, como de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, o de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses, la administración de dos implantes, por ejemplo, uno o dos semanas de diferencia todavía se consideran “simultáneamente” en el contexto de la presente invención. Se aplican consideraciones similares para la administración “concurrente” de un implante de acuerdo con la presente invención y un agente anti-VEGF (u otro agente). Por lo tanto, un agente anti-VEGF puede administrarse simultáneamente, es decir, en o aproximadamente al mismo tiempo que se describe en la presente, con la administración intravítrea de un implante de la presente invención.
- [000108]** En determinadas otras modalidades, sin embargo, un agente anti-VEGF también se puede administrar en combinación con un implante intravítreo de la presente invención, donde la administración del implante de la presente invención y el agente anti-VEGF no es concurrente ni simultánea como se definió anteriormente. En estos casos, el agente anti-VEGF se administra más tarde o antes, por ejemplo dentro de 1 mes, o 2 meses, o 3 meses después o antes de la inyección intravítrea de un implante de acuerdo con la presente invención. Esta administración combinada de un agente anti-VEGF, como aflibercept o bevacizumab, con un implante de acuerdo con la presente invención también puede denominarse “terapia de combinación”.
- [000109]** El término “medicación de rescate” se refiere generalmente a un medicamento que puede administrarse a un paciente en condiciones predefinidas (por ejemplo, a un sujeto durante un estudio en caso de que no responda suficientemente al tratamiento en investigación, o a un paciente en condiciones específicas que sean predeterminadas o determinadas por el médico que trata al paciente), o para controlar una situación de emergencia. En determinadas modalidades de la presente invención, “medicación de rescate” se refiere a una dosis de un agente anti-VEGF como se describe en la presente, administrada como una inyección intravítrea de una solución o suspensión del agente anti-VEGF. En determinadas modalidades específicas,

la medicación de rescate es una dosis (2 mg) de aflibercept administrada mediante inyección intravítrea.

[000110] Tal y como se utiliza en la presente, el término “alrededor de”, en relación con una cantidad medida (incluido un periodo, un peso o un volumen), se refiere a las variaciones normales en la cantidad medida correspondiente, tal y como cabría esperar de un experto en la técnica al realizar la medición y al ejercer un nivel de atención acorde con el objetivo de la medición y la precisión del equipo de medición. A menos que se indique lo contrario, todos los valores de cantidades medidas o mensurables (incluidos períodos, pesos, volúmenes, etc.) descritos en la presente, incluso en los casos en que no estén precedidos por “alrededor de”, tienen como objetivo incluir las variaciones normales mencionadas en la respectiva cantidad medida.

[000111] El término “al menos alrededor de”, con relación a una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en la cantidad medida, como lo espera el experto en la técnica al tomar la medición y ejercer un nivel de cuidado conmensurado con el objetivo de medir y la precisión del equipo de medición y cualquiera cantidad mayor a esa.

[000112] El término “promedio” tal como se usa en la presente se refiere a un valor central o típico en un conjunto de datos (puntos), que se calcula dividiendo la suma de los datos (puntos) en el conjunto por su número (es decir, el valor medio de un conjunto de datos).

[000113] Tal y como se utilizan aquí, las formas singulares “un”, “una” y “el” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[000114] El término “y/o” como se usa en una frase como “A y/o B” en la presente pretende incluir tanto “A y B” como “A o B”.

[000115] Los términos abiertos como “incluir”, “incluido”, “contener”, “que contiene” y similares, tal como se usan en la presente, significan “que comprende” y se pretende que se refieran a listas abiertas o enumeraciones de elementos, etapas de métodos o similares y, por lo tanto, no se pretende que se limiten a los elementos, las etapas del método o similares enumerados, sino que también se pretende que incluyan elementos adicionales, etapas del método o similares no enumerados.

[000116] El término “hasta” cuando se usa en la presente junto con un valor o número determinado incluye el valor o número respectivo.

[000117] Los términos “de A a B” y “desde A hasta B” se usan indistintamente en la presente

y todos se refieren a un intervalo de A a B, incluidos los límites superior e inferior A y B.

[000118] A los efectos de la presente descripción, cualquier intervalo definido por un límite superior y un límite inferior también incluye todos los valores o intervalos individuales entre estos límites.

5 **[000119]** En concreto, esto también se aplica a los intervalos de valores de pH dados en la presente descripción. Por ejemplo, si se indica un intervalo de pH de 7,2 a 7,4, esto significa específicamente un pH de 7,2; o un pH de 7,4; o un pH intermedio, como 7,3.

[000120] Los términos “API”, “ingrediente (farmacéutico) activo”, “agente (farmacéutico) activo”, “principio (farmacéutico) activo”, “agente terapéutico (activo)”, “activo” y “fármaco” se usan indistintamente en la presente y se refieren a la sustancia utilizada en un producto farmacéutico terminado (FPP), así como a la sustancia utilizada en la preparación de dicho producto farmacéutico terminado, destinada a proporcionar actividad farmacológica o de otra manera a tener un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad, o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de
10 funciones fisiológicas en un paciente.

[000121] El término “polimorfo” como se usa en la presente se refiere a cualquier forma cristalina de un agente activo tal como axitinib. Con frecuencia, los agentes activos que son sólidos a temperatura ambiente existen en una variedad de formas cristalinas diferentes, es decir, polimorfos, siendo un polimorfo el termodinámicamente más estable a una temperatura y presión
20 dadas. En la presente se describen adicionalmente polimorfos de axitinib para su uso en la presente invención.

[000122] El término “derivado” de un agente activo como se utiliza en la presente generalmente se refiere a un compuesto que se deriva de un agente activo mediante una reacción química, específicamente un compuesto que se sintetiza a partir del agente activo por medio de sustitución/funcionalización/reemplazo en uno o más sitios, restos estructurales o átomos dentro de la estructura del agente activo. A modo de ejemplo, si la estructura del agente activo tiene un grupo –NH en la molécula, el átomo de hidrógeno en dicho grupo –NH puede ser reemplazado por un grupo sustituyente de naturaleza diversa como se describe en la presente. En determinados casos, un derivado también puede ser un compuesto que se sintetiza a partir
25 del agente activo mediante la eliminación de determinados sustituyentes, grupos o restos.

[000123] El término “profármaco” como se utiliza en la presente se refiere a un derivado

biorreversible de una molécula de fármaco que sufre una transformación enzimática y/o química *in vivo* al fármaco activo (original), que luego puede ejercer su efecto farmacológico deseado. Un profármaco puede alterar las propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas o farmacocinéticas de un fármaco para alterar y, en determinados casos, mejorar uno o más aspectos de la aplicabilidad terapéutica, disponibilidad y utilidad del fármaco respectivo. Por ejemplo, un profármaco puede ser más fácilmente soluble que el fármaco original y, al utilizar dicho profármaco, se puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco original. Un “profármaco” en determinadas modalidades puede ser un derivado de un fármaco, como se definió anteriormente. Por ejemplo, un profármaco puede ser un derivado de un fármaco en el que en uno o más sitios de la molécula del fármaco se unen grupos que se escinden nuevamente tras la inmersión en un entorno fisiológico. En otras modalidades, un "profármaco" también puede ser un precursor del fármaco activo (original) que comprende una parte de la molécula del fármaco activo, donde el precursor reacciona en un entorno fisiológico con otros componentes presentes en dicho entorno fisiológico, o que se administran intencionalmente para ese propósito, para construir la estructura del fármaco activo (original).

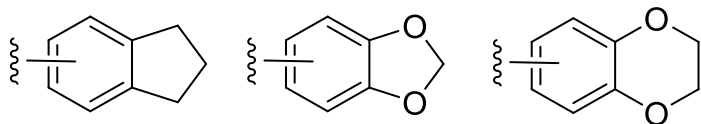
[000124] A efectos de la presente descripción, el término “alquilo”, utilizado por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a doce átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₁₂) o cualquier otra cantidad de átomos de carbono indicada (es decir, un alquilo C₁ tal como metilo, un alquilo C₂ tal como etilo, un alquilo C₃ tal como propilo o isopropilo, etc.). En una modalidad, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal. En otra modalidad, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena ramificada. En otra modalidad, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal. En otra modalidad, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena ramificada. En otra modalidad, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal. En otra modalidad, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena ramificada. En otra modalidad, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₂₋₄ de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo C₁₋₁₀ ilustrativos no taxativos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares. Los ejemplos no taxativos de grupos alquilo C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo e isobutilo.

[000125] Para los fines de la presente descripción, el término "alquilo opcionalmente sustituido" utilizado por sí solo o como parte de otro grupo significa que el alquilo tal como se define anteriormente es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes elegidos independientemente de nitro, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo, y similares. En una modalidad, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra modalidad, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos ilustrativos no taxativos incluyen -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂COPh, -CH₂C₆H₁₁ y similares.

[000126] A los efectos de la presente descripción, el término "arilo" utilizado solo o como parte de otro grupo se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tiene de seis a catorce átomos de carbono (es decir, arilo C₆₋₁₄). Grupos arilo no taxativos de ejemplo incluyen grupos fenilo (abreviado como "Ph"), naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo. En una modalidad, el grupo arilo se elige de fenilo o naftilo. El término "arilo" también comprende "heteroarilo", que significa un grupo "arilo" en el que uno o más átomos de carbono son reemplazados por uno o más átomos adicionales, que pueden ser idénticos o diferentes, incluidos oxígeno, nitrógeno y/o azufre. El grupo "arilo" puede comprender un anillo aromático o puede comprender más de un anillo aromático.

[000127] A efectos de la presente descripción, el término "arilo opcionalmente sustituido" utilizado en la presente solo o como parte de otro grupo significa que el arilo tal como se define anteriormente está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo o (heteroaril)alquilo. En una modalidad, el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido. En una modalidad, el fenilo opcionalmente sustituido tiene cuatro sustituyentes. En otra modalidad, el fenilo opcionalmente sustituido tiene tres sustituyentes. En otra modalidad, el fenilo opcionalmente sustituido tiene dos sustituyentes. En otra modalidad, el fenilo opcionalmente

sustituido tiene un sustituyente. Los grupos arilo sustituido ilustrativos no taxativos incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-chlorofenilo, 2,6-di-fluorofenilo, 2,6-di-clorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-di-metoxifenilo, 3,5-di-fluorofenilo 3,5-di-metilfenilo, 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo y 3-cloro-4-fluorofenilo. Se pretende que el término arilo opcionalmente sustituido incluya grupos que tienen cicloalquilo opcionalmente sustituido fusionado y anillos heterociclo fusionados opcionalmente sustituidos. Los ejemplos incluyen (de modo no taxativo):



- 10 **[000128]** El término “sal”, tal y como se utiliza en la presente, puede incluir, de modo no taxativo, sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yoduro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos, tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, glutamato y similares; sulfonatos, tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales metálicas, tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas, tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N, N'-dibenciletilendiamina y similares. Cualquier sal de TKI, como axitinib, utilizada en la presente debe ser una sal farmacéuticamente aceptable.
- 15
- 20 **[000129]** El término “cocrystal” como se utiliza en la presente se refiere a una combinación de un ingrediente farmacéutico activo (API) y uno o más coformadores, tales como ácidos (como ácidos carboxílicos) en la misma red a través de interacciones no covalentes, como enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, apilamiento π - π , interacciones de van der Waals, etc. Los cocrystal son, por lo tanto, sólidos multicomponentes. La diferencia entre los cocrystal y las sales es que los primeros solo están compuestos por componentes neutros, mientras que los segundos contienen componentes iónicos. En la presente se describen además coformadores adecuados para cocrystal de axitinib. La cocrystalización puede alterar y, en determinados casos y para determinadas aplicaciones, optimizar las propiedades fisicoquímicas de un API, por ejemplo, en cuanto a estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, propiedades mecánicas,
- 25

etc.

[000130] Como se usa en la presente, el término “terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de fármaco o agente activo necesaria para producir un determinado resultado terapéutico deseado después de la administración. Por ejemplo, en el contexto de la presente invención, un resultado terapéutico deseado sería la reducción del espesor del subcampo central (CSFT) medido por tomografía de coherencia óptica en un paciente que sufre de DMAE neovascular ya que los pacientes que padecen DMAE neovascular tienen CSFT elevado. Una cantidad “terapéuticamente eficaz” de un agente activo en el contexto de la presente invención también puede ser un múltiplo de la IC_{50} que proporciona este agente activo frente a un sustrato particular, como 50 o más veces la IC_{50} .

[000131] La abreviatura “PBS”, cuando se usa en la presente, significa “solución salina amortiguada con fosfato”.

[000132] La abreviatura “TBS”, cuando se usa en la presente, significa “solución salina amortiguada con tris”.

[000133] La abreviatura “PEG”, cuando se usa en la presente, significa “polietilenglicol”.

[000134] La abreviatura “HME” cuando se usa en la presente significa “extrusión de fusión en caliente”.

[000135] La abreviatura “HST” cuando se usa en la presente significa “estiramiento y torsión por calor”.

[000136] La abreviatura “PNH” cuando se usa en la presente significa “primates no humanos”.

[000137] La abreviatura “TLA” cuando se usa en la presente significa “acetato de trilisina”.

[000138] Todas las referencias descritas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad a todos los efectos. En caso de conflicto entre una referencia incorporada y la presente descripción, prevalecerá la presente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. El implante

El principio activo:

[000139] Un aspecto de la presente invención es un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI), donde

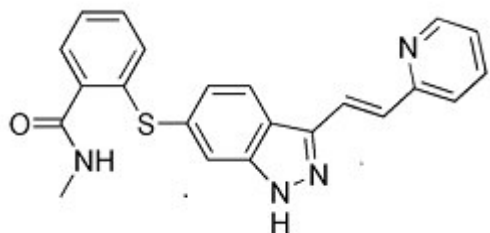
las partículas de TKI están dispersas dentro del hidrogel, tal como se describe en la presente. El principio activo contenido en un implante de este aspecto de la invención es por lo tanto un TKI. Los ejemplos de TKI adecuados son axitinib, sorafenib, sunitinib, nintedanib, pazopanib, regorafenib, cabozantinib y vandetanib. En modalidades particulares, el TKI usado en este y otros aspectos de la presente invención es axitinib.

[000140] En modalidades de la presente invención, el implante contiene axitinib como inhibidor de la tirosina cinasa. La base libre axitinib es el ingrediente activo de INLYTA® (Pfizer, NY), indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado. Es un inhibidor sintético de la tirosina cinasa de molécula pequeña (386,47 Daltons). El principal mecanismo de acción es la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) mediante la inhibición de los receptores de tirosina cinasas, principalmente: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β y c-Kit (Keating. Axitinib: a review in advanced renal cell carcinoma. 2015, Drugs, 75(16):1903-13; Kernt et al., Inhibitory activity of ranibizumab, sorafenib, and pazopanib on light-induced overexpression of platelet-derived growth factor and vascular endothelial growth factor A and the vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 and neuropilin 1 and 2. 2012, Retina, 32(8):1652-63), que están implicados en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral y la progresión del cáncer. Por lo tanto, axitinib es un inhibidor multidiana que inhibe las vías de VEGF y PDGF.

[000141] Axitinib inhibe la señalización de VEGF y también inhibe la señalización de PDGF. Además de inhibir VEGF/PDGF, inhibe c-kit, un factor de supervivencia para el desarrollo de vasos sanguíneos con una vida media de depuración ($t_{1/2}$) de unas pocas horas (Rugo et al., Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors. 2005, J Clin Oncol., 23(24):5474-83), mientras que ranibizumab y aflibercept tienen cada uno $t_{1/2}$ de varios días en el ojo humano. Los $t_{1/2}$ más largos de estos anticuerpos de moléculas grandes les permiten mantener concentraciones tisulares eficaces durante semanas, mientras que las moléculas pequeñas se eliminan más rápidamente. Sin embargo, debido a la baja solubilidad de axitinib y su inclusión en el implante de hidrogel de la presente invención que permanece en el humor vítreo (HV) durante un período de tiempo prolongado, como meses, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de axitinib a lo largo del período el implante persiste en el HV. Por lo tanto, la administración intravítrea sostenida de axitinib proporciona un inhibidor multidiana que, en principio, puede inhibir las vías de VEGF y PDGF sin necesidad de terapias

combinadas y sin necesidad de inyecciones intravítreas frecuentes.

[000142] La fórmula molecular de la base libre de axitinib es $C_{22}H_{18}N_4OS$, y su nombre IUPAC es N-metil-2-[3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-1H-indazol-6-ilsulfanil]-benzamida. Tiene la siguiente estructura química:



5

[000143] Para los fines de la presente invención en todos sus aspectos, se puede utilizar axitinib en todas sus formas posibles, lo que incluye cualquier polimorfo de axitinib, sales, anhidratos, hidratos, otros solvatos, derivados o profármacos de axitinib. Siempre que en esta descripción o en las reivindicaciones se haga referencia a “axitinib”, a menos que se indique explícitamente lo contrario, se refiere a cualquier polimorfo, sal, anhidrato, solvato (incluidos los hidratos), cocrystal, derivado o profármaco de axitinib. A los efectos de la presente invención, se pretende que todas las formas de axitinib utilizadas en implantes sean farmacéuticamente aceptables.

10

[000144] En determinadas modalidades de la presente invención, se utilizan formas específicas de axitinib.

15

[000145] Se ha determinado que la solubilidad de la base libre de axitinib en medios biorrelevantes (por ejemplo, PBS, pH 7,2 a 7,4, por ejemplo a 37 °C) es baja. Las diferentes formas de axitinib, incluidas diferentes formas de la base libre de axitinib, como los diferentes polimorfos de axitinib, tienen diferente solubilidad. Las mediciones de solubilidad se informan en el **Ejemplo 6**.

20

[000146] La presente invención, en un aspecto se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI), tal como axitinib, 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 superior a 0,3 $\mu\text{g/mL}$ 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. En modalidades específicas, el TKI es axitinib. De acuerdo con este aspecto de la invención, se puede utilizar cualquier forma de axitinib, tal como polimorfos,

25

cocristales, derivados y profármacos de axitinib, incluidos, de modo no taxativo, los descritos en la presente, que tengan una solubilidad de más de 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

[000147] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de la tirosina cinasa, tal como axitinib, 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. De acuerdo con este aspecto de la invención, generalmente se pueden utilizar todas las formas de axitinib, independientemente de su solubilidad, incluidos, de modo no taxativo, los polimorfos, cocristales, derivados y profármacos de axitinib como se describe más adelante en la presente, siempre que el área de superficie hidratada del implante sea 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 después de 24 horas de incubación.

[000148] Los dos aspectos anteriores de la presente invención también pueden combinarse, es decir, la presente invención también se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de la tirosina cinasa, tal como axitinib, 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 mayor que 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, y caracterizado además por que el área superficial 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 después de 24 horas de incubación.

Polimorfos de axitinib para su uso en la presente invención:

[000149] con respecto a axitinib, se describen formas sólidas y polimorfos adecuados de axitinib, incluidas formas anhidras y solvatos, en la bibliografía científica, por ejemplo, A.M.Campeta et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 99, n.º 9, septiembre de 2010, 3874-3886; B.P. Chekal et al., Organic Process Research & Development 2009, 13, 1327-1337; y en la bibliografía de patentes, que incluyen, de modo no taxativo, US 8,791,140 B2, US 2006/0094763 A1 y WO 2016/178150 A1. El polimorfo termodinámicamente más estable de axitinib se conoce como forma XLI, por ejemplo, en US 8,791,140 B2. XLI es una forma cristalina

anhidra de axitinib. En determinadas modalidades de la invención, el axitinib utilizado para preparar los implantes de acuerdo con la presente invención es la forma cristalina anhidra XLI. Además de las formas anhidras, existen numerosos solvatos de axitinib con varios disolventes, como también se describe en la técnica citada, que pueden usarse para preparar implantes de acuerdo con la presente invención. Cualquiera de las formas polimórficas de axitinib conocidas y descritas en la técnica, específicamente (de modo no taxativo) las referencias citadas en la presente, se pueden utilizar generalmente en la presente invención (a menos que el aspecto específico de la invención requiera una solubilidad particular, como se explicó anteriormente, en cuyo caso solo se pueden utilizar aquellos polimorfos de axitinib que cumplan con este requisito).

10 **[000150]** En determinados aspectos y modalidades de la invención, la forma cristalina no solvatada SAB-I de axitinib descrita en WO 2016/178150 puede usarse para preparar los implantes de acuerdo con la presente invención. Se caracteriza por un patrón de XRD que comprende al menos tres, o al menos cuatro, o al menos cinco picos característicos de $2\theta^\circ$ seleccionados de 8,3, 15,6, 16,5, 18,6, 21,0, 23,1, 24,1 y 26,0 $2\theta^\circ$ (todos los valores $\pm 0,3$), y/o

15 ^{13}C NMR en solvente DMSO que comprende desplazamientos químicos a 26,1, 114,7, 154,8 y 167,8, cada desplazamiento $\pm 0,2$ ppm, y/o NMR de estado sólido ^{13}C que comprende desplazamientos químicos a 171,1, 153,2, 142,6, 139,5, 131,2, 128,1 y 126,3, cada desplazamiento $\pm 0,2$ ppm, y/o caracterizado por una isoterma DSC que comprende dos endotérmicos picos que oscilan de 213 $^\circ\text{C}$ a 217 $^\circ\text{C}$ (pico 1) y 219 $^\circ\text{C}$ a 224 $^\circ\text{C}$ (pico 2).

20 **[000151]** Se ha determinado que la solubilidad del polimorfo SAB-I de axitinib medida a 37 $^\circ\text{C}$ en PBS con un pH de 7,2 a 7,4 después de 5 días de incubación es inferior a 0,3 $\mu\text{g/mL}$, véase el **Ejemplo 6**.

[000152] En aquellos aspectos y modalidades de la presente invención, en los que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa es mayor de 0,3 $\mu\text{g/mL}$ medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 $^\circ\text{C}$ después de cinco días de incubación,

25 la forma polimorfa IV es un polimorfo particularmente adecuado de axitinib. El polimorfo IV se describe, por ejemplo, en US 2006/0094763 A1. En modalidades específicas, el polimorfo IV de axitinib se utiliza para preparar los implantes de acuerdo con este aspecto de la presente invención. Además, el polimorfo IV de axitinib también es adecuado para preparar los implantes

30 de acuerdo con cualquier otro aspecto de la invención, incluidos los aspectos en los que no se requiere que la solubilidad del TKI esté en un intervalo determinado, como el aspecto de la

invención en el que el área de 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 después de 24 horas de incubación. El polimorfo IV de axitinib es, por lo tanto, una forma particular de axitinib utilizada en todos los aspectos de la presente invención.

5 **[000153]** La solubilidad del polimorfo IV de axitinib es alrededor de el doble de la solubilidad de, por ejemplo, el polimorfo SAB-I de axitinib, y se ha determinado que a 37 °C en PBS con un pH de 7,2 a 7,4 (o a un pH de 7,2) después de 5 días de incubación es superior a 0,3 µg/mL, y es al menos 0,4 µg/mL en estas condiciones. Véase el **Ejemplo 6** y la **Figura 17**. En una modalidad, el polimorfo IV de axitinib se utiliza para preparar los implantes de acuerdo con este aspecto de la invención que requieren una solubilidad de más de 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, pero también puede utilizarse para preparar implantes de acuerdo con cualquier otro aspecto de la presente invención.

15 **[000154]** En determinadas modalidades específicas, el axitinib, específicamente el polimorfo IV de axitinib, contenido en o utilizado para preparar los implantes de acuerdo con la presente invención, se caracteriza alternativamente por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos dos, tal como al menos tres, o al menos cuatro, o al menos cinco de los siguientes picos en ángulos de difracción (2θ) de 8,90, 9,40, 9,50, 12,0, 14,60, 15,25, 15,75, 17,80, 19,30, 20,65, 24,95, 26,10 (todos los valores ± 0,2). En particular, el axitinib, específicamente el polimorfo IV de axitinib, utilizado para preparar los implantes de acuerdo con este aspecto de la presente invención, puede caracterizarse 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), y/o caracterizado por un pico DSC a alrededor de 221 °C a una velocidad de exploración de 5 °C/min (en un intervalo de 25 a 300 °C).

25 **[000155]** En determinadas modalidades, el axitinib utilizado para preparar los implantes de acuerdo con la presente invención es el polimorfo IV tal como se caracteriza en US 2006/0094763 A1, que describe el polimorfo IV de axitinib (por ejemplo, en los párrafos [0021], [0118] y [0119], y en las reivindicaciones 3 a 5 de US 2006/0094763 A1, también con referencia a las Fig. 4A y 4B de US 2006/0094763 A1). Por lo tanto, el axitinib que tiene una solubilidad de más de 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, específicamente el polimorfo IV de axitinib, utilizado para

preparar los implantes de acuerdo con determinadas modalidades de la presente invención puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de 8,9, 14,6, 15,7 y 19,2 (todos $\pm 0,1$), o por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos en ángulos de difracción (2θ) de 8,9 y 15,7 (todos $\pm 0,1$).

[000156] En una modalidad, un implante de acuerdo con la presente invención comprende axitinib, y al menos 90%, o al menos 95% en peso de todo el axitinib contenido en el implante es el polimorfo IV.

[000157] Se ha demostrado que el polimorfo IV es química y físicamente estable en un implante de acuerdo con la invención durante 6 meses (véase el **Ejemplo 11**).

[000158] Los estudios de fotoestabilidad con implantes que contienen el polimorfo IV de axitinib han demostrado que los patrones de XRD posteriores a la esterilización y después de la exposición a la luz (luz visible de longitud de onda de 380-700 nm y luz UV-A de longitud de onda de 315 a 400 nm) no cambiaron con respecto a los respectivos patrones de XRD al inicio de estos estudios, antes de la exposición a la luz. Estos resultados fueron los mismos que los obtenidos con implantes que contenían el polimorfo SAB-I de axitinib.

[000159] Se han llevado a cabo estudios de fotoestabilidad adicionales que comparan el polvo de polimorfo IV de axitinib, los implantes de acuerdo con la presente invención que contienen polimorfo IV de axitinib, dichos implantes cargados en agujas para inyección y dichas agujas cargadas con implantes selladas en un embalaje de aluminio secundario, mediante el uso de luz visible y luz UV como se describió anteriormente, y se han comparado con la ausencia de exposición a la luz (control). La principal impureza que puede ser el resultado de la exposición del polimorfo IV de axitinib a la luz es una dimerización del API del polimorfo IV de axitinib (mientras que con el API del polimorfo SAB-I de axitinib las dos principales impurezas, aunque en menor medida que con el API del polimorfo IV, son el dímero y el isómero cis). En el **Ejemplo 15**, el polvo de API de polimorfo IV de axitinib mostró una degradación inducida por la luz que dio como resultado impurezas (dímero) de más del 30% (tanto para luz visible como UV). Cuando el polimorfo IV de axitinib se dispersó en un hidrogel de PEG dentro de un implante de acuerdo con la presente invención, se observó menos dimerización tras la exposición a la luz (tanto luz visible como UV) que para el propio polvo de API del polimorfo IV de axitinib, es decir, solo alrededor de 25% (luz visible) y alrededor de 14% (luz UV). Sin querer limitarnos a la teoría, estos

datos sugieren que el hidrogel, como el hidrogel de PEG, ejerce un efecto protector sobre la forma IV del polimorfo de axitinib cuando está en un implante.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona un método para aumentar la fotoestabilidad de un agente activo, tal como un TKI, tal como axitinib, tal como el polimorfo IV de axitinib, al incorporarlo en un hidrogel de PEG para formar un implante de acuerdo con la presente invención. La presente invención proporciona además el polimorfo IV de axitinib en una forma que es más fotoestable que el polimorfo IV de axitinib en forma de polvo, tal como al menos 10%, tal como al menos 15%, tal como al menos 20% más estable en luz visible que el polimorfo IV de axitinib en forma de polvo después del mismo tiempo de exposición y en las mismas condiciones de exposición, y/o tal como al menos un 10%, tal como al menos 20%, tal como al menos 30%, tal como al menos 40% más estable en luz UV que el polimorfo IV de axitinib en forma de polvo después del mismo tiempo de exposición y en las mismas condiciones de exposición. El término "al menos 10%" mayor de fotoestabilidad significa que se detectan al menos 10% menos de impurezas totales (es decir, principalmente dímero) para el polimorfo IV de axitinib en un implante de acuerdo con la presente invención (tal como disperso en hidrogel de PEG), en comparación con la cantidad de impurezas (de nuevo, principalmente dímero) detectadas para el API del polimorfo IV de axitinib en forma de polvo. El mismo significado se aplica a los demás porcentajes indicados en la presente. En determinadas modalidades, la exposición a la luz visible a la que se hace referencia en la presente significa exposición a la luz en una longitud de onda de 380 a 700 nm, tal como durante al menos 1 día, o durante al menos 2 días, tal como durante al menos 0,5 millones de lux horas/m², tal como durante al menos 1 millón de lux horas/m², tal como durante al menos 1,2 millones de lux horas/m². En determinadas modalidades, la exposición a la luz UV significa exposición a la luz UV A en una longitud de onda de 315 a 400 nm, tal como durante al menos 4 horas, tal como durante al menos 8 horas, tal como durante al menos 10 horas, tal como durante al menos 100 watts hora/m² o al menos 150 horas/m², o al menos 200 horas/m².

[000160] Se ha demostrado que el polimorfo IV de axitinib resiste una fotodegradación significativa (principalmente dimerización) en las condiciones requeridas para fabricar implantes que contengan el polimorfo IV de axitinib de acuerdo con la presente invención. En particular, una vez que el polimorfo IV de axitinib se incluye en el hidrogel, como el hidrogel de PEG, la dimerización se reduce significativamente. Además, una vez que un implante se carga en una

aguja para inyección, y/o se sella en una bolsa de aluminio, esto protege significativamente aún más el implante y, por lo tanto, el API para protegerlo durante el almacenamiento y el envío.

[000161] Sin querer limitarse por esta teoría, la mayor solubilidad del polimorfo IV de axitinib como se describe en la presente puede dar lugar a una liberación más rápida de axitinib de los implantes de acuerdo con la invención, en comparación con implantes comparativos en los que el axitinib que está presente en el implante (tal como el polimorfo SAB-I de axitinib) tiene una solubilidad menor.

[000162] En determinadas modalidades específicas, un implante de la invención contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de 300 a 600 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , o de alrededor de 405 μg a alrededor de 495 μg , o alrededor de 450 μg . En determinadas otras modalidades específicas, un implante de la invención contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 480 μg a alrededor de 750 μg , o de alrededor de 540 μg a alrededor de 660 μg , o alrededor de 600 μg .

[000163] En otras modalidades, se pueden utilizar en este aspecto de la invención otras formas polimórficas de axitinib que también tienen una solubilidad superior a 0,3 $\mu\text{g/mL}$ medida a 37 °C en PBS con un pH de 7,2 a 7,4 después de 5 días de incubación.

[000164] En términos de la fabricación de un implante de acuerdo con la invención (cualquier aspecto de esta), el proceso y las condiciones de fabricación, así como la composición/cantidad de los ingredientes del implante, son generalmente independientes de qué forma polimórfica de axitinib se utilice. Por lo tanto, en general, todas las cantidades y composiciones, así como todos las etapas y condiciones de fabricación descritos en la presente con respecto a un TKI, o a axitinib específicamente, se aplican igualmente a cualquiera de los polimorfos de axitinib descritos en la presente, específicamente el polimorfo de axitinib IV y los polimorfos de axitinib SAB-I o XLI.

Cocristales de axitinib para su uso en la presente invención:

[000165] En determinadas modalidades de la presente invención, un implante contiene axitinib en forma de cocrystal de axitinib. Específicamente, en el aspecto de la presente invención en el que el TKI (como axitinib) presenta una solubilidad superior a 0,3 $\mu\text{g/mL}$, 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, se pueden utilizar uno o más cocristales de axitinib (incluidos los descritos en la presente) en los

implantes de acuerdo con la presente invención, siempre que cumplan este criterio de solubilidad. De manera alternativa, si los cocristales de axitinib no cumplen con este criterio de solubilidad, aún pueden usarse en todos los demás aspectos de la presente invención en los que no sea necesario cumplir con este criterio de solubilidad.

5 **[000166]** Los cocristales de axitinib con ácidos carboxílicos como coformadores son particularmente adecuados para ser utilizados en la presente invención, ya que el ácido carboxílico generalmente aumenta la hidrofiliidad y, por lo tanto, aumenta la solubilidad del axitinib. En general, cualquier ácido carboxílico es adecuado para formar cocristales con axitinib en el contexto de la presente invención. Los ácidos carboxílicos particulares que pueden usarse para formar cocristales de axitinib son los ácidos carboxílicos C₁ a C₁₂, tales como los ácidos carboxílicos C₂ a C₁₀, y específicamente los ácidos carboxílicos C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ o C₁₀. Los ácidos carboxílicos pueden ser saturados o insaturados. Pueden contener uno o más grupos arilo, incluidos grupos heteroarilo. Los ácidos carboxílicos pueden estar libres de, o pueden contener uno o más grupos funcionales adicionales, en particular grupos funcionales que aumenten aún más la hidrofiliidad, o al menos no la disminuyan significativamente. Los grupos adecuados son, por ejemplo, los grupos hidroxilo. Si el ácido carboxílico que forma un cocrystal con axitinib puede tener una o más formas enantioméricas o una o más configuraciones diferentes (como cis/trans), puede estar presente en el cocrystal en cualquier forma enantiomérica y/o en cualquier configuración. Los cocristales de axitinib se describen, por ejemplo, en B-Y Ren et al., Cryst Eng Comm. 2021, 23, 5504-5515.

15 **[000167]** Los ejemplos específicos de ácidos carboxílicos adecuados para formar un cocrystal con axitinib son uno o más de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido (+)-L- o (-)-D tartárico, ácido glutárico, ácido (trans- o cis) cinámico, ácido subérico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico y ácido salicílico. No se pretende que esta lista no sea taxativa, y se pueden usar otros ácidos carboxílicos u otros compuestos como los mencionados anteriormente en la presente invención para formar cocristales de axitinib. En la red de cocristales también puede estar presente más de una molécula de coformador, como un ácido carboxílico, por cada molécula de axitinib. En tal caso, más de una molécula de coformador puede ser el mismo coformador, tal como el mismo ácido carboxílico, o pueden ser coformadores diferentes, tales como ácidos carboxílicos diferentes.

30 **[000168]** Los cocristales de axitinib se pueden preparar, por ejemplo, cristalizándolos a partir

de una solución o suspensión, por ejemplo, al combinar una cierta cantidad de axitinib y el coformador elegido en una relación molar de 1:1, al añadir un solvente (tal como acetonitrilo) y agitar la suspensión resultante durante una cierta cantidad de días (tal como 3 días) y, opcionalmente, a temperatura elevada (tal como al menos 30 °C o al menos 40 °C). Después de esto, los sólidos pueden aislarse, por ejemplo mediante filtración o centrifugación, y analizarse. Como alternativa, los cocristales también pueden prepararse al sembrar (una vez que un cocrystal deseado ya está disponible para un procedimiento de siembra) cocristales en una cantidad baja de solvente y permitir que la mezcla sembrada se agite durante varios días (tal como al menos 1 día) y opcionalmente a temperatura elevada (nuevamente, tal como al menos 30 °C, o al menos 40 °C). Después de esto, los sólidos se pueden aislar tal como se describió anteriormente. En el **Ejemplo 4** se proporcionan ejemplos de la preparación de ciertos cocristales de axitinib, y en el **Ejemplo 6** se proporcionan datos de solubilidad.

[000169] En determinadas modalidades, un cocrystal de axitinib puede tener una solubilidad que es al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 75 veces o al menos 100 veces la solubilidad de la base libre de axitinib.

[000170] En modalidades particulares, un cocrystal de axitinib tiene una solubilidad en PBS a pH 7,4 después de 24 horas a 37 °C de al menos 10 µg/mL, tal como al menos 12 µg/mL, al menos 15 µg/mL o al menos 18 µg/mL. Un cocrystal de axitinib con ácido cítrico tiene una solubilidad media en PBS a pH 7,4 después de 24 horas a 37 °C de alrededor de 19 µg/ml; un cocrystal de axitinib con ácido fumárico tiene una solubilidad media en PBS a pH 7,4 después de 24 horas a 37 °C de alrededor de 12 µg/ml; y un cocrystal de axitinib con ácido (+)-L-tartárico tiene una solubilidad media en PBS a pH 7,4 después de 24 horas a 37 °C de entre alrededor de 19 y 20 µg/ml.

[000171] Sin querer limitarse por esta teoría, la mayor solubilidad de los cocristales de axitinib como se describe en la presente puede dar lugar a una liberación más rápida de axitinib de los implantes de acuerdo con la invención, en comparación con implantes comparativos en los que el axitinib que está presente en el implante (tal como la base libre de axitinib) tiene una solubilidad menor.

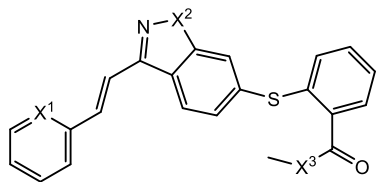
Derivados y profármacos de axitinib para su uso en la presente invención:

[000172] En todos los aspectos de la presente invención, se pueden utilizar derivados o

profármacos del TKI, tal como axitinib, en los implantes. Sin embargo, en el aspecto de la presente invención en el que la solubilidad del TKI es mayor que 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, los profármacos son particularmente adecuados si aumentan la solubilidad del compuesto TKI original. En las modalidades de la invención donde el TKI es axitinib, los profármacos de axitinib con mayor solubilidad en comparación con la base libre de axitinib son particularmente adecuados. Los profármacos de axitinib se convierten *in vivo* en axitinib.

[000173] Los profármacos de axitinib con mayor solubilidad pueden ser derivados de axitinib, en los que uno o más átomos o restos del axitinib se reemplazan por uno o más grupos sustituyentes que hacen que el derivado resultante (es decir, el profármaco) sea más soluble, tal como mediante la introducción de grupos hidrófilos en estos grupos sustituyentes. Tras la inmersión en un entorno fisiológico, que puede simularse mediante pruebas *in vitro*, estos grupos sustituyentes pueden eliminarse enzimática o químicamente, mediante lo cual se libera la molécula del fármaco original. En la presente invención, los ejemplos de profármacos de axitinib particularmente adecuados son aquellos en los que la molécula de axitinib está funcionalizada en uno o más de los átomos de nitrógeno de la base libre de axitinib. Por ejemplo, en un profármaco de axitinib para su uso de acuerdo con la presente invención, uno o más de los átomos de nitrógeno de la base libre de axitinib pueden sustituirse independientemente por uno o más de los siguientes grupos: acilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, ariltiocarbonilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, acetilo sustituido o no sustituido, aminoalcanoilo sustituido o no sustituido, α-aminoalcanoilo sustituido o no sustituido, un grupo acilo derivado de un aminoácido natural o no natural con o sin sustitución, un grupo acilo de un residuo peptídico, fosfonilo, fosfinilo, aminofosfinilo, alquilaminofosfinilo, sulfonilo, cicloalcano-carbonilo, heterocicloalcano-carbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroalcoxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo y un grupo hidroximetilo O-sustituido con o sin sustituyentes.

[000174] En determinadas modalidades, un profármaco de axitinib para su uso en la presente invención es un compuesto con la fórmula general (I) que se muestra a continuación, o una sal o solvato de este:



(I)

donde:

 X^1 se selecciona de N o N^+Y^1 ;5 X^2 se selecciona de NH o NY^2 ; X^3 se selecciona de NH o NY^3 ; Y^1 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)n^1\text{OM}^1$; o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})n^{1a}\text{Z}^1$; o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)n^{1b}\text{COOH}$;10 Y^2 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)n^2\text{OM}^2$; o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})n^{2a}\text{Z}^2$; o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)n^{2b}\text{COOH}$; Y^3 se selecciona de $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)n^3\text{OM}^3$; o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})n^{3a}\text{Z}^3$; o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)n^{3b}\text{COOH}$; n^1 , n^{1a} , n^{1b} , n^2 , n^{2a} , n^{2b} , n^3 , n^{3a} y n^{3b} son independientemente 0 o un entero de 1 a 8;15 M^1 , M^2 , M^3 , Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;donde al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 no es N ni NH;donde al menos uno de Y^1 , Y^2 o Y^3 son los respectivos $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})n\text{Z}$.

[000175] En determinadas otras modalidades, en la fórmula general (I) anterior Y^1 , Y^2 e Y^3 se seleccionan independientemente de los respectivos $-(\text{CH}_2)p^1\text{OCO}(\text{O}(\text{CH}_2)p^2)n^1\text{OM}$; o $-(\text{CH}_2)p^{1a}\text{OCO}((\text{CH}_2)p^2\text{O})n^1(\text{CH}_2)\text{Z}$; or $-(\text{CH}_2)p^1\text{OCO}(\text{CH}_2)q^1\text{COOH}$; donde p^1 , p^{1a} y p^2 se seleccionan independientemente de un número entero de 1 a 4 y q^1 se selecciona independientemente de un número entero de 0 a 4, donde los demás significados son como se definieron anteriormente para la fórmula (I).

[000176] En determinadas modalidades, los siguientes profármacos son adecuados en la presente invención, donde en la fórmula (I) anterior:

 X^1 es N^+Y^1 ; X^2 es NH; X^3 es NH; e Y^1 es $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})n^{1a}\text{Z}^1$ o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)n^{1b}\text{COOH}$, o: X^1 es N; X^2 es NY^2 ; X^3 es NH; e Y^2 es $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})n^{2a}\text{Z}^2$ o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)n^{2b}\text{COOH}$,

o:

X^1 es N; X^2 es NH; X^3 es NY^3 ; e Y^3 es $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})n^{3a}Z^3$ o $-\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)n^{3b}\text{COOH}$.

[000177] En determinadas modalidades, en la fórmula (I) anterior:

n^1 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8;

5 n^2 es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8;

n^3 es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8;

n^{1a} es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8;

n^{2a} es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8;

n^{3a} es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8;

10 n^{1b} es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8;

n^{2b} es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8;

n^{3b} es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; o 1-3 o 4-6 o 7-8.

[000178] En determinadas modalidades, en la fórmula (I) anterior:

M^1 es metilo, etilo, propilo, o fenilo;

15 M^2 es metilo, etilo, propilo, o fenilo;

M^3 es metilo, etilo, propilo, o fenilo;

Z^1 es metilo, etilo, propilo, o fenilo;

Z^2 es metilo, etilo, propilo, o fenilo;

Z^3 es metilo, etilo, propilo, o fenilo.

20 **[000179]** En determinadas modalidades adicionales, n^1 , n^2 o n^3 es 2, 3 o 4, y/o n^{1a} , n^{2a} o n^{3a} es 2, 3 o 4 y/o n^{1b} , n^{2b} o n^{3b} es 2, 3 o 4.

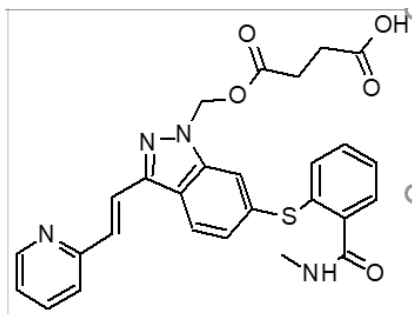
[000180] En determinadas modalidades específicas, un profármaco de axitinib que se usará en los implantes de acuerdo con la presente invención se selecciona de: profármaco axitinib-N-succinilo oximetilo, profármaco axitinib-N-mPEG-oximetilo, lo que incluye, de modo no taxativo, axitinib-N-m(PEG)₁-oximetilo, axitinib-N-m(PEG)₂-oximetilo, axitinib-N-m(PEG)₃-oximetilo, axitinib-N-m(PEG)₄-oximetilo o una sal o solvato estos, como se muestra a continuación.

25 **[000181]** Los profármacos de axitinib, especialmente los profármacos con un sustituyente hidrófilo como se describe en la presente, pueden presentar una mayor solubilidad que la base libre de axitinib. Dichos profármacos pueden tener una solubilidad que sea al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 75 veces, al menos 100 veces, al menos 150 veces, al menos 200 veces, al menos 250 veces, o al menos

500 veces, o al menos 1000 veces la solubilidad de la base libre de axitinib. Sin querer limitarse por esta teoría, la mayor solubilidad de los profármacos de axitinib como se describe en la presente puede dar lugar a una liberación más rápida de axitinib de los implantes de acuerdo con la invención, en comparación con implantes comparativos en los que el axitinib que está presente en el implante (tal como la base libre de axitinib) tiene una solubilidad menor que los profármacos de axitinib.

[000182] Los profármacos de axitinib para uso en implantes de la presente invención pueden tener una solubilidad en PBS a pH 7,4 después de 24 horas a 22 °C de al menos 50 µg/mL, o al menos 90 µg/mL, o al menos 150 µg/mL, o al menos 200 µg/mL.

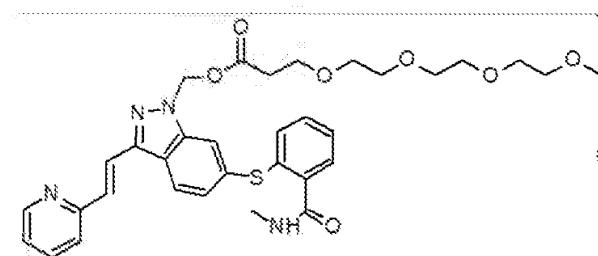
10 **[000183]** Los siguientes son profármacos de axitinib ilustrativos que se utilizarán en implantes de la presente invención:



profármaco de axitinib-N-succinoiloximetilo (peso molecular total: 516,57)

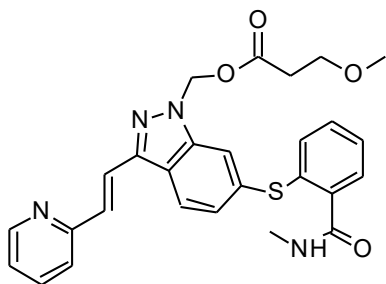
solubilidad en PBS a pH 7,2 a 7,4 después de 24 horas de incubación a 22 °C: 217,4 µg/mL

15



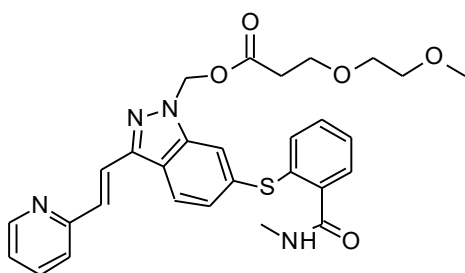
profármaco de axitinib-N-m(PEG)₄-oximetilo (peso molecular: 634,74)

solubilidad en PBS a pH 7,2 a 7,4 después de 24 horas de incubación a 22 °C: 99,37 µg/mL



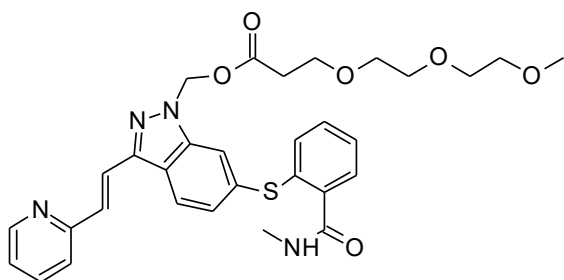
Profármaco de axitinib-N-m(PEG)₁-oximetilo. Nombre IUPAC: éster 6-(2-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-indazol-1-ilmetílico del ácido 3-metoxi-propiónico (peso molecular: 502,28)

5



Profármaco de axitinib-N-m(PEG)₂-oximetilo. Nombre IUPAC: éster 6-(2-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-indazol-1-ilmetílico del ácido 3-(2-metoxi-etoxi)-propiónico (peso molecular: 546,63)

10



Profármaco de axitinib-N-m(PEG)₃-oximetilo. Nombre IUPAC: éster 6-(2-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-indazol-1-ilmetílico del ácido 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-propiónico (peso molecular total: 590,68)

15

[000184] En los **Ejemplos 5,1 y 5,2** se describen ejemplos de síntesis y solubilidades de profármacos de axitinib. Las solubilidades de los profármacos de axitinib se presentan en el **Ejemplo 6**.

[000185] Los profármacos de axitinib adecuados para su uso en los implantes de acuerdo con la presente invención, así como su síntesis y propiedades, se describen en la solicitud internacional copendiente PCT/US2023/035121 y en la solicitud internacional copendiente PCT/US2022/046750 (publicada como WO 2023/064578 A1), que se incorporan mediante
5 referencia. En el documento US 2021/0078970 se describen profármacos de axitinib adicionales adecuados para su uso en los implantes de acuerdo con la presente invención. Todos los profármacos de axitinib descritos en cualquiera de estas referencias, pero no limitados a estos, son generalmente adecuados para su uso en la presente invención.

10 Solubilidad

[000186] La solubilidad del TKI, y en particular la solubilidad de axitinib en determinadas modalidades de la presente invención, es uno de los factores que influyen en el perfil de liberación de axitinib de un implante de acuerdo con la presente invención. La solubilidad de la base libre de axitinib, en particular el polimorfo SAB-I, es relativamente baja en un entorno
15 fisiológico o en sistemas de solventes acuosos similares como PBS, lo que limita la tasa de liberación del fármaco de los implantes que contienen hidrogel, donde la liberación es impulsada por la solubilidad y la difusión.

[000187] En modalidades particulares, la presente invención se refiere, por lo tanto, a implantes oculares biodegradables de liberación sostenida que comprenden un TKI, donde la solubilidad del TKI, como axitinib, incluida cualquier forma de axitinib como se describe en la presente, es de 0,3 µg/mL o mayor de 0,3 µg/mL, tal como al menos 0,4 µg/mL, o 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
25 amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación. Un valor de pH de 7,2 a 7,4 como se menciona en la presente incluye los valores individuales de 7,2, 7,3 y 7,4. En modalidades particulares de la presente invención, en las que el TKI es axitinib, la solubilidad del axitinib utilizado en los implantes oculares biodegradables de liberación sostenida de la invención es mayor que la solubilidad del polimorfo SAB-I de axitinib, tal como al
30 menos 1,5 veces la solubilidad del polimorfo SAB-I de axitinib, tal como al menos alrededor de 2 veces la solubilidad del polimorfo SAB-I de axitinib, tal como al menos 2,3 veces la solubilidad

del polimorfo SAB-I de axitinib.

[000188] En modalidades particulares, la solubilidad del TKI como axitinib en todas y cada una de las modalidades de la invención que hacen referencia a él es de 0,3 µg/ml o mayor (tal como al menos 0,4 µg/ml, o 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 PBS a un pH de 7,2 y 37 °C después de cinco días de incubación. Las formas de axitinib (incluidos los polimorfos de axitinib, cocristales y profármacos descritos en la presente) que cumplen cualquiera de estos intervalos de solubilidad tienen, por lo tanto, una solubilidad mayor que el polimorfo SAB-I de axitinib (base libre), que tiene una solubilidad en estas mismas condiciones de alrededor de 0,2 µg/mL y por debajo de 0,3 µg/mL, como se muestra en el **Ejemplo 6**, que también contiene detalles sobre las condiciones de medición de la solubilidad, así como la **Figura 17**. En concreto, el polimorfo SAB-I de axitinib tiene una solubilidad en equilibrio en PBS después de cinco días a un pH de 7,4 y 37 °C de entre alrededor de 0,191 y alrededor de 0,252 µg/mL (medido por UPLC), o de un promedio de alrededor de 0,223 µg/mL en estas condiciones, dependiendo de su tamaño de partícula, es decir, si está o no en forma micronizada (o del grado de micronización). Por ejemplo, el polimorfo de axitinib SAB-I no micronizado, micronizado y supermicronizado tiene una solubilidad en equilibrio de alrededor de 0,191, alrededor de 0,226 y alrededor de 0,252 µg/mL (medida por UPLC), respectivamente, en PBS después de cinco días a un pH de 7,4 y 37 °C, véase el **Ejemplo 6**. El polimorfo IV es un polimorfo de axitinib particularmente adecuado para su uso en la presente invención en todos sus aspectos. Su solubilidad es alrededor del doble de la solubilidad del polimorfo SAB-I, por ejemplo, como se describe en la presente (de nuevo, véase el **Ejemplo 6** y la **Figura 17**). Específicamente, el polimorfo IV de axitinib tiene una solubilidad en equilibrio en PBS después de 5 días a un pH de 7,4 y 37 °C de alrededor de 0,435 µg/mL (medido por UPLC), por ejemplo cuando está en forma micronizada (como se define en la presente), véase el **Ejemplo 6**. Por tanto, en determinadas modalidades, los implantes de la presente invención comprenden el polimorfo IV de axitinib. En determinadas modalidades, al menos 90%, tal como al menos 95% en peso del axitinib contenido en un implante de la invención es el polimorfo IV de axitinib.

[000189] Sin limitarse por esta teoría, cualquier solubilidad aumentada de axitinib (por ejemplo, en forma de un profármaco, cocrystal o polimorfo particular) como se describe en la

presente puede dar como resultado una liberación más rápida de axitinib de los implantes de acuerdo con la invención, en comparación con implantes comparativos en los que el axitinib que está presente en el implante (tal como la base libre de axitinib, por ejemplo, el polimorfo SAB-I) tiene una solubilidad más baja. Este aumento de la solubilidad puede manifestarse en pruebas de liberación *in vitro* como se describe en la presente en una mayor tasa de liberación (cantidad liberada de axitinib por día) en uno o más días de la prueba *in vitro*, y/o una mayor tasa de liberación promedio por día (como se define en la presente) durante una cierta cantidad de días, y/o una mayor cantidad acumulada de axitinib liberado durante un cierto período de tiempo (tal como uno o más días), y/o una mayor parte/proporción (en %) de la cantidad total de axitinib contenido en el implante liberado por día o durante un cierto período de tiempo (cualquier cantidad de días), y/o una mayor parte/proporción (en %) de la cantidad total liberada de axitinib en una determinada prueba *in vitro*.

[000190] Por lo tanto, proporcionar un implante que contiene un TKI con una solubilidad aumentada constituye un método para aumentar la tasa de liberación por día y/o la tasa de liberación promedio por día durante un cierto período de tiempo, y/o el porcentaje de TKI liberado en uno o más días individuales, y/o el porcentaje acumulativo de TKI liberado (basado en el TKI total liberado) durante un cierto período de tiempo, y/o la cantidad absoluta de TKI liberado en uno o más días individuales o durante un cierto período de tiempo (*in vivo* o *in vitro*). Por lo tanto, la presente invención también se refiere a dicho método para aumentar la tasa de liberación y/o la tasa de liberación promedio y/o la cantidad liberada de TKI total contenido en el implante y/o la parte liberada del TKI total contenido en el implante o el TKI total liberado de un implante en un período determinado, en comparación con los implantes que contienen TKI conocidos.

Cantidad/dosis

[000191] El TKI está presente en los implantes de la invención en un intervalo de dosis. La cantidad de TKI contenida en un implante se indica en la presente en las unidades “µg” o “mg”. En caso de que el TKI utilizado de acuerdo con la presente invención sea axitinib, las cantidades/dosis de axitinib indicadas en la presente se refieren a las cantidades (en µg o mg, según sea el caso) de base libre de axitinib, lo que incluye cualquier polimorfo de axitinib (anhidro) como los que se describen más adelante en la presente, particularmente el polimorfo IV. En caso de que se utilicen sales, cocristales, derivados o profármacos de axitinib (que tienen un peso molecular diferente al de la base libre de axitinib), la cantidad indicada es la cantidad

correspondiente de base libre de axitinib, a menos que se indique lo contrario.

[000192] El TKI, tal como axitinib, está contenido en el implante de la invención generalmente en un intervalo de al menos 150 µg, tal como de alrededor de 150 µg a alrededor de 1000 µg, de alrededor de 150 µg a alrededor de 900 µg, o de alrededor de 200 µg a alrededor de 800 µg, o de alrededor de 250 µg a alrededor de 700 µg, o de alrededor de 300 a alrededor de 650 µg. Cualquier cantidad de TKI, como axitinib, dentro de estos intervalos puede estar contenida en un implante de la invención. En caso de que axitinib se utilice en una forma distinta a la base libre, un implante de la invención puede contener una dosis que corresponda a las dosis mencionadas de axitinib base libre. A los efectos de la presente descripción, cuando se habla de dosis de TKI, tal como axitinib, contenidas en un implante, todos los valores mencionados deben incluir una varianza de +25% y -20%, o una varianza de +/-10%.

[000193] En determinadas modalidades particulares, las dosis de axitinib (cuyas dosis se refieren a la base libre de axitinib o a la cantidad respectiva de otra forma de axitinib, como un cocrystal o profármaco de axitinib correspondiente a estas cantidades mencionadas de base libre de axitinib) contenidas en un implante de la invención son:

- un intervalo de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o de alrededor de 135 µg a alrededor de 165 µg, o de alrededor de 150 µg (es decir, incluida una varianza de +25% y -20%, o una varianza de +/-10% de 150 µg)
- un intervalo de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o de alrededor de 270 µg a alrededor de 330 µg, o de alrededor de 300 µg (es decir, incluida una varianza de +25% y -20%, o una varianza de +/-10% de 300 µg)
- un intervalo de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, o de alrededor de 450 µg (es decir, incluida una varianza de +25% y -20%, o una varianza de +/-10% de 450 µg)
- un intervalo de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, o de alrededor de 600 µg (es decir, incluida una varianza de +25% y -20%, o una varianza de +/-10% de 600 µg)

[000194] En una modalidad particular, una dosis de axitinib contenida en un implante de la invención es de 100 a 200 µg, o alrededor de 150 µg. En otras modalidades particulares adicionales, el axitinib en dichos implantes está en forma de base libre de axitinib.

[000195] En una modalidad particular, una dosis de axitinib contenida en un implante de la

invención es de 200 a 400 µg, tal como de 250 a 350 µg, o alrededor de 300 µg. En otras modalidades particulares adicionales, el axitinib en dichos implantes está en forma de base libre de axitinib.

5 **[000196]** En una modalidad particular, la dosis de axitinib contenida en un implante de la invención es de 300 a 600 µg, tal como de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de 400 a 500 µg, o es de alrededor de 450 µg. En otras modalidades particulares adicionales, el axitinib en dichos implantes está en forma de base libre de axitinib.

10 **[000197]** En una modalidad particular, la dosis de axitinib contenida en un implante de la invención es de alrededor de 400 a 800 µg, tal como de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de 500 a 700 µg, o es de alrededor de 600 µg. En otras modalidades particulares adicionales, el axitinib en dichos implantes está en forma de base libre de axitinib.

15 **[000198]** En otra modalidad particular, la dosis de axitinib contenida en un implante de la invención es de alrededor de 400 a 1000 µg, de alrededor de 480 µg a alrededor de 800 µg, de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de 500 a 700 µg, o es de alrededor de 600 µg. En otras modalidades particulares adicionales, el axitinib en dichos implantes está en forma de base libre de axitinib. En modalidades particulares, una dosis objetivo de axitinib, tal como el polimorfo IV de axitinib, en un implante de la presente invención es 600 µg, lo que significa una cantidad real de – 20% y + 25% de este, es decir, de alrededor de 480 µg a alrededor de 720 µg.

20 **[000199]** En una modalidad particular, una dosis de axitinib contenida en un implante de la invención es de 200 a 1000 µg.

25 **[000200]** En modalidades particulares, una dosis de axitinib contenida en un implante de la invención es de alrededor de 250 a alrededor de 750 µg, tal como de alrededor de 300 a alrededor de 600 µg, tal como de alrededor de 350 a alrededor de 550 µg, tal como de alrededor de 380 a alrededor de 520 µg, tal como de alrededor de 420 a alrededor de 480 µg, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como de alrededor de 420 a alrededor de 480 µg, tal como de alrededor de 450 µg. En modalidades particulares, una dosis objetivo (también denominada en la presente como “de etiqueta”) de axitinib, tal como el polimorfo IV de axitinib, en un implante de la presente invención es 450 µg, lo que significa una cantidad real de – 20% y + 25% de este, es decir, de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg.

30 **[000201]** En la mayoría de las modalidades particulares, un implante de acuerdo con la presente invención contiene axitinib en forma de polimorfo IV en una dosis de alrededor de 400

µg a alrededor de 500 µg, tal como de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como de alrededor de 410 µg a alrededor de 490 µg, o de alrededor de 420 µg a alrededor de 490 µg, tal como de alrededor de 420 µg a alrededor de 480 µg, tal como de alrededor de 430 µg a alrededor de 480 µg, tal como de alrededor de 425 µg a alrededor de 475 µg, tal como de alrededor de 430 µg a alrededor de 470 µg, tal como de alrededor de 440 µg a alrededor de 460 µg, tal como de alrededor de 450 µg. En un implante de la presente invención que tiene un contenido nominal (es decir, teórico/de etiqueta) de 450 µg o alrededor de 450 µg de axitinib (específicamente, polimorfo IV de axitinib), la cantidad real (de ensayo) de axitinib contenida en el implante puede variar dentro de los límites de los intervalos descritos en la oración anterior.

10 **[000202]** Si axitinib no está en forma de base libre, sino en forma de, por ejemplo, un cocrystal o un profármaco, un implante puede contener una cantidad de esa otra forma de axitinib que corresponda a las dosis mencionadas de base libre de axitinib.

[000203] Las cantidades divulgadas de TKI, como axitinib, incluidas las variaciones mencionadas, se refieren tanto al contenido final de principio activo en el implante, como a la cantidad de principio activo utilizado como componente de partida por implante en la fabricación del implante. Como se describe con más detalle a continuación y como resultará evidente a partir de la sección de Ejemplos, en determinadas modalidades de la invención, la dosis total de TKI, tal como axitinib, que se administrará a un paciente, puede estar contenida en dos, tres o más implantes administrados simultáneamente. La dosis también puede estar contenida en un implante de acuerdo con la invención que es un implante multifilamento, es decir, está hecho de varios filamentos combinados y opcionalmente estirados y retorcidos para formar una hebra compuesta como se describe más adelante en la presente.

Partículas de TKI

25 **[000204]** El TKI, tal como axitinib, está contenido en el implante de la invención y está disperso o distribuido en el hidrogel que está compuesto por una red polimérica, tal como se describe adicionalmente en la presente. En determinadas modalidades, las partículas se dispersan de manera homogénea o esencialmente homogénea en el hidrogel. El hidrogel puede evitar que las partículas se aglomeren y puede proporcionar una matriz para las partículas que las mantiene en la ubicación deseada en el ojo mientras libera gradualmente el fármaco.

30 **[000205]** En determinadas modalidades de la invención, las partículas de TKI, como las partículas de axitinib, pueden microencapsularse. El término "microcápsula" (también

denominado "micropartícula") se define a veces como una partícula alrededor de esférica con un tamaño que varía entre, por ejemplo, alrededor de 50 nm y alrededor de 2 mm. Las microcápsulas tienen al menos un dominio individual (o núcleo) de agente activo encapsulado en un material circundante, a veces también denominado cubierta. Un agente adecuado (sin
5 limitar la presente descripción a esto) para microencapsular el TKI, tal como el axitinib, si eso se desea para los fines de la presente invención, es poli (ácido láctico-co-glicólico).

[000206] En otras modalidades, las partículas de TKI comprenden compuestos adicionales además del TKI. Estos pueden ser, por ejemplo, auxiliares de procesamiento, estabilizadores, rellenos, etc. Algunas veces, los agentes activos son estabilizados rutinariamente por el
10 proveedor al agregar pequeñas cantidades de, por ejemplo, un antioxidante u otro estabilizador, lo que también puede ser el caso de los TKI, tales como las partículas de axitinib que se usan en la presente.

[000207] Sin embargo, en determinadas modalidades, las partículas de TKI, tales como las partículas de axitinib, no están microencapsuladas ni comprenden ningún compuesto adicional,
15 sino que se dispersan en el hidrogel y, por lo tanto, en el implante de la invención tal como están, es decir, tal y como se reciben del proveedor, es decir, sin mezclarse, unirse ni microencapsularse con otro material.

[000208] En una modalidad, las partículas de TKI, como las partículas de axitinib, pueden ser partículas micronizadas o incluso nanonizadas. La micronización se refiere al proceso de
20 reducción del diámetro promedio de las partículas de un material sólido. En otra modalidad, las partículas de TKI, como las de axitinib, pueden no estar micronizadas. En el campo de los materiales compuestos, se sabe que el tamaño de las partículas afecta las propiedades mecánicas cuando se combinan con una matriz, en donde las partículas más pequeñas proporcionan un refuerzo superior para una fracción de masa determinada. Por lo tanto, una
25 matriz de hidrogel rellena con partículas de TKI micronizadas puede tener propiedades mecánicas mejoradas (por ejemplo, fragilidad, deformación hasta el fallo, etc.) en comparación con una fracción de masa similar de partículas de TKI más grandes. Tales propiedades son importantes en la fabricación, durante la implantación y durante la degradación del implante. La micronización también puede promover una distribución más homogénea del ingrediente activo
30 en la matriz o forma de dosificación elegida. La distribución del tamaño de las partículas generalmente se puede medir mediante métodos conocidos en la técnica, incluidos el tamizado,

la difracción láser o la dispersión dinámica de la luz.

[000209] Sin querer limitarse por la teoría, el tamaño de partícula de las partículas de TKI puede influir en la cinética de liberación del TKI de un implante de acuerdo con la invención. Las partículas con diámetros reducidos pueden, en ciertas instancias, tener , entre otras cosas, tasas
 5 de disolución y erosión más elevadas, lo que puede, en ciertos casos, aumentar la tasa de liberación de los implantes y, por lo tanto, aumentar la biodisponibilidad del TKI en el tejido deseado. Además, las partículas más pequeñas, como las partículas micronizadas, pueden tener una tendencia reducida a aglomerarse durante las operaciones de fabricación y procesamiento, lo que podría en ciertos casos dar lugar a una distribución más homogénea de las partículas de
 10 TKI dentro del hidrogel. Además, nuevamente sin querer limitarse por la teoría, cuando las partículas de TKI todavía residen en el ojo, por ejemplo en caso de que el hidrogel ya se haya disuelto completamente antes de que se haya liberado toda la carga del fármaco TKI del implante, las partículas más pequeñas podrían, en ciertos casos, tener una menor tendencia a aglomerarse y también podrían eliminarse más rápido del vítreo. Esto podría ser ventajoso para
 15 la dosificación repetida, tal como para evitar la acumulación de partículas de TKI no eliminadas en el vítreo a lo largo del tiempo.

[000210] En determinadas modalidades, las partículas de TKI, tal como el axitinib, tienen un tamaño de partícula d90 menor que 10 μm , menor que 8 μm , menor que 7 μm , o 7,5 μm o menos, o 6,5 μm o menos, 5 μm o menos, menor que 1 μm , menor que 0,5 μm , o menor que 0,4 μm
 20 según lo determinado por difracción láser.

[000211] En determinadas modalidades, las partículas de TKI, como el axitinib, tienen un tamaño de partícula d50 menor que 5 μm , menor que 3 μm , menor que 2,6 μm , menor que 2 μm , menor que 1,5 μm , menor que 1 μm , menor que 0,5 μm , menor que 0,25 μm o menor que 0,2 μm , según lo determinado por difracción láser. En modalidades específicas, el tamaño de
 25 partícula d50 de las partículas TKI, como las partículas de axitinib, contenidas en un implante de la invención es de 0,15 μm o menos, según lo determinado por difracción láser. En este último caso, las partículas pueden denominarse en la presente “partículas nanonizadas”.

[000212] En determinadas modalidades, las partículas de TKI, tal como el axitinib, tienen un tamaño de partícula d10 menor que 1 μm , menor que 0,5 μm , o 0,25 μm o menos, 0,2 μm o
 30 menos, o menor que 0,1 μm según lo determinado por difracción láser.

[000213] En modalidades específicas, el TKI presente en los implantes de la invención es

base libre de axitinib (cualquier forma polimórfica como se describe en la presente), donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d10 menor que 8 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 20 μm y/o un tamaño de partícula d90 menor que 50 μm . A estas partículas a veces se las puede denominar en la presente “partículas no micronizadas”.

5 **[000214]** En otras modalidades específicas, el TKI presente en los implantes de la invención es base libre de axitinib (cualquier forma polimórfica como se describe en la presente, incluido el polimorfo IV de axitinib), donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d10 menor que 0,25 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 3 μm o menor que 2,6 μm , y un tamaño de partícula d90 menor que 8 μm o menor que 6,5 μm . Estas partículas también pueden
10 denominarse en la presente “partículas micronizadas”. En modalidades particulares, el tamaño de partícula de axitinib, particularmente del polimorfo IV de axitinib, contenido en los implantes de la presente invención, es el siguiente: un tamaño de partícula d10 menor que 0,25 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 2,6 μm y un tamaño de partícula d90 menor que 8 μm según lo determinado por difracción láser.

15 **[000215]** En otras modalidades específicas, el TKI presente en los implantes de la invención es base libre de axitinib (cualquier forma polimórfica como se describe en la presente), donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d10 menor que 0,2 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 1,5 μm y un tamaño de partícula d90 menor que 5 μm según lo determinado por difracción láser. Estas partículas también pueden denominarse en la presente
20 “partículas super micronizadas”.

[000216] En otras modalidades específicas, el TKI presente en los implantes de la invención es base libre de axitinib (cualquier forma polimórfica como se describe en la presente, que incluye particularmente el polimorfo IV), donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d10 menor que 0,1 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 0,2 μm y un tamaño de partícula
25 d90 menor que 0,4 μm según lo determinado por difracción láser. Estas partículas también pueden denominarse en la presente “partículas nanonizadas”.

[000217] Generalmente, los TKI micronizados, como las partículas de axitinib, se pueden comprar según las especificaciones del proveedor, o se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con un procedimiento ilustrativo para axitinib como se describe en WO 2016/183296 A1,
30 Ejemplo 13: 1800 mL de agua estéril para inyección (WFI) se mide en un vaso de precipitados de 2 L y se coloca en una placa de agitación que se agita a 600 RPM con una barra de agitación,

creando un gran vórtice de WFI en el centro del vaso de precipitados. Se coloca una jeringa BD de 60 mL que contiene axitinib en etanol en una bomba de jeringa que se sujeta por encima del vaso de WFI. Se conecta una aguja hipodérmica (21G, BD) a la jeringa y se apunta directamente al centro del vórtice para dispensar la solución de axitinib. A continuación, la bomba de jeringa se hace funcionar a 7,5 mL/min para añadir gota a gota la solución de axitinib al WFI para precipitar el axitinib micronizado. Después de la micronización, el axitinib se filtra, por ejemplo, a través de un filtro de vacío de 0,2 μm y se enjuaga con WFI. Después de la filtración, el polvo de axitinib se recoge del filtro, por ejemplo, utilizando una espátula y se seca al vacío durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo durante unas 12 o unas 24 horas, para eliminar el exceso de disolvente. Otro método ilustrativo de micronización de axitinib se describe en el Ejemplo 9 del documento WO 2017/091749. El método de micronización descrito no es taxativo, y pueden usarse igualmente otros métodos de micronización del agente activo tales como axitinib. El método de micronización descrito (u otros métodos) también se puede usar para otros TKI además de axitinib.

15 **La red de polímeros:**

[000218] Los implantes oculares biodegradables de liberación sostenida de la presente invención comprenden un hidrogel y partículas de TKI dispersas dentro del hidrogel. El hidrogel proporciona una liberación constante del agente activo incrustado en el hidrogel a lo largo del tiempo. En determinadas modalidades, esto se logra mediante un único material que forma el hidrogel, tal como formando el hidrogel a partir de precursores de PEG de acuerdo con la presente invención como se describe más adelante. Sin querer limitarse por la teoría, esta liberación constante se consigue, entre otras cosas, por que la velocidad de liberación del agente activo de un hidrogel está controlada por disolución (y no por erosión o degradación/formación de canales como en otros materiales de matriz, tal como el PLGA), y por que la liberación ocurre en todas las direcciones. Generalmente, los hidrogeles son inertes ya que no interactúan ni reaccionan con el entorno fisiológico en el que se colocan y tienen una buena biocompatibilidad ya que esencialmente no cambian, o al menos no cambian significativamente, el pH local en el entorno fisiológico, como en el ojo. Además, los hidrogeles tienen baja rigidez y alta suavidad, lo que proporciona una alta conformidad con el entorno físico, como el tejido corporal, cuando se insertan en un cuerpo humano o animal. Esto es particularmente ventajoso en el contexto de la presente solicitud de inyección/inserción de un implante de acuerdo con la presente invención

que comprende un hidrogel, tal como un hidrogel de PEG, dentro del cual se dispersan partículas de TKI, en el humor vítreo. Generalmente, debido a la suavidad del hidrogel del que está formado el implante de la presente invención, la posibilidad de irritación (lo que incluye sensación de cuerpo extraño) o de causar daño al tejido ocular, como la retina, se reduce enormemente.

5 **[000219]** Una forma de evaluar la rigidez o suavidad de un implante de la presente invención es, por ejemplo, al medir su módulo elástico.

[000220] En determinadas modalidades, el hidrogel se puede formar a partir de precursores que tienen grupos funcionales que forman enlaces cruzados para crear una red polimérica. Estos entrecruzamientos entre cadenas o brazos de polímero pueden ser de naturaleza química (es
10 decir, pueden ser enlaces covalentes) y/o físicos (tales como enlaces iónicos, asociación hidrofóbica, puentes de hidrógeno, etc.).

[000221] La red polimérica puede prepararse a partir de cualquier precursor capaz de formar una red polimérica que sea un hidrogel, ya sea a partir de un tipo de precursor o de dos o más tipos de precursores que se dejan reaccionar. Los precursores se eligen teniendo en cuenta las
15 propiedades que se desean para el hidrogel resultante. Hay varios precursores adecuados para su uso en la fabricación de hidrogeles. En general, cualquier polímero farmacéuticamente aceptable y reticulable que forme un hidrogel puede usarse para los fines de la presente invención. Los polímeros que forman el hidrogel pueden ser homopolímeros o copolímeros. Los copolímeros pueden ser aleatorios o copolímeros en bloque. El hidrogel y, por tanto, los
20 componentes incorporados en él, incluidos los polímeros utilizados para fabricar la red polimérica, deben ser fisiológicamente seguros de modo que no provoquen, por ejemplo, una respuesta inmunitaria u otros efectos adversos. Los hidrogeles se pueden formar a partir de polímeros naturales, sintéticos o biosintéticos.

[000222] Los polímeros naturales pueden incluir glicosaminoglicanos, polisacáridos (por
25 ejemplo, dextrano), poliaminoácidos y proteínas o mezclas o combinaciones de los mismos.

[000223] Los polímeros sintéticos pueden ser generalmente cualquier polímero que se produzca sintéticamente a partir de una variedad de materias primas mediante diferentes tipos de polimerización, incluida la polimerización por radicales libres, la polimerización aniónica o catiónica, la polimerización por crecimiento de cadena o por adición, la polimerización por
30 condensación, la polimerización por apertura de anillo, etc. puede ser iniciada por ciertos iniciadores, por luz y/o calor, y puede estar mediada por catalizadores. Los polímeros sintéticos

pueden usarse en determinadas modalidades para reducir el potencial de alergias en implantes que no contienen ningún ingrediente de origen humano o animal.

[000224] En general, para los fines de la presente invención, se pueden utilizar uno o más polímeros sintéticos de la siguiente lista (que no pretende ser limitativa) para formar un hidrogel de acuerdo con la presente invención: una o más unidades (idénticas o diferentes) de polialquilenglicol, como polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, copolímeros de poli(etilenglicol)-bloque-poli(propilenglicol), polietilenimina, éteres de polialquilo, como óxido de polietileno, óxido de polipropileno, ácido poliacrílico, polímeros de acrilato, poli(complejos de electrolitos), polímeros de injerto de almidón, ácido polimaleico, polivinilamina poliacrilamida(s), poli(hidroxietil-metilacrilato) (PHEMA), tereftalato de polibutileno (PBT), alcohol polivinílico, poli(acetato de vinilo), poli(vinilpirrolidinona), poli(vinilpirrolidona) (PVP), ácido poliglicólico, ácido poliláctico (PLA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), N-vinil lactamas hinchables en agua, poliglucano reticulado con éster, polidioxanona, carbonato de politrimetileno. Estos pueden usarse solos o en combinación, según sea el caso, para formar un hidrogel. Cualquier polímero capaz de formar un hidrogel y ser biocompatible podrá ser utilizado para implantes de acuerdo con la presente invención.

[000225] Los polímeros que forman el hidrogel pueden estar en forma de homopolímeros o de copolímeros, como copolímeros aleatorios o de bloque. Se puede utilizar cualquier combinación/mezcla de cualquiera de los monómeros mencionados para formar un hidrogel. Dado que no se pretende que la lista anterior sea taxativa, también se pueden utilizar otros polímeros o combinaciones de polímeros no enumerados específicamente pero capaces de formar un hidrogel.

[000226] En la presente invención, los polímeros de PEG son particularmente adecuados para formar hidrogeles para los implantes de acuerdo con la presente invención, como se describe más adelante. Por lo tanto, en determinadas modalidades de la presente invención, el hidrogel comprende una red formada por la reticulación de unidades de PEG (es decir, es un hidrogel de PEG). En la presente se describen unidades de PEG específicas que pueden reticularse para formar el hidrogel de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, los hidrogeles formados por redes de polímeros distintos de PEG también son adecuados para implantes de la presente invención si dichos otros hidrogeles proporcionan propiedades comparables o similares a las de los hidrogeles de PEG descritos en la presente.

[000227] Para formar redes poliméricas entrecruzadas covalentemente, los precursores pueden entrecruzarse covalentemente entre sí. En determinadas modalidades, los precursores con al menos dos centros reactivos (por ejemplo, en la polimerización por radicales libres) pueden servir como agentes de entrecruzamiento ya que cada grupo reactivo puede participar en la formación de una cadena polimérica en crecimiento diferente.

[000228] Los precursores pueden tener partes biológicamente inertes e hidrófilas, por ejemplo, un núcleo. En el caso de un polímero ramificado, un núcleo se refiere a una porción contigua de una molécula unida a brazos que se extienden desde el núcleo, en donde los brazos llevan un grupo funcional, que a menudo se encuentra en el extremo del brazo o la rama. Los precursores de PEG de múltiples brazos son ejemplos de tales precursores y se describen más adelante en la presente.

[000229] Los precursores pueden tener grupos funcionales como se describe más adelante en la presente que pueden reaccionar entre sí, es decir, un primer grupo funcional capaz de reaccionar con un segundo grupo funcional. Los grupos funcionales pueden reaccionar entre sí, por ejemplo, en reacciones electrófilo-nucleófilo o están configurados para participar en otras reacciones de polimerización. Los nucleófilos que se pueden utilizar para la presente invención pueden comprender una amina tal como una amina primaria, un hidroxilo, un tiol, un carboxilo, un dibenzociclooctino o una hidrazida. Los electrófilos que pueden usarse para la presente invención pueden comprender ésteres de succinimidilo, carbonatos de succinimidilo, carbonatos de nitrofenilo, aldehídos, cetonas, acrilatos, acrilamidas, maleimidas, vinilsulfonas, yodoacetamidas, alquenos, alquinos, azidas, norbornenos, epóxidos, mesilatos, tosilatos, tresilos, cianuratos, disulfuros de ortopiridilo o haluros. En la presente se describen además precursores adecuados que contienen grupos electrófilos y nucleófilos para formar la red de polímero.

[000230] Además de las reacciones clásicas de condensación electrófilo-nucleófilo, en la presente invención también se pueden utilizar otros tipos de reacciones químicas basadas en electrófilos y nucleófilos. Por ejemplo, los precursores pueden reticularse mediante las llamadas reacciones de química click. Los grupos funcionales adecuados para la química click son aquellos grupos funcionales que permiten reacciones de química clic como la cicloadición de alquino-azida promovida por tensión (SPAAC), también denominada reacción de click libre de Cu, o reacciones de acoplamiento de química click de tipo ligadura de Diels-Alder con demanda

inversa de electrones (IEDDA). Una descripción general de estos tipos de reacciones se ofrece en H. C. Kolb; M. G. Finn; K. B. Sharpless (2001). "Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions", *Angewandte Chemie International Edition*, 40 (11): 2004–2021), que se incorpora a la presente mediante esta referencia. Las reacciones de acoplamiento SPAAC e IEDDA son reacciones bioortogonales con rendimientos selectivos y cuantitativos en condiciones suaves que pueden ocurrir incluso dentro de sistemas vivos sin interferir con los procesos bioquímicos nativos. Estas reacciones de química click utilizan un par de grupos funcionales que reaccionan exclusiva y eficientemente entre sí mientras permanecen inertes a los grupos funcionales que se encuentran naturalmente. Los grupos funcionales adecuados comprenden fracciones seleccionadas del grupo que consiste en alquino, cicloalquino tal como un dibenzocicloocteno (DBCO), o un biciclo[6.1.0]-nonino (BCN), alqueno tensado o terminal tal como norborneno, o un trans-cicloocteno (TCO), azida o tetrazina (Tz).

[000231] Un hidrogel para usar en la presente invención puede fabricarse, por ejemplo, a partir de un precursor de múltiples brazos con un primer (conjunto de) grupo/s funcional/es y otro precursor de múltiples brazos que tiene un segundo (conjunto de) grupo/s funcional/es. A modo de ejemplo, un precursor de múltiples brazos puede tener brazos hidrófilos, por ejemplo, unidades de polietilenglicol, terminados con aminas primarias (nucleófilo), o puede tener grupos terminales éster activados (electrófilo). La red polimérica de acuerdo con la presente invención puede contener unidades poliméricas idénticas o diferentes reticuladas entre sí.

[000232] Ciertos grupos funcionales pueden hacerse más reactivos usando un grupo activador. Dichos grupos activadores incluyen (de manera no taxativa) carbonildiimidazol, cloruro de sulfonilo, haluros de arilo, ésteres de sulfosuccinimidilo, éster de N-hidroxisuccinimidilo, éster de succinimidilo, epóxido, aldehído, maleimidas, imidoésteres, acrilatos y similares. Los ésteres de N-hidroxisuccinimida (NHS) son grupos útiles para la reticulación de polímeros nucleófilos, por ejemplo, polietilenglicoles terminados en amina primaria o terminados en tiol. Una reacción de reticulación de NHS-amina se puede llevar a cabo en solución acuosa y en presencia de amortiguadores, por ejemplo, amortiguador de fosfato (pH 5,0-7,5), amortiguador de trietanolamina (pH 7,5-9,0), amortiguador de borato (pH 9,0-12) o amortiguador de bicarbonato de sodio (pH 9,0-10,0).

[000233] En determinadas modalidades, cada precursor puede comprender solo grupos funcionales nucleofílicos o solo electrofílicos, siempre que se usen precursores nucleofílicos y

electrofílicos en la reacción de reticulación. Así, por ejemplo, si un agente de entrecruzamiento tiene solo grupos funcionales nucleófilos como aminas, el polímero precursor puede tener grupos funcionales electrofílicos como N-hidroxisuccinimidas. Por otro lado, si un reticulador tiene grupos funcionales electrófilos como las sulfosuccinimidas, el polímero funcional puede tener grupos funcionales nucleófilos como las aminas o los tioles. Por lo tanto, los polímeros funcionales tales como proteínas, poli (alil amina) o poli (etilenglicol) di o multifuncional terminado en amina también se pueden usar para preparar la red polimérica de la presente invención.

[000234] En una modalidad, un primer precursor reactivo tiene alrededor de 2 a alrededor de 16 grupos funcionales nucleofílicos cada uno (denominado funcionalidad), y un segundo precursor reactivo al que se le permite reaccionar con el primer precursor reactivo para formar la red polimérica tiene alrededor de 2 a alrededor de 16 grupos funcionales electrofílicos cada uno. Los precursores reactivos que tienen un número de grupos reactivos (nucleófilos o electrofílicos) como un múltiplo de 4, por ejemplo, 4, 8 y 16 grupos reactivos, son particularmente adecuados para la presente invención. Cualquier número de grupos funcionales, como incluir cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 grupos, es posible para los precursores a utilizar. de acuerdo con la presente invención, asegurando al mismo tiempo que la funcionalidad es suficiente para formar una red adecuadamente reticulada. Es particularmente adecuado si la relación molar de los grupos nucleófilos en un precursor a los grupos electrofílicos en el segundo precursor es aproximadamente igual.

Hidrogeles de PEG:

[000235] En determinadas modalidades de la presente invención, la red polimérica que forma el hidrogel contiene unidades de polietilenglicol (PEG). Se sabe en la técnica que los PEG forman hidrogeles cuando se entrecruzan, y estos hidrogeles de PEG son en general biocompatibles y, por lo tanto, adecuados para aplicaciones farmacéuticas, por ejemplo, como matriz para fármacos destinados a ser administrados a todas las partes del cuerpo humano o animal.

[000236] Los hidrogeles de PEG son especialmente adecuados para formar un implante para su inserción en el tejido ocular, como el humor vítreo. Son suaves y delicados con el tejido ocular y, por lo tanto, reducen la posibilidad de irritación local, sensación incómoda (como sensación de cuerpo extraño) o daño al tejido ocular (como la retina). Además, el hidrogel de PEG proporciona una liberación constante del TKI, como axitinib, en el humor vítreo y, desde allí, una administración constante al tejido ocular, como la retina y la coroides/EPR. La liberación de TKI

como axitinib de un hidrogel de PEG está esencialmente controlada por difusión. Tras la biodegradación final del hidrogel (como se describe más adelante), el TKI restante, como axitinib, se libera en el humor vítreo, donde se disuelve y se administra al tejido ocular para cubrir la ventana hasta que se administra un nuevo implante. Los implantes de acuerdo con la presente invención que comprenden un hidrogel de PEG como se describe en la presente y axitinib, tal como el polimorfo IV de axitinib como también se describe con más detalle en la presente, se pueden administrar repetidamente. En determinadas modalidades, un período de nueva dosificación es de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 9 meses en pacientes humanos.

10 **[000237]** La red polimérica de los implantes de hidrogel de la presente invención puede comprender una o más unidades de PEG de múltiples brazos, idénticas o diferentes. Pueden tener de 2 a 10 brazos, o de 4 a 8 brazos, o pueden tener 4, 5, 6, 7 u 8 brazos. Las unidades de PEG pueden tener diferente o el mismo número de brazos. Es posible cualquier combinación de precursores PEG de múltiples brazos. En determinadas modalidades, las unidades de PEG
15 utilizadas en el hidrogel de la presente invención tienen 4 y/u 8 brazos. En determinadas modalidades particulares, se utiliza una combinación de unidades de PEG de 4 y 8 brazos.

[000238] El número de brazos del PEG utilizado contribuye a controlar la flexibilidad o blandura del hidrogel resultante. Por ejemplo, los hidrogeles formados mediante la reticulación de PEG de 4 brazos son generalmente más blandos y más flexibles que los formados a partir de
20 PEG de 8 brazos del mismo peso molecular. En particular, si se desea estirar el hidrogel antes o después del secado como se describe a continuación en la sección relacionada con la fabricación del implante, se puede usar un hidrogel más flexible, como un PEG de 4 brazos, opcionalmente en combinación con otro. PEG de múltiples brazos, tal como un PEG de 8 brazos como se describe anteriormente.

25 **[000239]** En determinadas modalidades de la presente invención, las unidades de polietilenglicol utilizadas como precursores tienen un peso molecular promedio en el intervalo de alrededor de 2000 a alrededor de 100 000 Dalton, o un intervalo de alrededor de 5000 a alrededor de 60 000 Dalton, o en un intervalo de alrededor de 10 000 a alrededor de 60 000 Dalton, o en un intervalo de alrededor de 10 000 a alrededor de 50 000 Dalton. En determinadas modalidades
30 particulares, las unidades de polietilenglicol tienen un peso molecular promedio comprendido entre alrededor de 10 000 y alrededor de 40 000 Dalton, o de entre alrededor de 15 000 y

alrededor de 40 000 Dalton, o de entre alrededor de 15 000 y alrededor de 30 000 Dalton, o de alrededor de 15 000 Dalton o alrededor de 20 000 Dalton. Pueden usarse precursores de PEG del mismo peso molecular medio, o pueden combinarse entre sí precursores de PEG de diferente peso molecular medio. Nuevamente, es posible cualquier combinación de precursores de PEG con cualquier peso molecular como se describe en la presente. El peso molecular promedio de los precursores de PEG usados en la presente invención se proporciona como el peso molecular promedio en número (Mn), que, en determinadas modalidades, puede determinarse mediante MALDI.

[000240] En un PEG de 4 brazos, cada uno de los brazos puede tener una longitud de brazo promedio (o peso molecular) del peso molecular total del PEG dividido por 4. Un precursor de 4a20kPEG, que es un precursor particular que puede utilizarse en la presente invención por lo tanto tiene 4 brazos con un peso molecular medio de alrededor de 5000 Daltons cada uno. Un precursor de 8a20k PEG, que también se puede usar en la presente invención, tal como por sí mismo como de manera adicional al precursor de 4a20kPEG de la presente invención, por lo tanto, tiene 8 brazos, cada uno con un peso molecular promedio de 2500 Dalton. Un precursor de 8a15k PEG, que también se puede usar en la presente invención, tal como por sí mismo como de manera adicional al precursor de 4a20kPEG y de 8a20k PEG, por lo tanto, tiene 8 brazos, cada uno con un peso molecular promedio de 1875 Dalton.

[000241] Los brazos más largos pueden proporcionar una mayor flexibilidad en comparación con los brazos más cortos. Las PEG con brazos más largos pueden hincharse más en comparación con las PEG con brazos más cortos. Una PEG con un menor número de brazos también puede hincharse más y ser más flexible que una PEG con un mayor número de brazos. En determinadas modalidades particulares, en la presente invención pueden utilizarse combinaciones de precursores de PEG con diferentes números de brazos, como una combinación de un precursor de PEG de 4 brazos y un precursor de 8 brazos. Además, los brazos de PEG más largos tienen temperaturas de fusión más altas cuando están secos, lo que puede proporcionar una mayor estabilidad dimensional durante el almacenamiento.

[000242] Cuando se hace referencia a un precursor de PEG que tiene un determinado peso molecular promedio, como un precursor de 15 kPEG o de 20 kPEG, el peso molecular promedio indicado (es decir, un Mn de 15 000 o 20 000, respectivamente) se refiere a la parte de PEG del precursor, antes de agregar los grupos finales ("20k" aquí significa 20 000 Dalton y "15k" significa

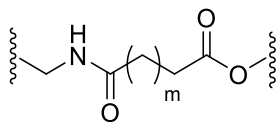
15 000 Dalton; la misma abreviatura se usa en la presente para otros pesos moleculares promedio de precursores de PEG). En determinadas modalidades, el peso molecular promedio de los precursores de PEG usados en la presente invención se proporciona como el peso molecular promedio en número (M_n), que, en determinadas modalidades, puede determinarse mediante MALDI. El grado de sustitución con grupos terminales como se describe en la presente puede determinarse por medio de $^1\text{H-NMR}$ después de la funcionalización del grupo terminal.

[000243] En determinadas modalidades, los grupos terminales electrófilos para su uso con precursores de PEG para preparar los hidrogeles de la presente invención son ésteres de N-hidroxisuccinimidilo (NHS), que incluyen, de modo no taxativo, uno o más de un grupo succinimidilazelato (SAZ), un grupo succinimidiladipato (SAP), un grupo succinimidilglutarat (SG), un grupo succinimidilglutaramida (SGA), un grupo succinimidilcarbonato (SC) o un grupo succinimidilsuccinato (SS), en particular un grupo succinimidilazelato (SAZ). Pueden combinarse precursores de PEG con diferentes de estos grupos, tales como SAZ y SG, por ejemplo.

[000244] En determinadas modalidades, los grupos terminales nucleofílicos para la reacción con precursores de PEG que contienen grupos electrofílicos para preparar los hidrogeles de la presente invención son agentes de reticulación que contienen grupos terminales amina (indicados como " NH_2 "). También son posibles los grupos terminales tiol ($-\text{SH}$) u otros grupos terminales nucleofílicos. En determinadas modalidades, el agente de reticulación que contiene un grupo nucleofílico puede ser una amina, una amina de múltiples brazos o una sal de cualquiera de estas, o puede ser un PEG sustituido con amina. En algunas modalidades, el agente de reticulación que contiene un grupo nucleofílico es una trilisina, tal como una sal de trilisina, tal como acetato de trilisina (TLA). En otras modalidades específicas, el agente que contiene un grupo nucleofílico es un precursor de PEG de múltiples brazos que contiene un grupo amina, tal como 8a20kPEG- NH_2 o un tipo similar de precursor que contiene un grupo amina con un número diferente de brazos y/o un peso molecular diferente.

[000245] En determinadas modalidades preferidas, los PEG de 4 brazos con un peso molecular medio de alrededor de 20 000 Dalton y un grupo terminal electrófilo como el descrito anteriormente, tal como un grupo terminal éster N-hidroxisuccinimidilo (NHS), y PEG de 8 brazos también con un peso molecular medio de alrededor de 20 000 Dalton y con un grupo terminal nucleófilo como el descrito anteriormente, tal como un grupo terminal amina ($-\text{NH}_2$), se reticulan para formar la red polimérica y, por lo tanto, el hidrogel de acuerdo con la presente invención.

[000246] La reacción de unidades de PEG que contienen grupos nucleofílicos y unidades de PEG que contienen grupos electrofílicos, tales como unidades de PEG que contienen grupos terminales amina y unidades de PEG que contienen grupos éster activados, da como resultado una pluralidad de unidades de PEG que se reticulan mediante un enlazador hidrolizable que tiene



5 la fórmula:

donde m es un número entero de 0 a 10, y específicamente es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En una modalidad particular, m es 6, por ejemplo, en el caso de que se utilice un PEG que contiene un grupo terminal SAZ. Para un grupo final SAP, m sería 3, para un grupo final SG, m sería 2 y para un grupo final SS m sería 1. Todos los entrecruzamientos dentro de la red de polímeros
10 pueden ser iguales o pueden ser diferentes. Es posible cualquier combinación de enlaces cruzados en la red de polímero.

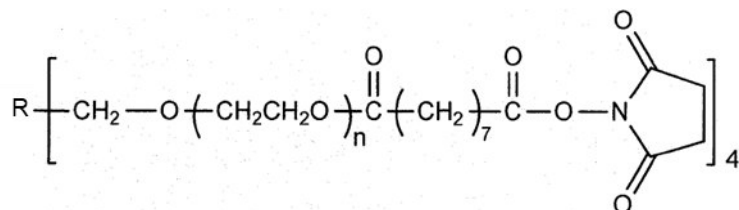
[000247] El mismo enlazador hidrolizable con el mismo significado para m también resulta de la reacción de unidades de PEG que contienen un grupo éster activado y una multiamina como agente de reticulación nucleofílico, tal como trilisina o acetato de trilisina.

15 **[000248]** En determinadas modalidades preferidas, el grupo terminal SAZ de los precursores de PEG se utiliza en la presente invención. Este grupo final puede proporcionar una mayor persistencia del hidrogel en el ojo. El implante de determinadas modalidades de la presente invención que comprende un hidrogel que comprende unidades de PEG-SAZ se biodegrada en el ojo, como en el humor vítreo de un ojo humano, después de una período de tiempo prolongado,
20 por ejemplo, de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, como se describe más adelante, y en ciertas circunstancias puede persistir incluso más tiempo. El grupo SAZ es más hidrofóbico que, por ejemplo, los grupos terminales SAP, SG o SS debido al mayor número de átomos de carbono en la cadena (m es 6 y el total de átomos de carbono entre el grupo amida y el grupo éster es 7), lo que hace que este grupo enlazante sea menos propenso a la escisión del éster en entornos
25 acuosos (como los fisiológicos) en comparación con otros grupos enlazadores más cortos.

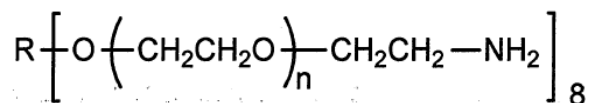
[000249] En determinadas modalidades particulares, un precursor de PEG de 20 000 Dalton de 4 brazos se combina con un precursor de PEG de 20 000 Dalton de 8 brazos, tal como un precursor de PEG de 20 000 Dalton de 4 brazos que tiene un grupo SAZ (como se describió anteriormente) combinado con un precursor de PEG de 20 000 Dalton de 8 brazos que tiene un

grupo amina (como se describió anteriormente). Estos precursores también se abrevian aquí como 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, respectivamente. Por lo tanto, en determinadas modalidades particulares la red de polímero de acuerdo con la presente es una red de hidrogel de PEG formada por reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂. La estructura química de

5 4a20kPEG-SAZ es:



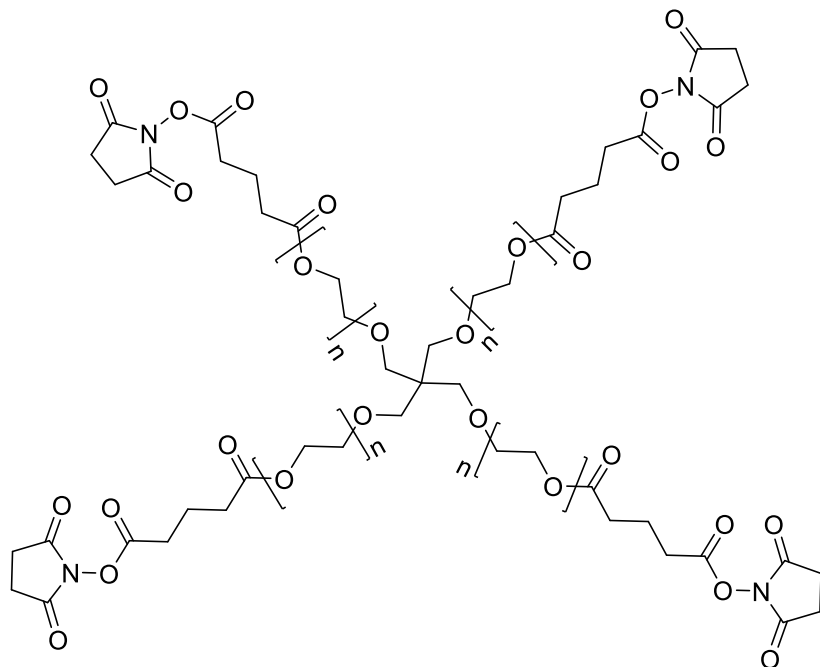
en donde R representa una estructura central de pentaeritritol. La estructura química del 8a20kPEG-NH₂ (con núcleo de hexaglicerol) es:



10 R= estructura de núcleo de hexaglicerol

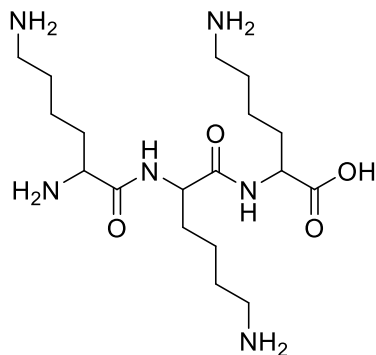
En las fórmulas anteriores, n está determinado por el peso molecular del respectivo brazo de PEG.

15 **[000250]** Otro posible precursor de PEG con un grupo electrofílico es un precursor de 4a20kPEG-SG. A continuación se reproduce una estructura química esquemática de 4a20kPEG-SG:



En la fórmula anterior, n está determinado por el peso molecular del respectivo brazo de PEG.

[000251] En determinadas modalidades particulares, el agente de reticulación utilizado (en la presente también denominado “reticulador”) es un componente de bajo peso molecular que contiene grupos terminales nucleofílicos, tal como grupos terminales amina o tiol. En determinadas modalidades, el agente de reticulación que contiene un grupo nucleofílico es una amina de molécula pequeña con un peso molecular inferior a 1000 Da. En determinadas modalidades, el agente de reticulación que contiene un grupo nucleofílico comprende dos, tres o más grupos de amina alifática primaria. Los agentes de reticulación adecuados para su uso en la presente invención son (de modo no taxativo) espermina, espermidina, lisina, dilisina, trilisina, tetralisina, polilisina, etilendiamina, polietilenimina, 1,3-diaminopropano, 1,3-diaminopropano, dietilentriamina, trimetilhexametildiamina, 1,1,1-tris(aminoetil)etano, sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos u otros solvatos y sus derivados tales como conjugados (siempre que permanezcan presentes suficientes grupos nucleofílicos para la reticulación), y cualquier mezcla de estos. Un agente de reticulación particular para su uso en la presente invención es un agente de reticulación basado en lisina, tal como trilisina o una sal o derivado de trilisina. En modalidades particulares de la presente invención, el agente de reticulación nucleofílica para uso con los precursores de PEG que contienen grupos electrofílicos es trilisina o acetato de trilisina (TLA). También se pueden usar otras aminas de múltiples grupos de bajo peso molecular. La estructura química de la trilisina es de la siguiente manera:



[000252] En determinadas modalidades, la relación molar de los grupos terminales nucleófilos y electrofílicos que reaccionan entre sí es de alrededor de 1:1, es decir, se proporciona un grupo amina por un grupo SAZ. En el caso de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, esto da como resultado una relación de peso de alrededor de 2:1, ya que el PEG de 8 brazos contiene el doble de grupos terminales que el PEG de 4 brazos. Sin embargo, puede usarse un exceso de los grupos terminales electrofílicos (por ejemplo, los grupos terminales NHS, como el SAZ) o de los grupos terminales nucleofílicos (por ejemplo, la amina). En particular, puede usarse un exceso del nucleófilo, tal como el precursor que contiene el grupo terminal amina, es decir, la proporción en peso de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ también puede ser inferior a 2:1.

[000253] Todas y cada una de las combinaciones de precursores de PEG que contienen grupos electrofílicos y nucleófilos descritas en la presente pueden usarse para preparar el implante de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cualquier precursor de PEG-NHS de 4 u 8 brazos (por ejemplo, que tenga un grupo final SAZ, SAP, SG o SS) puede combinarse con cualquier precursor de PEG-NH₂ de 4 u 8 brazos (o cualquier otro precursor de PEG que tiene un grupo nucleófilo). Además, las unidades de PEG de los precursores que contienen grupos electrofílicos y nucleófilos pueden tener el mismo, o pueden tener un peso molecular promedio diferente.

Ingredientes adicionales:

[000254] El implante de la presente invención puede contener, además de las unidades de polímero que forman la red de polímero como se describe anteriormente y el principio activo, otros ingredientes adicionales. Dichos ingredientes adicionales son, por ejemplo, sales procedentes de amortiguadores utilizados durante la preparación del hidrogel, como fosfatos, boratos, bicarbonatos u otros agentes amortiguador como trietanolamina. En determinadas

modalidades de la presente invención, se usan amortiguadores de fosfato de sodio (específicamente, fosfato de sodio monobásico y dibásico) y/o amortiguador de borato de sodio. Generalmente, se pueden utilizar otros amortiguadores conocidos en la técnica, además o en lugar de los amortiguadores de fosfato de sodio o borato de sodio, para alcanzar un pH de
5 alrededor de 6,5 a 8,5, es decir, prácticamente neutro. Esto aplica a soluciones finales combinadas de precursores con grupos electrófilos y nucleófilos, como, por ejemplo, una solución combinada de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ en amortiguador. Las soluciones precursoras individuales pueden tener valores de pH diferentes entre sí, por ejemplo, el precursor que contiene un grupo electrófilo (tal como 4a20kPEG-SAZ) puede proporcionarse en una
10 solución amortiguada a un pH de alrededor de 3,5 a alrededor de 5,5, y el precursor que contiene un grupo nucleófilo (tal como 8a20kPEG-NH₂) puede proporcionarse en una solución amortiguada a un pH de alrededor de 6,5 a alrededor de 8.

[000255] En una modalidad específica, el implante de la presente invención está libre de conservantes antimicrobianos o al menos no contiene una cantidad sustancial de conservantes antimicrobianos (incluidos, entre otros, cloruro de benzalconio (BAK), clorobutanol, perborato de
15 sodio y complejo de oxígeno estabilizado (SOC)).

[000256] En una modalidad específica adicional, el implante de la presente invención no contiene ningún ingrediente de origen animal o humano, sino que solo contiene ingredientes sintéticos.

[000257] Si se desea una gelificación *in situ* en una modalidad de la invención, los posibles ingredientes adicionales pueden ser otros agentes utilizados durante la fabricación del hidrogel, como (entre otros) agentes que influyen en la viscosidad (como ácido hialurónico, etc.), tensioactivos etc.
20

[000258] En determinadas modalidades, los implantes de la presente invención pueden
25 contener un agente de visualización. En otras modalidades, los implantes de la presente invención pueden no contener un agente de visualización. Un implante de acuerdo con la presente invención puede visualizarse cuando se encuentra en el ojo del paciente mediante técnicas de imágenes tales como lámpara de hendidura (biomicroscopía), que puede ser realizada, por ejemplo, por un oftalmólogo. Otra técnica para visualizar un implante en el ojo es
30 la cSLO (oftalmoscopia láser de barrido confocal, a veces también denominada IR u OCT). Para ninguna de estas dos técnicas se requiere un agente de visualización como un agente

fluorescente.

[000259] No obstante, en caso de que se utilice un agente de visualización en el contexto de la invención, se pueden utilizar todos los agentes que puedan conjugarse con los componentes del hidrogel o que puedan quedar atrapados dentro del hidrogel, y que sean visibles o puedan hacerse visibles cuando se expongan, por ejemplo, a luz de una determinada longitud de onda, o que sean agentes de contraste. Los agentes de visualización adecuados para su uso en la presente invención son (de modo no taxativo), por ejemplo, fluoróforos. Los agentes de visualización adecuados para usar en la presente invención son (de manera no taxativa) por ejemplo, fluoresceínas, rodaminas, cumarinas, cianinas, complejos de quelato de europio, dipirometenos de boro, benzofrazanes, dansilos, bimanos, acridinas, triazapentalenos, pirenos y derivados de los mismos. En determinadas modalidades, el agente de visualización es un fluoróforo, tal como la fluoresceína, o comprende un resto de fluoresceína. La visualización del implante que contiene fluoresceína es posible mediante la iluminación con luz azul y un filtro amarillo. La fluoresceína se ilumina cuando se excita con luz azul, lo que permite confirmar la presencia del implante.

[000260] En determinadas modalidades, el agente de reticulación que contiene un grupo nucleofílico puede unirse o conjugarse con un agente de visualización, por ejemplo, a través de algunos de los grupos nucleófilos del agente reticulante. Dado que se necesita una cantidad suficiente de grupos nucleofílicos para la reticulación, "conjugado" o "conjugación" en general incluye la conjugación parcial, lo que significa que solo una parte de los grupos nucleofílicos se usa para la conjugación con el agente de visualización, como alrededor de 1% al alrededor de el 20%, o alrededor de el 5% a alrededor de el 10%, o alrededor de el 8% de los grupos nucleofílicos del agente de reticulación pueden conjugarse con un agente de visualización. En otras modalidades, un agente de visualización también se puede conjugar con el precursor polimérico, por ejemplo, a través de ciertos grupos reactivos (tales como electrofílicos) de los precursores poliméricos.

Formulación:

[000261] En determinadas modalidades, los implantes de acuerdo con la presente invención comprenden un TKI, una red de polímero hecha de uno o más precursores de polímero como se describe anteriormente en la presente en forma de hidrogel, y opcionalmente componentes

adicionales tales como sales, etc. que permanecen en el implante desde el proceso de producción (como las sales de fosfato utilizadas como amortiguadores, etc.). En modalidades particulares, el TKI es axitinib. En modalidades específicas particulares, el axitinib es la base libre de axitinib. En otras modalidades específicas particulares, el axitinib es el polimorfo IV de axitinib.

5 **[000262]** Los implantes de acuerdo con la presente invención pueden tener una composición (base seca; en % p/p) como la siguiente: de alrededor de 10% a alrededor de 80%, o de alrededor de 20% a alrededor de 70% en peso de TKI, tal como axitinib, y de alrededor de 10% a alrededor de 80%, o de alrededor de 20% a alrededor de 70% en peso de unidades de polímero, tales como unidades de PEG.

10 **[000263]** En determinadas modalidades, los implantes de la invención pueden tener una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 10% a alrededor de 40% en peso, o de alrededor de 15% a alrededor de 25% en peso de axitinib, y de alrededor de 55% a alrededor de 75% en peso, o de alrededor de 60% a alrededor de 70% en peso de unidades de PEG. En determinadas modalidades específicas, los implantes pueden tener una composición
15 (base húmeda; en % p/p) como sigue: de alrededor de 1% a alrededor de 8% en peso, o de alrededor de 2% a alrededor de 7% en peso de axitinib, y de alrededor de 5% a alrededor de 15% en peso, o de alrededor de 6% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG. Estas composiciones son particularmente aplicables a implantes de acuerdo con la invención que contienen axitinib (es decir, base libre de axitinib en forma de cualquier polimorfo de este, tal
20 como el polimorfo IV, o en forma de, por ejemplo, un cocrystal o profármaco de este) en una cantidad correspondiente a 100 a 200 µg, o de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib.

[000264] En otras determinadas modalidades, los implantes de la invención pueden tener una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 30% a alrededor de 50% en peso, o de alrededor de 40% a alrededor de 57% en peso de axitinib, y de alrededor de 25% a
25 alrededor de 50% en peso, o de alrededor de 35% a alrededor de 45% en peso de unidades de PEG. En determinadas modalidades específicas, los implantes pueden tener una composición (base húmeda; en % p/p) como sigue: de alrededor de 4% a alrededor de 14% en peso, o de alrededor de 7% a alrededor de 12% en peso de axitinib, y de alrededor de 5% a alrededor de
30 15% en peso, o de alrededor de 6% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG. Estas composiciones son particularmente aplicables a implantes de acuerdo con la invención que

contienen axitinib (es decir, base libre de axitinib en forma de cualquier polimorfo de este, tal como el polimorfo IV, o en forma de, por ejemplo, un cocrystal o profármaco de este) en una cantidad correspondiente a 200 a 400 µg, o de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib.

- 5 **[000265]** En determinadas otras modalidades, los implantes de la invención pueden tener una composición (base *seca*; en % p/p) como sigue: de alrededor de 30% a alrededor de 70%, tal como de alrededor de 40% a alrededor de 70% en peso, o de alrededor de 45% a alrededor de 65% en peso, o de alrededor de 50 a alrededor de 60% en peso, o de alrededor de 60 a 70% en peso de axitinib (tal como axitinib polimorfo IV), 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, o de alrededor de 33% a alrededor de 43% en peso de unidades de PEG, o de alrededor de 25% a alrededor de 35% en peso de unidades de PEG. En modalidades particulares, un implante de la presente invención que comprende axitinib en forma de polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg puede tener una
- 10 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.
- 15

- [000266]** En determinadas modalidades específicas, los implantes pueden tener 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 12% en peso, o de alrededor de 6% a alrededor de 15% en peso, o de alrededor de 8 a alrededor de 10% en peso o de alrededor de 5 a 17% 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, o de alrededor de 6% a alrededor de 8% en peso de unidades de PEG. En modalidades particulares, un implante de la invención puede tener una composición (base *seca*; en % p/p) como sigue: de alrededor de 30% a alrededor de 70% de axitinib y de alrededor de 20% a alrededor de 50% de unidades de PEG. En modalidades particulares, un implante de la invención puede tener una composición (base *húmeda*; en % p/p) como sigue: de alrededor de 5 a alrededor de 17% de axitinib y de alrededor de 4 a alrededor de 12% de unidades de PEG. Estas composiciones son particularmente aplicables a implantes de acuerdo con la invención que contienen axitinib (es decir, base libre de axitinib en forma de cualquier polimorfo de este, tal como el polimorfo IV, o en forma de, por ejemplo, un cocrystal o profármaco de este) en una cantidad correspondiente a 200 a 1000 µg, 300 a 1000 µg, 300 a 600 µg, o de
- 20
- 25
- 30

alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, o de alrededor de 450 µg de base libre de axitinib.

[000267] En modalidades particulares, los implantes de la invención pueden tener una composición (base *seca*; en % p/p) como sigue: de alrededor de 50% a alrededor de 70% en peso de axitinib (específicamente, polimorfo IV de axitinib), y de alrededor de 25% a alrededor de 45% en peso de unidades de PEG, específicamente unidades de PEG obtenidas a partir de la reticulación de 4a20kPEG-SAZ con 8a20kPEG-NH₂. Estos implantes pueden tener una composición (base *húmeda*; en % p/p) como sigue: de alrededor de 7% a alrededor de 17% en peso de axitinib (específicamente, polimorfo IV de axitinib), y de alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG, específicamente unidades de PEG obtenidas a partir de la reticulación de 4a20kPEG-SAZ con 8a20kPEG-NH₂. Estos intervalos de composición son particularmente aplicables a implantes de acuerdo con la invención que contienen axitinib, específicamente el polimorfo IV de axitinib, en una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, o de alrededor de 450 µg. En la **Tabla 1C**, en la sección de Ejemplos, se presentan implantes ilustrativos de acuerdo con estas modalidades de la presente invención.

[000268] En otras determinadas modalidades, los implantes de la invención pueden tener una composición (base *seca*; en % p/p) como sigue: de alrededor de 30% a alrededor de 80% en peso, o de alrededor de 50% a alrededor de 70% en peso, o de alrededor de 55% a alrededor de 70% en peso axitinib, y de alrededor de 20% a alrededor de 60% en peso, o de alrededor de 20% a alrededor de 50% en peso, o de alrededor de 25% a alrededor de 35% en peso de unidades de PEG. En determinadas modalidades específicas, los implantes pueden tener una composición (base *húmeda*; en % p/p) como sigue: de alrededor de 10% a alrededor de 22% en peso, o de alrededor de 12% a alrededor de 18% en peso, o de alrededor de 14% a alrededor de 17% en peso axitinib, y de alrededor de 2% a alrededor de 12% en peso, o de alrededor de 4% a alrededor de 10% en peso, o de alrededor de 5% a alrededor de 8% en peso de unidades de PEG. Estas composiciones son particularmente aplicables a implantes de acuerdo con la invención que contienen axitinib (es decir, base libre de axitinib en forma de cualquier polimorfo de este, tal como el polimorfo IV, o en forma de, por ejemplo, un cocrystal o profármaco de este) en una cantidad correspondiente a 200 a 1000 µg, 300 a 1000 µg, 300 a 800 µg, o de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, o de alrededor

de 600 µg de base libre de axitinib.

[000269] En otras determinadas modalidades, en las que un implante de la invención comprende al menos dos filamentos, tales como de 2 a 10, o de 3 a 7 filamentos, el implante, o cualquiera de los filamentos de los que está compuesto, puede tener una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 30% a alrededor de 70% en peso, o de alrededor de 30% a alrededor de 60% en peso de axitinib, y de alrededor de 20% a alrededor de 60% en peso, o de alrededor de 30% a alrededor de 60% en peso de unidades de PEG. En determinadas modalidades específicas, en las que un implante de la invención comprende al menos dos filamentos, tales como de 2 a 10, o de 3 a 7 filamentos, el implante puede tener una composición (base húmeda; en % p/p) como sigue: de alrededor de 5% a alrededor de 20% en peso, o de alrededor de 5% a alrededor de 15% en peso de axitinib, y de alrededor de 3% a alrededor de 20% en peso, o de alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG.

[000270] En otras determinadas modalidades, donde un implante de la invención tiene una forma geométrica de corte transversal que no es redonda ni oblonga, en particular una forma geométrica de corte transversal que tiene forma de cruz o de estrella, lo que incluye, de modo no taxativo, forma de estrella de 5 brazos, el implante puede tener 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 de axitinib, y de alrededor de 20% a alrededor de 60% en peso, o de alrededor de 20% a alrededor de 40% en peso de unidades de PEG. En determinadas modalidades específicas, donde un implante de la invención tiene una forma geométrica de corte transversal que no es redonda ni oblonga, en particular una forma geométrica de corte transversal que tiene forma de cruz o de estrella, lo que incluye, de modo no taxativo, forma de estrella de 5 brazos, el implante puede tener una composición (base húmeda; en % p/p) como sigue: de alrededor de 5% a alrededor de 20% en peso, o de alrededor de 8% a alrededor de 18% en peso de axitinib, y de alrededor de 3% a alrededor de 20% en peso, o de alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG.

[000271] En determinadas modalidades, la relación de axitinib con respecto a PEG en un implante de acuerdo con la invención, en peso seco, puede ser de alrededor de 1:1 a alrededor de 3:1. En determinadas modalidades, la cantidad máxima de fármaco en la formulación es alrededor de el doble de la cantidad de unidades de polímero (por ejemplo, PEG), pero puede ser mayor en determinados casos, siempre que la mezcla que comprende, por ejemplo, los

precursores, los amortiguadores y el fármaco (en el estado previo a la completa gelificación del hidrogel) pueda moldearse uniformemente en un molde o tubo (en caso de que el implante de acuerdo con la invención se produzca mediante fundición en húmedo, tal como se describe más adelante).

5 **[000272]** En determinadas modalidades, el resto del implante en su estado seco (es decir, el resto de la formulación cuando ya se han tenido en cuenta los TKI, como axitinib, y unidades de polímero, como las unidades de PEG) pueden ser sales que quedan del amortiguador. soluciones como se ha descrito anteriormente. En determinadas modalidades, dichas sales son sales de fosfato, borato o (bi)carbonato. En una modalidad, la sal amortiguador es fosfato de sodio (mono y/o dibásico).

10 **[000273]** En determinadas modalidades, un contenido de sólidos de alrededor de 10% a alrededor de 50%, o de alrededor de 25% a alrededor de 50% (p/v) (donde “sólidos” significa el peso combinado de precursores de polímero, sales y el fármaco en solución/suspensión) puede utilizarse en la composición húmeda cuando se forma el hidrogel para los implantes de acuerdo con la presente invención en peso del fundición en húmedo como se describe adicionalmente en la presente. Por lo tanto, en determinadas modalidades, el contenido total de sólidos de la composición de hidrogel húmedo que se va a colar en un molde o tubería para dar forma al hidrogel puede ser no más de alrededor de el 60 %, o no más de alrededor de el 50 %, o no más de alrededor de el 40 %, tal como inferior o igual a alrededor de el 35 % (p/v). El contenido de TKI, como axitinib, puede no ser superior a 40%, o no superior a 30%, tal como inferior o igual al 25% (p/v) de la composición húmeda. El contenido de sólidos puede influir en la viscosidad y, por lo tanto, también puede influir en la colabilidad de la composición de hidrogel húmedo.

20 **[000274]** En determinadas modalidades, el contenido de agua del implante de hidrogel en su estado seco (deshidratado/seco), por ejemplo, antes de cargarlo en una aguja, o cuando ya se carga en una aguja, puede ser muy bajo, como no más del 1 % por peso de agua El contenido de agua en determinadas modalidades también puede ser menor que eso, posiblemente no más del 0,25 % en peso o incluso no más del 0,1 % en peso. En la presente invención, el término “implante” se utiliza para referirse tanto a un implante en estado hidratado cuando contiene agua (por ejemplo, después de que el implante haya sido (re)hidratado una vez administrado al ojo o sumergido de otro modo en un entorno acuoso) como a un implante en su estado seco (desecado/deshidratado), por ejemplo, cuando se ha secado hasta alcanzar un bajo contenido

de agua de, por ejemplo, no más de alrededor de 1% en peso, o cuando la preparación da lugar a un implante con un contenido de agua tan bajo sin necesidad de una etapa de secado. En determinadas modalidades, un implante en su estado seco es un implante que después de la producción se mantiene bajo una atmósfera de nitrógeno inerte (que contiene menos de 20 ppm de oxígeno y humedad) en una caja de manipulación con guantes durante al menos alrededor de 7 días antes de ser cargado en una aguja. El contenido de agua de un implante puede medirse, por ejemplo, mediante un método coulométrico de Karl Fischer.

[000275] En determinadas modalidades, el peso total (también mencionado en la presente como "masa total") de un implante de acuerdo con la presente invención en su estado seco puede ser de alrededor de 200 μg (es decir, 0,2 mg) a alrededor de 1,5 mg, o de alrededor de 400 μg a alrededor de 1,2 mg, o de alrededor de 500 μg a alrededor de 1 mg. En modalidades particulares, el peso total de un implante de acuerdo con la presente invención en su estado seco es de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 1 mg, tal como de alrededor de 600 μg a alrededor de 900 μg , o está entre alrededor de 600 μg y alrededor de 900 μg , tal como de alrededor de 700 μg a alrededor de 875 μg . En caso de que un implante sea un implante compuesto (multifilamento), el peso total del implante compuesto puede ser mayor, dependiendo del número de filamentos individuales de los que está compuesto y de sus pesos totales. En modalidades particulares, cuando el TKI en el implante es axitinib, tal como el polimorfo IV de axitinib, y está presente en una dosis de desde alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como de alrededor de 405 a alrededor de 495 μg , tal como de alrededor de 410 a alrededor de 490 μg , y donde las partículas de axitinib son partículas micronizadas como se define en la presente, el peso total del implante puede ser de desde alrededor de 0,6 a alrededor de 1 mg, o entre alrededor de 0,6 y alrededor de 0,9 mg, y el área superficial hidratada (como se define en la presente) de dicho implante puede ser de al menos 16 mm^2 , tal como desde 16,0 a 23,0 mm^2 .

[000276] En determinadas modalidades, un implante de acuerdo con la presente invención en su estado seco puede contener de alrededor de 200 μg a alrededor de 1000 μg de TKI, como axitinib, por mm^3 (es decir, por 1 mm^3 de volumen del implante seco). En determinadas modalidades específicas, un implante de acuerdo con la presente invención en su estado seco puede contener de alrededor de 200 μg a alrededor de 300 μg de axitinib por mm^3 , por ejemplo, en caso de que el implante contenga axitinib en una cantidad de alrededor de 160 μg a alrededor de 250 μg . En otras determinadas modalidades específicas, un implante de acuerdo con la

presente invención en su estado seco puede contener de alrededor de 500 μg a alrededor de 800 μg de axitinib por mm^3 , por ejemplo, en caso de que el implante contenga axitinib en una cantidad de alrededor de 480 μg a alrededor de 750 μg .

[000277] Los implantes de la presente invención pueden tener así diferentes densidades.

5 Las densidades de los implantes finales (es decir, en su estado seco) pueden ser controladas y determinadas por varios factores, que incluyen, entre otros, la concentración de los ingredientes en la composición húmeda (en el caso de fundición en húmedo) cuando se forma el hidrogel y ciertas condiciones durante la fabricación del implante. Por ejemplo, la densidad del implante final en determinadas modalidades se puede aumentar por medio de sonicación o
10 desgasificación, por ejemplo, usando vacío, en ciertos puntos durante el proceso de fabricación. En determinadas modalidades, la densidad de implantes producidos por medio de extrusión de fusión en caliente puede ser mayor que la densidad de implantes comparables (en términos de su contenido de TKI y polímero, respectivamente) producidos por medio de fundición en húmedo.

[000278] En determinadas modalidades, los implantes según la invención contienen una
15 cantidad terapéuticamente eficaz de TKI tal como axitinib para su liberación durante un período de tiempo prolongado, pero sin embargo son relativamente pequeños en longitud y/o diámetro. Esto es ventajoso tanto en términos de facilidad de administración (inyección) como en términos de reducir el posible daño al tejido ocular y reducir un posible impacto en la visión del paciente mientras el implante está colocado. Los implantes de la presente invención combinan los
20 beneficios de una dosis adecuadamente alta de TKI (es decir, una dosis terapéuticamente eficaz ajustada a las necesidades de un paciente en particular) con un tamaño de implante relativamente pequeño. Además, los implantes de la presente invención logran una tasa de liberación del TKI relativamente alta, particularmente en las fases tempranas de la liberación, es decir, durante un período de tiempo inicial después de la administración (o, en el caso de pruebas
25 de liberación in vitro, durante un período de tiempo inicial después del inicio de la prueba).

[000279] En la sección de Ejemplos se describen implantes ilustrativos de diversos aspectos de la presente invención (incluidos ejemplos proféticos de implantes).

Dimensiones del implante y cambio dimensional tras la hidratación por estiramiento:

Implante único:

30 **[000280]** El implante seco puede tener diferentes formas geométricas, dependiendo del método de fabricación, como el uso de un molde o tubo en el que se vierte la mezcla que

comprende los precursores de hidrogel que incluyen el TKI antes de la gelificación completa (en caso de que se utilice un método de fundición en húmedo como se describe en la presente para fabricar el implante), o dependiendo de la forma y las dimensiones de la matriz a través de la cual se expulsa la mezcla fundida de precursores de polímero y TKI preparada en un proceso de extrusión de fusión en caliente (como también se describe en la presente).

[000281] El implante de acuerdo con la presente invención también se puede denominar en la presente “fibra” (término que se utiliza aquí de manera intercambiable con el término “varilla”), donde la fibra es un objeto que tiene en general una forma alargada. El implante (o la fibra) puede tener diferentes formas geométricas, con dimensiones específicas como se describe en la presente. El implante (o la fibra) es un objeto alargado que generalmente tiene una longitud y un ancho, donde el ancho es la dimensión de la sección transversal más grande del objeto alargado y la longitud es la mayor elongación del objeto. Generalmente, en los implantes de la presente invención la longitud es mayor que el ancho.

[000282] En una modalidad, el implante es cilíndrico o tiene una forma esencialmente cilíndrica. En este caso, el implante tiene una sección transversal redonda o esencialmente redonda. Tiene una longitud y un ancho/diámetro. En otras modalidades de la invención, el implante no es cilíndrico, donde el implante está opcionalmente alargado en su estado seco.

[000283] Ya sea cilíndrico o no cilíndrico, la longitud del implante generalmente es mayor que el ancho de este, donde el ancho (también denominado “diámetro” en implantes con una sección transversal redonda o esencialmente redonda) es la dimensión de la sección transversal más grande que es sustancialmente perpendicular a la longitud. La longitud es generalmente la mayor elongación de un implante. En determinadas modalidades, el ancho (o diámetro) de un implante de la invención puede ser de alrededor de 0,1 mm a alrededor de 0,5 mm en su estado seco. En la presente invención se pueden utilizar diversas formas geométricas de la forma del implante exterior o de su sección transversal. Por ejemplo, en lugar de una fibra de diámetro redondo (es decir, un implante cilíndrico), también puede usarse una fibra en forma de cruz (es decir, donde la forma geométrica de la sección transversal es transversal). Generalmente se pueden utilizar otras formas geométricas de corte transversal, como la ovalada, la oblonga, la elíptica, la cuadrangular, la cuadrada, la de diamante, la de cruz, la triangular, la de estrella (estrellas con cualquier número de brazos) o la de asterisco (de nuevo, con cualquier número de brazos), etc. El implante también puede tener forma de película fina o de engranaje.

[000284] La forma geométrica del corte transversal de un implante también determina su área de superficie hidratada. Por ejemplo, los implantes que tienen una forma geométrica de corte transversal en forma de cruz o de estrella tienen una mayor área de superficie hidratada en comparación con los implantes de la misma longitud pero con una sección transversal redonda u ovalada. El área superficial hidratada de un implante se calcula para los fines de la presente invención a partir de las dimensiones hidratadas del implante medidas en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas.

[000285] En un aspecto de la presente invención, un implante tiene un área de superficie hidratada (tal como se define en la presente) de al menos 25 mm², tal como de 25 mm² a 100 mm², o de 25 mm² a 60 mm². En este aspecto de la presente invención (es decir, donde el área superficial hidratada es de al menos 25 mm²), el TKI como axitinib puede tener *cualquier* solubilidad, es decir, puede tener una solubilidad de más de 0,3 µg/mL, tal como más de 0,4 µg/mL, o puede tener una solubilidad de 0,3 µg/mL o menor, medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

[000286] En otro aspecto de la presente invención, un implante puede tener *cualquier* área de superficie hidratada siempre que la solubilidad del TKI, tal como axitinib, contenido en el mismo sea mayor que 0,3 µg/mL, tal como mayor que 0,4 µg/mL medido en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación (tal como se describe en la presente). En modalidades de este aspecto en las que el TKI como axitinib tiene la mayor solubilidad mencionada, lo que incluye, de modo no taxativo, modalidades en las que el TKI es axitinib en forma de polimorfo IV, el área superficial hidratada del implante (como se define en la presente) puede ser de al menos 10 mm², tal como al menos 15 mm², tal como al menos 16 mm², tal como al menos 19 mm², o al menos 25 mm², ventajosamente de 15 mm² a 100 mm², o de 15 mm² a 90 mm², o de 16,0 mm² a 25,0 mm², o de 16,0 mm² a 23,0 mm². Como alternativa, si la solubilidad del TKI, como axitinib, contenido en un implante de la presente invención es mayor que 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación (como se describe en la presente), el área de superficie hidratada del implante puede ser de 19 mm² a 90 mm², o de 25 mm² a 90 mm² medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación. En modalidades particulares, el área superficial hidratada de un implante de la presente invención de cualquiera de los dos aspectos recién mencionados

puede ser de 25 mm² a 90 mm² o de 25 mm² a 40 mm² medido 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.

[000287] En modalidades específicas de la invención, donde la solubilidad del TKI, tal como axitinib, contenido en el implante es mayor de 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, y en caso de que el implante sea un implante de una sola hebra, el área superficial hidratada puede ser de 10 mm² a 60 mm², tal como de 15 mm² a 40 mm², o de 16,0 mm² a 25,0 mm², o de 16,0 mm² a 23,0 mm², 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 en caso de que el corte transversal del implante sea redonda o esencialmente redonda (es decir, en caso de que el implante tenga forma cilíndrica o esencialmente cilíndrica). En caso de que el corte transversal del implante tenga forma de “brazos”, tal como forma de cruz (4 brazos) o forma de estrella (5, 6 o más brazos), la superficie hidratada puede ser de 30 mm² a 90 mm² 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.

[000288] El área superficial hidratada de un implante se calcula a partir de las respectivas dimensiones hidratadas de un implante como se define en la presente (es decir, medidas 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), por medio de la fórmula para calcular el área superficial del respectivo cuerpo geométrico, por ejemplo un cilindro en el caso de un implante cilíndrico, cuya área superficial es $A = 2\pi rh + 2\pi r^2$ (donde h es la altura, es decir, la longitud del cilindro, y r el radio, es decir, la mitad del diámetro/ancho del cilindro). Las dimensiones hidratadas (longitud y diámetro/ancho) de un implante determinan así su área superficial hidratada que, entre otras cosas, controla la velocidad de liberación del agente activo del implante. En términos muy generales, una superficie más grande proporciona una liberación más rápida (si el medicamento, la solubilidad del medicamento y la composición del implante permanecen iguales).

[000289] En el caso de implantes multifilamento como se describe más adelante en la presente, el área superficial hidratada del implante compuesto es la suma del área superficial hidratada de los filamentos, por ejemplo, la superficie hidratada de un filamento multiplicada por el número de filamentos en caso de que todos los filamentos tengan las mismas dimensiones (ya que los filamentos están destinados a desplegarse al entrar en contacto con el entorno fisiológico como se describe más adelante en la presente). En caso de que los filamentos tengan

diferentes dimensiones, el área superficial hidratada del implante compuesto es la suma de las áreas superficiales hidratadas de todos los filamentos.

[000290] En el caso de otras formas geométricas de implantes, como otras formas geométricas de corte transversal, nuevamente se deben tomar las respectivas dimensiones hidratadas para calcular el área de superficie hidratada. Por ejemplo, para una forma geométrica de corte transversal en forma de estrella de 5 brazos de un implante, el área de superficie hidratada se calcula como se muestra en la **Figura 3** mediante las siguientes fórmulas:

“superficie frontal de la cara” = ancho del brazo × largo del brazo × 5 + centro²
 área superficial hidratada (también denominada área superficial total del implante) =
 perímetro × longitud del implante + 2 × “superficie frontal de la cara”

[000291] El “ancho del brazo” es el ancho de cada brazo; el “largo del brazo” es el largo de cada brazo y el “centro” es la dimensión de la sección transversal de la pieza central. También se pueden utilizar formas irregulares de múltiples brazos y su área de superficie hidratada se puede calcular correspondientemente.

[000292] En determinadas modalidades, la relación entre el área superficial hidratada como se define en la presente y la cantidad de TKI contenida en el implante multiplicada por 100, es decir, (área superficial hidratada / cantidad de TKI) × 100, puede ser al menos 2, tal como al menos 3, o al menos 5, o puede ser de alrededor de 2 a alrededor de 10 mm²/μg.

[000293] En términos generales, una superficie hidratada más grande proporciona una mayor tasa de liberación del API de un implante (dentro de ciertos límites). Aumentar el área superficial hidratada ya sea mediante el uso de una forma geométrica de cortes transversal diferente o, por ejemplo, al combinar múltiples filamentos en una hebra combinada como se describe más adelante en la presente es método para aumentar la tasa de liberación por día y/o la tasa de liberación promedio por día durante un cierto período de tiempo, y/o el porcentaje de API liberado en uno o más días individuales, y/o el porcentaje acumulativo de API liberado (basado en el API total liberado o basado en el API total contenido) durante un cierto período de tiempo, y/o la cantidad absoluta de API liberado en uno o más días individuales o durante un cierto período de tiempo (*in vivo* o *in vitro*). Por lo tanto, la presente invención también se refiere a dicho método para aumentar la tasa de liberación y/o la tasa de liberación promedio y/o la cantidad liberada de TKI total contenido en el implante y/o la parte liberada del TKI total contenido

en el implante o el TKI total liberado de un implante en un período determinado, en comparación con los implantes que contienen TKI conocidos, al aumentar el área de superficie hidratada del implante.

[000294] En determinadas modalidades, la fibra también puede estar torcida o enrollada, tanto en el caso de una fibra de un solo filamento como en el caso de una fibra multifilamento como se describe en la presente. En otras modalidades, la fibra es lineal.

[000295] En las modalidades en las que el implante se administra al ojo por medio de una aguja, las dimensiones del implante (es decir, su longitud y diámetro) y la forma geométrica de su sección transversal deben ser tales que permitan cargar el implante en la aguja, en particular una aguja de diámetro fino tal como una aguja de calibre 25, calibre 26, calibre 27 o calibre 30 como se describe más adelante en la presente. Los tamaños de implantes especialmente adecuados son aquellos que encajan en una aguja de calibre 25. Las dimensiones del implante en estado seco, en particular su ancho, son entonces relevantes a la hora de seleccionar la aguja adecuada para inyectar el implante en el ojo, tal como en el humor vítreo. Un diámetro de aguja menor generalmente significa un menor potencial de irritación y traumatismo tisular tras la inyección.

[000296] La red de polímero, tal como la red de PEG, del implante de hidrogel según determinadas modalidades de la presente invención puede ser semicristalina en estado seco a temperatura ambiente o por debajo de ella, y amorfa en estado húmedo. Incluso en la forma estirada, el implante seco puede ser dimensionalmente estable a temperatura ambiente o por debajo de ella, lo que puede ser ventajoso para cargar el implante en la aguja y para el control de calidad.

[000297] Tras la hidratación del implante en el ojo (que puede simularse sumergiendo el implante en PBS, pH 7,2 a 7,4 a 37 °C durante 24 horas), las dimensiones del implante según la invención pueden cambiar: por ejemplo, el diámetro del implante puede aumentar, mientras que su longitud puede disminuir o al menos puede permanecer esencialmente igual. Una ventaja de este cambio dimensional es que, mientras que el implante en su estado seco es lo suficientemente delgado para ser cargado en una aguja de diámetro fino (como una aguja de 25 o 27 o, en algunos casos, incluso una aguja de diámetro más pequeño, como una aguja de calibre 30) para ser inyectado en el ojo, una vez que se ha colocado en el ojo, por ejemplo, en el humor vítreo, el implante puede acortarse para adaptarse mejor al pequeño y limitado volumen

del ojo. Las agujas utilizadas para la inyección de los implantes de la presente invención, como las agujas de calibre 25 o 27 en determinadas modalidades, tienen un diámetro pequeño (y, por ejemplo, pueden tener un diámetro interior de alrededor de 0,4 mm). Dado que el implante también se ablanda tras la hidratación, las lesiones de cualquier tejido ocular pueden prevenirse o minimizarse incluso cuando el implante entra en contacto con dicho tejido. En determinadas modalidades, el cambio dimensional es posible, al menos en parte, por el efecto de "memoria de forma" introducido en el implante mediante el estiramiento del implante en la dirección longitudinal durante su fabricación (como también se describe más adelante en la sección "Método de fabricación"). En determinadas modalidades, el estiramiento puede realizarse en estado seco o húmedo, es decir, después de secar el implante de hidrogel o antes del secado. Se observa que si no se realiza estiramiento, y el implante de hidrogel solo se seca y se corta en la longitud deseada, el implante puede aumentar tanto en diámetro como en longitud tras la hidratación.

[000298] En los hidrogeles secos preformados, se puede impartir un grado de orientación molecular estirando en seco el material y luego permitir que se solidifique, promover la cristalización o bloquear la orientación molecular. Esto se puede lograr en determinadas modalidades estirando el material (opcionalmente mientras se calienta el material a una temperatura por encima del elemento de fusión de las regiones cristalizables del material), luego permitiendo que cristalicen las regiones cristalizables. Alternativamente, en determinadas modalidades, la temperatura de transición vítrea del hidrogel seco se puede usar para bloquear la orientación molecular para polímeros como el PVA que tiene una temperatura de transición vítrea adecuada. Otra alternativa más es estirar el gel antes de que se seque por completo (también denominado "estiramiento en húmedo") y luego secar el material mientras está bajo tensión. La orientación molecular proporciona un mecanismo para el hinchamiento anisotrópico tras la introducción en un medio hidratante como el vítreo. Tras la hidratación, el implante de determinadas modalidades se hinchará solo en la dimensión radial, mientras que la longitud disminuirá o se mantendrá esencialmente. El término "hinchazón anisotrópica" significa que se hincha preferentemente en una dirección opuesta a otra, como en un cilindro que se hincha predominantemente en diámetro, pero que no se expande apreciablemente (o incluso se contrae) en la dimensión longitudinal.

[000299] El "bloqueo" de la orientación molecular es reversible tras la (re)hidratación. El

grado de cambio dimensional tras la hidratación puede depender, *entre otras cosas*, del factor de estiramiento. A modo de ejemplo, el estiramiento con, por ejemplo, un factor de estiramiento bajo de alrededor de (por ejemplo, mediante estiramiento en húmedo) puede tener un efecto menos pronunciado o puede no cambiar la longitud durante la hidratación en gran medida. Por el contrario, estirarse con un factor de estiramiento mayor que alrededor de 1,5 o más, como alrededor de 2 o más, puede dar como resultado una longitud marcadamente más corta durante la hidratación. El estiramiento con un factor de estiramiento alto de 4 (por ejemplo, mediante estiramiento en seco) podría dar como resultado una longitud mucho más corta tras la hidratación (como, por ejemplo, una reducción de la longitud de 15 a 8 mm). La falta de estiramiento puede dar como resultado en ciertos casos una conservación o incluso un aumento de la longitud del implante después de la hidratación. Un experto en la técnica apreciará que otros factores además del estiramiento también pueden afectar el comportamiento de hinchamiento.

[000300] En una o más modalidades, los implantes de la presente invención se tratan mediante estiramiento en húmedo con un factor de estiramiento de alrededor de 0,5 a alrededor de 5, o un factor de estiramiento de alrededor de 1 a alrededor de 4, o un factor de estiramiento de alrededor de 1,3 a alrededor de 3,5, o un factor de estiramiento de alrededor de 1,7 a alrededor de 3, o un factor de estiramiento de alrededor de 2 a alrededor de 2,5. En modalidades particulares, el estiramiento en húmedo se realiza con un factor de estiramiento de alrededor de 1,3 a alrededor de 1,5.

[000301] Entre otros factores que influyen en la posibilidad de estirar el hidrogel y provocar un cambio dimensional del implante tras la hidratación se encuentra la composición de la red polimérica. En el caso de que se utilicen precursores de PEG, aquellos con menor número de brazos (como los precursores de PEG de 4 brazos) contribuyen a proporcionar una mayor flexibilidad en el hidrogel que aquellos con un mayor número de brazos (como los precursores de PEG de 8 brazos). Si un hidrogel contiene más de los componentes menos flexibles (por ejemplo, una mayor cantidad de precursores de PEG que contienen una mayor cantidad de brazos, como las unidades de PEG de 8 brazos), el hidrogel puede ser más firme y menos fácil de estirar sin fracturarse. Por otro lado, un hidrogel que contiene componentes más flexibles (como los precursores de PEG que contienen un menor número de brazos, como las unidades de PEG de 4 brazos) puede ser más fácil de estirar y más suave, pero también se puede hinchar más con la hidratación. Por lo tanto, el comportamiento y las propiedades del implante una vez

que se ha colocado en el ojo (es decir, una vez que el hidrogel se (re)hidrata) se pueden adaptar por medio de diversas características estructurales, así como al modificar el procesamiento, tal como el estiramiento, del implante después se ha formado inicialmente.

[000302] En la sección de Ejemplos se proporcionan dimensiones ilustrativas de los implantes utilizados en los Ejemplos que aparecen a continuación. Sin embargo, los implantes también pueden tener dimensiones (es decir, longitudes y/o diámetros) diferentes de las dimensiones indicadas en las Tablas de los Ejemplos, incluso en el caso de que contengan una carga farmacológica de TKI similar. Las dimensiones del implante seco dependen, *entre otras cosas*, de la cantidad de TKI incorporada así como de la proporción de TKI a unidades de polímero y también pueden controlarse por el diámetro y la forma del molde o tubo en donde se permite que gelifique el hidrogel. Además, el diámetro del implante se ve influenciado además, entre otras cosas, por el estiramiento (húmedo o seco) de la hebra de hidrogel una vez formada. La hebra seca (después de estirla) se corta en segmentos de la longitud deseada para formar el implante; por lo tanto, la longitud se puede elegir como se desee.

[000303] En determinadas modalidades, los implantes de la presente invención tienen una alta relación de aspecto, es decir, una alta relación de largo con respecto a ancho (donde el ancho es la dimensión de corte transversal más grande y donde la longitud es la mayor elongación de un implante). En determinadas modalidades, la relación de aspecto puede ser al menos 5:1, tal como al menos 10:1, tal como al menos 15:1, tal como al menos 20:1.

[000304] En determinadas modalidades de la invención donde el implante no tiene un corte transversal redondo ni esencialmente redondo (como en el caso de que un implante no sea un cilindro o esencialmente un cilindro), la dimensión del corte transversal respectivo se denomina "ancho". Todos los valores e intervalos de valores descritos en la presente para el diámetro de un implante son expresamente e igualmente aplicables al ancho de un implante en caso de que el implante no sea cilíndrico ni esencialmente cilíndrico.

[000305] En determinadas modalidades, un implante de la presente invención puede tener en su estado seco una longitud menor que alrededor de 17 mm. En modalidades específicas, la longitud de un implante en su estado seco puede ser menor que alrededor de 15 mm, o menor o igual a alrededor de 12 mm, o menor o igual a alrededor de 11 mm, o menor o igual a alrededor de 10 mm, o menor o igual a alrededor de 9, o menor o igual a alrededor de 8,5 mm. En modalidades específicas, un implante de la presente invención puede tener en su estado seco

una longitud de alrededor de 6 mm a alrededor de 10 mm o de alrededor de 6 mm a alrededor de 9 mm.

[000306] En determinadas modalidades, un implante de la presente invención puede tener en su estado seco un diámetro/ancho menor que alrededor de 0,7 mm, tal como de alrededor de 0,1 mm a alrededor de 0,65 mm, o de alrededor de 0,20 mm a alrededor de 0,55 mm, o de alrededor de 0,2 mm a alrededor de 0,5 mm, o de alrededor de 0,20 mm a alrededor de 0,45 mm, o de alrededor de 0,30 mm a alrededor de 0,45 mm, o de alrededor de 0,30 a alrededor de 0,40 mm, o de alrededor de 0,31 a alrededor de 0,36 mm.

[000307] En determinadas modalidades, un implante en su estado seco puede tener una longitud de pierna de alrededor de 5 mm a alrededor de 12 mm y un diámetro de alrededor de 0,2 a alrededor de 0,7 mm.

[000308] En modalidades particulares adicionales, un implante en su estado seco puede tener una longitud de pierna de alrededor de 6 mm a alrededor de 10 mm y un diámetro de alrededor de 0,2 a alrededor de 0,5 mm. En modalidades particulares adicionales, un implante en su estado seco puede tener una longitud de pierna de alrededor de 6 mm a alrededor de 9 mm y un diámetro de alrededor de 0,25 mm a alrededor de 0,45 mm.

[000309] En modalidades aún más particulares, un implante en su estado seco puede tener una longitud de 6,5 mm a 8,5 mm, tal como de 6,7 a 7,8 mm, y un diámetro de 0,30 a 0,40 mm, tal como de 0,31 a 0,36 mm.

[000310] En determinadas modalidades, un implante de la presente invención puede tener en su estado *húmedo/hidratado* (es decir, después de 24 horas en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2-7,4 a 37 °C) una longitud de alrededor de 14 mm o menos.

[000311] En modalidades particulares, un implante de la presente invención puede tener en su estado húmedo/hidratado una longitud igual o menor que alrededor de 12 mm, o igual o menor que alrededor de 11 mm, o igual o menor que alrededor de 10 mm, o puede tener una longitud de alrededor de 4 mm a alrededor de 12 mm, o de alrededor de 4 mm a alrededor de 11 mm, o de alrededor de 6 mm a alrededor de 11 mm, o de alrededor de 6 mm a alrededor de 10 mm, o de alrededor de 6 mm a alrededor de 9 mm. Los implantes particularmente adecuados de la presente invención son aquellos que tienen una longitud hidratada menor que alrededor de 11 mm, tal como alrededor de 10 mm o menos.

[000312] En algunas otras modalidades, un implante de la presente invención puede tener

en su estado húmedo/hidratado un diámetro de alrededor de 1,2 mm o menos, o de alrededor de 1 mm o menos, o de alrededor de 0,8 mm o menos. En modalidades particulares, un implante de la presente invención puede tener un diámetro en su estado húmedo/hidratado de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 0,9 mm, o de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 0,8 mm, de alrededor de 0,7 mm a alrededor de 0,8 mm. En modalidades muy particulares, un implante en su estado húmedo/hidratado puede tener una longitud de alrededor de 7 mm a 10 mm y un diámetro de alrededor de 0,5 mm a 0,9 mm.

[000313] En modalidades aún más particulares, un implante de la presente invención puede tener en su estado húmedo/hidratado una longitud de alrededor de 8 mm a alrededor de 9 mm y un diámetro de alrededor de 0,70 mm a alrededor de 0,80 mm.

[000314] Siempre que en el presente documento se describa una longitud o una diámetro/ancho de un implante de la invención en estado húmedo/hidratado (en mm), esta descripción se refiere a la longitud o el diámetro/ancho del implante, respectivamente, determinados después de 24 horas en PBS a 37 °C a pH 7,2 a 7,4. Las dimensiones de un implante pueden cambiar aún más (por ejemplo, la longitud puede volver a aumentar ligeramente) con el transcurso del tiempo (es decir, después de 24 horas) cuando el implante permanece en estas condiciones. Sin embargo, siempre que se notifiquen las dimensiones hidratadas de un implante en la presente, estas se miden después de 24 horas a un pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C en PBS como se describió anteriormente.

[000315] En modalidades de la presente invención, el diámetro de un implante en su estado seco es idealmente tal que el implante pueda cargarse en una aguja de diámetro fino como se describe aquí, tal como una aguja de calibre 25 o calibre 27. Específicamente, en una modalidad, un implante que contiene de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg de axitinib, o que contiene de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib, tal como alrededor de 450 µg de axitinib, puede tener un diámetro tal que se puede cargar en una aguja de calibre 25. En otra modalidad, tal implante pueda cargarse en una aguja de calibre 27 sin causar ningún daño al implante durante la carga, y de manera que el implante permanezca estable en la aguja durante su posterior manipulación (incluido el embalaje, la esterilización, el envío, etc.).

[000316] En caso de que se realicen varias mediciones de la longitud o el diámetro de un implante, o se recopilen varios puntos de datos durante la medición, el valor promedio (es decir, la media) se informa como se define en la presente. La longitud y el diámetro de un implante de

acuerdo con la invención (ya sea en el estado hidratado/seco) pueden medirse, por ejemplo, por medio de microscopía, o por medio de un sistema de cámara (opcionalmente automatizado) como se describe en el Ejemplo 6,1 de WO 2021/195163.

[000317] En determinadas modalidades, un implante de la presente invención puede tener una relación del diámetro en estado hidratado al diámetro en estado seco menor que alrededor de 5 mm, o menos de alrededor de 4 mm, o menos de alrededor de 3,25 mm, o menos de alrededor de 2,5 mm, o menos de alrededor de 2,25 mm, o de alrededor de 2,0 a alrededor de 2,5 mm.

[000318] En determinadas modalidades iguales u otras, un implante de la presente invención puede tener una relación entre la longitud en estado seco y la longitud en estado hidratado mayor que alrededor de 0,6, mayor que alrededor de 0,7, mayor que alrededor de 0,8, mayor que alrededor de 0,9, o mayor que alrededor de 1,0. Esta relación entre la longitud en estado seco y la longitud en estado hidratado se puede aplicar además de, o independientemente de, la relación aproximadamente diámetro en estado hidratado y el diámetro en estado seco descrito anteriormente.

[000319] En una modalidad, un implante de la presente invención contiene de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib en forma de polimorfo IV, tiene forma de fibra (cilindro) y una longitud de alrededor de 6 mm a alrededor de 9 mm y un diámetro de alrededor de 0,25 mm a alrededor de 0,45 mm en estado seco. Una vez hidratado *in vivo* en el ojo, por ejemplo en el humor vítreo, o *in vitro* (donde la hidratación *in vitro* se mide en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2 a 37 °C después de 24 horas), dicho implante puede tener una longitud de alrededor de 7 mm a alrededor de 9 mm y un diámetro de alrededor de 0,65 mm a alrededor de 0,80 mm. En una modalidad, este cambio dimensional se puede lograr estirando en seco como se describe en la presente con un factor de estiramiento de entre 1,25 y 3.

[000320] En otra modalidad, un implante de la presente invención contiene de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib, o de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib en forma de polimorfo IV, y tiene una longitud de alrededor de 5 mm a alrededor de 11 mm y un diámetro de alrededor de 0,28 mm a alrededor de 0,38 mm en estado seco. Una vez hidratado

in vivo en el ojo, por ejemplo en el humor vítreo, o *in vitro* (donde la hidratación *in vitro* se mide en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2 a 37 °C después de 24 horas), dicho implante puede tener una longitud hidratada de alrededor de 5 mm a alrededor de 11 mm y un diámetro/ancho hidratado de alrededor de 0,4 mm a alrededor de 2 mm. En determinadas modalidades, este cambio dimensional puede lograrse mediante estiramiento en húmedo, tal como se describe en la presente, con un factor de estiramiento de entre 1,0 y 3,0.

[000321] En modalidades particulares, un implante de la presente invención contiene de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib, o de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib en forma de polimorfo IV, tiene forma de fibra (cilindro) y una longitud de alrededor de 6 mm a alrededor de 9 mm y un diámetro de alrededor de 0,30 mm a alrededor de 0,35 mm en estado seco. Una vez hidratado *in vivo* en el ojo, por ejemplo en el humor vítreo, o *in vitro* (donde la hidratación *in vitro* se mide en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2 a 37 °C después de 24 horas), dicho implante puede tener una longitud hidratada de alrededor de 6 mm a alrededor de 10 mm y un diámetro hidratado de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 0,90 mm. En una modalidad, este cambio dimensional puede lograrse mediante estiramiento en húmedo, tal como se describe en la presente, con un factor de estiramiento de entre 1,2 y 1,5. Dicho implante puede tener una superficie hidratada de alrededor de 17,0 a alrededor de 23,0 mm².

[000322] En otra modalidad, un implante de la presente invención contiene de alrededor de 200 a 1000 µg, de 300 a 1000 µg, de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib en forma de polimorfo IV, está en forma de fibra (cilindro) y tiene una longitud de alrededor de 7 mm a menos de 10 mm y un diámetro de alrededor de 0,25 mm a alrededor de 0,45 mm en estado seco. Una vez hidratado *in vivo* en el ojo, por ejemplo en el humor vítreo, o *in vitro* (donde la hidratación *in vitro* se mide en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2 a 37 °C después de 24 horas), dicho implante puede tener una longitud de alrededor de 8 mm a menos de 10 mm y un diámetro de alrededor de 0,65 mm a alrededor de 0,9 mm. En una modalidad, este cambio dimensional puede lograrse mediante estiramiento en húmedo, tal como se describe en la presente, con un factor de estiramiento de entre 1,25 y 3.

[000323] En una modalidad, la longitud de un implante de la presente invención que contiene de alrededor de 300 a alrededor de 700 µg de axitinib, tal como de alrededor de 300 µg, alrededor

de 450 μg , o alrededor de 600 μg de axitinib en estado seco no es mayor de 10 mm, y en el estado hidratado (medido en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2 a 37 °C después de 24 horas) tampoco es más largo o sustancialmente más largo que alrededor de 11 mm, o no más de alrededor de 10 mm, o no más de alrededor de 9 mm.

- 5 **[000324]** En determinadas modalidades de la invención, particularmente cuando el implante contiene axitinib, tal como polimorfo IV de axitinib, en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg (o cualquier subintervalo o dosis dentro de ese intervalo como se describe en la presente), el implante tiene un área de superficie hidratada (que se calcula a partir de las dimensiones hidratadas, medidas *in vitro* en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2-7,4 a 37 °C después de 24 horas, como se explicó anteriormente) de al menos 15,0 mm², tal como al menos 16,0 mm², tal como de alrededor de 16,0 a alrededor de 25,0 mm², tal como de alrededor de 16,0 a alrededor de 23,0 mm². En determinadas modalidades adicionales, el área superficial hidratada también puede ser de alrededor de 17,0 a alrededor de 23,0 mm², particularmente de alrededor de 18,0 a alrededor de 22,5 mm². En cualquiera de estas modalidades, el implante puede ser cilíndrico o esencialmente cilíndrico, es decir, puede tener un área de corte transversal redonda o esencialmente redonda.

- [000325]** En una modalidad alternativa, se crea un implante de la presente invención *in situ* en el ojo, tal como en el vítreo. En este caso, las soluciones que contienen los precursores (como los que se describen en la presente para la fabricación de implantes mediante fundición en húmedo) se combinan solamente poco antes de que las soluciones combinadas se inyecten en el ojo. Después de combinar las soluciones precursoras (TKI y precursores de polímeros, y opcionalmente amortiguador), opcionalmente ya en una jeringa u otro dispositivo de inyección, la solución combinada se debe inyectar en el ojo antes de la gelificación completa del hidrogel, es decir, mientras el contenido de la jeringa todavía sea lo suficientemente líquido para ser inyectado fácil y completamente sin obstruir la aguja. Alternativamente, se puede provocar la gelificación *in situ* después de la inyección, por ejemplo, mediante la exposición a condiciones fisiológicas como humedad, pH, temperatura, luz, etc. Luego, la gelificación/reticulación del hidrogel se completa dentro del ojo, por ejemplo dentro del vítreo, y se forma un implante que tiene una forma aproximadamente esferoidal, pero sin dimensiones definidas, como una longitud y un diámetro definidos, ni un área de superficie hidratada definida.

Multifilamento:

[000326] En determinadas modalidades, un implante de acuerdo con la presente invención está compuesto de/comprende al menos dos filamentos. En modalidades específicas, dicho implante comprende al menos 3 o al menos 4 filamentos, y/o hasta 20, o hasta 15, o hasta 12
5 filamentos. En modalidades particulares, un implante comprende de 2 a 8, o de 3 a 7 filamentos, o comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 filamentos. Los filamentos individuales pueden tener una composición (cantidad/porcentaje de TKI y de unidades de PEG, etc.) como se describe en la presente para los implantes (de una sola hebra) de la invención y también pueden producirse de la misma manera que los implantes (de una sola hebra), como se describe en la presente (es
10 decir, ya sea por fundición en húmedo o por extrusión de fusión en caliente). Los filamentos comprendidos en un implante compuesto pueden ser idénticos o pueden ser diferentes (incluidas, de modo no taxativo, diferencias en su composición y/o sus dimensiones (húmedas y/o secas) y/o su forma geométrica). Los filamentos individuales pueden, por ejemplo, contener también diferentes formas (incluidas, entre otras, diferentes formas polimórficas) del mismo
15 activo y/o pueden contener diferentes activos.

[000327] En determinadas modalidades, los filamentos individuales pueden luego combinarse en la hebra compuesta por medio de un procedimiento de estiramiento y torsión por calor como se demuestra en el **Ejemplo 3**. En otra modalidad, los filamentos individuales se trenzan para formar una hebra trenzada. En otra modalidad, los filamentos individuales se unen
20 entre sí por otros medios, tal como adhesión a través de otro material, por ejemplo un PEG lineal. Dicho material adhesivo puede o no disolverse después de la inyección del implante en el ambiente fisiológico (tal como el ojo, como el humor vítreo). En caso de que dicho material adhesivo se disuelva, los filamentos individuales se disocian entre sí una vez que el implante ha sido colocado en el entorno fisiológico. Los multifilamentos también pueden unirse entre sí o
25 formarse de manera que estén conectados entre sí por otros medios.

[000328] Los filamentos pueden combinarse en un implante compuesto al girarlos, de manera de formar una hebra retorcida. Dicha hebra compuesta (retorcida) puede tener un diámetro compuesto en el estado seco que esté dentro del mismo intervalo que el diámetro de un implante de una sola hebra, como se describe en la presente. En determinadas modalidades,
30 el diámetro compuesto de la hebra torcida en su estado seco es de 0,2 a 0,8 mm, o de 0,2 a 0,5 mm, o de 0,3 a 0,4 mm, o de 0,33 a 0,38 mm. En determinadas modalidades iguales o diferentes,

el diámetro de un filamento individual en el estado seco es menor que 0,3 mm, o menor que 0,25 mm, o menor que 0,2 mm, o menor que 0,15 mm. Al igual que un implante de una sola hebra, un implante multifilamento también puede cargarse en una aguja para inyección en el ojo, como en el vítreo, con calibres de aguja que van de 20 a 30, como de 25 a 27, o 25, o 27, o 30.

5 **[000329]** En determinadas modalidades, en un implante compuesto retorcido de la presente invención que comprende al menos dos filamentos, tras la hidratación (in vivo o in vitro) la hebra retorcida puede desplegarse total o parcialmente, mediante lo cual se exponen los filamentos individuales. De este modo, un implante multifilamento proporciona de manera eficaz una mayor área de superficie hidratada (correspondiente a la suma de las áreas de superficie hidratadas de los filamentos individuales), mediante lo cual aumenta la tasa de liberación del TKI del implante. En modalidades particulares, el área de superficie hidratada de un implante multifilamento puede ser al menos 2 veces, tal como al menos 3 veces, o al menos 4 veces más grande que el área de superficie hidratada de un implante de una sola hebra que contiene la misma carga de fármaco de TKI y que tiene dimensiones compuestas esencialmente similares (diámetro y longitud compuestos) en estado seco. En consecuencia, la tasa de liberación (cantidad de TKI liberada por día y/o la tasa de liberación promedio por día durante una cierta cantidad de días) de un implante multifilamento que contiene la misma carga de fármaco de TKI y que tiene dimensiones compuestas esencialmente similares (diámetro y longitud compuestos) en estado seco que un implante de una sola hebra es mayor, tal como al menos 10%, o al menos 20%, o al menos 30% mayor que la del implante de una sola hebra correspondiente. En otras palabras, mediante un implante compuesto multifilamento se pueden administrar múltiples implantes mediante una única inyección, lo que da como resultado una mayor tasa de liberación del API.

25 **[000330]** En determinadas modalidades de un implante multifilamento retorcido de acuerdo con la presente invención, el número de torsiones por cm (del implante retorcido final) es al menos alrededor de 1 o al menos alrededor de 2, o al menos alrededor de 5, o es al menos alrededor de 8, o es al menos alrededor de 10 y/o es hasta alrededor de 20, o hasta alrededor de 15.

30 **[000331]** Los implantes multifilamento se producen a partir de filamentos individuales (que se producen de acuerdo con los métodos de fabricación descritos en la presente) como se describe en la sección "Fabricación del implante".

[000332] Los implantes multifilamento se pueden utilizar con cualquier aspecto de la

invención, siempre que se cumplan los requisitos respectivos, por ejemplo, siempre que la solubilidad del TKI sea mayor de 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación (para este aspecto particular de la invención), o siempre que el área de superficie hidratada del implante sea 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 después de 24 horas de incubación (para este aspecto particular de la invención). En caso de que el TKI incorporado en estos implantes multifilamento sea axitinib, se puede contener axitinib en cualquiera de sus formas aquí descritas (de nuevo, siempre que se cumplan las características respectivas de los aspectos particulares de la invención).

- 10 **[000333]** En determinadas modalidades, los implantes multifilamento comprenden un PEG lineal en una relación de 5% a 30% (p/p), tal como de 10% a 20% (p/p) del implante seco.

Liberación *in vitro*:

- 15 **[000334]** La liberación *in vitro* de TKI como axitinib desde los implantes de la invención se puede determinar mediante varios métodos *in vitro* (véase también la sección de Ejemplos y la sección de Definiciones de esta solicitud para obtener más explicaciones):

- 20 **[000335]** En una prueba *in vitro* particular, los implantes de estudio se colocan en un determinado volumen de una mezcla de solvente de etanol al 25%/agua al 75% (v/v), y a una determinada temperatura (37 °C, u otra temperatura si se menciona específicamente) como se describe en la presente. La cantidad o porcentaje liberado de TKI, como axitinib, se determina en varios días predeterminados. El volumen de solvente se calcula mediante el uso del "factor de insaturación" tal como se define en la sección "Definiciones". Las pruebas *in vitro* informadas en la presente invención se pueden realizar en diversas condiciones de insaturación. En determinadas modalidades, las pruebas *in vitro* pueden realizarse, como se describe en la presente, en condiciones de insaturación 2x, 3x o con un factor de insaturación mayor. "Condiciones de insaturación 2x" significa que el volumen de solvente (mezcla) en el que se sumerge un implante de acuerdo con la invención (o varios implantes, si así se indica) para la prueba específica es el doble del "volumen de insaturación" (tal como se definió anteriormente); es decir, el "factor de insaturación" en este caso sería 2. Lo mismo se aplica análogamente a cualquier otro factor de insaturación. El volumen de insaturación es la relación entre la cantidad de TKI contenida en el implante [µg] y la solubilidad del TKI en el solvente empleado (mezcla),
- 25
- 30

es decir, en etanol al 25%/agua al 75% (v/v), como también se define en la sección “Definiciones”.

[000336] En determinadas modalidades, para las pruebas *in vitro* informadas en la presente solicitud que utilizan condiciones de insaturación 2x (como el “**Método A**” mencionado en los Ejemplos), el volumen de insaturación se calcula al dividir la cantidad (en µg) de axitinib contenido en el implante de estudio entre un valor de solubilidad medio de 18,3 µg/mL. En estas modalidades, este valor de solubilidad medio se utiliza independientemente de qué polimorfo de axitinib se emplee en el implante de estudio, por ejemplo, independientemente de si se utiliza el polimorfo IV o el polimorfo SAB-I.

[000337] En determinadas modalidades, para las pruebas *in vitro* informadas en la presente solicitud que utilizan condiciones de insaturación 3x (como el “**Método B**” mencionado en los Ejemplos), el volumen de insaturación se calcula al dividir la cantidad (en µg) de axitinib contenido en el implante de estudio entre un valor de solubilidad de 13,41 µg/mL (en caso de que se utilice el polimorfo SAB-I de axitinib) o un valor de solubilidad de 20,09 µg/mL (en caso de que se utilice el polimorfo IV de axitinib).

[000338] Concretamente, se lleva a cabo un *ensayo in vitro* de acuerdo con la invención para implantes que contienen axitinib de la siguiente manera (“Método A” o “Método B”): se crea 1 L de la mezcla de solventes de etanol/agua al 25%:75% (también denominada en la presente “amortiguador”) y se deja equilibrar. El implante en estudio se coloca en un frasco de color ámbar. Para condiciones de insaturación 2x, el volumen de amortiguador agregado al implante es igual a 2 veces el volumen correspondiente a la relación de la cantidad de TKI [µg] dividida entre la solubilidad de axitinib [µg/mL] (que, en determinadas modalidades, es un valor medio de 18,3 µg/mL para la base libre de axitinib como se explicó anteriormente). Para condiciones de insaturación 3x, el volumen de amortiguador agregado al implante es igual a 3 veces el volumen correspondiente a la relación de la cantidad de TKI [µg] dividida entre la solubilidad de axitinib [µg/mL] (que, en determinadas modalidades, es 13,41 µg/mL para el caso de que el TKI sea el polimorfo SAB-I de axitinib o es 20,09 µg/mL para el caso de que el TKI sea el polimorfo IV de axitinib). A modo de ejemplo, si un implante contiene 600 µg de polimorfo de axitinib SAB-I y la prueba *in vitro* se va a realizar en condiciones de insaturación 3x, se utilizan 134 mL de una mezcla de etanol/agua al 25%/75% como volumen en el que se sumerge el implante en estudio (es decir, 600 µg dividido entre 13,41 µg/mL, multiplicado por un factor de 3). Mientras se realiza la prueba *in vitro*, el frasco que contiene el implante en el volumen respectivo de amortiguador

se almacena en una incubadora a 37 °C sobre una placa oscilante para proporcionar una agitación moderada. Se toma 1 mL de solución amortiguadora y se reemplaza en cada uno de los días de muestreo. La solución amortiguadora se analiza mediante UV-VIS (en determinadas modalidades, para las pruebas realizadas en condiciones de insaturación 2x) o mediante UPLC (en determinadas modalidades, para las pruebas realizadas en condiciones de insaturación 3x) en comparación con patrones analíticos preparados en las últimas 2 semanas.

[000339] Además, la liberación *in vitro* de TKI, y particularmente de axitinib, a partir de los implantes de la invención también se puede determinar mediante otro método *in vitro* acelerado (“**Método C**”), como se indica a continuación (véase también la sección de Ejemplos):

[000340] El medio de disolución para esta prueba de liberación acelerada *in vitro* es HCl 0,01 N con bromuro de cetil trimetil amonio al 0,25% (CTAB). La prueba se realiza en un aparato USP 4 a una temperatura de 35 °C. Los parámetros de prueba adecuados se especifican a continuación:

<u>Parámetros</u>	<u>Descripción</u>
Aparato:	aparato USP 4 (celda de flujo continuo) configurado como sistema cerrado
Tipo de celda	diámetro de 22,6 mm
Configuración de celda de flujo laminar	Flujo laminar con 1 implante entre dos paladas de microesferas de vidrio
Medio	HCl 0,01 N con CTAB al 0,25%
Volumen	100 mL
Tasa de velocidad	8 mL/min
Temperatura	35 °C ($\pm 0,5$ °C)
Muestra	1 implante
Filtración	No

[000341] Los puntos de tiempo de muestreo pueden elegirse según se desee, tal como en uno o más de los siguientes: 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 60 y 83 horas. Las muestras se analizan mediante UPLC frente a patrones analíticos. Si se miden varias muestras (por ejemplo n = 6) de un producto (por ejemplo, el mismo lote de producción), se puede determinar

una liberación promedio.

Liberación *in vitro* de implantes que contienen axitinib en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x

5 **como se describe en la presente:**

[000342] En determinadas modalidades de la presente invención, un implante contiene axitinib como TKI, en cualquiera de las formas descritas en la presente, y presenta una o más de las siguientes características de liberación en la prueba de liberación *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x como se describe en la presente (esta prueba también se denomina "**Método A**" en los Ejemplos):

10 [000343] En determinadas modalidades, un implante de la presente invención libera axitinib a una tasa promedio de al menos alrededor de 60 µg/día durante el día inicial, y/o de al menos alrededor de 55 µg/día durante los 2 días iniciales, y/o de al menos alrededor de 45 µg/día durante los 5 días iniciales, y/o de al menos alrededor de 40 µg/día durante los 7 días iniciales, y/o de al menos alrededor de 40 µg/día durante los 10 días iniciales.

[000344] En determinadas modalidades iguales u otras, el implante libera al menos 40%, o al menos 44% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o libera al menos 70% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o libera al menos 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales.

20 [000345] En determinadas modalidades particulares, el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 40 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o

25 el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 50 % de la cantidad total liberada de axitinib en el implante durante los 3 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 60 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o

30 el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 90 % de la cantidad

total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales.

[000346] En determinadas modalidades particulares iguales o diferentes, el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 70 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 80 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 85 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 95 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales.

[000347] En determinadas modalidades particulares iguales o diferentes, el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 90 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 92 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 95 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 98 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales.

[000348] En determinadas modalidades, un implante libera al menos alrededor de 65 µg de axitinib en el día inicial y/o al menos alrededor de 120 µg durante los 2 días iniciales.

[000349] En determinadas modalidades particulares, un implante de la presente invención contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg

de axitinib, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 75 µg, o al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

libera al menos alrededor de 125 µg, o al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 140 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 180 µg, o al menos alrededor de 200 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 275 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 375 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 350 µg, o al menos alrededor de 400 µg, o al menos alrededor de 450 µg de axitinib durante los 10 días iniciales.

[000350] En determinadas otras modalidades particulares, un implante de la presente invención contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg, o al menos alrededor de 80 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

libera al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg, o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 130 µg, o al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 220 µg, o al menos alrededor de 260 µg, o al menos alrededor de 290 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 275 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 350 µg de axitinib durante los 10 días iniciales.

[000351] En determinadas otras modalidades particulares, un implante de la presente invención contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg de axitinib, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 65 µg, o al menos alrededor de 70 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

libera al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 110 µg, o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 120 µg, o al menos alrededor de 140 µg, o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 200 µg, o al menos alrededor de 240 µg, o al menos alrededor de 270 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

- 5 libera al menos alrededor de 250 µg, o al menos alrededor de 275 µg, o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 10 días iniciales.

[000352] En determinadas otras modalidades particulares, un implante de la presente invención contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg de axitinib, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib, y libera al menos
10 alrededor de 75 µg, o al menos alrededor de 85 µg, o al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante el día inicial, y/o libera al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 115 µg de axitinib durante los 2 días iniciales.

- [000353]** En determinadas modalidades, el implante contiene de alrededor de 240 µg a
15 alrededor de 375 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 10 días iniciales.

[000354] En determinadas modalidades, el implante contiene de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días o los 14 días iniciales.

- 20 **[000355]** En determinadas modalidades, el implante contiene de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 2 o los 3 días iniciales.

- [000356]** En determinadas modalidades, el implante contiene de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada
25 de axitinib durante los 8 días o los 9 días iniciales.

- [000357]** En determinadas modalidades, para las características de liberación determinadas en la prueba *in vitro* en condiciones de insaturación 2x como se informó anteriormente en esta sección, el volumen de la mezcla de solvente etanol/agua al 25%/75% (v/v) es el doble del volumen calculado por la relación de la cantidad de axitinib contenida en el implante [µg] dividida
30 entre un valor de solubilidad medio [µg/mL] de axitinib de 18,3 µg/mL.

Liberación *in vitro* de implantes que contienen axitinib en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x como se describe en la presente:

[000358] En determinadas modalidades de la presente invención, un implante contiene axitinib como TKI, en cualquiera de las formas descritas en la presente, y presenta una o más de las siguientes características de liberación en la prueba de liberación *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x como se describe en la presente (esta prueba también se denomina "**Método B**" en los Ejemplos):

[000359] En determinadas modalidades, el implante de la presente invención comprende axitinib y libera axitinib a una tasa promedio de al menos alrededor de 40 µg/día durante el día inicial y/o de al menos alrededor de 35 µg/día durante los 2 días iniciales y/o al menos alrededor de 30 µg/día durante los 4 días iniciales y/o al menos alrededor de 25 µg/día durante los 7 días iniciales.

[000360] En determinadas modalidades, el implante de la presente invención comprende axitinib y libera al menos 25%, o al menos 30%, o al menos 34% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales.

[000361] En determinadas modalidades, el implante de la presente invención contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 35 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 30 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 30 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 60 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales.

[000362] En determinadas modalidades, el implante de la presente invención contiene axitinib y libera al menos 40% o al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante

los 7 o los 9 días iniciales.

[000363] En determinadas modalidades, el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 50 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los

5 9 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 50 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 9 días iniciales, y/o

10 el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 50 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 9 días iniciales, y/o

el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 90 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 9 días iniciales.

15 **[000364]** En determinadas modalidades, un implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a una cantidad de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 40 µg, o al menos alrededor de 50 µg, o al menos alrededor de 55 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

20 libera al menos alrededor de 80 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 160 µg, o al menos alrededor de 190 µg, o al menos alrededor de 200 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 290 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 350 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

25 libera al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 330 µg de axitinib durante los 9 días iniciales.

[000365] En determinadas modalidades, un implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 35 µg, o al menos alrededor de

30 40 µg, o al menos alrededor de 45 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

libera al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg, o al menos alrededor de 80

µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg, o al menos alrededor de 150 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 180 µg, o al menos alrededor de 200 µg, o al menos alrededor de

5 240 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 200 µg, o al menos alrededor de 250 µg, o al menos alrededor de 270 µg de axitinib durante los 9 días iniciales.

[000366] En determinadas modalidades, un implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a una cantidad de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de

10 300 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 30 µg, o al menos alrededor de 35 µg, o al menos alrededor de 40 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

libera al menos alrededor de 50 µg, o al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 80 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de

15 120 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 160 µg, o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

libera al menos alrededor de 160 µg, o al menos alrededor de 180 µg, o al menos alrededor de 200 µg de axitinib durante los 9 días iniciales.

20 **[000367]** En determinadas modalidades, un implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a una cantidad de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg, o al menos alrededor de 80 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

libera al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de

25 120 µg de axitinib durante los 2 días iniciales.

[000368] En determinadas modalidades, el implante contiene de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 85%, o al menos alrededor de 90%, de la cantidad total liberada de axitinib durante los 14 días iniciales.

[000369] En determinadas modalidades, el implante contiene de alrededor de 480 µg a
30 alrededor de 750 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 16 días o los 18 días iniciales.

[000370] En determinadas modalidades, el implante contiene de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales.

[000371] En determinadas modalidades, el implante contiene de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 14 a 16 días iniciales.

[000372] En determinadas modalidades, para las características de liberación determinadas en la prueba *in vitro* en condiciones de insaturación 3x como se informó anteriormente en esta sección, el volumen de la mezcla de solvente etanol/agua al 25%/75% (v/v) es tres veces el volumen determinado por la relación de la cantidad de axitinib contenida en el implante [µg] dividida entre la solubilidad del polimorfo SAB-I de axitinib en dicha mezcla de solvente de 13,41 µg/mL (si se utiliza el polimorfo SAB-I), y para la solubilidad del polimorfo IV de axitinib de 20,09 µg/mL (si se utiliza el polimorfo IV).

[000373] Cualquier prueba de liberación *in vitro*, especialmente las pruebas de liberación *in vitro* aceleradas descritas en la presente, también se pueden usar, entre otras cosas, para comparar diferentes implantes (por ejemplo, de diferentes lotes de producción, de diferente composición y de diferente concentración de dosificación, etc.) entre sí, por ejemplo, con fines de control de calidad u otras evaluaciones cualitativas.

Liberación *in vitro* de implantes que contienen axitinib en una prueba *in vitro* acelerada realizada a 35 °C ± 0,5 °C en HCl 0,01 N con CTAB al 0,25 % en un aparato USP 4 como se describe en la presente (“Método C”):

[000374] En algunas modalidades de la presente invención, un implante que contiene axitinib se caracteriza por que el porcentaje 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 10 a alrededor de 25% después de 0,5 horas,

de alrededor de 30 a alrededor de 50% después de 2 horas,

de alrededor de 60 a alrededor de 90% después de 6 horas,

de alrededor de 79 a alrededor de 100% después de 10 horas,

al menos alrededor de 90% después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 92% después de 16 horas;

o se caracteriza 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%

5 en un aparato USP 4 es:

de alrededor de 10 a alrededor de 25% después de 0,5 horas,

de alrededor de 19 a alrededor de 35% después de 1 hora,

de alrededor de 30 a alrededor de 50% después de 2 horas,

de alrededor de 55 a alrededor de 70% después de 4 horas,

10 de alrededor de 60 a alrededor de 90% después de 6 horas,

de alrededor de 78 a alrededor de 95% después de 8 horas,

de alrededor de 79 a alrededor de 100% después de 10 horas,

al menos alrededor de 90% después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 92% después de 16 horas.

15 **[000375]** En determinadas modalidades de la presente invención, un implante que contiene axitinib se caracteriza 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 es:

de alrededor de 10 a alrededor de 18% después de 0,5 horas,

20 de alrededor de 30 a alrededor de 45% después de 2 horas,

de alrededor de 60 a alrededor de 80% después de 6 horas,

de alrededor de 79 a alrededor de 98% después de 10 horas,

al menos alrededor de 90% después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 92% después de 16 horas;

25 o se caracteriza 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 es:

de alrededor de 10 a alrededor de 18% después de 0,5 horas,

de alrededor de 19 a alrededor de 27% después de 1 hora,

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

de alrededor de 55 a alrededor de 65% después de 4 horas,

de alrededor de 60 a alrededor de 80% después de 6 horas,
 de alrededor de 78 a alrededor de 90% después de 8 horas,
 de alrededor de 79 a alrededor de 98% después de 10 horas,
 al menos alrededor de 90% después de 12 horas,

5 y/o al menos alrededor de 92% después de 16 horas.

[000376] En determinadas modalidades de la presente invención, un implante que contiene axitinib se caracteriza 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 es:

10 de alrededor de 12 a alrededor de 17% después de 0,5 horas,
 de alrededor de 32 a alrededor de 42% después de 2 horas,
 de alrededor de 62 a alrededor de 78% después de 6 horas,
 de alrededor de 83 a alrededor de 97% después de 10 horas,
 y/o al menos alrededor de 94% después de 16 horas;

15 o se caracteriza 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 es:

de alrededor de 12 a alrededor de 17% después de 0,5 horas,
 de alrededor de 23 a alrededor de 25% después de 1 hora,
 20 de alrededor de 32 a alrededor de 42% después de 2 horas,
 de alrededor de 57 a alrededor de 62% después de 4 horas,
 de alrededor de 62 a alrededor de 78% después de 6 horas,
 de alrededor de 80 a alrededor de 88% después de 8 horas,
 de alrededor de 83 a alrededor de 97% después de 10 horas,
 25 al menos alrededor de 94% después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 94% después de 16 horas.

[000377] En determinadas modalidades de la presente invención, un implante que contiene axitinib se caracteriza 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 es:

30 de alrededor de 12 a alrededor de 16% después de 0,5 horas,

de alrededor de 34 a alrededor de 41% después de 2 horas,
 de alrededor de 66 a alrededor de 77% después de 6 horas,
 de alrededor de 85 a alrededor de 96% después de 10 horas,
 y/o al menos alrededor de 95% después de 16 horas;

- 5 o se caracteriza 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 es:

de alrededor de 12 a alrededor de 16% después de 0,5 horas,
 de alrededor de 23 a alrededor de 25% después de 1 hora,
 10 de alrededor de 34 a alrededor de 41% después de 2 horas,
 de alrededor de 57 a alrededor de 62% después de 4 horas,
 de alrededor de 66 a alrededor de 77% después de 6 horas,
 de alrededor de 80 a alrededor de 88% después de 8 horas,
 de alrededor de 85 a alrededor de 96% después de 10 horas,

- 15 al menos alrededor de 94% después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 95% después de 16 horas.

- [000378]** En todas las modalidades de implantes anteriores de liberación *in vitro* medida de acuerdo con el método C y definida por el porcentaje de liberación de axitinib, el axitinib contenido en el implante es base libre de axitinib, y es o comprende el polimorfo IV de axitinib. En
 20 modalidades particulares, el axitinib contenido en el implante es el polimorfo IV de axitinib. En modalidades en las que el implante comprende el polimorfo IV de axitinib, al menos 90% en peso de la base libre de axitinib contenida en el implante es el polimorfo IV. En determinadas modalidades, la cantidad de axitinib contenida en estos implantes es de alrededor de 300 a
 25 alrededor de 600 μg , tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg . En modalidades específicas, el implante es un implante de una sola hebra, tal como un implante de una sola hebra que tiene una forma esencialmente cilíndrica, y tiene un área de superficie hidratada (medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ después de 24 horas de incubación) de al menos 16 mm^2 , tal como de alrededor de $16,0$ a alrededor de $23,0\text{ mm}^2$.

- [000379]** En algunas de estas modalidades, el implante contiene polimorfo IV de axitinib en
 30 una cantidad de entre 400 y 500 μg , tal como 450 μg , y el porcentaje de axitinib liberado se basa en la cantidad máxima de axitinib liberado del implante, que representa el 100% (denominada en

la presente también "% de liberación normalizada"), como se explica en el **Ejemplo 7,3** con respecto al Método C *in vitro*. En otras modalidades, el implante contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre 400 y 500 µg, tal como 450 µg, y el porcentaje de axitinib liberado se basa en una cantidad teórica (indicada en la etiqueta) de 450 µg de axitinib, que representa el 100%. Esto significa que si la cantidad teórica (en etiqueta) de axitinib de un implante es de 450 µg, pero el contenido real de axitinib (ensayo) es, por ejemplo, ligeramente superior a 450 µg, el porcentaje (%) de axitinib liberado después de determinado período de tiempo como se indicó anteriormente todavía se refiere a los 450 µg de contenido teórico/en etiqueta, como también se explica en el **Ejemplo 7,3** con respecto al Método C.

10 **[000380]** En algunas modalidades de la presente invención, un implante que contiene axitinib 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,
 15 de alrededor de 140 a alrededor de 200 µg después de 2 horas,
 de alrededor de 270 a alrededor de 360 µg después de 6 horas,
 de alrededor de 350 a alrededor de 450 µg después de 10 horas,
 y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas;
 o se caracteriza por que la cantidad de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro*
 20 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 100 a alrededor de 120 µg después de 1 hora,
 de alrededor de 140 a alrededor de 200 µg después de 2 horas,
 25 de alrededor de 240 a alrededor de 295 µg después de 4 horas,
 de alrededor de 270 a alrededor de 360 µg después de 6 horas,
 de alrededor de 350 a alrededor de 410 µg después de 8 horas,
 de alrededor de 350 a alrededor de 450 µg después de 10 horas,
 al menos alrededor de 400 µg después de 12 horas,
 30 y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas.

[000381] En determinadas modalidades de la presente invención, un implante que contiene

axitinib 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:

de alrededor de 55 a alrededor de 72 μg después de 0,5 horas,
 5 de alrededor de 147 a alrededor de 190 μg después de 2 horas,
 de alrededor de 280 a alrededor de 350 μg después de 6 horas,
 de alrededor de 360 a alrededor de 440 μg después de 10 horas,
 y/o al menos alrededor de 420 μg después de 16 horas;

o 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:

de alrededor de 55 a alrededor de 72 μg después de 0,5 horas,
 de alrededor de 105 a alrededor de 112 μg después de 1 hora,
 de alrededor de 147 a alrededor de 190 μg después de 2 horas,
 15 de alrededor de 250 a alrededor de 280 μg después de 4 horas,
 de alrededor de 280 a alrededor de 350 μg después de 6 horas,
 de alrededor de 360 a alrededor de 400 μg después de 8 horas,
 de alrededor de 360 a alrededor de 440 μg después de 10 horas,
 al menos alrededor de 420 μg después de 12 horas,
 20 y/o al menos alrededor de 420 μg después de 16 horas.

[000382] En determinadas modalidades de la presente invención, un implante que contiene axitinib 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:

25 de alrededor de 57 a alrededor de 70 μg después de 0,5 horas,
 de alrededor de 150 a alrededor de 180 μg después de 2 horas,
 de alrededor de 290 a alrededor de 345 μg después de 6 horas,
 de alrededor de 370 a alrededor de 430 μg después de 10 horas,
 y/o al menos alrededor de 420 μg después de 16 horas;

30 o 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:

de alrededor de 57 a alrededor de 70 μg después de 0,5 horas,
 de alrededor de 105 a alrededor de 112 μg después de 1 hora,
 de alrededor de 150 a alrededor de 180 μg después de 2 horas,
 5 de alrededor de 250 a alrededor de 280 μg después de 4 horas,
 de alrededor de 290 a alrededor de 345 μg después de 6 horas,
 de alrededor de 360 a alrededor de 400 μg después de 8 horas,
 de alrededor de 370 a alrededor de 430 μg después de 10 horas,
 al menos alrededor de 420 μg después de 12 horas,
 10 y/o al menos alrededor de 420 μg después de 16 horas.

[000383] En todas las modalidades de implantes anteriores de liberación *in vitro* medida de acuerdo con el método C y definida por la cantidad (en μg) de axitinib liberado, el axitinib contenido en el implante es base libre de axitinib, y es o comprende el polimorfo IV de axitinib. En modalidades particulares, el axitinib contenido en el implante es el polimorfo IV de axitinib.

15 En modalidades en las que el implante comprende el polimorfo IV de axitinib, al menos 90% en peso de la base libre de axitinib contenida en el implante es el polimorfo IV. En determinadas modalidades, la cantidad de axitinib contenida en estos implantes es de alrededor de 300 a alrededor de 600 μg , tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg . En una de estas modalidades en particular, el implante contiene polimorfo IV de axitinib
 20 en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg . En modalidades específicas de estas modalidades, el implante es un implante de una sola hebra, tal como un implante de una sola hebra que tiene una forma esencialmente cilíndrica, y tiene un área de superficie hidratada (medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) de al menos 16 mm^2 , tal como de alrededor de 16,0 a alrededor de 23,0 mm^2 .

25 **[000384]** En determinadas modalidades específicas de la presente invención, el implante contiene axitinib en forma de polimorfo IV (como partículas micronizadas de polimorfo IV de axitinib como se define en la presente) en una cantidad de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , opcionalmente es un implante de una sola hebra que tiene un área superficial hidratada (medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de incubación) de al menos
 30 16 mm^2 , como de alrededor de 16,0 a alrededor de 23,0 mm^2 , y opcionalmente tiene un peso total en estado seco de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 1 mg, donde el implante se

caracteriza además por que la cantidad de axitinib liberada 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 cetil trimetil amonio al (CTAB) 0,25% en un aparato USP 4 es:

al menos alrededor de 50 μg , tal como al menos alrededor de 51 μg después de 0,5 horas,
 5 al menos alrededor de 140 μg , tal como al menos alrededor de 150 μg después de 2 horas,
 al menos alrededor de 270 μg , tal como al menos alrededor de 290 μg después de 6 horas,
 al menos alrededor de 350 μg , tal como al menos alrededor de 370 μg después de 10 horas,
 al menos alrededor de 400 μg , tal como al menos alrededor de 410 μg después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 410 μg , tal como al menos alrededor de 430 μg después de 16 horas,
 10 o el implante se caracteriza adicionalmente 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 , tal como al menos alrededor de 51 μg después de 0,5 horas,
 al menos alrededor de 90 μg , tal como al menos alrededor de 95 μg después de 1 hora,
 15 al menos alrededor de 140 μg , tal como al menos alrededor de 150 μg después de 2 horas,
 al menos alrededor de 230 μg , tal como al menos alrededor de 240 μg después de 4 horas,
 al menos alrededor de 270 μg , tal como al menos alrededor de 290 μg después de 6 horas,
 al menos alrededor de 340 μg , tal como al menos alrededor de 350 μg después de 8 horas,
 al menos alrededor de 350 μg , tal como al menos alrededor de 370 μg después de 10 horas,
 20 al menos alrededor de 400 μg , tal como al menos alrededor de 410 μg después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 410 μg , tal como al menos alrededor de 430 μg después de 16 horas.

[000385] En estas u otras modalidades específicas, el implante contiene axitinib en forma de
 polimorfo IV (como partículas micronizadas de polimorfo IV de axitinib como se define en la
 presente) en una cantidad de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de
 25 450 μg , es un implante de una sola hebra que tiene un área superficial hidratada (medida en PBS
 a un pH de 7,2 a 7,4 y $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ después de 24 horas de incubación) de al menos 16 mm^2 , como de
 alrededor de $16,0$ a alrededor de $23,0\text{ mm}^2$, y tiene un peso total en estado seco de alrededor de
 0,6 mg a alrededor de 1 mg, el implante se caracteriza además 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
 30 cetil trimetil amonio al (CTAB) 0,25% en un aparato USP 4 es (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%, tal como al menos alrededor de 12% después de 0,5 horas,

al menos alrededor de 30%, tal como al menos alrededor de 32% después de 2 horas,

al menos alrededor de 58%, tal como al menos alrededor de 60% después de 6 horas,

5 al menos alrededor de 75%, tal como al menos alrededor de 80% después de 10 horas,

al menos alrededor de 80%, tal como al menos alrededor de 85% después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 90%, tal como al menos alrededor de 95% después de 16 horas;

o el implante se caracteriza adicionalmente 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%, tal como al menos alrededor de 12% después de 0,5 horas,

al menos alrededor de 19%, tal como al menos alrededor de 20% después de 1 hora,

al menos alrededor de 30%, tal como al menos alrededor de 32% después de 2 horas,

15 al menos alrededor de 45%, tal como al menos alrededor de 50% después de 4 horas,

al menos alrededor de 58%, tal como al menos alrededor de 60% después de 6 horas,

al menos alrededor de 70%, tal como al menos alrededor de 74% después de 8 horas,

al menos alrededor de 75%, tal como al menos alrededor de 80% después de 10 horas,

al menos alrededor de 80%, tal como al menos alrededor de 85% después de 12 horas,

20 y/o al menos alrededor de 90%, tal como al menos alrededor de 95% después de 16 horas.

[000386] En determinadas modalidades específicas adicionales, el implante contiene axitinib en forma de polimorfo IV (como partículas micronizadas de polimorfo IV de axitinib como se define en la presente) en una cantidad de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , opcionalmente es un implante de una sola hebra que tiene un área superficial hidratada (medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ después de 24 horas de incubación) de al menos 16 mm^2 , como de alrededor de 16,0 a alrededor de $23,0\text{ mm}^2$, y opcionalmente tiene un peso total en estado seco de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 1 mg, donde el implante se caracteriza además por que la cantidad de axitinib liberada 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 cetil trimetil amonio al (CTAB) 0,25% en un aparato USP 4 es:

de alrededor de 50 a alrededor de 80 μg , tal como de alrededor de 55 a alrededor de 75 μg , tal

como de alrededor de 57 a alrededor de 72 μg después de 0,5 horas,
 de alrededor de 90 a alrededor de 130 μg , tal como de alrededor de 95 a alrededor de 120 μg ,
 tal como de alrededor de 100 a alrededor de 120 μg después de 1 hora,
 de alrededor de 140 a alrededor de 210 μg , tal como de alrededor de 140 a alrededor de 200 μg ,
 5 tal como de alrededor de 147 a alrededor de 195 μg después de 2 horas,
 de alrededor de 230 a alrededor de 290 μg , tal como de alrededor de 235 a alrededor de 290 μg ,
 tal como de alrededor de 240 a alrededor de 280 μg después de 4 horas,
 de alrededor de 270 a alrededor de 380 μg , tal como de alrededor de 295 a alrededor de 370 μg ,
 tal como de alrededor de 300 a alrededor de 360 μg después de 6 horas,
 10 de alrededor de 340 a alrededor de 440 μg , tal como de alrededor de 350 a alrededor de 430 μg ,
 tal como de alrededor de 355 a alrededor de 420 μg después de 8 horas,
 de alrededor de 350 a alrededor de 470 μg , tal como de alrededor de 380 a alrededor de 460 μg ,
 tal como de alrededor de 390 a alrededor de 450 μg después de 10 horas,
 al menos alrededor de 400 μg , tal como al menos alrededor de 410 μg después de 12 horas,
 15 y/o al menos alrededor de 410 μg , tal como al menos alrededor de 430 μg después de 16 horas.

[000387] En estas u otras modalidades específicas adicionales de la presente invención, el
 implante contiene axitinib en forma de polimorfo IV (como partículas micronizadas de polimorfo
 IV de axitinib como se define en la presente) en una cantidad de alrededor de 400 μg a alrededor
 de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , es un implante de una sola hebra que tiene un área
 20 superficial hidratada (medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de 24 horas de
 incubación) de al menos 16 mm², como de alrededor de 16,0 a alrededor de 23,0 mm², tiene un
 peso total de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 1 mg, el implante se caracteriza además por
 que el porcentaje de axitinib liberado del implante en una prueba *in vitro* realizada a 35 °C $\pm$ 0,5
 °C en HCl 0,01 N con bromuro cetil trimetil amonio al (CTAB) 0,25% en un aparato USP 4 es
 25 (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%, tal como de alrededor de 10 a alrededor de 18%, tal
 como de alrededor de 12 a alrededor de 17% después de 0,5 horas,
 a de alrededor de 19 a alrededor de 30%, tal como de alrededor de 20 a alrededor de 27%, tal
 30 como de alrededor de 20 a alrededor de 26% después de 1 hora,
 de alrededor de 30 a alrededor de 45%, tal como de alrededor de 31 a alrededor de 43%, tal

como de alrededor de 32 a alrededor de 41% después de 2 horas,
 de alrededor de 45 a alrededor de 65%, tal como de alrededor de 48 a alrededor de 63%, tal
 como de alrededor de 49 a alrededor de 60% después de 4 horas,
 de alrededor de el 58 a alrededor de 81%, tal como de alrededor de 60 a alrededor de 80%, tal
 5 como de alrededor de 62 a alrededor de 78% después de 6 horas,
 de alrededor de el 70 a alrededor de 90%, tal como de alrededor de 73 a alrededor de 87%, tal
 como de alrededor de 74 a alrededor de 86% después de 8 horas,
 de alrededor de el 75 a alrededor de 98%, tal como de alrededor de 78 a alrededor de 95%, tal
 como de alrededor de 80 a alrededor de 95% después de 10 horas,
 10 al menos alrededor de 80%, tal como al menos alrededor de 85% después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 90%, tal como al menos alrededor de 95% después de 16 horas.

Liberación in vivo y persistencia de hidrogel:

[000388] En una modalidad de la presente invención, cuando el implante seco de la presente
 15 invención se administra al ojo, como el humor vítreo, se hidrata y cambia sus dimensiones como
 se describe en la presente, y luego se biodegrada el hidrogel con el tiempo hasta que se ha
 reabsorbido por completo. Cuando el implante se biodegrada, por ejemplo, a través de la
 hidrólisis del éster, puede hincharse y ablandarse gradualmente, luego volverse más pequeño,
 más suave y más líquido hasta que se disuelva por completo y ya no sea visible. Tras la
 20 degradación completa del hidrogel, las partículas de TKI no disueltas pueden permanecer en el
 antiguo lugar del implante y, en determinados casos, pueden aglomerarse, es decir, fusionarse
 en una estructura monolítica. Estas partículas de axitinib no disueltas restantes pueden continuar
 disolviéndose lentamente a una velocidad suficiente para proporcionar niveles de TKI
 terapéuticamente eficaces. Si en determinadas modalidades se administran dos o más implantes
 25 para lograr una dosis total deseada, se biodegradan igualmente con el tiempo y las partículas de
 axitinib restantes también se fusionan en una única estructura monolítica.

[000389] En determinadas modalidades, el implante de hidrogel se ablanda con el tiempo a
 medida que se degrada, lo que puede depender, entre otras cosas, de la estructura, es decir, la
 hidrofilia o hidrofobia de la cadena de carbono próxima al grupo éster degradable, del enlazador
 30 que reticula las unidades de PEG en el hidrogel. Por ejemplo, en los implantes utilizados en los
 Ejemplos en la presente, esta cadena de carbono comprende 7 átomos de carbono ya que

proviene del grupo funcional SAZ del precursor de PEG; tal como 4a20k PEG. Esta cadena de carbono puede proporcionar una persistencia prolongada en el ojo humano de hasta alrededor de 9 o hasta alrededor de 12 meses, en comparación con una cadena de carbono más corta cuando se utiliza, por ejemplo, un grupo funcional SG que proporciona una cadena de carbono más corta en dicho enlazador.

[000390] En el ojo humano, tal como en el humor vítreo, el implante de la invención en determinadas modalidades se biodegrada (es decir, el hidrogel se disuelve) en un plazo de alrededor de 2 a alrededor de 15 meses tras la administración, o en alrededor de un plazo de alrededor de 4 a alrededor de 13 meses tras la administración, o en un plazo de 6 a alrededor de 12 meses tras la administración, o en un plazo de alrededor de 6 a alrededor de 18 meses tras la administración, específicamente de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses después de la administración, como por ejemplo dentro de alrededor de 8 meses después de la administración, o de alrededor de 9 a alrededor de 12 meses después de la administración. En modalidades particulares (como en modalidades en las que el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas, como unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ reticuladas), el hidrogel se degrada (bioresorbe) dentro de alrededor de 8 a 9 meses después de la inyección en el humor vítreo de un ser humano. En otras especies, el implante de la invención puede biodegradarse más tarde o más temprano que en el humor vítreo humano. Por ejemplo, en primates no humanos, como en monos, específicamente en monos *Cynomolgus*, el hidrogel se disuelve (específicamente, en modalidades donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas, como unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ reticuladas) en alrededor de 5 a 6 meses; y en conejos, específicamente en conejos holandeses, el hidrogel se disuelve (específicamente, en modalidades donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas, como unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ reticuladas) en alrededor de 4 a 5 meses. Sin querer limitarse por la teoría, la degradación del hidrogel (por ejemplo, mediante hidrólisis del éster) está determinada en gran medida por la temperatura en el vítreo. La temperatura media del vítreo en seres humanos es de alrededor de 33 °C, en monos es de alrededor de 35 °C y en conejos es de alrededor de 37 °C (F. Lorget et al., *Molecular pharmaceuticals*, 13(9), pp.2891-2896; y M.B. Landers III et al., *Retina* 32(1), p. 172-176 (1/2012), lo que proporciona determinadas diferencias en la persistencia del hidrogel entre diferentes especies, como conejos, monos y seres humanos. La solubilidad de un fármaco como el TKI como el axitinib en sí no se ve afectada en el mismo

grado por estas diferencias de temperatura.

[000391] En una modalidad, el implante después de la administración en el humor vítreo libera (tal como se define en la presente) el TKI, como una cantidad terapéuticamente eficaz de TKI, como axitinib, durante un período de al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 10 meses, al menos alrededor de 11 meses, o al menos alrededor de 12 meses, o al menos alrededor de 13 meses o incluso más después de la administración (es decir, inyección). En modalidades particulares, el implante libera TKI, como axitinib, durante un período de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses después de la administración.

[000392] En una modalidad de la invención, el implante proporciona un período de tratamiento de al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 10 meses, al menos alrededor de 11 meses, al menos alrededor de 12 meses o al menos alrededor de 13 meses. meses o más después de la administración (inyección) del (es decir, un único) implante en el humor vítreo de un paciente. En determinadas modalidades, un implante de la presente invención proporciona un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como de alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, o de alrededor de 6 meses. En modalidades particulares, un implante de la presente invención proporciona un período de tratamiento de alrededor de 9 meses. Después de un período de tratamiento, se puede inyectar un nuevo implante de la presente invención como se describe en la presente, secuencia que se puede repetir tantas veces como sea necesario. Por ejemplo, alrededor de 9 meses después de la inyección del primer implante se puede inyectar un segundo implante nuevo. Específicamente, en modalidades de la invención en las que el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas, como un implante que se obtiene mediante la reticulación de los precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, y donde la cantidad de TKI como axitinib contenida en el implante (específicamente, el polimorfo IV de axitinib) es de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, se puede inyectar un nuevo implante en el humor vítreo alrededor de 9 meses después de la inyección del primer implante, por que en ese momento el hidrogel se ha biodegradado completamente y el axitinib restante se ha liberado en el vítreo para ser administrado a la retina y/o coroides/EPR.

[000393] En una modalidad de la invención, TKI, tal como axitinib, se libera del implante *in vivo* al vítreo en general a una tasa promedio de alrededor de 0,1 µg/día a alrededor de 10 µg/día,

o alrededor de 0,5 µg/día a alrededor de 5 µg/día, o alrededor de 0,5 µg/día a alrededor de 2 µg/día. En modalidades particulares de la invención, el TKI como axitinib se libera del implante *in vivo* (en el humor vítreo, como en el humor vítreo de un ser humano) a una tasa de liberación promedio de al menos 0,8 µg/día, tal como de alrededor de 0,8 µg/día a alrededor de 1,5 µg/día, o de alrededor de 0,9 µg/día a alrededor de 1,3 µg/día, tal como alrededor de 1,2 µg/día durante un período de tiempo de al menos 3 meses, tal como al menos 6, o al menos 9, o al menos 10 meses después de la inyección. En modalidades particulares, dicha liberación de TKI, como axitinib, se mantiene durante al menos alrededor de 3 meses, por ejemplo, de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses, o de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses después de la inyección del implante. En determinadas modalidades, las tasas de liberación promedio mencionadas se aplican al vítreo de un primate no humano, como un mono (en particular, de modo no taxativo, un mono *Cynomolgus*). En determinadas modalidades, las tasas de liberación promedio mencionadas se aplican al vítreo de un ser humano. En modalidades particulares, un implante de la invención, tal como un implante que comprende un hidrogel y partículas de axitinib, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas obtenidas mediante la reticulación de los precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, y donde la cantidad de axitinib contenida en el implante (específicamente, el polimorfo IV de axitinib) es de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, proporciona la liberación de axitinib en el vítreo de un humano a una tasa promedio de alrededor de 0,8 µg/día a alrededor de 1,5 µg/día, tal como de alrededor de 0,9 µg/día a alrededor de 1,3 µg/día, o de alrededor de 1,0 µg/día a alrededor de 1,2 µg/día, tal como alrededor de 1,0 µg/día. En determinadas modalidades, la tasa de liberación se mantiene esencialmente constante durante al menos alrededor de 3 meses, o durante el primer trimestre o la primera mitad del período de tratamiento.

Liberación *in vivo* y estudios preclínicos en primates no humanos (PNH)

[000394] Se han realizado estudios preclínicos en **primates no humanos (PNH)**, entre otros, con un implante que contiene alrededor de 300 µg de axitinib en forma de polimorfo IV y que tiene una superficie hidratada de alrededor de 20 mm². Para resumir brevemente, en este estudio farmacocinético y de distribución ocular se determina la liberación *in vivo* después de una única inyección intravítrea de dicho implante en monos *Cynomolgus*, y luego se compara con los resultados obtenidos con implantes de referencia que contienen axitinib en forma de polimorfo SAB-I, en las siguientes dosis: alrededor de 600 µg, alrededor de 300 µg y 3 implantes que

contienen cada uno alrededor de 200 µg de axitinib. Los resultados de estos estudios se informan y comparan en el **Ejemplo 10**. Se halló que 3 meses después de una inyección intravítrea de un solo implante de acuerdo con la presente invención que contiene alrededor de 300 µg de polimorfo IV de axitinib, los niveles de axitinib en la retina, la coroides y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) son más altos en comparación con los implantes de referencia (que contienen polimorfo SAB-I de axitinib). Sin querer limitarse por la teoría, se cree que estos niveles aumentados de axitinib en los tejidos oculares mencionados se deben a la solubilidad del polimorfo IV de axitinib, cuya solubilidad es alrededor del doble de la solubilidad del polimorfo SAB-I de axitinib, como se describe en la presente, y que, por lo tanto, proporciona una liberación más rápida de axitinib desde el implante al humor vítreo. Con base en un valor de IC₅₀ para VEGFR-2 a partir de ensayos basados en células de 0,077 ng/mL, y teniendo en cuenta una semivida en el vítreo de axitinib de 2 horas, se determinó (en US 2020/0375889 A1, párrafo [0048] a [0050]) que se tendrían que liberar 256 ng/día de axitinib desde un implante intravítreo para proporcionar concentraciones terapéuticamente eficaces de axitinib en el vítreo. En el presente estudio en PNH hasta el momento se ha medido una tasa de liberación de 986 ng/día del implante que contiene alrededor de 300 µg de axitinib (polimorfo IV), que es casi 4 veces la tasa de liberación requerida de 256 ng/día.

[000395] El **Ejemplo 10** también proporciona datos adicionales sobre la liberación *in vivo* de implantes de acuerdo con la presente invención en PNH (específicamente, monos *Cynomolgus*) más allá de los 3 meses, es decir a los 6 meses y a los 9 meses. En este ejemplo se demuestra que el t_{máx} de la retina y la coroides/EPR para un implante que contiene el polimorfo IV de axitinib (como el implante **10D** en el **Ejemplo 10**, que contiene una dosis de alrededor de 300 µg de axitinib) se produjo durante el período de liberación sostenida a los 3 meses, mientras que para los implantes que contienen el polimorfo SAB-I de axitinib (implantes **10A**, **10B** y **10C**) el t_{máx} de la retina y la coroides/EPR se produjo a los 6 o 9 meses. El hidrogel de los implantes de acuerdo con la invención utilizado en este estudio se biodegrada en PNH en un plazo de alrededor de 5 a 6 meses. Esto significa que en determinadas modalidades de la presente invención para implantes que contienen una forma más soluble de axitinib, tal como el polimorfo IV de axitinib, una parte mayor de la carga útil del fármaco contenida en el implante se libera antes de la liberación terminal que ocurre tras la biodegradación final del hidrogel, en comparación con la liberación de implantes comparativos que contienen una forma menos soluble de axitinib (tal

como el polimorfo SAB-I de axitinib), pero que son comparables a los implantes de la presente invención (por ejemplo, en lo que respecta a la composición del implante y la dosis del fármaco contenida en el implante). Por lo tanto, en determinadas modalidades de la presente invención, en las que el axitinib contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es axitinib que tiene una solubilidad de al menos 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación (como el polimorfo IV de axitinib), la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR en el momento de la degradación final del hidrogel proporcionada por el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es *menor* que la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR en el momento de la degradación final del hidrogel, respectivamente, proporcionada por un implante comparativo en el que el axitinib tiene una solubilidad inferior a 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación. En algunas de estas modalidades, la cantidad total de axitinib contenida en el implante comparativo difiere en no más del 10% de la cantidad total de axitinib contenida en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

[000396] Por lo tanto, en determinadas modalidades de la presente invención, específicamente cuando un implante contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, la cantidad acumulada de axitinib liberada antes de la biodegradación del hidrogel es mayor que la cantidad de axitinib que se libera terminalmente tras la biodegradación. En determinadas modalidades, 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. En determinadas modalidades, 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 que está presente en el implante que reside en el humor vítreo) es de 250 µg o menos, como 200 µg o menos. En determinadas modalidades, 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.

[000397] En determinadas modalidades de la presente invención, la concentración máxima de TKI, específicamente axitinib, en la retina y la coroides/EPR de PNH se alcanza con un implante de acuerdo con la presente invención que contiene un TKI más soluble (tal como el polimorfo IV de axitinib, tal como en una cantidad de entre alrededor de 400 y alrededor de 500 μg) *antes* de que el hidrogel se biodegrade, mientras que en los implantes que contienen un TKI menos soluble (tal como el polimorfo SAB-I de axitinib) la concentración máxima de TKI en la retina y la coroides/EPR de PNH se alcanza solo *durante/después* de la degradación del hidrogel (lo que sucede alrededor de los 5 a 6 meses en PNH como se explica en la presente). Véase, por ejemplo, el **Ejemplo 10**, implante **10D** que contiene alrededor de 0,3 mg de polimorfo de axitinib IV, en comparación con los implantes **10A** a **10C** que contienen diversas cantidades de polimorfo de axitinib SAB-I. El implante de acuerdo con la presente invención que contiene alrededor de 0,3 mg de axitinib en forma del polimorfo de axitinib IV más soluble (muestra **10D**) alcanzó el estado estable antes que los implantes que contenían el polimorfo de axitinib SAB-I menos soluble, y lo mantuvo sin ningún aumento de liberación en el momento de la biodegradación del hidrogel. La exposición máxima de axitinib a la retina y la coroides/EPR *después* de la biodegradación del hidrogel en el **Ejemplo 10** fue significativamente menor con el implante que contenía el polimorfo IV de axitinib más soluble (implante **10D**) debido a que quedaba menos fármaco tras la biodegradación del hidrogel. La tasa de liberación diaria promedio ($\mu\text{g}/\text{día}$) durante los primeros 3 meses después de la inyección del implante refleja la liberación más rápida de axitinib del implante de polimorfo de IV de axitinib con una dosis de 0,3 mg (**10D**) utilizado en este estudio en comparación con un implante correspondiente que contenía el polimorfo SAB-I de axitinib menos soluble.

[000398] En determinadas modalidades, un implante de la presente invención puede liberar TKI como axitinib en el vítreo, donde la cantidad acumulada de TKI (como axitinib) liberada antes de la biodegradación del hidrogel es mayor que la cantidad de TKI (como axitinib) que se libera terminalmente tras la biodegradación final. En estas modalidades, la cantidad de axitinib que se libera tras la biodegradación puede ser inferior a alrededor de 200 μg , tal como menos de alrededor de 150 μg , alrededor de 130 μg o menos, o alrededor de 100 μg o menos, o la cantidad terminal de axitinib que se libera tras la biodegradación final del hidrogel es de alrededor de 50 a alrededor de 200 μg , tal como de alrededor de 100 a alrededor de 170 μg , tal como de alrededor

de 110 a 150 µg. En estas u otras modalidades, la concentración máxima de TKI (como axitinib) en el tejido ocular ($C_{\text{máx}}$), como en la retina o la coroides, alcanzada antes de la biodegradación del hidrogel está dentro de +/- 50%, como dentro de +/- 30% de la concentración de TKI (como axitinib) administrada a ese tejido ocular tras la biodegradación.

- 5 **[000399]** En algunas modalidades, un implante de acuerdo con la presente invención administra una concentración de TKI (como axitinib) a un tejido ocular (como la retina o la coroides), donde el $t_{\text{máx}}$ de ese TKI en ese tejido es anterior, como al menos alrededor de 1 mes o al menos alrededor de 2 meses antes, que el $t_{\text{máx}}$ alcanzado con un implante comparativo y/o
- 10 donde la concentración máxima de ese TKI (como axitinib) administrada a ese tejido es mayor que la concentración máxima de ese TKI administrada por un implante comparativo, donde el implante comparativo contiene ese TKI en una cantidad total de dentro de +/-10%, como dentro de +/- 5% de la cantidad total de ese TKI contenido en el implante de la invención y difiere del implante de la invención en que (solo en que) el implante comparativo contiene ese TKI 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
- 15 cinco días de incubación, que la forma de ese TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida, y donde el implante comparativo tiene un área de superficie hidratada (como se define en la presente) de dentro de +/- 20%, tal como dentro de +/-10% del área de superficie hidratada del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la invención. En determinadas modalidades, el implante comparativo contiene una forma polimórfica diferente
- 20 del mismo TKI que el implante de la invención, que tiene una menor solubilidad del polimorfo de ese TKI que el contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la invención, específicamente el implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la invención puede contener el polimorfo IV de axitinib, y el implante comparativo puede contener el polimorfo SAB-I de axitinib.
- 25 **[000400]** En algunas modalidades, el implante de la invención proporciona una liberación de orden sustancialmente cero o cercana a cero del TKI (como axitinib) durante al menos un mes, tal como al menos dos meses, tal como al menos tres meses, tal como al menos cuatro meses, tal como al menos cinco meses.
- [000401]** En determinadas modalidades, la concentración de TKI (como axitinib) en un tejido
- 30 ocular (como la retina o la coroides) proporcionada en una liberación terminal tras la biodegradación del hidrogel no es mayor o sustancialmente mayor, o no es más de alrededor de

un 25% mayor, como no más de alrededor de un 10% mayor que la concentración de TKI (como axitinib) en el tejido ocular proporcionado por el implante en cualquier momento después de la inyección y antes de la biodegradación cuando el implante aún está intacto. Por ejemplo, el aumento de la concentración de TKI (tal como axitinib) en el tejido ocular proporcionado por una liberación terminal de TKI (tal como axitinib) tras la biodegradación del hidrogel no es más de alrededor de 110%, tal como no más de alrededor de 100%, tal como no más de alrededor de 80%, tal como no más de alrededor de 30%, tal como no más de alrededor de 20%, tal como no más de alrededor de 10% de la concentración de TKI en ese tejido ocular alcanzada en cualquier momento antes de dicha liberación terminal.

10 **[000402]** En determinadas modalidades, la liberación terminal del TKI (como axitinib) tras la biodegradación del hidrogel de un implante de la presente invención (como un implante que contiene el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg) es menor que la liberación terminal de TKI de un implante comparativo tras su biodegradación, donde el implante comparativo contiene el TKI en una cantidad total de $\pm 10\%$, como dentro de $\pm 5\%$ de la cantidad total del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida y difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (solo en que) el implante comparativo contiene el TKI 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 la forma del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida, y donde el implante comparativo tiene un área superficial hidratada (como se define en la presente) de dentro de $\pm 20\%$, como dentro de $\pm 10\%$ del área superficial hidratada del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

25 **[000403]** En determinadas modalidades, un implante de la presente invención (tal como un implante que contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg) proporciona una $C_{\text{máx}}$ más alta del TKI en un tejido ocular (tal como la retina o la coroides) que la $C_{\text{máx}}$ del TKI proporcionada por un implante comparativo, antes de la biodegradación del hidrogel, donde el implante comparativo contiene el TKI en una cantidad total de $\pm 10\%$, como dentro de $\pm 5\%$ de la cantidad total del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida y difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (solo en que) el implante comparativo contiene el TKI 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 la forma del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida, y donde el implante comparativo tiene un área superficial hidratada (como se define en la presente) de dentro de $\pm 20\%$ del área superficial hidratada del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

- 5 **[000404]** En estas u otras modalidades determinadas, la tasa de eliminación (en $\mu\text{g}/\text{día}$) del TKI (como axitinib) del humor vítreo proporcionada por un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la presente invención en cualquier momento seleccionado entre 3 o 6 meses después de la inyección del implante es mayor en comparación con la tasa de eliminación (en $\mu\text{g}/\text{día}$) del TKI del humor vítreo en cualquier momento seleccionado entre 3 o 6 meses
- 10 después de la inyección de un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante de la invención, y donde la tasa de eliminación se calcula al dividir la diferencia entre (i) la cantidad total de TKI contenida en el
- 15 implante respectivo y la media geométrica restante de la cantidad de TKI en el humor vítreo (que incluye la cantidad restante de TKI contenida en el implante respectivo que reside en el humor vítreo) determinada a los 3 meses, o (ii) la diferencia entre la cantidad media geométrica restante de TKI en el humor vítreo determinada a los 3 meses y la cantidad media geométrica restante de TKI en el humor vítreo determinada a los 6 meses, entre el número de días transcurridos en el
- 20 período de tiempo respectivo, donde el período de tiempo es (i) de 0 a 3 meses o (ii) de 3 a 6 meses.

[000405] En modalidades más específicas de las modalidades del párrafo anterior, el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la presente invención solo en que:

- 25 (a) la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante de la invención,
- (b) el área superficial hidratada (tal como se define en la presente) del implante comparativo difiere en no más del 5%, y
- 30 (c) la cantidad total del TKI contenida en el implante comparativo difiere en no más de 5, o en que:

- (a) la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante de la invención,
- (b) la cantidad total de TKI contenida en el implante comparativo es al menos 1,5 veces superior, y
- (c) el área superficial hidratada (tal como se define en la presente) del implante comparativo difiere en no más del 10%; o en que:
- (a) la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante de la invención,
- (b) el área superficial hidratada (tal como se define en la presente) del implante comparativo difiere en no más del 10%, y
- (c) la cantidad total de TKI contenida en el implante comparativo es al menos dos veces superior.
- [000406]** En modalidades más específicas, el implante comparativo mencionado en los párrafos anteriores puede contener el polimorfo SAB-I de axitinib menos soluble, y el implante de acuerdo con la presente invención puede contener el polimorfo IV de axitinib más soluble.
- [000407]** En otras modalidades, la tasa de eliminación (en µg/día) del TKI (como axitinib) del humor vítreo proporcionado por un implante de la presente invención (como un implante que contiene el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg) es sustancialmente igual a los 6 meses después de la inyección del implante en comparación con la tasa de eliminación (en µg/día) del TKI del humor vítreo a los 6 meses después de la inyección de un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que
- (a) la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante de la invención,
- (b) la cantidad total de TKI contenida en el implante comparativo es al menos 1,5 veces superior, y
- (c) el área superficial hidratada (tal como se define en la presente) del implante comparativo es al menos 2,5 veces mayor,

donde la tasa de eliminación se calcula al dividir la diferencia entre la media geométrica restante de la cantidad de TKI en el humor vítreo determinada a los 3 meses y la media geométrica restante de la cantidad de TKI en el humor vítreo determinada a los 6 meses por el número de días transcurridos en el período de tiempo de 3 a 6 meses.

- 5 **[000408]** En determinadas modalidades, con un implante de la presente invención (como un implante que contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 y alrededor de 500 µg), la media geométrica de la cantidad (en µg) del TKI (como axitinib) en el humor vítreo (que incluye la cantidad del TKI presente en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida que reside en el humor vítreo después de la inyección) es menor en
 10 cualquier momento seleccionado entre 3, 6 o 9 meses después de la inyección del implante, en comparación con la media geométrica de la cantidad (en µg) del TKI en el humor vítreo en el momento respectivo seleccionado entre 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 solo en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa en el implante
 15 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 TKI contenido en el implante de la invención.

[000409] En modalidades particulares, dichas concentraciones de axitinib mencionadas anteriormente en el tejido ocular (humor vítreo, retina o coroides) se miden en un primate no humano, tal como un mono, como un mono *Cynomolgus*.

20 **Liberación in vivo y estudios preclínicos en conejos**

- [000410]** Los hallazgos en los estudios *in vivo* en **conejos (Ejemplo 13)** fueron generalmente consistentes con los hallazgos en **PNH (Ejemplo 10)**. Los implantes de la presente invención (que contienen la forma más soluble de axitinib, polimorfo IV) también alcanzaron niveles más altos de axitinib en la retina y coroides/EPR del conejo (conejo holandés) antes que los implantes comparativos que contenían la forma menos soluble de axitinib (polimorfo SAB-I), véanse, por
 25 ejemplo, los datos de la semana 6 que comparan un implante que contiene alrededor de 0,3 mg de polimorfo IV de axitinib (muestra **13E**) con un implante que contiene también alrededor de 0,3 mg de axitinib, pero el polimorfo SAB-I mientras que tiene un área de superficie hidratada comparable (muestra **13A**).

- 30 **[000411]** Se demuestra en el **Ejemplo 13** que en **conejos** (tales como conejos holandeses), los implantes de acuerdo con la presente invención que contienen polimorfo IV de axitinib

(incluidos los implantes que contienen una dosis de axitinib de alrededor de 0,3 mg y los que contienen alrededor de 0,6 mg de polimorfo IV de axitinib, véanse los implantes **13E** y **13F** en el **Ejemplo 13**) administraron concentraciones sostenidas de axitinib a la retina y la coroides/EPR, y redujeron la exposición máxima en estos tejidos en el momento de la biorresorción final del hidrogel. Con base en la concentración promedio de axitinib medida en la retina de conejos holandeses proporcionada por implantes de la presente invención que contienen dosis de axitinib (en forma de polimorfo IV de axitinib) de alrededor de 0,3 mg y alrededor de 0,6 mg, respectivamente, e interpolación de estas, un implante de acuerdo con la presente invención que contiene una dosis de axitinib (de nuevo, en forma de polimorfo IV de axitinib) de alrededor de 450 μg (tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg) puede proporcionar un $\text{AUC}_{0-5,5 \text{ meses}}$ en la retina de conejos holandeses en el intervalo de alrededor de 125 000 a alrededor de 165 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$, tal como de alrededor de 130 000 a alrededor de 160 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$, tal como de alrededor de 135 000 a alrededor de 155 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$, y puede proporcionar un $\text{AUC}_{0-5,5 \text{ meses}}$ en la coroides/EPR de conejos holandeses en el intervalo de alrededor de 130 000 a alrededor de 190 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$, tal como de alrededor de 140 000 a alrededor de 180 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$, tal como de alrededor de 150 000 a alrededor de 175 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$. Estas estimaciones pueden aplicarse en particular a implantes de acuerdo con la presente invención en los que el hidrogel comprenda unidades de PEG reticuladas, tales como las obtenidas a partir de la reticulación de precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ como se describe en la presente, y donde el implante tenga un área de superficie hidratada de alrededor de 16 a alrededor de 25 mm^2 .

[000412] En determinadas modalidades, la concentración media geométrica (en ng/g) del TKI (como axitinib) en un tejido ocular (como la retina y/o la coroides) proporcionado por un implante de la presente invención (como un implante que contiene el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 y alrededor de 500 μg) 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) del TKI en ese tejido ocular en la semana 6 después de la inyección de un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante de la invención. En estas u otras modalidades

- determinadas, la suma de las concentraciones medias geométricas (en ng/g) de TKI (como axitinib) determinadas en un tejido ocular en la semana 6, semana 13 y semana 24 después de la inyección del implante es mayor que la suma de las concentraciones medias geométricas (en ng/g) de TKI determinadas en la semana 6, semana 13 y semana 24 después de la inyección de
- 5 un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa 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 TKI contenido en el implante de la invención. En determinadas modalidades, dichas concentraciones medias geométricas se determinan en un
- 10 sujeto que es un conejo, tal como un conejo holandés. En modalidades más específicas de las modalidades del párrafo anterior, el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que:
- (a) la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante
- 15 de la invención,
- (b) el área superficial hidratada (tal como se define en la presente) del implante comparativo difiere en no más del 5%, y
- (c) la cantidad total del TKI contenida en el implante comparativo difiere en no más de 5, o en que:
- 20 (a) la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante de la invención,
- (b) la cantidad total de TKI contenida en el implante comparativo es al menos 1,5 veces superior, y
- 25 (c) el área superficial hidratada (tal como se define en la presente) del implante comparativo difiere en no más del 10%; o en que:
- (a) la solubilidad del TKI 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 TKI contenido en el implante de la invención,
- 30 (b) el área superficial hidratada (tal como se define en la presente) del implante comparativo difiere en no más del 10%, y

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

[000413] En modalidades más específicas, el implante comparativo mencionado en los párrafos anteriores puede contener el polimorfo SAB-I de axitinib menos soluble, y el implante de acuerdo con la presente invención puede contener el polimorfo IV de axitinib más soluble.

[000414] Se demostró en un estudio de provocación *in vivo* (**Ejemplo 14, Figura 29**) en conejos, específicamente en conejos holandeses, que la fuga vascular retiniana inducida por VEGF se redujo o retrasó 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 de un implante de la presente invención (que contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg), en comparación con la fuga retiniana inducida por VEGF en el mismo período respectivo después de administrar bevacizumab (Avastin). El estudio descrito en el **Ejemplo 14** comprendió la inyección intravítrea de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención (que contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg) en un ojo de un conejo, donde posteriormente al conejo también se le administró 1 μg de VEGF en el ojo al menos tres veces durante un período de 3 meses. La eficacia de la administración del implante de la presente invención se comparó con la administración de 50 μL de 25 mg/mL de bevacizumab en las mismas condiciones, incluidas las provocaciones con VEGF, y también se comparó con la administración de un implante comparativo que contenía una forma menos soluble de axitinib, concretamente el polimorfo de axitinib SAB-I, pero en una cantidad mayor (alrededor de 600 μg). El implante de la presente invención que contiene alrededor de 450 μg de polimorfo de axitinib IV mostró una eficacia comparable o mejor en la inhibición de la fuga inducida por VEGF que el implante comparativo que contenía una mayor cantidad de axitinib, pero de un polimorfo de axitinib menos soluble (véase en particular la **Figura 29**).

El $t_{\text{máx}}$ de axitinib

[000415] En determinadas modalidades, el $t_{\text{máx}}$ de TKI (tal como axitinib) proporcionado por un implante de la presente invención, tal como un implante que contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , en un tejido ocular 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 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 primate no humano, tal como un mono, tal como un mono Cynomolgus; y/o el $t_{\text{máx}}$ de TKI (como axitinib) en un tejido ocular es anterior a alrededor de 6 meses, como alrededor de 5,5 meses o antes, o
 5 anterior a alrededor de 5 meses, como alrededor de 4 meses, como alrededor de 3 meses, como alrededor de 2 meses, como alrededor de 1 mes después de la inyección del implante en el ojo de un roedor, como un conejo, como un conejo holandés; y/o el $t_{\text{máx}}$ (como axitinib) de TKI en un tejido ocular es anterior a alrededor de 9 meses, como alrededor de 8 meses, como alrededor de 7 meses, como alrededor de 6 meses, como alrededor de 5 meses, como alrededor de 4
 10 meses después de la inyección en el ojo de un paciente humano. En algunas de estas modalidades, el tejido ocular puede ser la retina y/o la coroides/EPR.

[000416] En determinadas modalidades, en las que el axitinib contenido en un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la presente invención es axitinib que tiene una solubilidad de 0,3 µg/mL o mayor, medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a
 15 un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR (por ejemplo, la retina y/o la coroides/EPR de un mono, como un mono Cynomolgus, o de un conejo, como un conejo holandés) se alcanza mediante el implante ocular biodegradable de liberación sostenida *antes* que mediante un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de
 20 liberación sostenida en la solubilidad (como la forma polimórfica) del axitinib, y donde la dosis de axitinib en el implante comparativo es hasta dos veces la dosis de axitinib en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida. En algunas de estas modalidades, 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.

[000417] En determinadas modalidades, después de la inyección en el humor vítreo (como el humor vítreo de un PNH, como un mono, como un mono Cynomolgus), un implante de la presente invención (como un implante que contiene el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, como alrededor de 450 µg) proporciona un $t_{\text{máx}}$ de axitinib en la retina o la coroides/EPR más temprano que el $t_{\text{máx}}$ de axitinib proporcionado por un
 25 implante comparativo, donde el implante comparativo contiene axitinib en una cantidad total de dentro de +/-10%, como dentro de +/- 5% de la cantidad total de axitinib contenido en el implante
 30

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 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 dentro de +/- 20%, tal como dentro de +/-10% del área de superficie hidratada del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

10 Mecanismo de liberación:

[000418] Sin desear limitarse por la teoría, el mecanismo de liberación del TKI de un implante de la invención se puede explicar de la siguiente manera: en modalidades de la invención, la liberación del TKI en el ojo y específicamente en el humor vítreo está dictada por la difusión y la depuración del fármaco. Un ejemplo de TKI de acuerdo con la presente invención es axitinib. De acuerdo con la presente invención, el TKI, como axitinib, está confinado en un hidrogel biodegradable que tiene una forma geométrica y una superficie particulares. El líquido en la cámara posterior del ojo es viscoso, tiene una depuración lenta y un flujo relativamente estancado (al menos en comparación con la cámara anterior del ojo).

[000419] El implante de la presente invención comprende un hidrogel hecho de una red polimérica y un TKI disperso dentro del hidrogel. El fármaco se disuelve gradualmente y se difunde fuera del hidrogel hacia el ojo. Esto puede suceder primero en la región externa del hidrogel (es decir, las partículas de fármaco que se encuentran en la región más externa del hidrogel se disuelven y se difunden primero, las más internas al final) que está en contacto con el entorno líquido del vítreo. Por lo tanto, en determinadas modalidades, la región exterior del hidrogel queda desprovista de partículas de fármaco. Por lo tanto, esta región también se denomina "zona de depuración", que se limita solo al fármaco disuelto, con una concentración inferior o igual a la solubilidad del fármaco. En determinadas modalidades, esta concentración superficial baja puede proteger el tejido (células retinales u otras) de la toxicidad potencial del fármaco separando físicamente las partículas del fármaco del tejido en caso de que el implante entre en contacto con dicho tejido. En otras modalidades, tras la hidratación, la "zona de depuración" es una región exterior que tiene una concentración de agente activo que es menor

que el agente activo en una región interior del hidrogel hidratado.

[000420] En modalidades con zonas de depuración, debido a que el fármaco se ha disuelto y se ha difundido fuera de la zona de depuración, esta área del hidrogel puede desarrollar huecos y se vuelve más blanda y débil. Al mismo tiempo que el fármaco se difunde fuera del hidrogel, el
5 hidrogel también puede degradarse lentamente mediante, por ejemplo, hidrólisis de éster en el entorno acuoso del ojo. Esta degradación ocurre uniformemente en la mayor parte del hidrogel. En etapas avanzadas de degradación, puede comenzar a ocurrir distorsión y cierta erosión del hidrogel. Mientras esto sucede, el hidrogel se vuelve más suave y líquido (y por lo tanto su forma se distorsiona) hasta que el hidrogel finalmente se disuelve y se reabsorbe por completo.
10 Siempre que en la presente se haga referencia a “antes de la biodegradación del hidrogel” o a “tras la biodegradación”, se entiende siempre antes de la biodegradación/biorresorción/disolución *final* del hidrogel. Como ya se ha mencionado en la presente, el hidrogel de un implante de la presente invención, tal como un hidrogel de PEG, tal como un hidrogel obtenido mediante la reticulación de los precursores 4a20kPEG-SAZ y
15 8a20kPEG-NH₂, se biodegrada en alrededor de 5 a alrededor de 6 meses después de la inyección en el humor vítreo de un mono (tal como un mono Cynomolgus), en alrededor de 4 a alrededor de 5 meses después de la inyección en el humor vítreo de un conejo (tal como un conejo holandés), y en alrededor de 8 a alrededor de 9 meses después de la inyección en el humor vítreo de un ser humano. Tras la biodegradación final del hidrogel, las partículas del
20 fármaco que aún permanecen en el hidrogel hasta esta biodegradación final se liberan en el humor vítreo, liberación que también puede denominarse en la presente “liberación terminal”. Desde el humor vítreo, el fármaco continúa disolviéndose y distribuyéndose en el tejido ocular, como la retina y la coroides.

[000421] En determinadas modalidades, las partículas de TKI no disueltas pueden
25 permanecer en el sitio anterior del implante después de que el hidrogel ya se haya disuelto por completo. Dado que estas partículas de axitinib sin disolver restantes ya no están fijadas ni separadas por el hidrogel, pueden, en determinadas instancias, aglomerarse y formar una estructura sustancialmente monolítica (o varias de tales estructuras). Esta estructura monolítica de axitinib aún puede continuar liberando axitinib, a una tasa suficiente como para lograr el efecto
30 terapéutico (específicamente, para reducir el CSFT como se describe en la presente). Sin querer limitarse por la teoría, se cree que la aglomeración se reduce cuando se utilizan partículas de

TKI con un tamaño de partícula menor, como se describe en la presente, tales como partículas de TKI micronizadas, tales como con un tamaño de partícula d10 menor que 0,25 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 2,6 μm y un tamaño de partícula d90 menor que 8 μm o menos de 6,5 μm (u otros intervalos de tamaño de partícula como se describe en la presente). Aparte de una aglomeración potencialmente reducida, un tamaño de partícula menor generalmente puede ser ventajoso ya que dichas partículas más pequeñas pueden eliminarse más rápido del vítreo (y ser distribuidas al tejido ocular como la retina y la coroides) en casos en los que el hidrogel se ha disuelto completamente antes de que se haya liberado toda la carga de fármaco de TKI de un implante de la invención, de modo que las partículas de TKI restantes se ubican libremente o flotan en el vítreo.

[000422] En una modalidad de la presente invención, la cantidad total de TKI como axitinib se libera antes de la degradación completa del hidrogel, es decir, el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel es mayor que el tiempo hasta la liberación completa del TKI como axitinib. En otras modalidades, el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel es más corto que el tiempo hasta la liberación completa del TKI, como axitinib. En otras modalidades, el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel es esencialmente igual al tiempo hasta la liberación completa del TKI, como axitinib, de modo que el TKI se libera esencialmente por completo alrededor de al mismo tiempo en que el hidrogel se disuelve por completo. En determinadas modalidades, la relación entre el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel y el tiempo hasta la liberación completa del TKI es menor que alrededor de 2,0, o menor que alrededor de 1,5, tal como de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,5, o de alrededor de 0,7 a alrededor de 1,3 o 1,25. En determinadas modalidades, la cantidad de TKI restante después de la degradación completa del hidrogel (*in vitro* y/o *in vivo*) es menor que alrededor de el 25% del contenido inicial de TKI del implante, o menor que alrededor de el 20%, o menor que alrededor de el 15%, o menor que alrededor de el 10% del contenido inicial de TKI del implante. En determinadas modalidades, el implante de la presente invención proporciona una liberación de orden sustancialmente cero del TKI durante al menos un mes, tal como al menos dos meses, tal como al menos tres meses, tal como al menos cuatro meses, tal como al menos cinco meses.

[000423] En determinadas modalidades, la cantidad de TKI como axitinib (y en particular el polimorfo IV de axitinib) que se libera terminalmente tras la biodegradación final del hidrogel cuando el implante se ha colocado en el humor vítreo (como el humor vítreo de un paciente

humano) es de alrededor de 50 a alrededor de 200 μg , tal como de alrededor de 100 a alrededor de 170 μg , tal como de alrededor de 110 a alrededor de 150 μg . Esto se aplica particularmente si el implante contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 400 y alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg .

5 **[000424]** En determinadas modalidades, el efecto terapéutico de un único implante de la presente invención puede mantenerse de forma consistente durante un largo periodo de tiempo, como al menos 3 meses, o al menos 6 meses, o al menos 9 meses, o al menos 10 meses, o al menos 12 meses, o incluso más, como hasta 15 meses. Esto reduce en gran medida la carga de tratamiento para los pacientes con DMAE húmeda en comparación con el estándar de atención
10 actual, que requiere inyecciones intravítreas frecuentes de un agente anti-VEGF (como aflibercept) alrededor de cada dos meses. Por el contrario, los implantes de acuerdo con la presente invención pueden necesitar ser inyectados solamente a intervalos de tiempo mucho mayores, tal como una vez cada aproximadamente 6 meses, o una vez cada aproximadamente 9 meses, o una vez cada aproximadamente 12 meses. En determinadas modalidades de la
15 presente invención, la frecuencia de nueva dosificación es cada 6 a 12 meses, tal como cada 8 a 11 meses, o es aproximadamente cada 6 meses o aproximadamente cada 9 meses. En modalidades particulares, la frecuencia de nueva dosificación de un implante de acuerdo con la presente invención (y, por tanto, el período de tratamiento proporcionado por un implante) es de alrededor de cada 9 meses. En determinadas modalidades, el hidrogel, particularmente el
20 hidrogel de PEG, más particularmente el hidrogel obtenido mediante la reticulación de los precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, se biodegrada en el humor vítreo humano en un plazo de alrededor de 8 meses, o en un plazo de alrededor de 8 a alrededor de 9 meses después de la inyección. La redosificación es posible, entre otras cosas, gracias a la suavidad del implante para el tejido ocular, en particular la retina, y a la buena tolerabilidad general del implante. Esta
25 buena tolerabilidad y suavidad se debe, entre otras cosas, al uso de un hidrogel, en particular un hidrogel de PEG, a diferencia del uso de otros materiales de matriz no hidrogel (como, por ejemplo, PL(G)A puro), que generalmente son más rígidos y pueden ser menos biocompatibles que los hidrogeles como los hidrogeles de PEG.

[000425] En determinadas modalidades, los implantes de acuerdo con la presente invención
30 permiten una terapia continua, ya que proporcionan una liberación más rápida del TKI como axitinib, de modo que la mayor parte de la carga útil del fármaco contenida en un implante se

libera en el vítreo antes de la degradación del hidrogel (es decir, mientras el implante todavía está intacto). En determinadas modalidades de la presente invención, el $t_{\text{máx}}$ del TKI en el tejido ocular, como la retina o la coroides, es anterior a la biodegradación del hidrogel. En otras modalidades, el $t_{\text{máx}}$ del TKI en el tejido ocular, como la retina o la coroides, es en la liberación terminal del TKI tras la biodegradación del hidrogel. El contenido restante de TKI, como axitinib, se libera en el vítreo cuando el hidrogel se degrada. Sin querer limitarse por la teoría, las partículas libres de TKI, como las de axitinib, que residen en el vítreo después de la degradación del hidrogel continúan disolviéndose y el agente activo migra al tejido ocular, como la retina y la coroides, de modo que el efecto terapéutico se mantiene incluso durante el período en el que los restos del hidrogel se eliminan por completo del vítreo, hasta que se pueda colocar un nuevo implante. Una vez que el hidrogel de un implante se ha biodegradado esencialmente, se puede inyectar un nuevo implante. La biodegradación de un implante se puede determinar mediante determinadas técnicas de imagenología, como la lámpara de hendidura (a veces también denominada biomicroscopía con lámpara de hendidura) realizada por un oftalmólogo. Otra técnica es la oftalmoscopia láser de barrido confocal (cSLO; a veces también denominada IR u OCT). Una vez que se ha confirmado que el hidrogel se ha biodegradado esencialmente mediante dichas técnicas de imagenología, se puede inyectar un nuevo implante. Nuevamente, sin querer limitarse por la teoría, esto evita una acumulación de implantes “vacíos”, es decir, en los que se agotó el fármaco, en el vítreo, y/o evita tener que colocar un implante nuevo en el vítreo para mantener el efecto terapéutico cuando aún quedan restos del implante en el que se agotó el fármaco en el vítreo. Por lo tanto, en determinadas modalidades de la invención, la cantidad acumulada de TKI como axitinib liberada antes de la degradación del hidrogel es mayor que la cantidad restante que se libera tras la degradación del hidrogel. Esto se puede lograr al aumentar la tasa de liberación del TKI como axitinib, por ejemplo, al incorporar una forma de este que tenga una mayor solubilidad, como una solubilidad de al menos 0,3 $\mu\text{g/mL}$ medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

[000426] En determinadas modalidades de la presente invención, el implante ocular biodegradable de liberación sostenida contiene el polimorfo IV de axitinib como agente activo. Este polímero de axitinib IV es, como se describe en la presente, más soluble que otras formas de axitinib, como el polimorfo SAB-I. Esta mayor solubilidad proporciona una liberación más rápida de axitinib desde un implante por lo demás idéntico (por ejemplo, que comprende un

hidrogel de una red de polímero como una red de unidades de PEG reticuladas, como una red de unidades de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ reticuladas), de modo que tras la biodegradación del hidrogel (que ocurre alrededor de entre 8 y 9 meses después de la inyección del implante en el humor vítreo de un ser humano) la mayor parte del contenido total de axitinib ya se ha liberado. Tras la biodegradación del hidrogel, se libera la cantidad restante de axitinib, que luego reside en el vítreo y se disuelve lentamente para ser entregado, por ejemplo, a la retina, mientras que los últimos restos del hidrogel se eliminan del vítreo. De este modo, en determinadas modalidades, el efecto terapéutico se puede mantener de manera tal de cubrir el período de tiempo desde el comienzo de la degradación del hidrogel hasta la eliminación completa de las porciones de hidrogel agotadas de fármaco del vítreo, hasta que se pueda colocar un nuevo implante. En otras palabras, el agotamiento del fármaco del implante está sincronizado o esencialmente sincronizado con la biorresorción/biodegradación del hidrogel, de modo que es posible volver a dosificar un implante después del período de tratamiento, tal como dentro de alrededor de 9 meses después de la inyección de un implante. En el humor vítreo humano, un implante como se define en la presente (tal como un implante que comprende un hidrogel de una red de polímero tal como una red de unidades de PEG reticuladas, tal como una red obtenida mediante la reticulación de precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂) se biodegrada en un plazo de alrededor de 8 a 9 meses. La cantidad restante de agente activo que no se ha liberado hasta entonces se liberará de forma terminal tras la biodegradación final del hidrogel y permanecerá en el humor vítreo, donde se disuelve y se distribuye al tejido ocular, como la retina o la coroides, proporcionando así una eficacia terapéutica continuada incluso después de la biodegradación del hidrogel, de modo que el período de tratamiento completo proporcionado por un implante puede ser de alrededor de 9 meses (cualquiera puede extenderse así más allá de la persistencia del hidrogel/implante en el humor vítreo). En determinadas modalidades, este perfil de liberación descrito es proporcionado por un implante biodegradable de liberación sostenida intravítreo como se describe en la presente, que contiene axitinib forma IV en una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 o alrededor de 540 µg, tal como de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg dispersos en un hidrogel que comprende una red de unidades de PEG reticuladas, tales como 4a20kPEG-SAZ reticulado y 8a20kPEG-NH₂ como se describe en la presente. Se puede inyectar un nuevo implante una vez finalizado el primer período de tratamiento proporcionado por un primer

implante, de modo que el tratamiento pueda continuar sin problemas con un segundo implante que proporcione un segundo período de tratamiento. De esta manera se puede garantizar un tratamiento a largo plazo (por ejemplo, de la DMAE húmeda). En algunas modalidades, se puede administrar un nuevo implante cada 6 a 12 meses. En determinadas modalidades, el período de nueva dosificación puede ser de alrededor de 6 meses, o alrededor de 9 meses o alrededor de 12 meses, es decir, se puede administrar un nuevo implante alrededor de 6 meses, o alrededor de 9 meses, o alrededor de 12 meses después de la administración del implante anterior. En otras modalidades, se puede administrar un nuevo implante tan pronto como el hidrogel del implante anterior se haya biodegradado o se haya biodegradado esencialmente, según lo evalúe, por ejemplo, un oftalmólogo. La readministración de un implante puede repetirse tantas veces como sea necesario, por ejemplo, al menos dos veces, o al menos tres veces, o al menos cuatro veces, o más veces.

[000427] En modalidades particulares, el implante de la presente invención que proporciona tal perfil de liberación es un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 360 μg a alrededor de 540 μg , tal como de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde el implante tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de axitinib, alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG, y 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 unidades reticuladas 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, 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 opcionalmente las partículas de axitinib están micronizadas, y pueden tener un tamaño de partícula d₉₀ menor que 8 μm y un tamaño de partícula d₅₀ menor que 3 μm . Un implante de este tipo puede proporcionar un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, es decir, la nueva dosificación de un implante nuevo

puede ocurrir después de un período de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a 11 meses, mientras que proporciona un efecto terapéutico continuo y por lo tanto un tratamiento a largo plazo de una enfermedad ocular (tal como DMAE húmeda) en un paciente, particularmente un paciente humano.

5 **[000428]** En determinadas modalidades, la cantidad restante de TKI, como axitinib, todavía contenida en el implante cuando comienza la biodegradación del hidrogel, y que se libera así tras la biodegradación del hidrogel, puede ser inferior a alrededor de 250 µg, tal como menos de alrededor de 200 µg, tal como menos de alrededor de 150 µg, tal como menos de alrededor de 100 µg. En determinadas modalidades, la cantidad restante de TKI, como axitinib, todavía
10 contenida en el implante en el mes 6 después de la inyección (en primates no humanos o en seres humanos), puede ser inferior a alrededor de 250 µg, tal como inferior a alrededor de 200 µg, tal como inferior a alrededor de 150 µg, tal como inferior a alrededor de 100 µg.

[000429] Se demuestra en el **Ejemplo 10** que un implante de acuerdo con la presente invención que contiene alrededor de 300 µg de polimorfo IV de axitinib inyectado en los ojos de
15 monos Cynomolgus libera axitinib a una velocidad tal que la cantidad de axitinib administrada a la retina y la coroides a los 3 meses después de la inyección es mayor que la cantidad administrada a los 6 meses (que es cuando el hidrogel se degrada, ya que la degradación del hidrogel ocurre alrededor de entre los 5 y 6 meses en los monos Cynomolgus). En el caso de los
20 pacientes humanos, en quienes el mismo hidrogel se degrada más tarde que en los monos Cynomolgus (la degradación del hidrogel ocurre alrededor de entre los 8 y 9 meses, principalmente debido a la temperatura media del vítreo más baja en los humanos en comparación con los monos), el axitinib puede liberarse durante más tiempo antes de que el hidrogel comience a degradarse. Por lo tanto, para pacientes humanos, una dosis que es mayor que alrededor de 300 µg de polimorfo IV de axitinib (como se usa en monos Cynomolgus en el
25 **Ejemplo 10**), tal como una dosis de alrededor de 360 µg a alrededor de 540 µg, tal como de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg de polimorfo IV de axitinib, se puede extrapolar para exhibir una característica de liberación comparable, es decir, que la cantidad acumulada de axitinib liberado antes de que el hidrogel comience a degradarse es mayor que la cantidad restante de axitinib que se libera tras la degradación del hidrogel.

30 **[000430]** Como ya se mencionó, la degradación de un hidrogel de PEG que comprende 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ reticulados ocurre en el conejo, PNH (primates no humanos)

y seres humanos en diferentes puntos temporales: alrededor de 8 a 9 meses después de la inyección en humanos, alrededor de 5 a 6 meses después de la inyección en monos (monos *Cynomolgus*) y alrededor de 4 a 5 meses después de la inyección en conejos (conejos holandeses). La degradación del hidrogel se produce, entre otras cosas, mediante hidrólisis de ésteres. El volumen vítreo en conejos, PNH y seres humanos también difiere y es el siguiente: alrededor de 1,15 mL en conejos, alrededor de 2 mL en monos (monos *Cynomolgus*) y alrededor de 4 mL en seres humanos (B. Short, *Toxicologic Pathology* 49,3 (2021): 673-699). Finalmente, la temperatura media del vítreo del conejos, PNH y seres humanos también difiere entre las especies y es la siguiente: 33 °C en seres humanos, 35 °C en monos, 37 °C en conejos (F. Lorget et al., *Molecular pharmaceutics*, 13(9), pp,2891-2896; y M.B. Landers III et al., *Retina* 32(1), p. 172-176 (1/2012)).

[000431] Con base en los resultados del estudio in vivo con PNH y el estudio in vivo con conejos (**Ejemplos 10 y 13**), una dosis de alrededor de 450 µg de polimorfo IV de axitinib en un implante de la invención puede postularse como una dosis clínica humana adecuada y efectiva para un implante que comprende el polimorfo IV de axitinib dentro de un hidrogel de PEG que comprende 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ reticulados.

[000432] En resumen, sin querer limitarse por la teoría, los resultados del estudio in vivo con PNH y conejos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

[000433] Debido a la mayor solubilidad del polimorfo IV de axitinib (alrededor de el doble de la solubilidad del polimorfo SAB-I de axitinib, como se demuestra en la presente, véase el **Ejemplo 6**), los implantes que contienen el polimorfo IV liberan axitinib más rápido que los implantes que contienen SAB-I (véase, por ejemplo, el **Ejemplo 13**). De este modo, pueden administrar axitinib más rápidamente al tejido ocular y también pueden proporcionar concentraciones más altas de axitinib en el tejido ocular.

[000434] En el estudio in vivo de PNH (**Ejemplo 10**), un implante que contenía alrededor de 300 µg de polimorfo IV de axitinib ya había liberado la mayor parte de su carga farmacológica antes de la degradación del hidrogel (que ocurre alrededor de entre los 5 y 6 meses en el mono). La cantidad de axitinib que aún quedaba en el implante al inicio de su degradación era menor que en el caso de los implantes que contenían el polimorfo SAB-I de axitinib.

[000435] Al extrapolar los resultados in vivo de PNH a los seres humanos, basándose en la mayor persistencia del hidrogel en los seres humanos (degradación del hidrogel a

aproximadamente a los 8 o 9 meses), se puede postular que en un ojo humano un implante que contiene alrededor de 400 a 500 μg , tal como alrededor de 450 μg de forma IV de axitinib, libera una parte relativamente grande de axitinib ya antes de la degradación del hidrogel, de modo que, por un lado, todavía queda una cantidad suficiente de axitinib en el implante para ser liberado tras la degradación del hidrogel, pero que, por otro lado, esta cantidad no es mayor o sustancialmente mayor que la cantidad acumulada de axitinib liberada cuando el implante estaba todavía intacto. Se puede postular que la cantidad restante de axitinib en el implante que se liberará tras la degradación del hidrogel es inferior a alrededor de 250 μg , tal como inferior a alrededor de 200 μg (cuando la dosis inicial es de 450 μg de axitinib), o inferior a alrededor de 150 μg , o inferior a alrededor de 100 μg .

[000436] Los implantes de acuerdo con la presente invención en determinadas modalidades logran el objetivo de proporcionar una liberación más rápida de TKI para lograr altas concentraciones de TKI en el tejido más rápido que los implantes conocidos. Al mismo tiempo, en determinadas modalidades, dado que la mayor parte del TKI ya se ha liberado, se libera una cantidad menor de TKI tras la degradación final del hidrogel, mientras que esta cantidad es suficiente para "cubrir" el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel, momento en el que se puede colocar un nuevo implante, a fin de proporcionar un tratamiento continuo mediante la redosificación del implante.

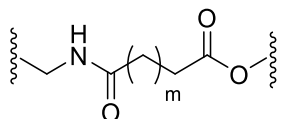
[000437] También en los casos en los que el hidrogel se degrada esencialmente al mismo tiempo que tarda en liberarse el TKI, se puede inyectar un nuevo implante rápidamente y repetidamente después de dicha degradación/liberación completa de modo que una concentración terapéuticamente eficaz de TKI en el ojo, como en el vítreo, se puede mantener en estado estable o al menos sin fluctuaciones importantes durante un período de tiempo muy largo (por ejemplo, durante años), sin la acumulación de ningún residuo (hidrogel y/o TKI) en el ojo. De esta forma se pueden establecer intervalos de dosificación regulares, tal como cada 6 meses, o cada 9 meses para una terapia continuada a largo plazo. En otras palabras, al finalizar un período de tratamiento con un implante, un nuevo período de tratamiento con un nuevo implante (también denominado en la presente como "implante nuevo") de acuerdo con la presente invención puede comenzar de inmediato y sin problemas a fin de garantizar un tratamiento continuo. En determinadas modalidades, los períodos de tratamiento pueden incluso superponerse ligeramente. El momento en el que se administra un nuevo implante puede ser

determinado por un oftalmólogo, por ejemplo, mediante la visualización del implante anterior, es decir, cuando el implante anterior ya no es detectable y/o cuando no se detectan partículas de axitinib o solo quedan unas pocas, se puede inyectar un nuevo implante.

Implantes específicos:

- 5 **[000438]** En modalidades específicas, la invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel que comprende unidades de PEG reticuladas y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, tal como de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg de polimorfo IV de axitinib, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, o de alrededor de 410 a alrededor de 490 µg
- 10 de polimorfo IV de axitinib, tal como de alrededor de 450 µg de polimorfo IV de axitinib.
- [000439]** En determinadas modalidades específicas, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida (tal como intravítrea) que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad
- 15 correspondiente a de alrededor de 250 a alrededor de 700 µg de base libre de axitinib, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas. El implante puede contener polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, tal como de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, particularmente alrededor de 450 µg. En otras modalidades, el implante puede contener polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 480 µg a
- 20 alrededor de 750 µg, tal como de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, particularmente alrededor de 600 µg. Puede ser cilíndrico o esencialmente cilíndrico y en su estado seco puede tener una longitud de 6 a 9 mm y un diámetro de 0,25 a 0,45 mm, tal como una longitud de 6,7 a 8,7 mm y un diámetro de 0,30 a 0,40 mm. En estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C) puede tener una longitud de 7 a 10 mm y un diámetro de 0,5 a 0,9
- 25 mm, tal como una longitud de 8 a 9 mm y un diámetro de 0,70 a 0,80 mm. En otras modalidades, el implante puede ser no cilíndrico y en su estado seco puede tener una longitud de 5 a 11 mm y un ancho de 0,28 a 0,38 mm, y en estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C) puede tener una longitud de 5 a 11 mm y un ancho de 0,4 a 2 mm. Estos pueden tener un área de superficie hidratada de al menos 10 mm², o al menos 16 mm², o al
- 30 menos 19 mm², tal como un área de superficie hidratada de al menos 25 mm². En particular, para implantes cilíndricos de una sola hebra (o esencialmente cilíndricos), un área de superficie

hidratada adecuada para los implantes de la presente invención es de alrededor de 10 mm² a alrededor de 30 mm², tal como de alrededor de 16 mm² a alrededor de 25 mm², o de alrededor de 17 mm² a alrededor de 22,5 o 23 mm². Este implante puede contener una red de polímero que comprende unidades de PEG reticuladas, donde las retículas entre las unidades de PEG incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula



donde m es un número entero de 0 a 10, como m es 1, 2, 3 o 6, particularmente m es 6. En dicho implante, las partículas de axitinib pueden tener un tamaño de partícula d₉₀ menor que 8 µm, y/o un tamaño de partícula d₅₀ menor que 3 µm, y/o un tamaño de partícula d₁₀ menor que 0,5 µm, determinado mediante difracción láser. El implante puede biodegradarse, es decir, el hidrogel puede disolverse, dentro de alrededor de 6 a 12 meses después de la administración, o dentro de alrededor de 6 a 9 meses, o dentro de alrededor de 7,5 meses después de la administración. En modalidades específicas, este implante puede liberar al menos alrededor de el 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales y/o al menos alrededor de el 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 92% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x. Como alternativa, el implante puede liberar al menos alrededor el 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales y/o al menos alrededor de el 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales o los 9 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25 %/75 % (v/v) en condiciones de insaturación 3x. En términos de la cantidad acumulada de axitinib liberada en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x, el implante puede liberar al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg, o al menos alrededor de 80 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg, o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 130 µg, o al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o al menos alrededor de 220 µg, o al menos alrededor de 260 µg, o al menos alrededor de 290 µg axitinib durante los primeros 7

días, y/o al menos alrededor de 275 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 350 µg de axitinib durante los primeros 10 días. De manera alternativa, en términos de la cantidad acumulada de axitinib liberada en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x, el implante puede liberar al

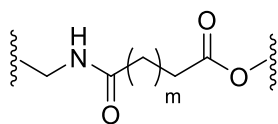
5 menos alrededor de 45 µg, o al menos alrededor de 50 µg, o al menos alrededor de 55 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 80 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 160 µg, o al menos alrededor de 190 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o al menos alrededor de 240 µg, o al menos alrededor de 290 µg, o al

10 menos alrededor de 300 µg axitinib durante los primeros 7 días, y/o al menos alrededor de 270 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 330 µg de axitinib durante los primeros 9 días.

[000440] En modalidades específicas adicionales, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas

15 de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg, 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 reticulaciones entre las unidades de PEG incluyen un

20 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, tal como de 6 a 9 mm y un diámetro de 0,25 a 0,45 mm y/o en su estado hidratado (después de 24

25 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 10 mm o menos, tal como de 6 a 9,5 mm y un diámetro de 0,5 a 0,9 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.

[000441] En modalidades específicas adicionales, la presente invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib,

donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 250 µg a alrededor de 720 µg, tal como de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, tal como de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde el implante tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de axitinib, alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG, y 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 es una red de hidrogel de PEG formada mediante la reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante tiene una longitud mayor que su ancho, y en su estado seco (antes de la inyección) 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 opcionalmente tienen un tamaño de partícula d₉₀ menor que 8 µm y un tamaño de partícula d₅₀ menor que 3 µm.

[000442] En estas modalidades, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como más de alrededor de 1 µg/día en el humor vítreo (de un paciente humano o de un primate no humano, tal como un mono, como un mono Cynomolgus). Además, en estas modalidades, la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y, por lo tanto, la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) puede ser inferior a 200 µg, tal como, menos de 150 µg.

[000443] En otras modalidades específicas, la invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel de unidades de PEG reticuladas y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 250 a alrededor de 750 µg, como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como de alrededor de 450 µg, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante tiene una composición dentro de los siguientes intervalos (base seca, % p/p):

Ingrediente	Composición del implante (% p/p, seco)
Axitinib, polimorfo IV	54 - 69
4a20k PEG SAZ	17 - 26
8a20k PEG NH ₂	8 - 13
Fosfato de sodio dibásico seco, USP	3 - 5
Fosfato de sodio monobásico anhidro, USP	1 - 3

y que opcionalmente tiene las siguientes dimensiones secas e hidratadas (después de 24 horas en PBS a pH 7,4 a 37 °C):

	Dimensiones secas (mm)	Dimensiones hidratadas (mm)
Longitud	5-11	5-11
Ancho	0,28-0,38	0,4-2

5

y que puede obtenerse mediante fundición en húmedo, mediante el uso de un factor de estiramiento de alrededor de 1 a alrededor de 3, o alternativamente mediante extrusión por fusión en caliente. En estas modalidades, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como más de alrededor de 1 µg/día en el humor vítreo (de un paciente humano o de un primate no humano, tal como un mono, como un mono Cynomolgus). Además, en estas modalidades, la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y, por lo tanto, la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) puede ser inferior a 200 µg, tal como, menos de 150 µg.

10

[000444] En otras modalidades específicas, la invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de 360 a 540 µg, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como

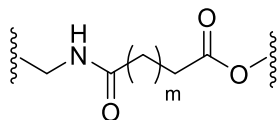
15

alrededor de 450 µg, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas (tal como un hidrogel formado por reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂), donde la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y por lo tanto la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) es inferior a 200 µg, tal como menos de 150 µg, y donde el implante en su estado seco (antes de la inyección) tiene un ancho de alrededor de 0,3 a alrededor de 0,4 mm, tal como de alrededor de 0,33 hasta alrededor de 0,36 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, tal como una longitud de alrededor de 6 a alrededor de 10 mm, tal como de alrededor de 8 a alrededor de 10 mm. En estas modalidades, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como más de alrededor de 1 µg/día en el humor vítreo (de un paciente humano o de un primate no humano, tal como un mono, como un mono Cynomolgus).

[000445] En una modalidad específica de un implante de la presente invención que comprende alrededor de 450 µg de polimorfo IV de axitinib en un hidrogel que comprende unidades de PEG reticuladas (tal como un hidrogel formado mediante la reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂), que tiene dimensiones secas de alrededor de 0,35 mm (ancho) × 7,4 mm (largo) y dimensiones hidratadas (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) de alrededor de 0,75 mm (ancho) × 8,4 mm (largo), dicho implante puede contener una cantidad restante de fármaco de alrededor de 250 µg en el mes 6, y puede presentar una tasa de liberación en el mes 3 después de la inyección del implante de alrededor de 1,2 µg/día (en primates no humanos, tales como un mono, tal como un mono Cynomolgus). Se trata de una estimación basada en otros estudios in vivo en primates no humanos con otros implantes (como los que contienen el polimorfo IV o el polimorfo SAB-I de axitinib, y con dosis de alrededor de 300 y alrededor de 600 µg cada uno).

[000446] En modalidades específicas adicionales, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg, 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 reticulaciones entre las unidades de PEG incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula



donde m es 6.

- 5 donde el implante es cilíndrico y en su estado seco tiene una longitud de 10 mm o menos, tal como de 6 a 8 mm 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 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 10 mm o menos, tal como de 8 a 9 mm y un diámetro de 0,5 a 0,9 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.
- 10 **[000447]** En modalidades específicas adicionales, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de
- 15 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 60 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o al menos alrededor de 220 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 275 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75%
- 20 (v/v) en condiciones de insaturación 2x.
- [000448]** En otras modalidades específicas, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg
- 25 a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 35 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 60 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 200 µg de axitinib durante los 9

días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

5 **[000449]** En modalidades específicas adicionales, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 70 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos
10 alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 375 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

15 **[000450]** En otras modalidades específicas, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 50 µg de axitinib durante el día
20 inicial, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o al menos alrededor de 280 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba *in vitro* realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

25 **[000451]** En modalidades específicas adicionales, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de
30 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba *in vitro*, y/o libera al menos 80% de la cantidad total

liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 92% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba in vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

5 **[000452]** En modalidades específicas adicionales, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 60% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba in vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

15 **[000453]** En otras modalidades específicas, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 15% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba in vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 3x.

25 **[000454]** En modalidades específicas adicionales, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600

5 μg de base libre de axitinib, y libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 92% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba un vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

10 **[000455]** En modalidades específicas adicionales, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 μg a alrededor de 750 μg , o de alrededor de 540 μg a alrededor de 660 μg , tal como alrededor de 600 μg de base libre de axitinib, y libera al menos 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 60% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba un vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

20 **[000456]** En otras modalidades específicas, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 μg a alrededor de 750 μg , o de alrededor de 540 μg a alrededor de 660 μg , tal como alrededor de 600 μg de base libre de axitinib, y libera al menos 15% o al menos 20% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 35% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 55% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba un vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 3x.

30 **[000457]** En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende partículas de polimorfo IV axitinib dispersas en un hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad

de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde el implante tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de axitinib, alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG, y 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 mediante 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 0,2 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 5 a 11 mm y un ancho de 0,4 a 2 mm. En estas modalidades, el axitinib puede tener un tamaño de partícula d90 menor que 8 μm y un tamaño de partícula d50 menor que 3 μm .

[000458] En otras modalidades específicas, la invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende partículas de polimorfo IV de axitinib dispersas en un hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde el implante 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 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. En estas modalidades, el implante en su estado seco puede tener una longitud de 5 mm 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) puede tener una longitud de 5 a 11 mm y un ancho de 0,4 a 2 mm. En estas modalidades, el axitinib puede tener un tamaño de partícula d90 menor que 8 μm y un tamaño de partícula d50 menor que 3 μm .

[000459] En otras modalidades específicas, la invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 360 to 540 μg , tal como de alrededor de 400 a

alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas (tal como mediante reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂), donde la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y por lo tanto la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) es inferior a 200 μg , donde el implante en su estado seco (antes de la inyección) tiene un ancho de alrededor de 0,3 a alrededor de 0,4 mm, tal como de alrededor de 0,33 hasta alrededor de 0,36 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, tal como una longitud de alrededor de 8 a alrededor de 10 mm.

- 5 **[000460]** En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de
15 alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , donde el implante 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,
20 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,
25 y donde el implante tiene un área de superficie hidratada de 10 a 30 mm².

- [000461]** En particular, en una de estas modalidades, el implante de la presente invención tiene una composición en base seca (en % p/p) de entre alrededor de 50 y alrededor de 70% en peso de axitinib y de entre alrededor de 25% y alrededor de 45% en peso de unidades de PEG, y en base húmeda (en % p/p) de entre alrededor de 7% y alrededor de 17% en peso de axitinib
30 y de entre alrededor de 5% y alrededor de 10% en peso de unidades de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de 0,30 a 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 una superficie hidratada (como se define en la presente) de 16 a 25 mm², tal como de 16 a 23 mm².

[000462] En otras modalidades específicas adicionales, la presente invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada mediante la reticulación de los precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, 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 (como se define en la presente) de 16 a 25 mm².

[000463] En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde el hidrogel comprende un hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de 0,30 a 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,
 5 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.

En estas modalidades, el implante puede tener un área de superficie hidratada (después de 24
 10 horas en PBS a un pH de 7,2-7,4 a 37 °C) de al menos 16 mm², tal como de 16 a 23 mm². En
 estas modalidades, las partículas de axitinib puede tener un tamaño de partícula d90 menor que
 8 µm y un tamaño de partícula d50 menor que 3 µm.

[000464] En modalidades específicas adicionales, la presente invención se refiere a un
 implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene polimorfo IV de axitinib en
 15 una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde el
 hidrogel comprende una red de hidrogel formada por reticulación de unidades 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
 20 PEG,

donde el implante en su estado seco tiene un ancho de 0,30 a 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
 25 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,
 30 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,
- 5 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;
- 10 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.

- En estas modalidades, el implante puede tener un área de superficie hidratada (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2-7,4 a 37 °C) de al menos 16 mm², tal como de 16 a 23 mm². En
- 15 estas modalidades, las partículas de axitinib puede tener un tamaño de partícula d90 menor que 8 µm y un tamaño de partícula d50 menor que 3 µm.

- [000465]** En otras modalidades específicas adicionales, la presente invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel,
- 20 donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, donde el hidrogel comprende un hidrogel de PEG (donde, en modalidades particulares, el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada mediante la reticulación de unidades de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂),
- donde el implante en su estado seco tiene un ancho de entre 0,30 y 0,36 mm y tiene un área superficial hidratada (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) de 16 a 25 mm²,
- 25 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 es:
- de 10 a 18% después de 0,5 horas,
 - 30 de 30 a 45% después de 2 horas,
 - de 60 a 80% después de 6 horas,

de 79 a 98% después de 10 horas,
 al menos 90% después de 12 horas,
 y al menos 92% después de 16 horas,
 donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en 450 µg de axitinib que representan el 100%.

- 5 **[000466]** En otras modalidades específicas adicionales, la presente invención se refiere a un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada mediante
- 10 la reticulación de unidades 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 10,5 mm o menos (donde en modalidades particulares el implante tiene un área de superficie hidratada de 16 a 25 mm²),
- 15 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 es:
- de 10 a 18% después de 0,5 horas,
 de 30 a 45% después de 2 horas,
- 20 de 60 a 80% después de 6 horas,
 de 79 a 98% después de 10 horas,
 al menos 90% después de 12 horas,
 y al menos 92% después de 16 horas,
 donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en 450 µg de axitinib que representan el 100%.
- 25 **[000467]** En modalidades específicas adicionales, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, donde el hidrogel comprende un hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de 0,30 a 0,36 mm, y donde el implante se caracteriza por que la cantidad de axitinib liberado del implante en una
- 30 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:

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,
 5 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,
 10 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,
 15 al menos alrededor de 400 µg después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 410 µg después de 16 horas.

En estas modalidades, el implante puede tener un área de superficie hidratada (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2-7,4 a 37 °C) de al menos 16 mm², tal como de 16 a 23 mm². En estas modalidades, las partículas de axitinib puede tener un tamaño de partícula d90 menor que 8 µm y un tamaño de partícula d50 menor que 3 µm.

[000468] En modalidades específicas adicionales, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, donde el hidrogel de PEG comprende una red de hidrogel formada por reticulación de unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂,
 25 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 0,30 a 0,36 mm y un peso total de alrededor de 0,6 mg a alrededor de 1 mg,
 30 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,
 5 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,
 10 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,
 15 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.

En estas modalidades, el implante puede tener un área de superficie hidratada (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2-7,4 a 37 °C) de al menos 16 mm², tal como de 16 a 23 mm². En
 20 estas modalidades, las partículas de axitinib puede tener un tamaño de partícula d90 menor que 8 μm y un tamaño de partícula d50 menor que 3 μm .

[000469] En modalidades específicas adicionales, la presente invención se refiere a un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , donde el hidrogel comprende unidades de
 25 PEG reticuladas,

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 a alrededor de 0,4 mm, tal como alrededor de 0,33 a alrededor de 0,36 mm, y una longitud menor
 30 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, tal como una longitud de alrededor

de 8 a alrededor de 10 mm.

II. Fabricación del implante

5 **[000470]** Hay varios métodos disponibles para fabricar implantes de acuerdo con la presente invención, que incluyen la fundición en húmedo y la extrusión (fusión en caliente), que se explican con más detalle a continuación. Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención también se refiere a un método de elaboración de un implante como se describe en la presente, ya sea por medio de fundición en húmedo, o por medio de extrusión de fusión en caliente como se describe
10 además en la presente.

Fundición en húmedo

[000471] El método de fundición en húmedo se describe en WO 2021/195163 y es aplicable también a los implantes de acuerdo con la presente invención. Generalmente, el método comprende las etapas de formar un hidrogel que comprende una red de polímero y partículas de
15 TKI dispersas dentro del hidrogel, dar forma al hidrogel y secar el hidrogel. En determinadas modalidades, el método comprende las etapas de formar un hidrogel que comprende una red polimérica a partir de precursores que contienen grupos reactivos (por ejemplo, que comprenden unidades PEG) y partículas TKI dispersas en el hidrogel, dar forma al hidrogel y secar el hidrogel,
20 más específicamente la red polimérica se forma al mezclar y hacer reaccionar un precursor de PEG de múltiples brazos que contiene un grupo electrofílico con un precursor de PEG de múltiples brazos que contiene un grupo nucleófilo u otro agente de reticulación que contiene un grupo nucleófilo (precursores y agentes de reticulación como se describen en la presente en las secciones “La red polimérica” e “hidrogeles de PEG”) en una solución amortiguada en presencia de partículas de TKI y permitir que la mezcla se gelifique para formar el hidrogel. En modalidades
25 de la invención, el hidrogel se moldea en una hebra de hidrogel como se describe en la presente, mediante fundición de la mezcla en un tubo antes de la gelificación completa del hidrogel. En determinadas modalidades, la hebra de hidrogel se estira en la dirección longitudinal antes o después del secado, como se describe más adelante en la presente.

[000472] En determinadas modalidades, el TKI en el método de elaboración según la
30 invención en todos sus aspectos es axitinib. En una modalidad, el TKI, como axitinib, puede usarse en forma micronizada, super micronizada o nanonizada para preparar el implante como

se describe en la presente, con intervalos de tamaño de partícula d10, d50 y d90 como se describe en la presente, por ejemplo, en la sección “El principio activo” en la subsección “Partículas de TKI”. El uso de un TKI micronizado puede tener el efecto de, entre otras cosas, reducir la tendencia de las partículas de TKI a aglomerarse durante la fundición de las hebras de hidrogel.

[000473] Los precursores para formar el hidrogel de determinadas modalidades se han descrito en detalle anteriormente en la sección relativa al propio implante (véase la sección “La red polimérica” y la sección “Hidrogeles de PEG”). En determinadas modalidades específicas, el hidrogel está hecho de una red polimérica que comprende unidades de polietilenglicol reticuladas como se describe en la presente. Las unidades de polietilenglicol (PEG) en modalidades particulares son de múltiples brazos, tales como unidades de PEG de 4 grupos que tienen un peso molecular promedio de alrededor de 2000 a alrededor de 100 000 dáltones, de alrededor de 10 000 a alrededor de 60 000 dáltones, de alrededor de 15 000 a alrededor de 50 000 dáltones o de alrededor de 20 000 dáltones. En el caso de que se utilicen precursores de PEG para preparar una red de PEG reticulada, el método de elaboración del implante en determinadas modalidades puede comprender mezclar y hacer reaccionar un precursor de polímero que contiene un grupo electrofílico, como un polietilenglicol de múltiples brazos que contiene un grupo electrofílico, como 4a20kPEG-SAZ, con un precursor de polímero que contiene un grupo nucleofílico u otro agente de reticulación, como un polietilenglicol de múltiples brazos que contiene un grupo nucleofílico, como 8a20kPEG-NH₂, en una solución amortiguada en presencia del inhibidor de tirosina cinasa y dejar que la mezcla se gelifique. Alternativamente, la reticulación se puede realizar por medio de un agente de reticulación de bajo peso molecular (no PEG), tal como una multiamina, como la trilisina o una sal de trilisina, como el acetato de trilisina. En determinadas modalidades, la relación molar de los grupos electrofílicos a los grupos nucleófilos en los precursores de PEG (o en el precursor de PEG y el otro agente de reticulación, según corresponda) es de alrededor de 1:1, pero los grupos nucleófilos (como los grupos amina) también pueden usarse en exceso de los grupos electrofílicos. En determinadas modalidades alternativas, la relación molar de los grupos electrofílicos con respecto a los grupos nucleofílicos en los precursores también puede estar en un intervalo de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:2.

[000474] En determinadas modalidades, se prepara una mezcla del precursor que contiene el grupo electrofílico, el precursor que contiene el grupo nucleofílico u otro agente de reticulación,

el TKI y, opcionalmente, el amortiguador (y, opcionalmente, ingredientes adicionales como se describe en la sección "Ingredientes adicionales"). Esto puede suceder en una variedad de órdenes, que incluyen, entre otros, preparar primero mezclas separadas de precursores que contienen grupos electrofílicos y nucleofílicos, cada uno en una solución amortiguador, y luego

5 combinar una de las mezclas de amortiguador/precursor, como el grupo amortiguador/nucleófilo, con el TKI y combinando posteriormente esta mezcla de amortiguador/precursor que contiene TKI con la otra mezcla de amortiguador/precursor (en este caso, la mezcla de amortiguador/precursor que contiene un grupo electrofílico). En determinadas modalidades, un agente de visualización como se describe en la presente se incluye en la mezcla que forma el

10 hidrogel para que el implante se pueda visualizar una vez que se haya inyectado en el ojo. En determinadas modalidades, el agente de visualización se puede conjugar firmemente con uno o más componentes de la red polimérica para que permanezca en el implante hasta que se biodegrade.

[000475] Después de que se haya preparado una mezcla de todos los componentes en la solución amortiguada (es decir, después de que todos los componentes se hayan combinado y se haya formado la composición húmeda), la mezcla resultante se vierte en un molde o tubo adecuado antes de la gelificación completa del hidrogel para proporcionar la forma final deseada del hidrogel, es decir, una hebra de hidrogel.. A continuación, se permite que la mezcla gelifique. A continuación, el hidrogel resultante se seca.

15

[000476] La viscosidad de la composición de hidrogel húmedo que va a colarse en un molde o tubo puede depender, *entre otras cosas*, de la concentración y el contenido de sólidos de la composición de hidrogel, pero también puede depender de condiciones externas como la temperatura. La moldeabilidad de la composición de hidrogel húmedo, especialmente en el caso de que la composición se vierta en un tubo de diámetro fino, se puede mejorar al disminuir la viscosidad de la composición húmeda, que incluye (de modo no taxativo) disminuir la concentración de ingredientes en el solvente y/o disminuir el contenido de sólidos, u otras medidas tales como el aumento de la temperatura, etc. Los contenidos de sólidos adecuados se describen aquí en la sección "Formulación".

20

25

[000477] En caso de que el implante deba tener la forma final de una fibra (tal como un cilindro), la mezcla reactiva puede ser moldeada en un tubo de diámetro fino (por ejemplo, de un diámetro interno de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 1,5 mm, tal como de alrededor de 1,0

30

mm a alrededor de 1,5 mm o de alrededor de 0,7 mm a alrededor de 1,3 mm), tal como un tubo de PU o silicona, para proporcionar la forma cilíndrica extendida. Se pueden utilizar diferentes formas geométricas y diámetros de los tubos, dependiendo de la forma geométrica del corte transversal final deseado de la fibra de hidrogel, su diámetro inicial (que aún puede reducirse por medio del estiramiento), y dependiendo también de la capacidad de la mezcla reactiva para llenar uniformemente el tubo y de remover el hidrogel gelificado del tubo. Por lo tanto, el interior del tubo puede tener una forma geométrica redonda o una forma geométrica no redonda, tal como una forma geométrica de cruz, estrella u otra forma geométrica descrita en la presente.

[000478] En determinadas modalidades, después de que se haya gelificado completamente el hidrogel, la hebra de hidrogel se puede estirar longitudinalmente en estado húmedo o seco como ya se describe en detalle en la sección "Dimensiones del implante y cambio dimensional tras la hidratación por estiramiento". En determinadas modalidades, un factor de estiramiento (también denominado en la presente como "factor de estiración") puede estar en un 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 2 a alrededor de 2,5, o dentro de otros intervalos también como se describe en la presente. En modalidades particulares, el factor de estiramiento es de alrededor de 1,0 a alrededor de 3,0, tal como de alrededor de 1,2 a alrededor de 2,7. El factor de estiramiento indica la relación entre la longitud de una determinada hebra de hidrogel después de estirla y la longitud de la hebra de hidrogel antes de estirla. Por ejemplo, un factor de estiramiento de 2 para el estiramiento en seco significa que la longitud de la hebra de hidrogel seco después del estiramiento (en seco) es el doble de la longitud de la hebra de hidrogel seco antes del estiramiento. Lo mismo se aplica al estiramiento húmedo. Cuando se realiza estiramiento en seco en determinadas modalidades, el hidrogel primero se seca y luego se estira. Cuando se realiza el estiramiento en húmedo en determinadas modalidades, el hidrogel se estira en estado húmedo (sin secar) y luego se deja secar bajo tensión. Opcionalmente, se puede aplicar calor al estirar. Más opcionalmente, la fibra de hidrogel también puede estar retorcida. En determinadas modalidades, el estiramiento y/o el secado se pueden realizar cuando el hidrogel todavía está en el tubo. Alternativamente, el hidrogel se puede retirar del tubo antes de estirarlo. En determinadas modalidades, el implante mantiene sus dimensiones incluso después del estiramiento siempre que se mantenga en estado seco a temperatura ambiente o por debajo de ella.

El estiramiento (estiramiento húmedo o seco) y los factores de estiramiento adecuados a aplicar

a los implantes de la presente invención ya se han descrito en la sección “Dimensiones del implante y cambio dimensional tras la hidratación mediante estiramiento” anterior. Después de estirar y secar, la hebra de hidrogel se retira del tubo (si aún se encuentra dentro del tubo) y se corta en segmentos de la longitud deseada para el implante final en su estado seco, tal como se describe en la presente (si se corta dentro del tubo, el corte los segmentos se quitan de la tubería después del corte). Una longitud particularmente deseada del implante en estado seco para los fines de la presente invención es, por ejemplo, una longitud inferior o igual a alrededor de 12 mm, o inferior o igual a alrededor de 10 mm, o de alrededor de 6 a alrededor de 9 mm, o de alrededor de 6 a alrededor de 8 mm, u otras longitudes tal como se describe en la presente.

[000479] En determinadas modalidades, el implante final preparado se carga luego en una aguja de diámetro fino. En determinadas modalidades, la aguja tiene un tamaño de calibre de 22 a 30, como calibre 22, calibre 23, calibre 24, calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29 o calibre 30. En modalidades específicas, la aguja es una aguja de calibre 25 o 27, o incluso una aguja de calibre más pequeño, como una aguja de calibre 30, dependiendo del diámetro del implante seco (y opcionalmente estirado).

[000480] En determinadas modalidades, las agujas que contienen el implante se envasan entonces por separado, por ejemplo, en cavidades de aluminio (para protegerlas de la humedad) y se esterilizan, por ejemplo, por medio de radiación gamma.

[000481] En determinadas modalidades, un dispositivo de inyección, como una jeringa u otro dispositivo de inyección, se puede envasar y esterilizar por separado, por ejemplo, por medio de radiación gamma como se describe a continuación para el kit (que es otro aspecto de la presente invención, consulte la sección “Kit”).

Extrusión por fusión en caliente

[000482] El método de extrusión por fusión en caliente se describe en la solicitud copendiente PCT/US2022/51993 y es aplicable también a los implantes de acuerdo con la presente invención. Este método comprende generalmente la extrusión por fusión, extrusión reactiva o moldeo por inyección de una composición que comprende polímero o precursores de polímero (como PEG) y partículas de TKI, como partículas de axitinib, para formar el implante. Otro método para formar el implante es la impresión 3D. Se pueden fabricar implantes de una o varias hebras (separadas o conectadas) mediante estos métodos.

[000483] Inicialmente, las partículas de polímero o precursores de polímero (como los precursores de PEG) y TKI (como axitinib) se introducen en una extrusora, se forma una composición (fundida) que comprende el polímero o precursores de polímero y TKI en la extrusora, y se extruye una hebra de la composición (fundida). El polímero o los precursores de polímero y el TKI pueden alimentarse a la extrusora por separado, por ejemplo a través de diferentes alimentadores ubicados en diferentes sitios. Como alternativa, algunos o todos los compuestos precursores pueden premezclarse, incluida la mezcla fundida, antes de introducirse en la extrusora. Esta premezcla se puede realizar mediante un método que utiliza, por ejemplo, mezcla manual (por ejemplo, en una bolsa de plástico sellable), una mezcladora orbital, una mezcladora acústica o una batidora de carcasa en V. En determinadas modalidades, los compuestos precursores se alimentan a la extrusora como polvos. En determinadas modalidades, la composición de polímero y el TKI se mezclan fundidos, se muelen, opcionalmente se tamizan y luego se introducen en la extrusora. En determinadas modalidades, la velocidad de alimentación de polvo en el extrusor es de alrededor de 2 g/min a alrededor de 10 g/min. El alimentador de polvo puede ser un alimentador de émbolo o un alimentador K-Tron o Brabender.

[000484] Como se describe en la presente, los precursores de polímero pueden ser precursores de PEG que contienen grupos electrofílicos, tales como grupos éster NHS. Un segundo tipo de precursores de polímeros, tales como precursores de PEG, que contienen grupos nucleófilos u otros agentes de reticulación (es decir, no PEG), tales como agentes de reticulación de moléculas pequeñas que comprenden, por ejemplo, grupos amina (tales como multiaminas como la trilisina o sales de estas, como el acetato de trilisina), se pueden utilizar para la reticulación y, por lo tanto, para formar la red de polímero.

[000485] En determinadas modalidades, el método comprende fundir el polímero o los precursores de polímero en la extrusora a una temperatura superior a la temperatura de fusión del polímero o precursor de polímero, pero inferior al punto de fusión del agente activo. La temperatura óptima del polímero fundido o del precursor del polímero se determina experimentalmente por sus propiedades de extrusión. Ventajosamente, el TKI no fundido permanece inalterado durante este proceso de extrusión por fusión. Sin embargo, en determinadas modalidades, la extrusión puede realizarse por encima del punto de fusión del polímero (precursor) y el TKI, lo que puede dar como resultado un cambio de color y/o un cambio

en la forma del TKI, por ejemplo, de amorfo a cristalino. La temperatura puede ser, por ejemplo, menos de alrededor de 180°, menos de alrededor de 150°, menos de alrededor de 130°, menos de alrededor de 120°, menos de alrededor de 100°, menos de alrededor de 90°, menos de alrededor de 80°, menos de alrededor de 70°, menos de alrededor de 60°, menos de alrededor de 50°. En algunas modalidades, la temperatura de la extrusora es moderadamente elevada, tal como de alrededor de 50° a alrededor de 80 °C. En otras modalidades, la temperatura es de alrededor de 50° a alrededor de 200°, de alrededor de 60° a alrededor de 180° o de alrededor de 80° a alrededor de 140°. Una temperatura ilustrativa es de alrededor de 40° a alrededor de 90°. En virtud de determinadas modalidades de la presente invención, la temperatura se mantiene lo más baja posible para proteger los polvos de excipientes (si están presentes) y los TKI, y para optimizar la estabilidad. En modalidades particulares, si el TKI es axitinib, la extrusión se realiza a una temperatura de alrededor de 57 °C a alrededor de 200 °C, o de alrededor de 65 °C a alrededor de 150 °C, o de alrededor de 70 °C a alrededor de 90 °C.

[000486] En determinadas modalidades, la velocidad del tornillo de la extrusora es de alrededor de 50 rpm a alrededor de 200 rpm. En determinadas modalidades, la extrusora puede ser una extrusora de doble tornillo. En otras modalidades, puede ser una extrusora de un solo tornillo.

[000487] En determinadas modalidades, la extrusión puede realizarse en un solvente. El solvente puede estar presente en menos de alrededor de 10% en peso (p/p) y puede ser un solvente acuoso (como agua) o un solvente no acuoso (como un aceite natural o sintético). Si se utiliza un aceite como solvente, el aceite puede ser un aceite vegetal biocompatible, un aceite sintético o un aceite mineral, una composición líquida de ácido graso o triglicéridos, o puede ser un polímero líquido biodegradable hidrofóbico, o combinaciones de estos. En determinadas modalidades, el aceite puede comprender citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo (ATEC), citrato de acetil tributilo (ATBC), α -tocoferol (vitamina E), acetato de α -tocoferol; aceites vegetales o de plantas como aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de canola, aceite de colza, aceites de frutos secos como avellana, nuez, nuez pecana, almendra, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de linaza, etc., oleato de etilo, aceite de ricino y derivados de estos (Cremophor®), lípidos que son líquidos a 37 °C o menos, como ácidos grasos saturados o insaturados, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos (Myglyols®), fosfolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, esteroides, prenoides,

policétidos, polímeros líquidos biodegradables hidrofóbicos (como PLGA, PGA o PLA de bajo peso molecular, etc.), ceras de bajo punto de fusión como ceras vegetales, animales o sintéticas, lanolina, aceite de jojoba o combinaciones de estos. En determinadas modalidades, se usa un solvente en una cantidad menor que alrededor de 10% p/p, menos de alrededor de 5% p/p o menos de alrededor de 1% p/p.

[000488] En otras modalidades, la extrusión se realiza en ausencia de un solvente (tal como agua), y se realiza específicamente en ausencia de agua si se utiliza una sal (tal como una sal multiamina como acetato de trilisina) como agente de reticulación. Al mantener fuera la humedad, se garantiza que no se produzca reticulación en el extrusor (ya que la sal es insoluble en el polímero siempre que no haya solvente/agua presente) para evitar tapar o bloquear el extrusor. La mezcla formada en la extrusora es por tanto una composición fundida de todos los compuestos precursores y el TKI. En este caso, el curado se lleva a cabo en una cámara de curado mediante exposición a la humedad, después de que la composición fundida haya sido expulsada de la extrusora. Mediante esta exposición a la humedad, la sal (por ejemplo, el agente de reticulación que contiene un grupo nucleófilo) se solubiliza y reacciona con los precursores de polímero que contienen un grupo electrofílico para reticularse y formar la red de polímero. El curado puede realizarse en línea o por lotes. En determinadas modalidades, el curado se realiza durante un período de al menos 0,5 horas, o al menos 1 hora, o al menos 2 horas, o más. En determinadas modalidades iguales o diferentes, el curado se realiza 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, o a alrededor de 30 °C o a alrededor de 35 °C. En determinadas modalidades, el curado se realiza en una atmósfera con al menos 50% de humedad relativa (HR), o al menos 60% de HR, o al menos 80%, o al menos 90% de HR, o alrededor de 98% de HR. Una vez finalizado el curado, las hebras pueden enfriarse y cortarse a la longitud deseada (como se describió anteriormente en el contexto del método de fundición en húmedo). El tiempo de curado, la temperatura y/o la humedad relativa pueden tener influencia sobre la persistencia del hidrogel en el ambiente fisiológico. Por ejemplo, un tiempo de curado más largo, o una temperatura de curado más alta, o una humedad relativa más alta pueden proporcionar una mayor reticulación y, por lo tanto, una persistencia prolongada del hidrogel. En caso de que el proceso de extrusión por fusión en caliente se realice sin solvente, la densidad de reticulación puede incrementarse debido a la mayor concentración de los precursores que

reaccionan, lo que, sin querer limitarse por la teoría, puede en determinadas modalidades dar como resultado una mayor persistencia del hidrogel. Véase a este respecto el **Ejemplo 12**.

[000489] En determinadas modalidades, el método de extrusión por fusión en caliente comprende estirar la hebra, por ejemplo, antes de cortar la hebra. El estiramiento se realiza generalmente de la misma manera que se describe en la presente en la sección “Dimensiones del implante y cambio dimensional tras la hidratación mediante estiramiento”, o con respecto al método de fundición en húmedo. En determinadas modalidades, el estiramiento se realiza en condiciones húmedas, condiciones en caliente o una combinación de estas. En otras +modalidades, el estiramiento se realiza en condiciones secas, condiciones en caliente o una combinación de estas. En determinadas modalidades, las hebras que se estiran después de la reticulación en un entorno de alta humedad, por ejemplo, una cámara de humedad, pueden tener memoria de forma o memoria de forma parcial cuando se colocan en un entorno acuoso después del secado. En determinadas modalidades, las hebras que se estiran o se fabrican de otro modo para que tengan diámetros menores inmediatamente después de la extrusión y antes de la reticulación cuando aún están calientes pueden no tener memoria de forma.

[000490] En determinadas modalidades, el proceso de extrusión de fusión en caliente puede ser adecuado para procesos de fabricación a mayor escala, mientras que el proceso de fundición en húmedo puede ser adecuado para la fabricación a pequeña escala.

Multifilamento/estiramiento-torsión por calor (HST):

[000491] En determinadas modalidades, los filamentos individuales pueden combinarse mediante un procedimiento de estiramiento-torsión por calor en un implante compuesto (también denominado en la presente como "haz" o "implante trenzado") al torcer los filamentos, de modo de formar una hebra torcida. En modalidades particulares, se combinan múltiples filamentos, se calientan, se estiran y se retuercen para formar una hebra retorcida compuesta. En la **Figura 2** se muestra a modo de ejemplo un implante multifilamento retorcido de este tipo (vista lateral y también vista de corte transversal). Los detalles sobre los propios implantes multifilamento se describen en la subsección “multifilamento” dentro de la sección “El implante”. Tras la hidratación (in vitro o in vivo), los filamentos individuales pueden desplegarse total o parcialmente, mediante lo cual se proporciona una mayor superficie hidratada para una liberación más rápida del agente activo. Los filamentos individuales pueden ser idénticos o diferentes. Si son diferentes, pueden

diferir, por ejemplo, en composición, tamaño y/o peso total, forma geométrica, incluidas las dimensiones secas y/o húmedas, área de superficie hidratada y otras características. Los filamentos individuales en los haces de HST pueden, en determinadas modalidades, contener diferentes ingredientes activos y/o pueden contener diferentes formas de los mismos ingredientes activos (como diferentes formas polimórficas, diferentes profármacos, diferentes cocristales, diferentes sales, etc. del mismo ingrediente activo). Por ejemplo, los filamentos individuales de los implantes HST pueden contener diferentes ingredientes activos para el tratamiento de la misma o diferente enfermedad o afección ocular.

[000492] En determinadas modalidades de la invención, los implantes multifilamento se producen a partir de filamentos individuales (que se producen de acuerdo con cualquiera de los métodos de fabricación descritos en la presente, es decir, fundición en húmedo o extrusión de fusión en caliente) de la siguiente manera: la cantidad deseada de filamentos (filamentos largos obtenidos a partir de fundición en húmedo o extrusión, es decir, aún no cortados al tamaño del implante) se combina y se asegura entre dos abrazaderas, sin estirar previamente ni estrechar los filamentos. A continuación, los filamentos sujetos se calientan durante un período de tiempo determinado, como al menos 30 minutos, a una temperatura elevada, tal como superior a 50 °C, o superior a 60 °C, o alrededor de a 70 °C o superior, por ejemplo, en una cámara de calentamiento o un tubo de calentamiento. Dentro de esta cámara o tubo de calentamiento, los filamentos sujetos se estiran primero mediante un factor de estiramiento predeterminado (como se describe en la presente, tal como un factor de estiramiento de entre alrededor de 1 y alrededor de 2), y luego se retuercen en un tiempo de torsión preestablecido para obtener la cantidad deseada de torsiones por cm (del implante retorcido final). Después de esto, los filamentos retorcidos se retiran de la cámara/tubo de calentamiento y se dejan enfriar antes de cortarlos a la longitud deseada. En el **Ejemplo 3** se proporciona un proceso de fabricación ilustrativo para hebras multifilamento.

[000493] En determinadas modalidades de un implante multifilamento retorcido de acuerdo con la presente invención, el número de torsiones por cm (del implante retorcido final) es al menos alrededor de 5, o es al menos alrededor de 8, o es al menos alrededor de 10 y/o es hasta alrededor de 20, o hasta alrededor de 15.

[000494] En determinadas modalidades, una hebra compuesta (retorcida) puede tener un diámetro compuesto en el estado seco que esté dentro del mismo intervalo que el diámetro de

un implante de una sola hebra, como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el diámetro compuesto de la hebra torcida en su estado seco es de 0,2 a 0,8 mm, o de 0,2 a 0,5 mm, o de 0,3 a 0,4 mm, o de 0,33 a 0,38 mm. En determinadas modalidades iguales o diferentes, el diámetro de los filamentos individuales en el estado seco es menor que 0,3 mm, o menor que 0,25 mm, o menor que 0,2 mm, o menor que 0,15 mm. Al igual que un implante de una sola hebra, un implante multifilamento también puede cargarse en una aguja para inyección en el ojo, como en el vítreo, con calibres de aguja que van de 20 a 30, como de 25 a 27, o 25, o 27, o 30. Los filamentos pueden ser idénticos o diferentes, es decir diferentes en su composición, sus dimensiones o su forma geométrica.

- 10 **[000495]** En determinadas modalidades, los filamentos individuales de un implante multifilamento (como un implante HST) pueden recubrirse con un polímero soluble en agua antes de estirarse y/o torcerse. Se puede utilizar cualquier polímero soluble en agua para dicho recubrimiento, incluidos (de modo no taxativo): polisacáridos (como derivados de celulosa, como HPMC, CMC o aminopolisacáridos, como quitosano y derivados de almidón); proteínas (como colágeno, gelatina); polímeros sintéticos solubles en agua (como PEG (lineales), poloxámeros, poliacrilamidas, ácidos poliacrílicos, alcohol polivinílico y homopolímeros, copolímeros o copolímeros de bloque/injerto de estos, como Kollicoat®). Entre estos polímeros particularmente adecuados para tal recubrimiento se encuentran, por ejemplo, los siguientes, disponibles en BASF: Kollicoat®, Kollidon®, Kolliphor® y Soluplus® (entre otros). Otros polímeros adecuados para este propósito serían los mismos PEG (de bajo peso molecular) que se describen en la siguiente sección para dar el primer paso. En determinadas modalidades, dicho recubrimiento de polímero soluble en agua de las hebras individuales antes de combinarlas/torcerlas juntas (sin querer estar limitado por ninguna teoría) podría actuar como una capa protectora, por ejemplo, durante la esterilización (gamma) de los implantes, capa protectora que luego se disolvería una vez que el implante haya sido inyectado en el ojo. En determinadas modalidades, un recubrimiento de polímero podría contribuir aún más al despliegue de los filamentos individuales o mejorarlo, por ejemplo, después de la esterilización gamma, una vez que los implantes se han sumergido en un entorno acuoso, tal como inyectados en el humor vítreo. En la presente se describe, por ejemplo en el **Ejemplo 8**, como implante 8E, un implante HST de haz ilustrativo con filamentos recubiertos de polímero, donde los filamentos individuales se despliegan después de la hidratación.

[000496] El recubrimiento de polímero se puede aplicar sobre los implantes/filamentos, por ejemplo, durante fundición en húmedo, de la siguiente manera: el tubo de fundición en el que se llena la mezcla de precursores de hidrogel y agente activo se llena previamente con una solución del polímero elegido para formar el recubrimiento. Luego, la mezcla de precursor de hidrogel y agente activo se bombea directamente a este tubo lleno de polímero durante la fundición en húmedo. De esta manera, se expulsa la mayor parte de la solución de polímero, pero una pequeña capa permanece contra la pared del tubo debido a la condición antideslizante. Finalmente, esta fina solución de polímero cubre el exterior del implante/filamento y se seca cuando también se seca el implante/filamento. En el caso de fabricación de implantes mediante extrusión de fusión en caliente, se podría recubrir un polímero sobre los filamentos, por ejemplo, mediante coextrusión.

(PEG) Inclínación de la aguja:

[000497] En determinadas modalidades, después de que se ha cargado un implante en la aguja, la punta de la aguja se bloquea con un polímero fundido de solidificación rápida, como PEG de bajo peso molecular. Esto se puede hacer al sumergir la aguja en un baño de polímero fundido. Alternativamente, se puede inyectar o colocar/gotear polímero fundido, tal como PEG fundido en el lumen de la punta de la aguja. Esto puede realizarse en determinadas modalidades por medio de un sistema de válvula de chorro automatizada adaptada para dispensar con precisión el polímero fundido, tal como el PEG fundido, en el bisel de la aguja. El PEG de bajo peso molecular es líquido (fundido) a temperatura corporal, pero sólido a temperatura ambiente. Después de aplicar el PEG fundido a la punta de la aguja, ya sea por inmersión o por goteo, al enfriar la aguja, una pequeña gota o sección endurecida (también denominada en la presente “punta”) de PEG permanece en la parte superior de la aguja que ocluye el luz de la aguja.

[000498] El PEG de bajo peso molecular utilizado en esta modalidad puede ser un PEG lineal y puede tener un peso molecular medio de hasta alrededor de 5000, o hasta alrededor de 4500, como de alrededor de 3000 a alrededor de 5000, como de alrededor de 3350 a alrededor de 4500. El PEG de bajo peso molecular puede tener alternativamente un peso molecular promedio de alrededor de 400, alrededor de 600, alrededor de 800, alrededor de 1000 o alrededor de 1500. También se pueden usar mezclas de PEG de diferentes pesos moleculares promedio como se describe. En modalidades específicas, el peso molecular promedio (M_n) del PEG utilizado para

este fin de cubrir la punta de la aguja es de alrededor de 1000. Este PEG de peso molecular 1k (1000) tiene un punto de fusión entre alrededor de 33 °C y alrededor de 40 °C y se funde a la temperatura corporal cuando se inyecta la aguja en el ojo. En otras modalidades específicas, el peso molecular promedio (Mn) del PEG utilizado para este fin de cubrir la punta de la aguja es de alrededor de 4500 , tal como en PEG 4500 NF. En modalidades específicas alternativas, el peso molecular promedio (Mn) del PEG utilizado para este fin de cubrir la punta de la aguja es de alrededor de 3350.

[000499] Como alternativa a los materiales de PEG, se puede usar cualquier otro material para la punta de la aguja de inyección que sea soluble en agua y biocompatible (es decir, que se pueda usar en contacto con el cuerpo humano o animal y que no provoque efectos adversos tópicos o sistémicos, por ejemplo, que no es irritante) y que es sólido o endurecido a temperatura ambiente pero líquido o sustancialmente líquido o al menos blando a temperatura corporal. Alternativamente a PEG, también pueden usarse, por ejemplo, los siguientes materiales (sin limitarse a estos): poloxámeros o mezclas de poloxámeros que se funden/son líquidos a temperatura corporal; azúcares cristalizados o sales (tales como trehalosa o cloruro de sodio), agarosa, celulosa, alcohol polivinílico, poli(ácido láctico-co-glicólico), un polímero de curado UV, quitosano o combinaciones de mezclas de estos.

[000500] El tapón o punta ayuda a mantener el implante en su sitio dentro de la aguja durante el embalaje, el almacenamiento y el envío y también protege al implante de una hidratación prematura durante la manipulación, ya que ocluye el lumen de la aguja. También evita la rehidratación prematura del implante dentro de la aguja debido a la entrada de humedad durante el procedimiento de administración, es decir, durante el tiempo que el médico prepara la aguja y el inyector para la administración, y también cuando el implante está a punto de inyectarse y la aguja perfora el ojo (ya que la presión positiva en el ojo podría causar al menos cierta hidratación prematura del implante justo antes de inyectarlo). Además, la punta o el tapón proporcionan lubricidad cuando se calientan a la temperatura corporal y se exponen a la humedad, lo que permite una punción y un deslizamiento suaves de la aguja y, por lo tanto, un despliegue satisfactorio del implante. Además, al ocluir el lumen de la aguja, la punta de la aguja minimiza el potencial de lesión tisular, es decir, extracción de tejido, un proceso mediante el cual se extraen trozos de tejido mediante una aguja a medida que atraviesa el tejido.

[000501] Para aplicar la punta/tapón de PEG (u otro material) al lumen de la aguja, en una

modalidad, la aguja que contiene el implante puede sumergirse manualmente o por medio de un aparato automatizado sumergido en un recipiente de PEG fundido (o del otro material respectivo). La aguja puede mantenerse sumergida en el material fundido durante unos segundos para permitir que el material fundido fluya hacia arriba en la aguja a través de la acción capilar. El tiempo de permanencia, la profundidad de inmersión y la temperatura del material fundido determinan el tamaño final o la longitud de la punta/tapón. En determinadas modalidades, la longitud de la punta/tapón de PEG (u otro) en el extremo superior de la aguja puede ser de alrededor de 1 a alrededor de 5 mm, tal como de alrededor de 2 a alrededor de 4 mm. En determinadas modalidades, en el caso de que se utilice un PEG de 1k, el peso de la punta/tapón puede ser de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 0,6 mg, tal como de alrededor de 0,15 mg a alrededor de 0,55 mg. Se demostró que los implantes de acuerdo con la presente invención se pueden implementar con éxito in vivo e in vitro desde un inyector que lleva una aguja con una punta de PEG de 1k como se describe en la presente.

[000502] La punta de una aguja de inyección como se describe en la presente también se puede usar para inyectar otros implantes u otros medicamentos o vacunas para inyectar en el cuerpo humano o animal (incluidas otras ubicaciones dentro del ojo u otras áreas o tejidos del cuerpo) por medio de una aguja, en donde el efecto de protección del implante (o medicamento o vacuna) de la humedad y el efecto protector sobre el tejido en donde se inyecta el implante (o medicamento o vacuna) es deseable y ventajoso.

III. Kit

[000503] En determinadas modalidades, la presente invención se refiere además a un kit (que también puede denominarse "sistema") que comprende uno o más implantes oculares biodegradables de liberación sostenida como se describe en la presente o fabricado de acuerdo con los métodos que se describen en la presente y una o más agujas para inyección. Las agujas pueden estar precargadas cada una con un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en un estado seco. En determinadas modalidades, la(s) aguja(s) tiene(n) un tamaño de calibre de 20 a 30, tal como calibre 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. En modalidades específicas, las agujas pueden ser agujas de calibre 25, 26 o 27 o pueden ser de calibre más pequeño, como agujas de calibre 30. El diámetro de la aguja se elige en base al diámetro final del implante en estado seco (y opcionalmente estirado). El activo contenido en el implante es

generalmente un TKI, como axitinib.

[000504] En una modalidad, el kit comprende uno o más, como dos o tres agujas de calibre 22 a 30, como calibre 25 o 27, cada una cargada con un implante que contiene un TKI, tal como axitinib. En determinadas modalidades, el kit comprende uno o más implantes de la presente invención, donde cada implante se carga en una aguja que tiene un calibre de 25 o más delgado. Las agujas pueden estar o no preconnectadas a un dispositivo de inyección. El dispositivo de inyección puede, en determinadas modalidades, ser un dispositivo de inyección hecho a medida particularmente adaptado para inyectar un implante de la presente invención.

[000505] En otra modalidad más, el kit comprende una aguja de calibre 25 cargada con un implante que contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, o alrededor de 600 µg, de base libre de axitinib, o un implante que contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib de acuerdo con cualquiera de los aspectos de la presente invención como se describe en la presente. En otra modalidad, el kit comprende una aguja de calibre 27 cargada con un implante que contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, o alrededor de 600 µg, de base libre de axitinib, o un implante que contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib de acuerdo con la invención como se describe en la presente.

[000506] Si el kit contiene dos o más implantes, estos implantes pueden ser idénticos o diferentes, y pueden contener dosis idénticas o diferentes de TKI, tal como axitinib. Un kit puede comprender uno o más implantes cargados opcionalmente en una o más agujas, y puede comprender opcionalmente uno o más dispositivos de inyección como se describe más adelante en la presente.

[000507] En determinadas modalidades, el lumen de la aguja que contiene el implante se puede ocluir con un material sólido a temperatura ambiente pero blando o líquido a temperatura corporal, como un material PEG de 1k, como se describe en detalle en la sección "Fabricación del implante" y en concreto el subapartado "(PEG) Inclínación de la aguja" de este.

[000508] En determinadas modalidades, el kit puede contener además un dispositivo de inyección para inyectar los implantes en el ojo de un paciente, tal como en el humor vítreo del paciente. En determinadas modalidades, el dispositivo de inyección se puede proporcionar y/o

empaquetar por separado de la aguja o agujas cargadas con el implante. En tales modalidades, el dispositivo de inyección debe estar conectado a una o más agujas cargadas con el implante antes de la inyección. En otras modalidades, los dispositivos de inyección pueden estar preconectados a las agujas.

5 **[000509]** En determinadas modalidades, el número de dispositivos de inyección del kit suministrados por separado o preconectados a las agujas que contienen el implante es igual al número de agujas cargadas con el implante suministrado en el kit. En estas modalidades, los dispositivos de inyección solo se usan una vez para la inyección de un implante. En otras modalidades, solamente se incluye un dispositivo de inyección en el kit, que se reutiliza en caso
10 de que contenga varios implantes (precargados en agujas).

[000510] En algunas modalidades, el dispositivo de inyección contiene un cable de empuje para desplegar el implante desde la aguja hasta el humor vítreo. El alambre de empuje puede ser un alambre de empuje de Nitinol o puede ser un alambre de empuje de acero inoxidable/teflón. El alambre de empuje permite desplegar el implante de la aguja más fácilmente.

15 **[000511]** En otras modalidades, el dispositivo de inyección y/o la aguja de inyección pueden contener una característica de parada que controla la profundidad de la inyección.

[000512] Un dispositivo de inyección adecuado para los fines de la presente invención es el descrito en el WO 2022/204374, o el descrito en WO 2021/195163.

[000513] En determinadas modalidades, el kit puede comprender además una o más dosis, en particular una dosis, de un agente anti-VEGF listo para la inyección. El agente anti-VEGF
20 puede seleccionarse del grupo que consiste en aflibercept, bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab, faricimab y brolucizumab. En determinadas modalidades, el agente anti-VEGF es bevacizumab. En otras modalidades, el agente anti-VEGF es aflibercept. En determinadas modalidades, la dosis de aflibercept es de 2 mg. El agente anti-VEGF se puede proporcionar en
25 un dispositivo de inyección separado conectado a una aguja, o se puede proporcionar como una solución o suspensión en un vial sellado, del cual se puede aspirar la solución o suspensión a través de una aguja en una jeringa u otro dispositivo inyectable antes de la administración.

[000514] El equipo puede comprender además un manual de operación para el médico que está inyectando el(los) implante(s) ocular(es). El kit puede comprender además un prospecto con
30 información relacionada con el producto.

IV. Tratamiento

[000515] En determinadas modalidades, la presente invención se refiere además a un método de tratamiento de una enfermedad ocular en un paciente que la necesite, donde el método comprende la administración al ojo del paciente del implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y un inhibidor de tirosina cinasa (TKI), tal como se describe en la presente.

[000516] En modalidades específicas, la presente invención se dirige a un método de tratamiento de una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle al paciente un implante ocular biodegradable de liberación sostenida como se describe en la presente, o como se reivindica en las reivindicaciones anexas o la lista de elementos en la sección "DESCRIPCIÓN ADICIONAL", el implante que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas TKI se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante se administra mediante inyección intravítrea.

[000517] La presente invención también se refiere a un implante como se describe en la presente (es decir, cualquier implante como se describe en la presente) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad ocular como se describe en la presente. Además, la presente invención se refiere al uso de un implante como se describe en la presente (es decir, cualquier implante como se describe en la presente) para la fabricación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad ocular como se describe en la presente.

[000518] En el método de tratamiento de acuerdo con la invención, la dosis de TKI como axitinib por ojo administrada una vez durante un período de tratamiento, es de al menos alrededor de 150 µg, tal como de alrededor de 150 µg a alrededor de 800 µg, o de alrededor de 300 µg a alrededor de 700 µg, o de alrededor de 300 µg a alrededor de 500 µg. En determinadas modalidades específicas, la dosis del TKI, y específicamente de axitinib, administrada por ojo una vez durante (es decir, durante) el período de tratamiento está en el intervalo de alrededor de 100 µg a alrededor de 200 µg, tal como alrededor de 150 µg, o de alrededor de 200 µg a alrededor de 400 µg, tal como alrededor de 300 µg, o en el intervalo de alrededor de 300 µg a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, o en el intervalo de alrededor de 500 µg a alrededor de 700 µg, tal como 600 µg. Las dosis específicas de axitinib que pueden usarse de acuerdo con la presente invención son dosis por implante de alrededor de 300 µg, alrededor de 450 µg o alrededor de 600 µg, con las variaciones que se

describen en la presente (véase la subsección “Cantidad/dosis” en la sección “El implante”). Todas las dosis de TKI como axitinib como se describe en la presente en relación con un implante pueden usarse en el método de tratamiento. En modalidades particulares, el inhibidor de la tirosina cinasa es axitinib, en cualquiera de las formas descritas en la presente, incluidos los polimorfos de axitinib (tales como el polimorfo IV o el polimorfo SAB-I, particularmente el polimorfo IV), sales, cocristales, derivados o profármacos de estos. Las dosis indicadas en la presente para la terapia se refieren a la cantidad correspondiente de base libre de axitinib (que es el agente activo que se vuelve terapéuticamente disponible en el sitio/tejido deseado). La dosis administrada (por ojo) una vez por período de tratamiento puede estar contenida en un solo implante (incluido un implante que comprende múltiples filamentos que están, por ejemplo, retorcidos para formar una hebra retorcida compuesta) o en dos o más implantes administrados de manera concurrente o secuencial. En modalidades particulares, la dosis administrada (por ojo) una vez por período de tratamiento está contenida en un solo implante.

[000519] Un implante de la presente invención se administra mediante inyección en el ojo. El implante puede administrarse generalmente mediante inyección intravítrea, subconjuntival, subtenoniana, supracoroidea o intracameral.

[000520] En determinadas modalidades, el implante se administra mediante inyección en la sección anterior o posterior del ojo, particularmente en la sección posterior. En modalidades particulares, el implante se administra mediante inyección en el humor vítreo de un paciente (inyección intravítrea).

[000521] En modalidades alternativas, la administración del implante es una administración supracoroidea.

[000522] En modalidades particulares, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, específicamente una enfermedad de la retina, más específicamente DMAE húmeda, donde el método comprende administrarle al ojo del paciente por medio de inyección intravítrea un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, y donde el axitinib está contenido en el implante en una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg . Más específicamente, en dichas modalidades particulares, dicho implante puede tener un área de superficie hidratada de al menos 15 mm^2 , tal como de alrededor de 16,0 mm^2 a alrededor de 23,0 mm^2 (medido en PBS a un pH de 7,2 a 7,4

y 37 °C después de 24 horas de incubación), y puede tener un peso total en estado seco de alrededor de 0,6 a alrededor de 1 mg. Otras características particulares de un implante tal como se utiliza en dichas modalidades particulares se describen en la presente en la sección "I. El implante".

- 5 **[000523]** En determinadas modalidades, los implantes secos se cargan en una aguja, tal como una aguja con un calibre de 20 a 30, tal como se describe en la presente, tal como una aguja de calibre 25, calibre 26 o calibre 27, o una aguja de calibre menor, y se administran al ojo, por ejemplo, al humor vítreo, a través de esta aguja. Un calibre de aguja pequeño reduce el riesgo de irritación o traumatismo en el lugar de la inyección.
- 10 **[000524]** En determinadas modalidades, el implante se administra a través de la aguja que está conectada a un dispositivo de inyección o inyector que es adecuado para conectarse a una aguja precargada con un implante como se describe en la presente y para inyectar un implante en el ojo. Por ejemplo, se puede utilizar una jeringa Hamilton (modificada) como inyector. Los dispositivos de inyección adecuados para los fines de la presente invención se describen en WO
- 15 2022/204374 y WO 2021/195163, y también se describieron anteriormente en la sección relativa al kit. En modalidades específicas relacionadas con la inyección supracoroidea, se puede utilizar una microaguja hueca como se describe en US 8,808,225.

Periodo de tratamiento y dosis repetidas:

- [000525]** En determinadas modalidades, un periodo de tratamiento para el tratamiento de
- 20 una enfermedad ocular tal como se describe en la presente, tal como la DMAE húmeda, con un implante de la presente invención, tal como un implante tal como se define en la reivindicación 1, es de al menos 3 meses, al menos 4,5 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 14 meses o incluso más. En modalidades particulares, un período de tratamiento puede ser de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, o de alrededor
- 25 de 6 a alrededor de 9 meses, o de alrededor de 9 a alrededor de 12 meses, o de alrededor de 9 a alrededor de 13 meses. En modalidades particulares, un período de tratamiento puede ser de alrededor de 9 meses. "Período de tratamiento", según una modalidad de la invención, significa que cierto efecto terapéutico de un implante de la presente invención una vez administrado se mantiene, se mantiene esencialmente o se mantiene parcialmente durante ese período de
- 30 tiempo. En otras palabras, en determinadas modalidades solamente se requiere una inyección (del implante de la presente invención o de varios implantes simultáneamente en ciertos casos)

para mantener un efecto terapéutico durante el período de tratamiento. El efecto terapéutico puede ser reducir o esencialmente mantener o prevenir un aumento clínicamente significativo del espesor del subcampo central medido mediante tomografía de coherencia óptica (CSFT, como se describe más adelante en la presente), o aumentar o esencialmente mantener o prevenir una reducción clínicamente significativa de la agudeza visual mejor corregida (BCVA, como se describe más adelante en la presente) en el ojo de un paciente durante el período de tratamiento.

[000526] Se puede administrar un implante por ojo por período de tratamiento (aunque en ciertos casos la dosis prevista de TKI puede estar contenida en más de uno, como en dos o tres implantes administrados simultáneamente como se describe en la presente). En modalidades en las que se administran dos o más implantes simultáneamente, los implantes pueden ser iguales o diferentes. En los casos en que no sea posible una administración durante la misma sesión, por ejemplo, debido a complicaciones de administración o razones relacionadas con el paciente, se puede aplicar alternativamente una administración sucesiva durante dos o más sesiones diferentes, tal como la administración de dos implantes con 7 días de diferencia, es decir, dentro de alrededor de 1 a alrededor de 2 semanas de la primera inyección. Esto aún puede considerarse como una administración "concurrente" en el contexto de la presente invención, tal como se describe en la presente.

[000527] En modalidades de la invención, se puede administrar un nuevo implante de la invención durante un período de tratamiento posterior después de que se haya completado o esencialmente completado un período de tratamiento con el implante anterior/precedente. Por ejemplo, se puede inyectar un nuevo implante de manera rápida y repetida después de que el implante anterior se haya biodegradado o se haya biodegradado esencialmente, es decir, después de que el hidrogel se haya disuelto esencialmente y/o la cantidad de TKI como axitinib contenida en el implante se haya liberado esencialmente. Sin querer limitarse por la teoría, mediante la inyección de un nuevo implante después de dicha degradación del hidrogel/liberación de TKI del implante anterior (esencialmente) completas, se puede mantener una concentración terapéuticamente eficaz de TKI como axitinib en el tejido ocular, como en la retina o la coroides, durante un período de tiempo muy largo (por ejemplo, durante años), y sin la acumulación de ningún residuo (hidrogel y/o TKI) en el ojo. De esta forma se pueden establecer intervalos de dosificación regulares, tal como cada 6 a 12 meses, tal como cada 6 meses, o cada

9 meses, o cada 12 meses para una terapia continuada a largo plazo. En determinadas modalidades, los períodos de tratamiento pueden incluso superponerse ligeramente. Por lo tanto, al finalizar un período de tratamiento con un implante, un nuevo período de tratamiento con un nuevo implante (a menudo también denominado en la presente como "implante nuevo") de acuerdo con la presente invención puede comenzar de inmediato y sin problemas a fin de garantizar un tratamiento continuo. La administración de un nuevo implante puede repetirse en principio tantas veces como sea necesario, tal como al menos dos veces, al menos tres veces, al menos cuatro veces o con más frecuencia.

[000528] El momento en el que se administra un nuevo implante puede estar predeterminado (por ejemplo, un período de cada 6 meses, o cada 9 meses, o cada 12 meses), pero alternativamente puede ser determinado individualmente por un oftalmólogo, por ejemplo, mediante la visualización del implante anterior. Por ejemplo, cuando el implante anterior ya no sea detectable, y/o cuando no se puedan detectar partículas de axitinib o solo queden unas pocas, se puede inyectar un nuevo implante. Un implante de acuerdo con la presente invención puede visualizarse cuando se encuentra en el ojo del paciente mediante técnicas de imágenes tales como lámpara de hendidura (biomicroscopía), que puede ser realizada por un oftalmólogo. Otra técnica para visualizar un implante en el ojo es la cSLO (oftalmoscopia láser de barrido confocal, a veces también denominada IR u OCT). Para ninguna de estas dos técnicas se requiere un agente de visualización como un agente fluorescente.

[000529] En determinadas modalidades de la presente invención, el implante ocular biodegradable de liberación sostenida contiene formas del agente activo axitinib que son más solubles que otras formas de axitinib, como el polimorfo SAB-I que tiene una solubilidad relativamente baja. En modalidades particulares, la forma más soluble de axitinib utilizada en los implantes de la presente invención es el polimorfo IV de axitinib, que es alrededor de dos veces más soluble que el polimorfo IV de axitinib como se describe en la presente. Esta mayor solubilidad proporciona una liberación más rápida de axitinib desde un implante por lo demás idéntico (por ejemplo, que comprende un hidrogel de una red de polímero como una red de unidades de PEG reticuladas, como una red de unidades 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ reticuladas), en comparación con la liberación de axitinib desde un implante que contiene una forma menos soluble de axitinib. Se puede alcanzar un estado estable de concentración de axitinib en el tejido ocular, como la retina o la coroides, antes, y/o se pueden lograr

concentraciones terapéuticas de axitinib en este tejido ocular antes, y/o el efecto terapéutico puede establecerse antes con un implante de la presente invención que proporciona una liberación más rápida de axitinib (por ejemplo, al contener una forma más soluble de axitinib, como el polimorfo IV de axitinib). En determinadas modalidades, la mayor parte de la carga de fármaco de axitinib en el implante que contiene la forma más soluble de axitinib, como el polimorfo IV, puede liberarse cuando el implante todavía está intacto, es decir, cuando el hidrogel aún no se ha biodegradado (completamente). Esto se ha demostrado en estudios *in vivo*, véanse, por ejemplo, los **Ejemplos 10** (PNH) y **13** (conejo). En consecuencia, sin querer limitarse por la teoría, la liberación del agente activo axitinib puede estar más sincronizada con la biodegradación/disolución del hidrogel, de modo que tras la biodegradación del hidrogel (que ocurre alrededor de entre 8 y 9 meses después de la inyección del implante en el humor vítreo de un paciente humano), la mayor parte del contenido total de axitinib ya se ha liberado. Tras la biodegradación del hidrogel, se libera la cantidad restante de axitinib (“liberación terminal”). Esta cantidad restante de axitinib liberada terminalmente reside en el humor vítreo y continúa distribuyéndose al tejido ocular hasta que se disuelve por completo. De este modo, en determinadas modalidades, el efecto terapéutico se puede mantener para cubrir el período de tiempo desde la degradación del hidrogel hasta la administración de un nuevo implante. En determinadas modalidades, la mayor solubilidad del axitinib proporcionada, por ejemplo, por el polimorfo IV y la consiguiente mayor sincronización de la degradación del hidrogel con la liberación del fármaco también pueden dar como resultado que se libere menos axitinib en una liberación terminal, es decir, tras la degradación final del hidrogel. Sin querer limitarse por la teoría, esto a su vez puede conducir a que haya menos partículas libres de axitinib presentes en el humor vítreo después de que el hidrogel se haya disuelto. Esto puede facilitar la dosificación repetida de un implante, ya que se puede colocar un nuevo implante, por ejemplo, inmediatamente después de que el implante anterior ya no sea visible (por ejemplo, mediante cualquiera de los métodos de visualización mencionados en la presente) sin la acumulación sustancial de partículas libres de axitinib en el vítreo. En determinadas modalidades, esto puede proporcionar un tratamiento continuo de la DMAE húmeda con una concentración constante o esencialmente constante de axitinib en el tejido ocular, como la retina o la coroides, durante un largo período de tiempo, como uno o más años.

[000530] En otras modalidades de la presente invención, se puede lograr una liberación más

rápida de axitinib mediante profármacos de axitinib más solubles, cocristales, etc., como se describe en la presente.

[000531] En otras modalidades de la presente invención, se puede lograr una liberación más rápida de axitinib, independientemente de la solubilidad de la forma de axitinib contenida en el implante, mediante el aumento del área superficial hidratada (como se define en la presente) del implante. Esto se puede hacer, por ejemplo, por medio de diferentes formas geométricas de corte transversal de implantes (tales como estrella, cruz, etc.) o por medio de implantes multifilamento como se describe en la presente.

10 **Enfermedades oculares y efecto terapéutico:**

[000532] En determinadas modalidades, la enfermedad ocular a ser tratada implica angiogénesis. En determinadas modalidades, el tratamiento es eficaz para inhibir o retrasar la angiogénesis y/o la neovascularización en el sitio de administración.

[000533] En determinadas modalidades, la enfermedad ocular puede estar mediada por una o más tirosina cinasas receptoras (RTK), como VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α/β y/o c-Kit.

[000534] En algunas modalidades, la enfermedad ocular es una enfermedad retiniana que incluye neovascularización coroidea, retinopatía diabética, edema macular diabético, oclusión venosa retiniana, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central y edema macular quístico; en donde la enfermedad ocular es epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigones, infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (Pars Planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana, síndrome de uveítis o síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; en donde la enfermedad ocular es una enfermedad vascular o enfermedad exudativa, incluyendo enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, papiloflebitis, angeitis de rama escarchada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides y vitreorretinopatía exudativa familiar; o en donde la enfermedad ocular resulta de un traumatismo o cirugía, incluida oftalmía simpática, enfermedad uveítica de la retina, desprendimiento de retina, traumatismo, tratamiento con láser fotodinámico, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación o retinopatía por trasplante de médula ósea.

[000535] En otros aspectos, la enfermedad ocular se selecciona del grupo que consiste en neovascularización retiniana, neovascularización coroidea, DMAE húmeda, DMAE seca, oclusión de la vena retiniana, edema macular diabético, degeneración retiniana, hifema, presbicia, rechazo de injerto corneal, retinoblastoma, melanoma, miosis, midriasis, glaucoma, conjuntivitis, infecciones intraoculares, neovascularización coroidea (CNV), tumores intraoculares, neuroinflamación retiniana, inflamación, uveítis autoinmune, uveítis, vitreorretinopatía proliferativa y degeneración corneal, neurorretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central, edema macular, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behçet, retinocoroidopatía en perdigón, uveítis posterior, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana, síndrome de uveítis, Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de una rama venosa retiniana, alteraciones hipertensivas del fondo de ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianos, enfermedad de Coats, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemirretinal, papiloflebitis, enfermedad de la arteria carótida (EAC), anginitis de rama escarchada, retinopatía de células falciformes, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales, retinopatía vítrea proliferativa, retinopatía diabética, enfermedad retiniana asociada a tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (EPR), melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria aguda de la retina, glaucoma, endoftalmitis, retinitis por citomegalovirus, cánceres de retina, retinitis pigmentaria, amaurosis congénita de Lebers, coroideremia, retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X, distrofia macular viteliforme de Best, retinosquiasis ligada al cromosoma X, acromatopsia CNGA3, acromatopsia CNGB3, LHON, enfermedad de Stargardt, síndrome de Usher, enfermedad de Norrie, síndrome de Bardet-Biedl, retinopatía del prematuro y daltonismo rojo-verde.

[000536] En modalidades alternativas, el implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende el hidrogel y el inhibidor de tirosina cinasa (tal como axitinib) de la presente invención se puede aplicar en el tratamiento de afecciones oculares asociadas con tumores. Tales condiciones incluyen, por ejemplo, enfermedad retinal asociada con tumores,

tumores sólidos, metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neurofibromas, tracomas y granulomas piógenos, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado de retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma de retina o tumores linfoides intraoculares.

[000537] En modalidades particulares, el implante de la presente invención es para el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular (húmeda), edema macular diabético, retinopatía diabética u oclusión de la vena retiniana, más particularmente para el tratamiento de la DMAE neovascular/húmeda.

[000538] Los implantes oculares de la presente invención también se pueden aplicar para el tratamiento de cualquier enfermedad ocular que implique una fuga vascular, tal como una fuga vascular retiniana. En determinadas modalidades, el tratamiento con un implante de la presente invención da como resultado la inhibición, prevención/retraso o prevención sustancial, o reducción de la fuga vascular retiniana inducida por VEGF 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 (por ejemplo, en un modelo de conejo como se muestra en el **Ejemplo 14**).

[000539] En algunas modalidades, el tratamiento con un implante de la presente invención se caracteriza por que la fuga vascular retiniana inducida por VEGF se inhibe, reduce o retrasa/previene durante el período de tratamiento en comparación con la fuga vascular retiniana inducida por VEGF durante el mismo período de tiempo después de la administración de un agente anti-VEGF (es decir, un agente activo diferente a axitinib), donde el agente anti-VEGF es bevacizumab, ranibizumab, faricimab, o aflibercept, y específicamente cuando se compara con bevacizumab (Avastin), véase el **Ejemplo 14**. En este **Ejemplo 14** también se demuestra que un implante de la presente invención que contiene el polimorfo de axitinib IV más soluble tiene una eficacia comparable o mejor (a largo plazo) en comparación con un implante comparativo que contiene el polimorfo SAB-I de axitinib menos soluble (véase, por ejemplo, la **Figura 29**).

[000540] En modalidades específicas, el tratamiento se caracteriza por que la fuga vascular retiniana inducida por VEGF se inhibe, reduce o previene/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 en comparación con la fuga retiniana

inducida por VEGF inducida en el mismo período respectivo después de administrar bevacizumab, según lo medido en un estudio de exposición a VEGF en un conejo (tal como un conejo holandés), el estudio comprende la inyección intravítrea de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende de alrededor de 300 a alrededor de 650
5 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , o alrededor de 450 μg , de TKI (tal como axitinib, tal como polimorfo IV de axitinib) a un ojo de un conejo, donde al conejo se le administra posteriormente también 1 μg de VEGF en el ojo al menos tres veces durante un período de 3 meses (“exposición a VEGF”), en comparación con la administración de 50 μL de 25 mg/mL de bevacizumab (Avastin) en las
10 mismas condiciones, incluidas las exposiciones a VEGF. En modalidades particulares, el tratamiento con un implante de la presente invención se caracteriza por que la fuga vascular inducida por VEGF se reduce, se inhibe o se previene/retrasa después de la administración del implante durante un período de tiempo más largo que después de la administración de bevacizumab.

15 **[000541]** En modalidades particulares, la enfermedad ocular es una seleccionada de la lista que consiste en degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) neovascular, retinopatía diabética (RD), edema macular diabético (EMD) y oclusión de la vena retiniana (OVR). En modalidades más particulares, la enfermedad ocular es degeneración macular asociada con la edad (húmeda) neovascular. En otras modalidades más particulares, la enfermedad ocular es
20 retinopatía diabética (RD), tal como retinopatía diabética no proliferativa o edema macular diabético (EMD). En modalidades muy particulares, la enfermedad ocular es degeneración macular asociada con la edad (húmeda) neovascular, a veces denominada en la presente como “DMAEn”.

[000542] En algunas modalidades, el tratamiento es eficaz para reducir el espesor del subcampo central (CSFT) medido mediante tomografía de coherencia óptica en un paciente cuyo
25 espesor del subcampo central está elevado, lo cual sucede a menudo en pacientes que padecen DMAE. Elevado dentro de ese contexto significa que el CSFT es más alto en el paciente en comparación con otros individuos que no padecen la enfermedad ocular específica, o más alto que un cierto nivel o intervalo de CSFT según lo definen los profesionales médicos y/o
30 asociaciones profesionales para representar un nivel o intervalo de CSFT “normal”. El CSFT elevado puede ser causado por líquido retiniano, como líquido subretiniano o intrarretiniano. La

reducción de CSFT en un paciente (o la conservación del CSFT en un paciente) puede determinarse con respecto a un CSFT de referencia medido en ese paciente al inicio del tratamiento, es decir, inmediatamente antes de la administración del implante de la presente invención. En otras modalidades, mediante el tratamiento de acuerdo con la presente invención que implica la administración de un implante de acuerdo con la presente invención, el CSFT de un paciente cuyo CSFT está elevado debido a una enfermedad ocular que implica angiogénesis se mantiene esencialmente en un cierto nivel dado, o se previene un aumento clínicamente significativo del CSFT en el paciente mientras que el fluido subretiniano o intrarretiniano no aumenta sustancialmente, es decir, también se mantiene esencialmente.

- 5 **[000543]** unidades de PEG reticuladas para reducir el CSFT y mantener o mantener sustancialmente un CSFT reducido durante un período prolongado de tiempo en una cohorte de pacientes humanos ya se ha demostrado clínicamente en WO 2021/195163 y, por ejemplo, A.A. Moshfeghi, “Update on a Hydrogel-Based Intravitreal Axitinib Implant (OTX-TKI) for the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration”, February 11, 2023 at the Angiogenesis, Exudation, and Degeneration Meeting (Virtual); or D.S. Dhoot, “Interim Safety and Efficacy Data from a Phase 1 Clinical Trial of Sustained-release Axitinib Hydrogel Implant (OTX-TKI) in Wet AMD Subjects: 7-month Analysis”, 30 de septiembre de 2022 en AAO 2022 Retina Subspecialty Day en Chicago, IL. Ambas presentaciones están disponibles, entre otros medios, a través de <https://ocutx.gcs-web.com/scientific-medical-presentations>. Los implantes de la presente invención se diferencian de los implantes conocidos descritos en estas referencias o utilizados en estos estudios en que la tasa de liberación del agente activo (TKI y específicamente axitinib) aumenta con respecto a los implantes conocidos. En los implantes de la presente invención, esto se logra utilizando un TKI, tal como axitinib, que tiene una solubilidad aumentada en el implante, tal como una solubilidad que es mayor que 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, y/o aumentando el área de superficie hidratada del implante, por ejemplo, de modo que el área de superficie hidratada del implante sea al menos 25 mm² 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. En modalidades particulares, el TKI, y específicamente el axitinib, que tiene esta mayor solubilidad es el polimorfo IV de axitinib. En otras modalidades, el TKI es un cocrystal o profármaco o derivado de axitinib como se describe en la presente. En modalidades más particulares, el TKI

es el polimorfo IV de axitinib, el implante es un implante de una sola hebra y es cilíndrico o esencialmente cilíndrico (es decir, tiene un corte transversal redondo o esencialmente redondo), y el área de superficie hidratada del implante es de alrededor de 10 a alrededor de 30 mm², tal como de alrededor de 16 a alrededor de 25 mm².

- 5 **[000544]** En una modalidad particular, en el tratamiento de DMAE húmeda, el CSFT se reduce en un paciente y se mantiene en un nivel reducido durante un período de al menos 3 meses, al menos 4,5 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses. meses, al menos 13 meses, al menos 14 meses o incluso más después de la administración del implante de la invención. En una modalidad muy particular,
- 10 el CSFT se reduce durante al menos 6 meses o al menos 9 meses o al menos 12 meses después de la administración del implante con respecto al CSFT inicial de ese paciente antes de la administración del implante. En otras modalidades particulares, se mantiene en un paciente una cantidad reducida de fluido retiniano y/o un CSFT reducido durante un periodo de tratamiento de al menos 3 meses, al menos 4,5 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 10
- 15 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 13 meses, al menos 14 meses o incluso más después de la administración del implante de la invención.

- [000545]** La necesidad de medicación de rescate durante el período de tratamiento (como una inyección de un agente anti-VEGF) es baja. Por ejemplo, en una población de pacientes tratados con un implante de acuerdo con la invención, en determinadas modalidades la
- 20 medicación de rescate se administra dentro del período de tratamiento solo en raras ocasiones, como 1, 2 o 3 veces durante el período de tratamiento, como un período de tratamiento de 6 meses o un período de tratamiento de 10 meses. En determinadas modalidades, al menos el 80% de los pacientes que han recibido una única inyección de un implante de acuerdo con la invención pueden estar libres de medicación de rescate hasta 6 meses después de la
- 25 administración, y al menos el 73% de los pacientes que han recibido una única inyección de un implante de acuerdo con la invención pueden estar libres de medicación de rescate hasta 10 meses después de la administración. En determinadas modalidades, la medicación de rescate en el caso de DMAE húmeda es un agente anti-VEGF, como aflibercept o bevacizumab, que se puede administrar en forma de suspensión o solución mediante inyección intravítrea. En
- 30 determinadas modalidades específicas, la medicación de rescate es una dosis (2 mg) de aflibercept administrada mediante inyección intravítrea. De acuerdo con las definiciones de la

presente, la administración concurrente y/o planificada de un agente anti-VEGF junto (concurrentemente o dentro de 1, 2 o 3 meses) con un implante según otra modalidad de la presente invención descrita en la presente no constituye una "medicación de rescate". En modalidades más particulares, el período de tratamiento donde el nivel de líquido y/o el CSFT (reducido mediante la administración de un implante de acuerdo con la invención) se mantiene o se mantiene esencialmente sin la administración de medicación de rescate (o con medicación de rescate aplicada solo raramente como se describe en la presente) es de alrededor 4 a alrededor de 12 meses, de alrededor de 6 a alrededor de 10 meses, tal como de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses después de la administración del implante. En determinadas modalidades, los pacientes tratados con un implante según la invención no requieren la administración concomitante de esteroides (por ejemplo, gotas de dexametasona o prednisolona) durante el período de tratamiento.

[000546] En otras modalidades, mediante el tratamiento de acuerdo con la presente invención que implica la administración de un implante de acuerdo con la presente invención, el CSFT de un paciente cuyo CSFT está elevado debido a la angiogénesis se reduce, se mantiene esencialmente o se previene un aumento clínicamente significativo del CSFT, mientras que la visión del paciente (por ejemplo, expresada mediante la mejor agudeza visual corregida, también denominada en la presente "BCVA") no se ve afectada o no se ve afectada de manera significativa.. En determinadas modalidades, por medio del tratamiento de acuerdo con la presente invención que implica la administración de un implante de acuerdo con la presente invención, la visión de un paciente (donde la visión del paciente está deteriorada debido a una enfermedad ocular que implica angiogénesis) como, por ejemplo, expresada por la BCVA puede mejorar durante el período de tratamiento de al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 13 meses o al menos 14 meses.

[000547] Por lo tanto, en determinadas modalidades, la presente invención proporciona un método para mejorar la visión de un paciente cuya visión está deteriorada, por ejemplo, debido al líquido retiniano causado por una enfermedad ocular que implica angiogénesis, en donde el método comprende administrar un implante de acuerdo con la invención al paciente, como por medio de inyección intravítrea. La mejora de la visión de un paciente puede evaluarse, por ejemplo, por medio de la BCVA. Una mejora de la visión puede manifestarse por un aumento de la BCVA del paciente, por ejemplo, en al menos 10, o al menos 15, o incluso al menos 20 letras

ETDRS. La puntuación de letras del Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS) es un valor representativo de las letras que se pueden leer correctamente a una determinada distancia. Los equipos y pruebas ETDRS se consideran el estándar de los ensayos clínicos actuales que involucran pruebas de la visión.

5 **[000548]** En otras modalidades, la presente invención proporciona un método para mantener o esencialmente mantener la visión de un paciente que está en peligro de experimentar pérdida de visión o que se espera que experimente pérdida de visión si no se trata, por ejemplo, debido a fluido retiniano causado por una enfermedad ocular que implica angiogénesis, donde el método comprende administrarle un implante de acuerdo con la invención al paciente, tal como mediante
10 inyección intravítrea.

[000549] La invención, en determinadas modalidades, por lo tanto se refiere además a un método para reducir, mantener esencialmente o prevenir un aumento clínicamente significativo del grosor del subcampo central medido por tomografía de coherencia óptica en un paciente cuyo grosor del subcampo central está elevado debido a una enfermedad ocular que implica
15 angiogénesis, el método comprende la administración al paciente del implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene un inhibidor de tirosina cinasa de la presente invención como se describe en la presente. En modalidades particulares, la enfermedad ocular es degeneración macular relacionada con la edad neovascular, o es nefropatía diabética o edema macular diabético. En determinadas modalidades, la visión del paciente expresada, por
20 ejemplo, por la BCVA, no se ve sustancialmente afectada durante el tratamiento. En ciertas otras modalidades, la visión del paciente expresada, por ejemplo, por la BCVA puede incluso mejorarse. Por lo tanto, en determinadas modalidades, la presente invención proporciona un método para mejorar la visión de un paciente cuya visión está deteriorada, por ejemplo, debido al líquido retiniano causado por una enfermedad ocular que implica angiogénesis, en donde el
25 método comprende administrar un implante de acuerdo con la invención al paciente, como por medio de inyección intravítrea.

[000550] En determinadas modalidades, en un método de tratamiento de acuerdo con la presente invención, el cambio medio de los niveles de BCVA y CSFT desde el valor basal después de la inyección de un único implante de la presente invención hasta al menos el mes 10
30 después de la administración corresponde al cambio medio de los niveles de BCVA y CSFT durante el mismo periodo de tiempo en el que se administra un agente anti-VEGF, como

aflibercept, en intervalos regulares de 2 meses según la prescripción. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar una reducción clínicamente significativa de la carga de tratamiento hasta al menos el mes 10 tras la inyección de un único implante de la presente invención, en comparación con los tratamientos estándar actuales que requieren inyecciones frecuentes (por ejemplo, cada 2 meses) de un agente anti-VEGF.

[000551] En determinadas modalidades, en un método de tratamiento de acuerdo con la presente invención, el cambio medio en CSFT desde el valor inicial (en la inyección de un solo implante de la presente invención) durante una cierta cantidad de tiempo (por ejemplo, durante el período de tratamiento), como hasta el mes 6, o hasta el mes 9, o hasta el mes 10, o hasta el mes 12 después de la inyección del implante no es más de 75 μm , como no más de 50 μm , o no es más de 25 μm , o no es más de 10 μm , o no es más de 5 μm (con una desviación estándar de no más de 28 μm).

[000552] En determinadas modalidades iguales y otras, en un método de tratamiento de acuerdo con la presente invención, el cambio medio en la agudeza visual corregida (AVMC) desde el valor inicial (en el momento de la inyección de un solo implante de la presente invención) durante una cierta cantidad de tiempo, como hasta el mes 6, o hasta el mes 9, o hasta el mes 10, o hasta el mes 12 después de la inyección del implante es menor de 15 letras ETDRS, o es menor de 10 letras, o es menor de 5 letras, o es menor de 2 letras (con una desviación estándar de no más de 6 letras), en comparación con el valor inicial de ETDRS.

[000553] En determinadas modalidades, un método de tratamiento con un implante de acuerdo con la presente invención (con cualquier implante, específico o general, tal como se describe en la presente) se caracteriza por que el paciente experimenta una pérdida de 15 letras ETDRS de BCVA o menos de 15 letras ETDRS (es decir, el paciente experimenta 15 o menos de 15 letras ETDRS de pérdida de BCVA) a los 9 meses, o durante el periodo de 9 o de 12 meses, después de la inyección del implante en comparación con el valor de referencia, o donde el tratamiento se caracteriza por que el paciente experimenta un aumento de BCVA a los 9 meses, o durante el periodo de 9 meses, después de la inyección del implante en comparación con el valor de referencia. Dicho aumento puede ser un aumento inferior o superior a 15 letras ETDRS de BCVA. Esto se aplica tanto a pacientes que ya han experimentado una pérdida de visión antes de comenzar el tratamiento de acuerdo con la presente invención, como a pacientes que todavía tienen una visión relativamente buena o buena (tal como una agudeza visual de

20/20). En determinadas modalidades, no se ha administrado ningún medicamento de rescate o no se ha administrado más de un medicamento de rescate durante el período mencionado de hasta 9 meses después de la inyección del implante.

5 **[000554]** En determinadas modalidades, un método de tratamiento con un implante de acuerdo con la presente invención (con cualquier implante, específico o general, tal como se describe en la presente) se caracteriza por que el paciente experimenta una pérdida de 15 letras ETDRS de BCVA o menos de 15 letras ETDRS (es decir, el paciente experimenta 15 o menos de 15 letras ETDRS de pérdida de BCVA) a los 12 meses, o durante el periodo de 12 meses, después de la inyección del implante en comparación con el valor de referencia, o donde el

10 tratamiento se caracteriza por que el paciente experimenta un aumento de BCVA a los 12 meses, o durante el periodo de 12 meses, después de la inyección del implante en comparación con el valor de referencia. Dicho aumento puede ser un aumento inferior o superior a 15 letras ETDRS de BCVA. Esto se aplica tanto a pacientes que ya han experimentado una pérdida de visión antes de comenzar el tratamiento de acuerdo con la presente invención, como a pacientes que todavía

15 tienen una visión relativamente buena o buena (tal como una agudeza visual de 20/20). En determinadas modalidades, no se ha administrado ningún medicamento de rescate o no se ha administrado más de un medicamento de rescate durante el período mencionado de hasta 12 meses después de la inyección del implante.

20 **[000555]** Los métodos de tratamiento de acuerdo con la presente invención, mediante la inyección de un implante de acuerdo con la presente invención, pueden prevenir de este modo, en determinadas modalidades, la pérdida o deterioro de la visión, o una mayor pérdida o deterioro de la visión, o pueden reducir el riesgo de pérdida o deterioro de la visión, en pacientes diagnosticados con DMAE (húmeda) y/o diagnóstico de neovascularización coroidea o neovascularización subfoveal.

25 **[000556]** En determinadas modalidades iguales y diferentes, en un método de tratamiento de acuerdo con la presente invención, el líquido subfoveal puede estar esencialmente ausente (es decir, el CSFT puede ser de 300 μm o menor) en un paciente que ha sido tratado con un implante de la presente invención, dentro de un cierto período de tiempo después de una única inyección de un implante de acuerdo con la invención, tal como dentro de los 6 meses, o dentro

30 de los 9 meses, o dentro de los 10 meses, o dentro de los 12 meses.

[000557] En modalidades particulares, la invención se refiere a un método para tratar la

degeneración macular neovascular relacionada con la edad en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar al paciente un implante ocular biodegradable de liberación sostenida como se describe en la presente mediante inyección intravítrea, donde el implante comprende un hidrogel que comprende una red de polímero que comprende unidades de PEG reticuladas y alrededor de 200 a 400 μg , tal como 300 μg , o alrededor de 400 a 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , o alrededor de 500 a 700 μg , tal como alrededor de 600 μg de axitinib, donde el axitinib está en forma de polimorfo IV, y donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde se administra un implante por ojo una vez durante un período de tratamiento de al menos 6 meses. En modalidades específicas, el paciente que se va a tratar tiene antecedentes de un tratamiento anti-VEGF. En modalidades específicas, el paciente que se va a tratar tiene antecedentes de tratamiento de DMAE húmeda. En modalidades específicas, el paciente que se va a tratar no tiene antecedentes de tratamiento de DMAE húmeda. En modalidades específicas, el paciente que se va a tratar tiene antecedentes de un tratamiento anti-VEGF. En modalidades específicas, el paciente que se va a tratar no tiene antecedentes de un tratamiento anti-VEGF. En modalidades particulares, el paciente tiene un diagnóstico de neovascularización coroidea extrafoveal (CNV) o neovascularización subfoveal (SFNV) secundaria a DMAE neovascular.

[000558] En otras modalidades particulares de la invención, cada uno y cualquiera de los otros implantes oculares biodegradables de liberación sostenida como se describe específicamente en la presente pueden usarse en un método para tratar la degeneración macular relacionada con la edad neovascular.

Terapia de combinación con un agente anti-VEGF:

[000559] En algunas modalidades del método de tratamiento de acuerdo con la presente invención, se puede administrar un agente anti-VEGF al paciente en combinación con el tratamiento con el implante que contiene TKI (como axitinib) (también denominado en la presente "terapia de combinación"). Dicho agente anti-VEGF también puede administrarse mediante una inyección intravítrea, o puede administrarse en un sitio diferente y/o por una vía diferente. El agente anti-VEGF puede seleccionarse del grupo que consiste en aflibercept, bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab, faricimab y brolucizumab. En determinadas modalidades, el agente anti-VEGF es bevacizumab. En otras determinadas modalidades, el agente anti-VEGF es aflibercept. En modalidades específicas, se administra una dosis de 2 mg de aflibercept como

tratamiento anti-VEGF en combinación con un implante de acuerdo con la presente invención. Siempre que se hace referencia en la presente en el contexto de un tratamiento de combinación, o en el contexto de estudios comparativos que comparan el efecto/eficacia de un implante de la presente invención (que contiene un TKI como axitinib) con un medicamento comparativo que
5 contiene un agente anti-VEGF conocido para el tratamiento de, por ejemplo, DMAE (como se describe en la presente, incluidos, de modo no taxativo, aflibercept y bevacizumab), dicho otro agente anti-VEGF se denomina "un agente anti-VEGF" o, a veces, "agente anti-VEGF diferente". Por lo tanto, dicho agente "anti-VEGF" no incluye axitinib a menos que se indique específicamente lo contrario.

10 **[000560]** En determinadas modalidades, puede administrarse un agente anti-VEGF (por ejemplo, mediante administración intravítrea) algún tiempo antes o después, por ejemplo, puede administrarse un agente anti-VEGF en el plazo de alrededor de 1, alrededor de 2, o alrededor de 3, o más meses de la administración del implante, es decir, puede administrarse antes o después del implante. En determinadas modalidades, antes de la administración del implante ocular
15 biodegradable de liberación sostenida se puede administrar un agente anti-VEGF, por ejemplo, un agente anti-VEGF se puede administrar al menos una vez antes de la administración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la presente invención, tal como al menos una vez al mes durante al menos 1 mes, o al menos 2 meses, o al menos 3 meses antes de la administración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida. En determinadas
20 modalidades, antes del tratamiento con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida, el paciente puede haber sido tratado al menos una vez o puede haber sido tratado repetidamente con un agente anti-VEGF, tal como tratado (por ejemplo, mensualmente) con un agente anti-VEGF durante al menos 2 meses antes del inicio del tratamiento con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida de la presente invención.

25 **[000561]** En determinadas modalidades particulares, se administra un agente anti-VEGF (tal como aflibercept) antes del inicio del tratamiento con uno o más implantes (por ejemplo, en caso de dosificación repetida) de la presente invención. Por ejemplo, un agente anti-VEGF puede administrarse una vez, tal como una vez en el período de alrededor de 1 a alrededor de 2 meses, antes del inicio del tratamiento con un implante de la presente invención. En otras modalidades,
30 un agente anti-VEGF puede administrarse dos o más veces antes del inicio del tratamiento con un implante de la presente invención. En este último caso, puede administrarse un agente anti-

VEGF, por ejemplo, una vez al mes durante dos o más meses antes del tratamiento con un implante de la presente invención. En modalidades particulares, cuando el implante de la presente invención es un implante que comprende un hidrogel de PEG como se describe en la presente y que contiene alrededor de 400 a 500 µg de polimorfo IV de axitinib, se administra un agente anti-VEGF (tal como aflibercept, tal como una dosis de 2 mg de aflibercept) una vez un mes antes, o una vez dos meses, así como una vez un mes antes del inicio del tratamiento con el implante para tratar la DMAE húmeda.

[000562] En determinadas modalidades, un agente anti-VEGF puede administrarse mediante una inyección intravítrea simultáneamente (como se define en la presente) con la administración del implante, por ejemplo, en una misma sesión. En determinadas modalidades adicionales, un agente anti-VEGF puede administrarse simultáneamente con un implante de la invención y posteriormente el agente anti-VEGF puede administrarse nuevamente (una o varias veces) dentro de determinados intervalos, como dentro de 1, o dentro de 2, o dentro de 3 meses. El agente anti-VEGF también puede administrarse repetidamente, como en intervalos regulares, durante el período de tratamiento con el implante de la presente invención. Se observa que dicha coadministración combinada (y planificada) de un agente anti-VEGF difiere de una medicación de rescate como se define en la presente, que solo se administra en ciertos casos excepcionales, pero no se planifica como una terapia combinada desde el principio.

Pacientes:

[000563] Un paciente que esté siendo tratado con un implante de la presente invención en determinadas modalidades particulares puede tener al menos 50 o al menos 60 años de edad. El paciente puede ser hombre o mujer. El paciente puede tener líquido retiniano como líquido intrarretiniano o líquido subretiniano (por ejemplo, como CSFT de no más de 350 µm). El paciente puede tener neovascularización coroidea macular debido a la DMAE. Es posible que el paciente ya tenga pérdida de visión, o se pueda esperar que tenga pérdida de visión debido a la DMAE.

[000564] En determinadas modalidades de la presente invención, el paciente puede tener un diagnóstico de neovascularización (SFNV) subfoveal primaria (tal como CNV subfoveal o yuxtafoveal activa con fuga que afecta a la fovea) secundaria a DMAE. En determinadas modalidades de la presente invención, el paciente puede tener un diagnóstico de neovascularización subfoveal (SFNV) previamente tratada o no tratada, secundaria a DMAE neovascular con fuga que afecta a la fovea. En este tipo de paciente, el tratamiento previo (si el

paciente ha recibido un tratamiento) puede haber sido con un agente anti-VEGF.

[000565] En algunas modalidades, el paciente que recibe el implante tiene un historial de tratamiento anti-VEGF, por ejemplo, como un tratamiento con LUCENTIS® y/o EYLEA®. En determinadas modalidades, el paciente que recibe el implante tiene un historial de tratamiento anti-VEGF pero no ha respondido a este tratamiento anti-VEGF, es decir, el estado de enfermedad del paciente no mejoró con el tratamiento anti-VEGF. En las modalidades en las que el paciente tiene antecedentes de tratamiento anti-VEGF antes de comenzar el tratamiento con el implante de acuerdo con la presente invención, la administración del implante de la presente invención puede prolongar el efecto del tratamiento anti-VEGF anterior durante un período prolongado de tiempo, como durante el período de tratamiento definido anteriormente.

[000566] En otras modalidades, el paciente que recibe el implante no tiene antecedentes de tratamiento anti-VEGF y/o DMAE (es decir, el paciente no ha recibido tratamiento anti-VEGF y/o DMAE). En otras modalidades, el paciente responde a anti-VEGF.

[000567] En otras modalidades, el paciente que recibe el implante todavía tiene una visión buena o relativamente buena antes de comenzar el tratamiento con el implante. En determinadas modalidades, el paciente tiene una agudeza visual de alrededor de 20/20 equivalente a Snellen (como una puntuación de letras ETDRS de al menos 54, como al menos 84) justo antes de comenzar el tratamiento. En modalidades particulares, el paciente que recibe el implante tiene un diagnóstico de neovascularización coroidea o neovascularización subfoveal, no ha recibido tratamiento anti-VEGF y/o DMAE y tiene una agudeza visual de 20/20 justo antes de comenzar el tratamiento.

Terapia con implantes específicos:

[000568] Cualquiera de los implantes descritos en la presente, incluidos los “implantes específicos” descritos al final de la sección “I. El implante”, puede usarse en el método de tratamiento de una enfermedad ocular, tal como DMAE húmeda, de acuerdo con la presente invención.

[000569] En una modalidad específica, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular, tal como DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende inyectar un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo del paciente, donde el implante comprende un hidrogel que comprende unidades de PEG reticuladas y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de desde alrededor de 360 µg

hasta alrededor de 562,5 µg, o desde alrededor de 405 µg hasta alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg. En esta modalidad, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como al menos alrededor de 1 µg/día en el humor vítreo (por ejemplo, de un paciente humano o de un primate no humano, tal como un mono, como un mono Cynomolgus). Además, en esta modalidad, la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y, por lo tanto, la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) puede ser inferior a 200 µg. En esta modalidad, un implante puede proporcionar un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, de modo que se pueda inyectar un implante nuevo alrededor de 6 a alrededor de 12 meses después de la inyección del primer implante (o anterior), asegurando así una terapia continua.

[000570] En una modalidad específica, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular, tal como DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende inyectar un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo del paciente, donde el implante comprende una red de hidrogel de PEG formada mediante reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de desde alrededor de 360 µg hasta alrededor de 562,5 µg, o desde alrededor de 405 µg hasta alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg. En esta modalidad, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como al menos alrededor de 1 µg/día en el humor vítreo (por ejemplo, de un paciente humano o de un primate no humano, tal como un mono, como un mono Cynomolgus). Además, en esta modalidad, la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y, por lo tanto, la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) puede ser inferior a 200 µg. En esta modalidad, un implante puede proporcionar un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, de modo que se pueda inyectar un implante nuevo alrededor de 6 a alrededor de 12 meses después de la inyección del primer implante (o anterior), asegurando así una terapia continua.

[000571] En una modalidad específica, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular, tal como DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende inyectar un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo del paciente, donde el implante comprende un hidrogel que comprende unidades

de PEG reticuladas (tal como se describen en la presente) y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de desde alrededor de 360 μg hasta alrededor de 562,5 μg , o desde alrededor de 405 μg hasta alrededor de 495 μg , tal como alrededor de 450 μg . En esta modalidad, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 $\mu\text{g}/\text{día}$, tal como al menos alrededor de 1 $\mu\text{g}/\text{día}$ en el humor vítreo (por ejemplo, de un paciente humano). Además, en esta modalidad, la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y, por lo tanto, la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) puede ser inferior a 200 μg . En esta modalidad, un implante puede proporcionar un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, de modo que se pueda inyectar un implante nuevo alrededor de 6 a alrededor de 12 meses después de la inyección del primer implante (o anterior), asegurando así una terapia continua.

[000572] En una modalidad específica, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular, como la DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende inyectar un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo del paciente, el implante comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 250 μg a alrededor de 720 μg , tal como de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde el implante tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de axitinib, alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG, y 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 ha sido formado mediante la reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante tiene una longitud mayor que su ancho, y en su estado seco (antes de la inyección) tiene una longitud de 11 mm o menos, tal como 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 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 opcionalmente tienen un tamaño de partícula d₉₀ menor que 8 μm y un tamaño de partícula d₅₀ menor que 3 μm . En esta modalidad, el implante puede proporcionar una tasa de

- liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como al menos alrededor de 1 µg/día en el humor vítreo (por ejemplo, de un paciente humano o de un primate no humano, tal como un mono, como un mono *Cynomolgus*). En esta modalidad, la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y, por lo tanto, la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) puede ser inferior a 200 µg. En esta modalidad, un implante puede proporcionar un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, de modo que se pueda inyectar un implante nuevo alrededor de 6 a alrededor de 12 meses después de la inyección del primer implante (o anterior), asegurando así una terapia continua.
- 5
- 10 **[000573]** En otra modalidad específica, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad ocular, tal como DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende inyectar un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo del paciente, el implante comprende un hidrogel de unidades de PEG reticuladas y axitinib polimorfo IV en una cantidad de alrededor de 250 a alrededor de 750 µg, tal
- 15 como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante tiene una composición dentro de los siguientes intervalos (base seca, % p/p):

Ingrediente	Composición del implante (% p/p, seco)
Axitinib, polimorfo IV	54 - 69
4a20k PEG SAZ	17 - 26
8a20k PEG NH ₂	8 - 13
Fosfato de sodio dibásico seco, USP	3 - 5
Fosfato de sodio monobásico anhidro, USP	1 - 3

- 20 y que opcionalmente tiene las siguientes dimensiones secas y húmedas:

	Dimensiones secas	Dimensiones húmedas

	(mm)	(mm)
Longitud	5-11	5-11
Ancho	0,28-0,38	0,4-2

y que puede obtenerse mediante fundición en húmedo, mediante el uso de un factor de estiramiento de alrededor de 1 a alrededor de 3, o mediante extrusión por fusión en caliente. En esta modalidad, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como al menos alrededor de 1,0 µg/día en el humor vítreo (por ejemplo, de un paciente humano). En esta modalidad, la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y, por lo tanto, la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) puede ser inferior a 200 µg. Además, en esta modalidad, un implante puede proporcionar un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, de modo que se pueda inyectar un implante nuevo alrededor de 6 a alrededor de 12 meses después de la inyección del primer implante (o anterior), asegurando así una terapia continua.

[000574] En una modalidad específica adicional, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad ocular, tal como DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende inyectar un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo del paciente, el implante comprende un hidrogel de unidades de PEG reticuladas y axitinib polimorfo IV en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante tiene una composición dentro de los siguientes intervalos (base seca,% p/p):

Ingrediente	Composición del implante (% p/p, seco)
Axitinib, polimorfo IV	54 - 69
4a20k PEG SAZ	17 - 26
8a20k PEG NH ₂	8 - 13
Fosfato de sodio	1 - 8

y que opcionalmente tiene las siguientes dimensiones secas y húmedas:

	Dimensiones secas (mm)	Dimensiones hidratadas/húmedas (mm)
Longitud	7,00 ± 0,50mm	5,0 – 10,0 mm
Ancho	0,365 ± 0,025mm	0,4 – 2,0 mm

- 5 En esta modalidad, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como al menos alrededor de 1,0 µg/día en el humor vítreo (por ejemplo, de un paciente humano). En esta modalidad, un implante puede proporcionar un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, de modo que se pueda inyectar un implante nuevo alrededor de 6 a
10 alrededor de 12 meses después de la inyección del primer implante (o anterior), asegurando así una terapia continua.

- [000575]** En modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad ocular, tal como DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende inyectar un implante ocular biodegradable de liberación sostenida
15 en el humor vítreo del paciente, donde el implante comprende un hidrogel y el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de 360 a 540 µg, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas (tal como una red de hidrogel de PEG formada por reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂), donde la cantidad de axitinib
20 restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y por lo tanto la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) es inferior a 200 µg, y donde el implante en su estado seco (antes de la inyección) tiene un ancho de alrededor de 0,33 hasta alrededor de 0,36 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, tal como una
25 longitud de alrededor de 8 a alrededor de 10 mm. En esta modalidad, el implante puede proporcionar una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 µg/día, tal como al

menos alrededor de 1 µg/día en el humor vítreo (por ejemplo, de un paciente humano). Además, en esta modalidad, la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y, por lo tanto, la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) puede ser inferior a 200 µg. En esta modalidad, un implante puede proporcionar un período de tratamiento de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como alrededor de 8 a alrededor de 11 meses, de modo que se pueda inyectar un implante nuevo alrededor de 6 a alrededor de 12 meses después de la inyección del primer implante (o anterior), asegurando así una terapia continua. En modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular, como la DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende inyectar un implante de la presente invención en el humor vítreo del paciente, donde el implante comprende de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, como alrededor de 450 µg de polimorfo IV de axitinib en un hidrogel que comprende unidades de PEG reticuladas (tal como un hidrogel formado mediante la reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂), que tiene dimensiones secas de alrededor de 0,35 mm (ancho) × 7,4 mm (largo) y dimensiones hidratadas (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) de alrededor de 0,75 mm (ancho) × 8,4 mm (largo), donde el implante puede contener una cantidad restante de fármaco de alrededor de 250 µg en el mes 6, y puede presentar una tasa de liberación en el mes 3 después de la inyección del implante de alrededor de 1,2 µg/día (en primates no humanos).

[000576] En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que la necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita tratamiento, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y un TKI, con partículas de TKI dispersas dentro del hidrogel, donde el TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es axitinib con una solubilidad de 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 después de cinco días de incubación, y donde la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR en el momento de la degradación final del hidrogel proporcionada por el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es menor que la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR en el momento de la degradación final del hidrogel, respectivamente, proporcionada por un implante comparativo en el que el TKI es axitinib, que tiene una solubilidad inferior a 0,3 µg/mL medida

en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación. En estas modalidades, el implante comparativo puede diferir del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en la solubilidad y/o la forma polimórfica del axitinib, donde la cantidad total de axitinib contenida en el implante comparativo difiere en no más del 10% de la cantidad total de axitinib contenida en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida. En estas modalidades, la concentración máxima de TKI (tal como axitinib) en la retina y/o la coroides/EPR se puede alcanzar mediante el implante ocular biodegradable de liberación sostenida antes de la biodegradación final del hidrogel. En estas modalidades, la retina y/o la coroides/EPR pueden ser de un mono, como un mono Cynomolgus, o de un conejo, como un conejo holandés. Además, en estas modalidades, la solubilidad del axitinib contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida puede ser de al menos 0,4 µg/mL o mayor, y la solubilidad del axitinib contenido en el implante comparativo puede ser inferior a 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación. Específicamente, el axitinib de mayor solubilidad en estas modalidades puede ser el polimorfo de axitinib IV, y el axitinib de menor solubilidad (tal como está contenido en el implante comparativo) puede ser el polimorfo SAB-I de axitinib.

[000577] En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que la necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita el tratamiento, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y un TKI, con partículas de TKI dispersas dentro del hidrogel, donde el TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es axitinib con una solubilidad de 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 después de cinco días de incubación, y donde la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR se alcanza con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida antes que con un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en la solubilidad y/o la forma polimórfica del axitinib, y donde la dosis de axitinib en el implante comparativo contiene hasta dos veces la dosis de axitinib en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida. En estas modalidades, la concentración máxima de TKI (tal como axitinib) en la retina y/o la coroides/EPR se puede alcanzar mediante el implante ocular biodegradable de

liberación sostenida antes de la biodegradación final del hidrogel. En estas modalidades, la retina y/o la coroides/EPR pueden ser de un mono, como un mono *Cynomolgus*, o de un conejo, como un conejo holandés. Específicamente, el axitinib de mayor solubilidad en estas modalidades puede ser el polimorfo de axitinib IV, y el axitinib de menor solubilidad (tal como está contenido en el implante comparativo) puede ser el polimorfo SAB-I de axitinib.

[000578] En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular, como la DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesite el tratamiento, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , con partículas de axitinib dispersas dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende un hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de 0,30 a 0,36 mm.

y donde el implante proporciona una liberación de axitinib en una prueba *in vitro* realizada a 35 $^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ $^{\circ}\text{C}$ 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.

- [000579]** En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método
- 5 para tratar una enfermedad ocular, como la DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesite el tratamiento, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , con
- 10 partículas de axitinib dispersas dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel formada por 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,
- 15 donde el implante en su estado seco tiene un ancho de 0,30 a 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 $\pm$ 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
- 20 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,
- 25 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,
- 30 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,

5 al menos alrededor de 80% después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 90% después de 16 horas.

[000580] En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método de
 tratamiento de una enfermedad ocular, tal como la DMAE húmeda, en un paciente que lo
 necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de
 10 liberación sostenida que contiene polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a
 alrededor de 500 µg en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita tratamiento, donde
 el hidrogel comprende un hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho
 de 0,30 a 0,36 mm,

y donde el implante se caracteriza por que la cantidad de axitinib liberado del implante en una
 15 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:

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,
 20 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,
 25 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,
 30 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.

[000581] En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad ocular, tal como la DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a 500 µg en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita tratamiento, 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 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 0,30 a 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.

[000582] En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad ocular, tal como la DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que contiene polimorfo IV de axitinib en una dosis de alrededor de 400 a

alrededor de 500 µg en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita tratamiento, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas,

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 a alrededor de 0,4 mm, tal como alrededor de 0,33 a alrededor de 0,36 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, tal como una longitud de alrededor de 8 a alrededor de 10 mm.

[000583] En otras modalidades específicas, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular, como la DMAE húmeda, en un paciente que lo necesite, donde el método comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo del paciente, donde el implante puede ser cualquiera de los implantes descritos específicamente en la presente en la sección “Implantes específicos”.

[000584] La invención se ilustra a continuación a modo de ejemplo.

DESCRIPCIÓN ADICIONAL

[000585] Además de la descripción anterior, la presente invención también describe los siguientes artículos:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 3, donde la cantidad acumulada de inhibidor de tirosina cinasa liberada durante dicho período de tiempo desde el implante es al menos 10%, o al menos 20% mayor que la cantidad acumulada de inhibidor de tirosina cinasa liberada durante dicho período de tiempo desde el implante comparativo.

5. 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.

- 5 **6.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 5, donde la tasa media de liberación del inhibidor de la tirosina cinasa desde el implante durante dicho periodo de tiempo es al menos 10%, o al menos 20% superior a la tasa media de liberación del inhibidor de la tirosina cinasa durante dicho periodo de tiempo desde el implante comparativo.

- 10 **7.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el inhibidor de tirosina cinasa es axitinib.

- 15 **8.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa proporciona la liberación sostenida caracterizada por que
 - (A) la cantidad total de días necesarios para la liberación del 50% de la cantidad total de inhibidor de la tirosina cinasa contenido en el implante es menor que para un implante comparativo,
 - (B) el porcentaje de la cantidad total de inhibidor de la tirosina cinasa contenido en el implante que se libera el día 1 es mayor que el de un implante comparativo, y/o
 - (C) el porcentaje de la cantidad total de inhibidor de la tirosina cinasa contenido en el implante que se libera por día en uno o más días a partir del día 2 de la liberación es mayor que para un implante comparativo,
 donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa 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, y donde la liberación del inhibidor de la tirosina cinasa de ambos implantes se mide en condiciones idénticas.

- 25 **9.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 8, donde la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa proporciona la liberación sostenida caracterizada

- 30 **9.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 8, donde la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa proporciona la liberación sostenida caracterizada

por que

- (A) la cantidad total de días necesarios para la liberación de 50% de la cantidad total de inhibidor de la tirosina cinasa contenido en el implante es como máximo de 70%, como máximo 60%, o como máximo 50% de la cantidad total de días necesarios para la liberación de 50% de la cantidad total de inhibidor de la tirosina cinasa de un implante comparativo,
- (B) el porcentaje de la cantidad total de inhibidor de la tirosina cinasa contenido en el implante que se libera el día 1 es al menos 5% mayor, o al menos 10% mayor que el de un implante comparativo, y/o
- (C) el porcentaje de la cantidad total de inhibidor de la tirosina cinasa contenido en el implante que se libera por día en uno o más días a partir del día 2 de la liberación es al menos 2% mayor, o al menos 5% mayor que para un implante comparativo,
- donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa 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, y donde la liberación del inhibidor de la tirosina cinasa de ambos implantes se mide en condiciones idénticas.
- 10.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 3 a 9, donde la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa en el implante comparativo es al menos 1,5 veces, tal como 2 veces menor.
- 11.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 3 a 10, donde la liberación del inhibidor de la tirosina cinasa de ambos implantes se mide en una prueba de liberación in vitro.
- 12.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 11, donde la liberación del inhibidor de la tirosina cinasa de ambos implantes se mide en una prueba de liberación in vitro en 25%/75% (v/v) de etanol/agua a 37°C.
- 13.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 12, donde la liberación del inhibidor de la tirosina cinasa de ambos implantes se mide en una prueba de

liberación in vitro en 25%/75% (v/v) de etanol/agua a 37°C en condiciones de insaturación, tal como condiciones de insaturación 2x o 3x.

5 **14.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa es de 0,35 µg/mL o mayor, tal como 0,4 µg/mL o mayor, medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

10 **15.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el TKI es axitinib, y las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde la solubilidad del axitinib 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
15 fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C tras cinco días de incubación.

20 **16.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 14, donde el TKI es axitinib, y las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde la solubilidad del axitinib es de al menos 0,4 µg/mL, tal como al menos 0,5 µg/mL, tal como 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 50 µg/mL, al menos 90 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 22 °C tras cinco días de incubación.

25 **17.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 3 a 16, donde la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa en el implante comparativo es al menos 2 veces menor.

30 **18.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 17, donde la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa en el implante comparativo es de 2 a 200 veces menor, tal como 5 veces menor, o 10 veces menor, o 100 veces menor.

19. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el TKI 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.

5

20. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante contiene una cantidad de axitinib en forma de su base libre, o un solvato, una sal, un cocrystal, un derivado, un profármaco o mezclas de los anteriores, que corresponde a una cantidad que varía de 100 a 1200 µg, o de 200 a 1000 µg, o de 200 a 800 µg, o de 300 a 600 µg, o de 400 a 500 µg de base libre de axitinib.

10

21. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 19, que contiene base libre de axitinib en una cantidad que varía de 100 a 1200 µg, de 200 a 1000 µg, o de 200 a 800 µg, o de 300 a 700 µg.

15

22. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 19, que contiene base libre de axitinib en una cantidad de entre alrededor de 300 y alrededor de 650 µg, tal como entre 300 y 600 µg, tal como entre alrededor de 360 µg y alrededor de 562,5 µg, tal como entre 350 y 550 µg, tal como entre alrededor de 360 µg y alrededor de 562,5 µg, tal como entre alrededor de 420 y alrededor de 480 µg, o entre 400 y 500 µg, o de alrededor de 450 µg.

20

23. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 19, que contiene base libre de axitinib en una cantidad de 400 a 800 µg, tal como de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de 500 a 650 µg, o de alrededor de 600 µg.

25

24. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 19 a 23, donde la base libre, el solvato, la sal, el derivado o el profármaco de axitinib está contenido en el implante en forma amorfa o cristalina, o una mezcla de los mismos.

30

25. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos

anteriores, donde el implante contiene base libre de axitinib en forma cristalina.

26. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo anterior, donde el implante contiene base libre de axitinib en forma de uno o más polimorfos de axitinib.

5

27. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 26, donde el implante contiene un polimorfo de axitinib que 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 $\pm 0,2$).

10

28. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 27, donde el implante contiene un polimorfo de axitinib que 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 $\pm 0,2$).

15

29. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante contiene el polimorfo IV de axitinib.

20

30. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde al menos 90% o al menos 95% en peso del axitinib contenido en el implante es polimorfo IV de axitinib.

25

31. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 20 y 24 a 30, que contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de 200 a 1000 μg , tal como de 200 a 800 μg , tal como de 300 a 600 μg , tal como de 400 a 500 μg , o de alrededor de 450 μg .

30

32. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 20 y 24 a 30, que contiene el polimorfo IV en una cantidad de 400 a 1000 μg , 400 a 700 μg , tal como de 500 a 650 μg , o de alrededor de 600 μg .

- 5 **33.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde después del almacenamiento a temperatura ambiente °C durante al menos 3 meses, tal como al menos 4,5 meses o al menos 6 meses, el contenido de axitinib en el implante está dentro de un intervalo de $\pm 7\%$ de su contenido original, tal como $\pm 6\%$ de su contenido original.
- 10 **34.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 20, donde el implante contiene axitinib en forma de un cocrystal de axitinib.
- 15 **35.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 34, donde el cocrystal de axitinib es un cocrystal de axitinib y un ácido carboxílico.
- 20 **36.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 35, donde el ácido carboxílico en el cocrystal de axitinib es un ácido carboxílico C₁ a C₁₂.
- 25 **37.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 35 o 36, donde el ácido carboxílico tiene uno o más grupos carboxilo, o tiene 2 o 3 grupos carboxilo.
- 30 **38.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 35 a 37, donde el ácido carboxílico está saturado o insaturado y/o contiene grupos aromáticos.
- 35 **39.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 35 a 38, donde el ácido carboxílico está libre de, o contiene uno o más grupos funcionales adicionales, tales como grupos hidroxilo.
- 40 **40.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 35 a 39, donde el ácido carboxílico que forma el cocrystal con axitinib está presente en cualquier forma enantiomérica y/o en cualquier configuración (cis/trans).
- 45 **41.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 35 a 40, donde el ácido carboxílico que forma el cocrystal con el axitinib es uno o más de ácido

cítrico, ácido fumárico, ácido (+)-L- o (-)-D tartárico, ácido glutárico, ácido (trans- o cis) cinámico, ácido subérico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico y ácido salicílico.

5 **42.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 34 a 41, donde el cocrystal de axitinib tiene una solubilidad en PBS a pH 7,4 después de 24 horas a 37 °C que es al menos el doble de la solubilidad de la base libre de axitinib en condiciones idénticas.

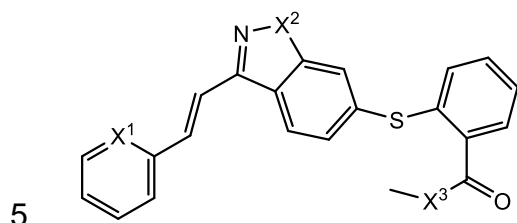
10 **43.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 42, donde el cocrystal de axitinib tiene una solubilidad en PBS a pH 7,4 después de 24 horas a 37 °C de al menos 10 µg/mL, tal como al menos 15 µg/mL.

15 **44.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 25, donde el implante contiene axitinib en forma de un derivado o profármaco de axitinib.

20 **45.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 44, donde el derivado o profármaco de axitinib es axitinib funcionalizado en uno o más de los átomos de nitrógeno de la base libre de axitinib.

25 **46.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 45, donde en el derivado o profármaco de axitinib uno o más de los átomos de nitrógeno en la base libre de axitinib se sustituye independientemente con uno o más de los siguientes grupos: acilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquiltiocarbonilo, ariltiocarbonilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, acetilo sustituido o no sustituido, aminoalcanoilo sustituido o no sustituido, α -aminoalcanoilo sustituido o no sustituido, un grupo acilo derivado de un aminoácido natural o no natural con o sin sustitución, un grupo acilo de un residuo peptídico, fosfonilo, fosfinilo, aminofosfinilo, alquilaminofosfinilo, sulfonilo, cicloalcano-carbonilo, heterocicloalcano-carbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroalcoxicarbonilo, heteroariloxycarbonilo, un grupo hidroximetilo O-sustituido
30 con o sin sustitución.

47. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 44 o 45, donde el derivado o profármaco de axitinib es un compuesto de fórmula general (I) que se muestra a continuación, o una sal o solvato de este:



(I)

donde:

X^1 se selecciona de N o N^+Y^1 ;

X^2 se selecciona de NH o NY^2 ;

10 X^3 se selecciona de NH o NY^3 ;

Y^1 se selecciona de $-CH_2OCO(OCH_2CH_2)n^1OM^1$; o $-CH_2OCO(CH_2CH_2O)n^{1a}Z^1$; o $-CH_2OCO(CH_2)n^{1b}COOH$;

Y^2 se selecciona de $-CH_2OCO(OCH_2CH_2)n^2OM^2$; o $-CH_2OCO(CH_2CH_2O)n^{2a}Z^2$; o $-CH_2OCO(CH_2)n^{2b}COOH$;

15 Y^3 se selecciona de $-CH_2OCO(OCH_2CH_2)n^3OM^3$; o $-CH_2OCO(CH_2CH_2O)n^{3a}Z^3$; o $-CH_2OCO(CH_2)n^{3b}COOH$;

n^1 , n^{1a} , n^{1b} , n^2 , n^{2a} , n^{2b} , n^3 , n^{3a} y n^{3b} son independientemente 0 o un entero de 1 a 8;

M^1 , M^2 , M^3 , Z^1 , Z^2 y Z^3 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

20 donde al menos uno de X^1 , X^2 y X^3 no es N ni NH;

donde al menos uno de Y^1 , Y^2 o Y^3 son los respectivos $-CH_2OCO(CH_2CH_2O)nZ$.

o donde:

Y^1 , Y^2 e Y^3 se seleccionan independientemente de los respectivos $-(CH_2)p^1OCO(O(CH_2)p^2)n^1OM$; or $-(CH_2)p^{1a}OCO((CH_2)p^2O)n^1(CH_2)Z$; or $-(CH_2)p^1OCO(CH_2)q^1COOH$; donde p^1 , p^{1a} y p^2 se seleccionan independientemente de un número entero de 1 a 4 y q^1 se selecciona independientemente de un número entero de 0 a 4.

25

48. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 47, donde el derivado

o profármaco de axitinib es un compuesto que comprende:

X^1 es N^+Y^1 ; X^2 es NH ; X^3 es NH ; e Y^1 es $-CH_2OCO(CH_2CH_2O)n^{1a}Z^1$ o $-CH_2OCO(CH_2)n^{1b}COOH$,
o donde:

X^1 es N ; X^2 es NY^2 ; X^3 es NH ; e Y^2 es $-CH_2OCO(CH_2CH_2O)n^{2a}Z^2$ o $-CH_2OCO(CH_2)n^{2b}COOH$, o

5 donde:

X^1 es N ; X^2 es NH ; X^3 es NY^3 ; e Y^3 es $-CH_2OCO(CH_2CH_2O)n^{3a}Z^3$ o $-CH_2OCO(CH_2)n^{3b}COOH$.

49. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 47 o 48, donde en el
derivado de axitinib o profármaco n^1 , n^2 o n^3 is 2, 3 o 4, y/o n^{1a} , n^{2a} o n^{3a} es 2, 3 o 4 y/o n^{1b} , n^{2b} o
10 n^{3b} es 2, 3 o 4.

50. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 47, que contiene
profármaco axitinib-N-succiniloximetilo, profármaco axitinib-N-mPEG-oximetilo, lo que incluye,
de modo no taxativo, axitinib-N-m(PEG)₁-oximetilo, axitinib-N-m(PEG)₂-oximetilo, axitinib-N-
15 m(PEG)₃-oximetilo, axitinib-N-m(PEG)₄-oximetilo o una sal o solvato estos.

51. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 44
a 50, que contiene un derivado o profármaco de axitinib como se define en estos artículos, donde
el derivado o profármaco de axitinib tiene una solubilidad que es al menos 2 veces, al menos 5
20 veces, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 75 veces, al menos
100 veces, al menos 150 veces, al menos 200 veces, al menos 250 veces o al menos 500 veces
la solubilidad de la base libre de axitinib.

52. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 44
25 a 51, donde el derivado o profármaco de axitinib tiene una solubilidad en PBS a pH 7,4 después
de 24 horas a 22 °C de al menos 90 µg/mL, o al menos 150 µg/mL, o al menos 200 µg/mL.

53. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 47
a 52, donde al menos 90% de todo el axitinib contenido en el implante es un compuesto con la
30 fórmula (I) como se define en estos artículos.

54. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde las partículas TKI tienen un tamaño de partícula d90 menor que 10 μm , menor que 8 μm , menor que 7 μm , o 7,5 μm o menos, o 6,5 μm o menos, 5 μm o menos, menor que 1 μm , menor que 0,5 μm , o menor que 0,4 μm según lo determinado por difracción láser.

5

55. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde las partículas de TKI tienen un tamaño de partícula d50 menor que 5 μm , menor que 3 μm , menor que 2,6 μm , menor que 2 μm , menor que 1,5 μm , menor que 1 μm , menor que 0,5 μm , menor que 0,25 μm o menor que 0,2 μm , según lo determinado por difracción láser.

10

56. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 55, donde las partículas de TKI tienen un tamaño de partícula d50 de 0,15 μm o menos, determinado por difracción láser.

15

57. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde las partículas TKI tienen un tamaño de partícula d10 menor que 1 μm , o menor que 0,5 μm , o 0,25 μm o menos, o menor que 0,2 μm , o menor que 0,1 μm según lo determinado por difracción láser.

20

58. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 53 que comprende axitinib, donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d10 menor que 8 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 20 μm y un tamaño de partícula d90 menor que 50 μm .

25

59. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 53 que comprende axitinib, donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d10 menor que 0,25 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 2,6 μm y un tamaño de partícula d90 menor que 8 o menor que 6,5 μm .

30

60. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1

a 53 que comprende axitinib, donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d10 menor que 0,2 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 1,5 μm y un tamaño de partícula d90 menor que 5 μm .

- 5 **61.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 53 que comprende axitinib, donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d10 menor que 0,1 μm , un tamaño de partícula d50 menor que 0,2 μm y un tamaño de partícula d90 menor que 0,4 μm .
- 10 **62.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante tiene forma de fibra, donde una fibra 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 alargado y la longitud es la mayor elongación del objeto.
- 15 **63.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante en su estado seco tiene la longitud mayor que el ancho.
- 64.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante en su estado seco tiene una longitud menor que 17 mm, tal como una longitud de 11 mm o menos, tal como 10 mm o menos, tal como una longitud de 6 mm a 10 mm, o de 6 a 9 mm.
- 20 **65.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde en el caso de que el implante tenga una forma cilíndrica o esencialmente cilíndrica, el ancho del implante es el diámetro.
- 25 **66.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante en su estado seco tiene un ancho o (en el caso de un implante cilíndrico o esencialmente cilíndrico) un diámetro menor que 0,7 mm, tal como menor que 0,6 mm, o de 0,1 mm a 0,65 mm, o de 0,20 mm a 0,45 mm.
- 30

67. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante en su estado seco tiene una longitud menor que alrededor de 11 mm y un diámetro de entre 0,3 y alrededor de 0,4 mm, o tiene una longitud de 6 a 8 mm y un diámetro de 0,25 a 0,45 mm.

5

68. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante en su estado seco tiene una longitud de alrededor de 6,7 a 7,8 mm y un diámetro de 0,30 a 0,40 mm.

10 **69.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 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 12 mm o menos, o de 11 mm o menos, o de 10 mm o menos.

15 **70.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 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, o de 6 a 9 mm.

20 **71.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 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 un diámetro de 1,2 mm o menos, o de 1 mm o menos, o de 0,8 mm o menos.

25 **72.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 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 un diámetro de 0,5 a 0,9 mm, o de 0,5 a 0,8 mm.

30 **73.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de

7,2-7,4 a 37 °C) tiene una longitud menor que alrededor de 11 mm y un diámetro de alrededor de 2 mm o menos, o tiene una longitud de 7 a 10 mm y un diámetro de 0,5 a 0,9 mm.

5 **74.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 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 8 a 9 mm y un diámetro de 0,70 a 0,80 mm.

10 **75.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante tiene una forma geométrica de corte transversal que es redonda, esencialmente redonda, ovalada, oblonga, elíptica, cuadrangular, cuadrada, en forma de diamante, en forma de cruz, triangular, en forma de estrella, en forma de asterisco, en forma de película delgada o en forma de engranaje.

15 **76.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante es cilíndrico o esencialmente cilíndrico.

77. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante no es cilíndrico.

20 **78.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 1 o 3 a 77, donde el área superficial hidratada del implante es de al menos 10 mm², o al menos 16 mm², o al menos 19 mm², o al menos 25 mm² 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.

25 **79.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 1 o 3 a 78, donde el área de superficie hidratada del implante es de 15 mm² a 100 mm², tal como de 19 mm² a 40 mm² 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.

30 **80.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del cualquiera de los artículos 1 o 3 a 78, donde el área de superficie hidratada del implante es de 10 mm² a 90 mm², o de 19

mm² a 90 mm², o de 25 mm² a 90 mm² 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 **81.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del punto 1 o 3 a 80, donde el área superficial hidratada del implante es de 10 mm² a 30 mm², tal como de 16 a 25 mm², 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, y donde el implante es de una sola hebra y cilíndrico.

10 **82.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante se forma in situ.

83. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante comprende al menos dos filamentos.

15 **84.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 83, donde el implante comprende al menos 3 o al menos 4 filamentos, y/o hasta 20, o hasta 15 filamentos, tal como de 2 a 8, o de 3 a 7 filamentos.

20 **85.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 84, donde el implante es un implante multifilamento extruido o moldeado por inyección.

25 **86.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 83 a 85, donde en el estado seco del implante los filamentos múltiples están retorcidos para formar una hebra retorcida, o donde los filamentos múltiples están trenzados para formar una hebra trenzada, o donde las hebras individuales se adhieren entre sí (por ejemplo, por medio de polietilenglicol lineal).

87. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 86, donde, tras la hidratación (in vivo o in vitro), la hebra retorcida se despliega total o parcialmente.

30

88. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 86 o 87, donde el

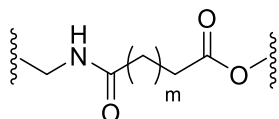
número de torsiones por cm es al menos alrededor de 1 o al menos alrededor de 2, o al menos alrededor de 5, o es al menos alrededor de 8, o es al menos alrededor de 10 y/o es hasta alrededor de 20, o hasta alrededor de 15.

- 5 **89.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 86 a 88, donde el diámetro compuesto de la hebra retorcida en su estado seco es de 0,2 a 0,8 mm, de 0,2 a 0,5 mm, o de 0,3 a 0,4 mm, o de 0,33 a 0,38 mm.
- 10 **90.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 83 a 89, donde el diámetro de los filamentos individuales en el estado seco es menor que 0,3 mm, o menor que 0,25 mm, o menor que 0,2 mm, o menor que 0,15 mm.
- 15 **91.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante se carga en una aguja que tiene un calibre de 20 a 30, tal como de 25 a 27.
- 20 **92.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el hidrogel comprende una red polimérica que comprende una o más unidades de polialquilenglicol, polietilenglicol, óxido de polietileno, óxido de polipropileno alcohol polivinílico, poli (vinilpirrolidinona), ácido poliláctico, ácido poliláctico-co-glicólico, copolímeros aleatorios o en bloque o combinaciones o mezclas de cualquiera de estos, o una o más unidades de poliaminoácidos, glicosaminoglicanos, polisacáridos o proteínas.
- 25 **93.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el hidrogel comprende unidades de polietilenglicol (PEG) reticuladas.
- 30 **94.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el hidrogel comprende unidades de PEG de múltiples brazos que son idénticas o diferentes, y que tienen un peso molecular promedio 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, tal como alrededor de 20 000 Dalton.

- 95.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 93 o 94, donde las unidades de PEG comprenden unidades de PEG de 4 y/u 8 brazos.
- 5 **96.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los puntos anteriores, donde la red polimérica se forma al hacer reaccionar un precursor de PEG que contiene un grupo electrofílico con un agente reticulante que contiene un grupo nucleofílico, donde el agente de reticulación es un precursor de PEG que contiene un grupo nucleofílico u
10 4a20kPEG-SAZ con 8a20kPEG-NH₂.
- 97.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 96, donde el grupo nucleofílico es un grupo amina.
- 15 **98.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 96 o 97, donde el agente de reticulación que contiene un grupo nucleofílico es una amina, una amina de múltiples brazos o una sal de cualquiera de estos.
- 99.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 96
20 a 98, donde el agente de reticulación es trilisina, o una sal o derivado de esta, tal como acetato de trilisina.
- 100.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 96
25 a 99, donde el grupo electrofílico es un grupo éster activado.
- 101.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 96
a 100, donde el grupo electrofílico es un grupo N-hidroxisuccinimidilo (NHS) y el precursor polimérico es un precursor de PEG de múltiples brazos.
- 30 **102.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 96
a 101, 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), en particular un grupo succinimidilazelato (SAZ).

- 5 **103.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 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, de modo que m sea 1, 2, 3 o 6, en particular m es 6.

10

104. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante contiene además un agente de visualización.

15

105. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 104, donde el agente de visualización es un fluoróforo.

106. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante está libre o sustancialmente libre de conservantes antimicrobianos.

20

107. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, que tiene una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 10% a alrededor de 80%, o de alrededor de 20% a alrededor de 70% en peso de axitinib, y de alrededor de 10% a alrededor de 80%, o de alrededor de 20% a alrededor de 70% en peso de unidades de PEG.

25

108. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, que tiene una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 10% a alrededor de 40% en peso, o de alrededor de 15% a alrededor de 25% en peso de axitinib, y de alrededor de 55% a alrededor de 75% en peso, o de alrededor de 60% a alrededor de 70%

en peso de unidades de PEG.

5 **109.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, que tiene una composición (base húmeda; en % p/p) como sigue: de alrededor de 1% a alrededor de 8% en peso, o de alrededor de 2% a alrededor de 7% en peso de axitinib, y de alrededor de 5% a alrededor de 15% en peso, o de alrededor de 6% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG.

10 **110.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 108 o 109, donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib.

15 **111.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107, que tiene una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 30% a alrededor de 50% en peso, o de alrededor de 40% a alrededor de 57% en peso de axitinib, y de alrededor de 25% a alrededor de 50% en peso, o de alrededor de 35% a alrededor de 45% en peso de unidades de PEG.

20 **112.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107 o 111, que tiene una composición (base húmeda; en % p/p) como sigue: de alrededor de 4% a alrededor de 14% en peso, o de alrededor de 7% a alrededor de 12% en peso de axitinib, y de alrededor de 5% a alrededor de 15% en peso, o de alrededor de 6% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG.

25 **113.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 111 o 112, donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib.

30 **114.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107, que tiene una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 40% a alrededor de 70% en peso, o de alrededor de 30% a alrededor de 70%, o de alrededor de 45%

a alrededor de 65% en peso, o de alrededor de 50 a alrededor de 60% en peso o de alrededor de 60 a 70% 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 33% a alrededor de 43% en peso de unidades de PEG.

5

115. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107 o 114, 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 12% en peso, o de alrededor de 8% a alrededor de 10% en peso, o de alrededor de 5 a alrededor de 17% 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, o de alrededor de 6% a alrededor de 8% en peso de unidades de PEG.

10

116. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 114 o 115, donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o a alrededor de 450 µg de base libre de axitinib.

15

117. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107, que tiene una composición (base seca; en % p/p) como sigue: de alrededor de 30% a alrededor de 80% en peso, o de alrededor de 50% a alrededor de 70% en peso, o de alrededor de 55% a alrededor de 70% en peso axitinib, y de alrededor de 20% a alrededor de 60% en peso, o de alrededor de 20% a alrededor de 50% en peso, o de alrededor de 25% a alrededor de 35% en peso de unidades de PEG.

20

118. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107 o 117, que tiene una composición (base húmeda; en % p/p) como sigue: de alrededor de 10% a alrededor de 22% en peso, o de alrededor de 12% a alrededor de 18% en peso, o de alrededor de 14% a alrededor de 17% en peso axitinib, y de alrededor de 2% a alrededor de 12% en peso, o de alrededor de 4% a alrededor de 10% en peso, o de alrededor de 5% a alrededor de 8% en peso de unidades de PEG.

25

30

119. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 117 o 118, donde el

implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib.

120. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107, 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 30% a alrededor de 60% en peso de axitinib, y de alrededor de 20% a alrededor de 60% en peso, o de alrededor de 30% a alrededor de 60% en peso de unidades de PEG, donde el implante comprende al menos dos filamentos, tales como de 2 a 10, o de 3 a 7 filamentos.

121. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107 o 120, 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 5% a alrededor de 15% en peso de axitinib, y de alrededor de 3% a alrededor de 20% en peso, o de alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG, donde el implante comprende al menos dos filamentos, tales como de 2 a 10, o de 3 a 7 filamentos.

122. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107, 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 de axitinib, y de alrededor de 20% a alrededor de 60% en peso, o de alrededor de 20% a alrededor de 40% en peso de unidades de PEG, donde el implante tiene una forma geométrica transversal que no es redonda ni oblonga, en particular una forma geométrica transversal en forma de cruz o estrella, lo que incluye, de modo no taxativo, forma de estrella de 5 brazos.

123. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 107 o 122, 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 8% a alrededor de 18% en peso de axitinib, y de alrededor de 3% a alrededor de 20% en peso, o de alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG, donde el implante tiene una forma geométrica transversal que no es redonda ni oblonga, en particular una forma geométrica transversal en forma de cruz o estrella,

lo que incluye, de modo no taxativo, forma de estrella de 5 brazos.

5 **124.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante en su estado seco contiene axitinib en una cantidad correspondiente a 200 µg a 1000 µg de base libre de axitinib por mm³, o correspondiente a 500 µg a 800 µg de base libre de axitinib por mm³.

10 **125.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores que comprende axitinib, donde el implante libera axitinib a una tasa promedio de al menos alrededor de 60 µg/día durante el día inicial y/o de al menos alrededor de 55 µg/día durante los 2 días iniciales y/o al menos alrededor de 45 µg/día durante los 5 días iniciales y/o al menos alrededor de 40 µg/día durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 40 µg/día durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

15

126. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores que comprende axitinib, donde el implante libera al menos 30% o 40%, o al menos 44% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

20

127. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 40 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o

25

donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib en el implante durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 60%

30

de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 90 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro;

5 donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

128. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante libera al menos 70%, o al menos 77% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

129. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 128, donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 70 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 80 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o

15 20 donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 85 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 95 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro;

25 donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

130. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante libera al menos 90%, o al menos 95% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla

de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

5 **131.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 130, donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 90 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, y/o
donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 92 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, y/o
10 donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 95 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, y/o
donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 98 % de
15 la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro;
donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

20 **132.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante libera al menos alrededor de 65 µg de axitinib en el día inicial y/o al menos alrededor de 120 µg durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

25 **133.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 132, que contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y que libera al menos alrededor de 75 µg, o al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante el día inicial, y/o
liberación de al menos alrededor de 125 µg, o al menos alrededor de 150 µg, o al menos
30 alrededor de 140 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o
liberación de al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 180 µg, o al menos

alrededor de 200 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o

liberación de al menos alrededor de 275 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 375 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

- 5 alrededor de 450 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

- 10 **134.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 132, que contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y que libera al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg, o al menos alrededor de 80 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

- 15 liberación de al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg, o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

liberación de al menos alrededor de 130 µg, o al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o

- liberación de al menos alrededor de 220 µg, o al menos alrededor de 260 µg, o al menos alrededor de 290 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

- 20 liberación de al menos alrededor de 275 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 350 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

- 25 **135.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 132, que contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib, y que libera al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 65 µg, o al menos alrededor de 70 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

- 30 liberación de al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 110 µg, o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

liberación de al menos alrededor de 120 µg, o al menos alrededor de 140 µg, o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o

liberación de al menos alrededor de 200 µg, o al menos alrededor de 240 µg, o al menos alrededor de 270 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

- 5 liberación de al menos alrededor de 250 µg, o al menos alrededor de 275 µg, o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro, donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

- 10 **136.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 132, que contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib, y que libera al menos alrededor de 75 µg, o al menos alrededor de 85 µg, o al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

- 15 liberación de al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 115 µg de axitinib durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro, donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

- 20 **137.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 132, donde el implante contiene de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg de axitinib y libera al menos alrededor de el 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

25

- 138.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 132, donde el implante contiene de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg de axitinib y libera al menos alrededor de el 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días o los 14 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.
- 30

- 5 **139.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 132, donde el implante contiene de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg de axitinib y libera al menos alrededor de el 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 2 o los 3 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.
- 10 **140.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 132, donde el implante contiene de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib y libera al menos alrededor de el 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 8 días o los 9 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.
- 15 **141.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 125 a 140, donde las condiciones de insaturación 2x en la prueba in vitro significan que la liberación de axitinib de un implante se realiza al colocar el implante en un volumen de la mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) a 37 °C, donde el volumen es el doble del volumen determinado por la relación de la cantidad de axitinib contenida en el implante [µg] dividida entre la solubilidad [µg/mL] de axitinib en dicha mezcla de solventes.
- 20 **142.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 141, donde para la solubilidad de axitinib en dicha mezcla de solventes se utiliza un valor de 18,3 µg/mL en condiciones de insaturación 2x.
- 25 **143.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores que comprende axitinib, donde el implante libera axitinib a una tasa promedio de al menos alrededor de 40 µg/día durante el día inicial y/o de al menos alrededor de 35 µg/día durante los 2 días iniciales y/o al menos alrededor de 30 µg/día durante los 4 días iniciales y/o al menos alrededor de 25 µg/día durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.
- 30 **144.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos

anteriores que comprende axitinib, donde el implante libera al menos 25% o al menos 30%, o al menos 34% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

5

145. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 144, donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 30 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o

10

donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 30 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o

donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 30 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o

15

donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 60 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro;

20

donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

25

146. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante libera al menos 40%, o al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 9 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

30

147. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 146, donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib y libera al menos 50 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 9 días iniciales en una prueba in vitro, y/o

donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a

alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib y libera al menos 50 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 9 días iniciales en una prueba in vitro, y/o donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib y libera al menos 50 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 9 días iniciales en una prueba in vitro, y/o donde el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib y libera al menos 90 % de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 o los 9 días iniciales en una prueba in vitro; donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

148. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, que contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y que libera al menos alrededor de 40 µg, o al menos alrededor de 50 µg, o al menos alrededor de 55 µg de axitinib durante el día inicial, y/o liberación de al menos alrededor de 80 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o liberación de al menos alrededor de 160 µg, o al menos alrededor de 190 µg, o al menos alrededor de 200 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o liberación de al menos alrededor de 290 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 350 µg de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, liberación de al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 330 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba in vitro, donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

149. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 147, que contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y que libera al menos alrededor de 35 µg, o al menos alrededor de 40 µg, o al menos alrededor de 45 µg de axitinib durante el día

inicial, y/o

liberación de al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg, o al menos alrededor de 80 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

5 liberación de al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg, o al menos alrededor de 150 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o

liberación de al menos alrededor de 180 µg, o al menos alrededor de 200 µg, o al menos alrededor de 240 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

liberación de al menos alrededor de 200 µg, o al menos alrededor de 250 µg, o al menos alrededor de 270 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba in vitro,

10 donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

150. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 147, que contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg, o alrededor de 300 µg de base libre de axitinib, y que libera al menos alrededor de 30 µg, o al menos alrededor de 35 µg, o al menos alrededor de 40 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

liberación de al menos alrededor de 50 µg, o al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o

20 liberación de al menos alrededor de 80 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o

liberación de al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 160 µg, o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o

25 liberación de al menos alrededor de 160 µg, o al menos alrededor de 180 µg, o al menos alrededor de 200 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba in vitro,

donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

151. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 147, que contiene axitinib correspondiente a una cantidad de alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg, o alrededor de 150 µg de base libre de axitinib, y que libera al menos alrededor de

30

60 µg, o al menos alrededor de 70 µg, o al menos alrededor de 80 µg de axitinib durante el día inicial, y/o

liberación de al menos alrededor de 90 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg de axitinib durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro,

- 5 donde dicha prueba in vitro se realiza a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

- 10 **152.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 147, donde el implante contiene alrededor de 240 µg a alrededor de 375 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 85%, o al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 14 días iniciales en un ensayo in vitro realizado a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

- 15 **153.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 147, donde el implante contiene de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg de axitinib y libera al menos alrededor de el 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 16 días o los 18 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

- 20 **154.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 147, donde el implante contiene alrededor de 120 µg a alrededor de 187,5 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en un ensayo in vitro realizado a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

25

- 155.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 147, donde el implante contiene alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg de axitinib y libera al menos alrededor de 90% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 14 a 16 días iniciales en un ensayo in vitro realizado a 37°C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.
- 30

5 **156.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 143 a 155, donde las condiciones de insaturación 3x en la prueba in vitro significan que la liberación de axitinib de un implante se realiza al colocar el implante en un volumen de la mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) a 37 °C, donde el volumen es el triple del volumen determinado por la relación de la cantidad de axitinib contenida en el implante [μg] dividida entre la solubilidad [$\mu\text{g/mL}$] de axitinib en dicha mezcla de solventes.

10 **157.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 156, donde para la solubilidad del polimorfo SAB-I de axitinib en dicha mezcla de solventes se utiliza un valor de 13,41 $\mu\text{g/mL}$ en condiciones de insaturación 3x, y para la solubilidad del polimorfo IV de axitinib en dicha mezcla de solventes se utiliza un valor de 20,09 $\mu\text{g/mL}$ en condiciones de insaturación 3x.

15 **158.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante se puede obtener mediante extrusión, tal como mediante extrusión de fusión en caliente.

20 **159.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores que se puede obtener mediante extrusión de fusión en caliente, donde la extrusión de fusión en caliente comprende extruir una composición que comprende precursores de polímero y el TKI, y opcionalmente curar la composición extruida.

25 **160.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 159 que se puede obtener mediante extrusión de fusión en caliente, donde el curado comprende exponer la composición extruida a humedad y/o temperatura elevada.

30 **161.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 160 que se puede obtener mediante extrusión de fusión en caliente, donde el curado se realiza durante un período de al menos 0,5 horas, tal como al menos 1 hora, o al menos 2 horas, a una temperatura que es superior a 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 al menos 50% de humedad relativa (HR), o

al menos 60% de HR, o al menos 80%, o al menos 90% de HR, o 98% de HR.

5 **162.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 157, donde el implante se puede obtener mediante fundición en húmedo o moldeo por inyección.

10 **163.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante es para administración en la sección posterior del ojo, tal como en el humor vítreo.

164. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante es un implante intravítreo.

15 **165.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante proporciona la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de TKI durante un periodo de al menos 3 meses después de la administración, o un periodo de al menos 6 meses después de la administración, o un periodo de al menos 9 meses después de la administración, o un período de al menos 12 meses después de la administración, o un período de alrededor de 3 a alrededor de 12 meses después de la administración, o un período de
20 alrededor de 6 meses a alrededor de 12 meses después de la administración, o un período de alrededor de 4 meses a alrededor de 10 meses después de la administración, o un período de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses después de la administración.

25 **166.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el hidrogel se biodegrada en un plazo de alrededor de 2 a alrededor de 15 meses, preferentemente en un plazo de alrededor de 4 a alrededor de 13 meses, o en un plazo de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses, o dentro de en un plazo de alrededor de 7,5 meses después de la administración.

30 **167.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel es más prolongado,

esencialmente igual o más corto que el tiempo hasta la liberación completa del TKI del implante (in vitro o in vivo).

5 **168.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde la relación entre el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel y el tiempo hasta la liberación completa del TKI es menor que alrededor de 2,0 o menor que alrededor de 1,5.

10 **169.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde la relación entre el tiempo hasta la degradación completa del hidrogel y el tiempo hasta la liberación completa del TKI es de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,5, o de alrededor de 0,75 a alrededor de 1,25.

15 **170.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde esencialmente la cantidad total de TKI contenida en el implante se ha liberado en el momento en que el hidrogel se ha degradado completamente (in vivo y/o in vitro).

20 **171.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde la cantidad de TKI restante después de la degradación completa del hidrogel (in vitro y/o in vivo) es menor que alrededor de 80%, tal como menor que alrededor de 70%, o menor que alrededor de 50%, o menor que alrededor de 25% del contenido inicial de TKI del implante, o menor que alrededor de 20%, o menor que alrededor de 15%, o menor que alrededor de 10% del contenido inicial de TKI del implante.

25 **172.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos anteriores, donde el implante proporciona una tasa de liberación in vivo promedio en el vítreo de al menos 0,5 µg/día, tal como al menos 0,6 µg/día, o al menos 0,7 µg/día, o al menos 0,8 µg/día durante un período de al menos 3 meses.

30 **173.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 172, donde la liberación in vivo es en el vítreo de un primate no humano, tal como un mono.

174. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 172, donde la liberación in vivo es en el vítreo de un ser humano.

5 **175.** Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 200 a alrededor de 1000 μg , 250 a alrededor de 700 μg de base libre de axitinib, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas.

10

176. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 175, que contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , particularmente de alrededor de
15 450 μg .

177. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 175, que contiene el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 480 μg a alrededor de 750 μg , tal como de alrededor de 500 μg a alrededor de 700 μg , particularmente alrededor de 600 μg .

20

178. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 177, donde el implante es cilíndrico y en su estado seco tiene una longitud de 5 a 12 mm y un diámetro de 0,20 a 0,70 mm, tal como una longitud de 5 a 11 mm y un diámetro de 0,20 a 0,52 mm, tal como una longitud de 6 a 9 mm y un diámetro de 0,25 a 0,45 mm.

25

179. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 178, donde el implante es cilíndrico y en su estado seco tiene una longitud de alrededor de 6,7 mm a alrededor de 7,8 mm y un diámetro de 0,30 a 0,40 mm.

30

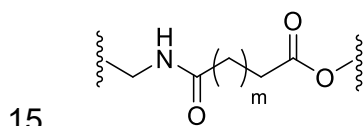
180. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida cualquiera de los artículos 175 a 179, donde el implante es cilíndrico y en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un

pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 6 a 11 mm, o de 7 a 10 mm y un diámetro de 0,5 a 0,9 mm.

5 **181.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 180, donde el implante es cilíndrico y 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 8 a 9 mm y un diámetro de 0,70 a 0,80 mm.

10 **182.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 181, que tiene un área de superficie hidratada de al menos 10 mm², tal como al menos 16 mm², tal como al menos 18 mm².

183. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 182, donde las retículas entre las unidades de PEG incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula



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

20 **184.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 183, donde las partículas de axitinib tienen un tamaño de partícula d90 menor que 10 µm, tal como menor que 8 µm, y/o un tamaño de partícula d50 menor que 3 µm, y/o un tamaño de partícula d10 menor que 0,5 µm según se determina por medio de difracción láser.

25 **185.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 184, donde el hidrogel se biodegrada en un plazo de alrededor de 5 a alrededor de 15 meses, tal como en un plazo de alrededor de 6 a alrededor de 12 meses, tal como dentro de un plazo de alrededor de 8 a 11 meses después de la administración a un ojo humano, o dentro de un plazo de alrededor de 6 a alrededor de 9 meses, o dentro de alrededor de 7,5 meses después de la administración a un ojo humano.

5 **186.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 185, donde el implante libera al menos alrededor de 30%, o al menos alrededor de 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales y/o al menos alrededor de 60%, o al menos alrededor de 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 80%, o al menos alrededor de 92% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

10 **187.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 186, donde el implante puede liberar al menos alrededor el 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales y/o al menos alrededor de el 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales o los 9 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25 %/75 % (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

15

188. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 187, donde el implante libera al menos alrededor de 60 µg, o al menos alrededor de 70 µg, o al menos alrededor de 80 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg, o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 130 µg, o al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o al menos alrededor de 220 µg, o al menos alrededor de 260 µg, o al menos alrededor de 290 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o al menos alrededor de 275 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 350 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

20

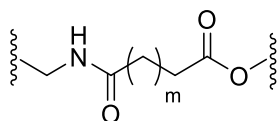
25

189. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 175 a 188, donde el implante libera al menos alrededor de 45 µg, o al menos alrededor de 50 µg, o al menos alrededor de 55 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 80 µg, o al menos alrededor de 100 µg, o al menos alrededor de 120 µg

30

de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 150 µg, o al menos alrededor de 160 µg, o al menos alrededor de 190 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o al menos alrededor de 240 µg, o al menos alrededor de 290 µg, o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 7 días iniciales, y/o al menos alrededor de 270 µg, o al menos alrededor de 300 µg, o al menos alrededor de 330 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua al 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

190. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 800 µg, de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde el hidrogel comprende unidades de PEG de múltiples brazos reticuladas que tienen un peso molecular promedio en número de alrededor de 10 000 a alrededor de 40 000 Dalton (tal como alrededor de 20 000 Dalton), donde las reticulaciones entre las unidades de PEG incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula



donde m es 6.

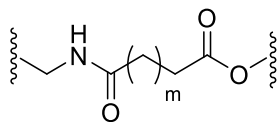
donde el implante es cilíndrico y en su estado seco tiene una longitud de 10 mm o menos, tal como de 6 a 9 mm y un diámetro de 0,25 a 0,45 mm y/o en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 a 37 °C) tiene una longitud de 10 mm o menos, tal como de 8 a 9 mm y un diámetro de 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.

25

191. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg, donde el

hidrogel comprende unidades de PEG de múltiples brazos reticuladas que tienen un peso molecular promedio en número de alrededor de 10 000 a alrededor de 40 000 Dalton (tal como alrededor 20 000 Dalton), donde las reticulaciones entre las unidades de PEG incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula

5



donde m es 6.

10

donde el implante es cilíndrico y en su estado seco tiene una longitud de 10 mm o menos, tal como de 6 a 9 mm 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, tal como de 8 a 9 mm 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.

15

192. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 60 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o al menos alrededor de 220 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 275 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

20

25

193. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos

alrededor de 35 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 60 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 200 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

194. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 70 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 130 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 3 días iniciales, y/o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 375 µg de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 2x.

195. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a de alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos alrededor de 50 µg de axitinib durante el día inicial, y/o al menos alrededor de 100 µg de axitinib durante los 2 días iniciales, y/o al menos alrededor de 180 µg de axitinib durante los 4 días iniciales, y/o al menos alrededor de 280 µg de axitinib durante los 7 días iniciales y/o al menos alrededor de 300 µg de axitinib durante los 9 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en una mezcla de etanol/agua 25%/75% (v/v) en condiciones de insaturación 3x.

196. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad

correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 92% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

197. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 15% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 30% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba un vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 3x.

198. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 30% o al menos 50% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 3 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 60% o al menos 80% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 92% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 10 días iniciales en una prueba in vitro realizada a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 2x.

199. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y

axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante contiene axitinib en una cantidad correspondiente a alrededor de 480 µg a alrededor de 750 µg, o de alrededor de 540 µg a alrededor de 660 µg, tal como alrededor de 600 µg de base libre de axitinib, y libera al menos 15% o al menos 20% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 2 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 35% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 4 días iniciales en una prueba in vitro, y/o libera al menos 55% de la cantidad total liberada de axitinib durante los 7 días iniciales en una prueba in vitro, donde la prueba in vitro se realiza a 37 °C en 25%/75% (v/v) mezcla de etanol/agua en condiciones de insaturación 3x.

10

200. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrarle al ojo del paciente un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos anteriores.

15 **201.** El método del artículo 200, donde el implante se administra mediante inyección en la sección anterior o posterior del ojo.

202. El método del artículo 200, donde la administración es administración supracoroidea.

20 **203.** El método del artículo 200 o 201, donde la administración es inyección intravítrea.

204. El método de cualquiera de los artículos 200 a 203, donde la enfermedad ocular implica angiogénesis.

25 **205.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 204, donde la enfermedad ocular está mediada por uno o más receptores tirosina cinasa (RTK), específicamente VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α/β , y/o c-Kit.

30 **206.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 205, 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,
- 5 síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigna, fibrosis subretiniana, síndrome de uveítis o síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; donde la enfermedad ocular es una enfermedad vascular o 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
- 10 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.
- 15
- 207.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 206, donde la enfermedad ocular es degeneración macular relacionada con la edad neovascular, edema macular diabético, retinopatía diabética u oclusión de la vena retiniana.
- 20 **208.** El método del artículo 203, donde la enfermedad es degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular (húmeda).
- 209.** El método del artículo 203, donde la enfermedad es retinopatía diabética (RD).
- 25 **210.** El método del artículo 203, donde la enfermedad es edema macular diabético (EMD).
- 211.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 210, donde el tratamiento es eficaz para inhibir o retrasar la angiogénesis y/o la neovascularización en el sitio de administración.
- 30 **212.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 211, donde el tratamiento es eficaz para reducir, mantener esencialmente el espesor del subcampo central (CSFT) o prevenir un aumento

clínicamente significativo del CSFT medido mediante tomografía de coherencia óptica en un paciente cuyo espesor del subcampo central está elevado.

- 5 **213.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 212, donde el período de tratamiento con un implante dura al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 4,5 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 11 meses, al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 13 meses o al menos alrededor de 14 meses.
- 10 **214.** El método del artículo 213, donde el período de tratamiento con un implante dura alrededor de 3 a alrededor de 12 meses después de la administración, o alrededor de 4 meses a alrededor de 10 meses después de la administración, o alrededor de 6 a alrededor de 9 meses después de la administración.
- 15 **215.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 214, donde, simultáneamente con el implante ocular de liberación sostenida, se administra al paciente un agente anti-VEGF.
- 20 **216.** El método del artículo 215, donde se administra un agente anti-VEGF en el plazo de alrededor de 1, alrededor de 2 o alrededor de 3 meses antes o después de la administración del implante.
- 25 **217.** El método del artículo 215 o del artículo 216, donde el agente anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en aflibercept, bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab, faricimab y brolucizumab.
- 218.** El método del artículo 215 o el artículo 216, donde el agente anti-VEGF es bevacizumab.
- 219.** El método del artículo 215 o el artículo 216, donde el agente anti-VEGF es aflibercept.
- 30 **220.** El método de cualquiera de los artículos 215 a 219, donde el agente anti-VEGF se administra mediante inyección intravítrea.

- 221.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 220, donde el paciente que recibe el implante tiene antecedentes de tratamiento anti-VEGF.
- 5 **222.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 220, donde el paciente que recibe el implante no tiene antecedentes de tratamiento anti-VEGF (es decir, sin exposición previa a anti-VEGF) y/o no tiene antecedentes de un tratamiento de DMAE.
- 10 **223.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 222, donde al finalizar o después de finalizar un período de tratamiento se administra al paciente un nuevo implante de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199.
- 15 **224.** El método del artículo 223, donde se administra un nuevo implante alrededor de 6 meses, o alrededor de 9 meses, o alrededor de 12 meses después de la administración del implante anterior.
- 20 **225.** Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, para su uso en un método de acuerdo con cualquiera de los artículos 200 a 224.
- 25 **226.** El uso de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, para la preparación de un medicamento para su uso en un método de acuerdo con cualquiera de los artículos 200 a 224.
- 30 **227.** Un método de elaboración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, donde el método comprende las etapas de formar un hidrogel que comprende una red de polímeros y partículas TKI dispersas dentro del hidrogel, dar forma al hidrogel alrededor de y secar el hidrogel.
- 30 **228.** El método del artículo 227, donde la red polimérica se forma al mezclar y hacer reaccionar un precursor de polímero (tal como PEG) multibrazo que contiene un grupo electrófilo con un

precursor de polímero (tal como PEG) multibrazo que contiene un grupo nucleófilo u otro agente reticulante que contiene un grupo nucleófilo en una solución amortiguada en presencia de partículas de TKI y permitir que la mezcla se gelifique para formar el hidrogel.

5 **229.** El método del artículo 227 o 228, que comprende dar forma al hidrogel mediante el vaciado de la mezcla en un tubo o molde antes de la gelificación completa del hidrogel.

10 **230.** El método de cualquiera de los artículos 227 a 229, que 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.

15 **231.** Un método de elaboración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, donde el método comprende extrusión por fusión, extrusión reactiva, impresión 3D o moldeo por inyección de una composición que comprende un polímero o un precursor de polímero (tal como PEG) y TKI para formar el implante.

20 **232.** El método del artículo 231, que comprende alimentar el polímero o precursor de polímero y el TKI en una extrusora, formar la composición que comprende el polímero o precursor de polímero y axitinib en la extrusora, y extruir una hebra de la composición.

233. El método del artículo 232, donde el polímero o precursor de polímero y el TKI se alimentan a la extrusora por separado, o se premezclan antes de alimentarse a la extrusora.

25 **234.** El método de cualquiera de los artículos 231 a 233, donde la extrusión se realiza a una temperatura de alrededor de 57 °C a alrededor de 200 °C, o de alrededor de 65 °C a alrededor de 150 °C, o de alrededor de 70 °C a alrededor de 90 °C.

235. El método de cualquiera de los artículos 231 a 234, donde la extrusión se realiza en un solvente.

30 **236.** El método del artículo 235, donde el solvente está presente en menos de alrededor de

30% en peso (p/p), o 10% en peso (p/p), y el solvente es un solvente acuoso (tal como agua) o un solvente no acuoso (tal como un aceite natural o sintético).

5 **237.** El método de cualquiera de los artículos 231 a 234, donde la extrusión se realiza en ausencia de un solvente.

238. El método del artículo 237, donde la extrusión se realiza en ausencia de agua.

10 **239.** El método de cualquiera de los artículos 231 a 238, que comprende además las etapas de enfriar la hebra, curar la hebra, estirar la hebra, y/o secar la hebra.

240. El método del artículo 238 o 239, donde la extrusión se realiza en ausencia de agua y el curado comprende exponer la composición extruida a la humedad y/o temperatura elevada.

15 **241.** El método del artículo 240, donde el agente de reticulación nucleofílica es una sal que contiene un grupo nucleofílico, tal como una sal de amina o multiamina, y la red de polímero se forma por medio de la reticulación de los precursores de polímero durante el curado en una atmósfera húmeda.

20 **242.** El método de cualquiera de los artículos 239 a 241, donde el curado se realiza durante un período de al menos 0,5 horas, o al menos 1 hora, o al menos 2 horas.

25 **243.** El método de cualquiera de los artículos 239 a 242, donde el curado se realiza 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.

244. El método de cualquiera de los artículos 239 a 243, donde el curado se realiza en una atmósfera de al menos 50% de humedad relativa (HR), o al menos 60% de HR, o al menos 80%, o al menos 90% de HR, o al 98% de HR.

30

245. El método de cualquiera de los artículos 227 a 244, que comprende además estirar la

hebra de hidrogel en la dirección longitudinal antes o después de secar el hidrogel (estiramiento en húmedo o estiramiento en seco).

5 **246.** El método del artículo 245, donde el factor de estiramiento está en el intervalo de alrededor de 1 a alrededor de 10, o alrededor de 1 a alrededor de 6, o alrededor de 1 a alrededor de 4,5, o alrededor de 1,3 a alrededor de 3,5.

10 **247.** El método de cualquiera de los artículos 227 a 246, donde la hebra se corta para formar implantes de la longitud deseada, los implantes se secan y se envasan, tal como se envasan individualmente, por ejemplo, en bolsas de aluminio.

248. El método de cualquiera de los artículos 227 a 247, donde los implantes se esterilizan, tal como mediante radiación gamma.

15 **249.** El método de cualquiera de los artículos 227 a 248, donde el método se realiza en condiciones de exposición esencialmente nula o con poca exposición a la luz UV/visual.

20 **250.** El método de elaboración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 227 a 248, donde el método comprende combinar al menos 2 filamentos, y calentarlos, estirarlos y torcerlos para formar una hebra compuesta retorcida.

25 **251.** El método de elaboración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con el artículo 250, que comprende combinar al menos 3 o al menos 4 filamentos, y/o hasta 20, o hasta 15 filamentos.

252. El método de fabricación del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con el artículo 251, que comprende la combinación de 2 a 8, o de 3 a 7 filamentos.

30 **253.** El método de elaboración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 250 a 252, donde el número de torsiones por cm es al

menos alrededor de 1 o al menos alrededor de 2, o al menos alrededor de 5, o es al menos alrededor de 8, o es al menos alrededor de 10 y/o es hasta alrededor de 20, o hasta alrededor de 15.

- 5 **254.** El método de fabricación del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 250 a 253, donde el diámetro compuesto de la hebra compuesta retorcida en su estado seco es de 0,2 a 0,5 mm, tal como de 0,3 a 0,4 mm, o de 0,33 a 0,38 mm.
- 10 **255.** El método de elaboración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con el artículo 254, donde el diámetro de los filamentos individuales en el estado seco es menor que 0,3 mm, o menor que 0,25 mm, o menor que 0,2 mm, o menor que 0,15 mm.
- 15 **256.** Un kit que comprende uno o más implantes oculares biodegradables de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 199 y una o más agujas para inyección, donde cada implante se carga en una aguja.
- 257.** El kit del artículo 256, donde la aguja es una aguja hipodérmica.
- 20 **258.** El kit del artículo 256 o 257, donde la aguja es adecuada para inyección en el ojo.
- 259.** El kit del artículo 258, donde la aguja es adecuada para inyección en el humor vítreo.
- 260.** El kit de cualquiera de los artículos 256 a 259, donde las agujas tienen un calibre de 20 a 25 30, o de 25 a 27.
- 261.** El kit de cualquiera de los artículos 256 a 260, donde el lumen de cada aguja está ocluido por un material que es sólido a temperatura ambiente y blando o líquido a temperatura corporal.
- 30 **262.** El kit de cualquiera de los artículos 256 a 261, que comprende además uno o más dispositivos de inyección, donde cada aguja está preconectada o no está preconectada a un

dispositivo de inyección.

263. Un método para aumentar la tasa de liberación y/o la tasa de liberación promedio y/o la cantidad liberada de TKI total contenido en un implante ocular y/o la parte liberada del TKI total contenido en el implante o el TKI total liberado de un implante en un período determinado.

264. El método del artículo 263, que comprende aumentar la solubilidad del TKI contenido en el implante y/o aumentar el área superficial hidratada del implante.

265. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesite el tratamiento, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde el implante libera TKI en el vítreo, donde la cantidad acumulada de TKI liberada antes de la biodegradación del hidrogel es mayor que la cantidad de TKI que se libera terminalmente tras la biodegradación.

266. El método del artículo 265, donde el TKI es axitinib, y la cantidad de axitinib que se libera tras la biodegradación del hidrogel es inferior a alrededor de 200 µg, tal como menos de alrededor de 150 µg, tal como alrededor de 130 µg o menos, o alrededor de 100 µg o menos, o la cantidad terminal de axitinib que se libera tras la biodegradación final del hidrogel es de alrededor de 50 a alrededor de 200 µg, tal como de alrededor de 100 a alrededor de 170 µg, tal como de alrededor de 110 a alrededor de 150 µg.

267. El método del artículo 265 o 266, donde la concentración máxima de TKI en el tejido ocular ($C_{\text{máx}}$) alcanzada antes de la biodegradación del hidrogel está dentro de +/- 50%, tal como dentro de +/- 30% de la concentración de TKI suministrada a ese tejido ocular luego de la biodegradación.

268. El método de cualquiera de los artículos 265 a 267, donde el $t_{\text{máx}}$ de TKI en un tejido ocular

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 primate no humano, tal como un mono, tal como un mono *Cynomolgus*.

5

269. El método de cualquiera de los artículos 265 a 267, donde el $t_{\text{máx}}$ de TKI en un tejido ocular 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 roedor, tal como un conejo, tal como un conejo holandés.

10

270. El método de cualquiera de los artículos 265 a 267, donde el $t_{\text{máx}}$ del TKI en un tejido ocular 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.

15

271. El método de cualquiera de los artículos 265 a 270, donde el implante contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 380 a alrededor de 520 μg de axitinib, tal como alrededor de 400 a alrededor de 500 μg de axitinib, tal como de alrededor de 420 a alrededor de 480 μg de axitinib, tal como alrededor de 450 μg de axitinib, donde el polimorfo IV de axitinib está presente en el implante como partículas dispersas en un hidrogel (tal como un hidrogel de PEG), donde las partículas están opcionalmente micronizadas.

20

25

272. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesite el tratamiento, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde el implante administra una concentración del TKI a un tejido ocular.

30

donde el $t_{\text{máx}}$ de TKI en ese tejido es anterior al $t_{\text{máx}}$ alcanzado con un implante comparativo y/o donde la concentración máxima de TKI administrada a ese tejido antes de la biodegradación final del hidrogel es mayor que la concentración máxima de TKI administrada por un implante comparativo,

- 5 donde el implante comparativo contiene el TKI en una cantidad total de +/-10%, como dentro de +/- 5% de la cantidad total del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida y difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en que (solo en que) el implante comparativo contiene el TKI 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 la forma
10 del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida, y donde el implante comparativo tiene un área superficial de dentro de +/-20%, como dentro de +/-10% del área superficial del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

- 273.** El método del artículo 272, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida
15 contiene una forma polimórfica diferente del mismo TKI de la forma polimórfica del TKI contenido en el implante comparativo.

- 274.** El método del artículo 272 o 273, donde el implante comparativo contiene una forma de axitinib que tiene una solubilidad inferior a 0,3 µg/mL medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37
20 °C después de cinco días de incubación, y el implante ocular biodegradable de liberación sostenida contiene una forma de axitinib que tiene una solubilidad de al menos 0,3 µg/mL, tal como al menos 0,4 µg/mL medida en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

- 25 **275.** El método de cualquiera de los artículos 272 a 274, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida contiene el polimorfo IV de axitinib y el implante comparativo contiene el polimorfo SAB-I de axitinib.

- 276.** El método de cualquiera de los artículos 272 a 275, donde el $t_{\text{máx}}$ del TKI proporcionado
30 por el implante ocular biodegradable de liberación sostenida en la retina y/o coroides es al menos alrededor de 1 mes anterior, tal como al menos alrededor de 2 meses anterior que el $t_{\text{máx}}$ del TKI

en la retina y/o coroides proporcionado por el implante comparativo.

277. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesite el tratamiento, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde el implante proporciona una liberación de orden sustancialmente cero del TKI durante al menos un mes, tal como al menos dos meses, tal como al menos tres meses, tal como al menos cuatro meses, tal como al menos cinco meses.

278. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesite el tratamiento, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde la cantidad de una liberación terminal del TKI tras la biodegradación del hidrogel no es mayor o no es sustancialmente mayor que la cantidad acumulada de TKI liberada por el implante antes de la biodegradación cuando el implante está todavía intacto.

279. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesite el tratamiento, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde la concentración de TKI en un tejido ocular proporcionada en una liberación terminal tras la biodegradación del hidrogel no es mayor, o no sustancialmente mayor, tal como no mayor que alrededor de 25% mayor, tal como no más de alrededor de 10% mayor, que la concentración máxima de TKI en el tejido ocular proporcionada por el implante en cualquier momento después de la inyección y antes de la biodegradación cuando el implante todavía está intacto.

280. El método del artículo 279 anterior, donde un aumento de la concentración de TKI en el tejido ocular proporcionado por una liberación terminal de TKI tras la biodegradación del hidrogel no es más de alrededor de 110%, tal como no más de alrededor de 100%, tal como no más de

alrededor de 80%, tal como no más de alrededor de 30%, tal como no más de alrededor de 20%, tal como no más de alrededor de 10% de la concentración máxima de TKI en ese tejido ocular alcanzada en cualquier momento antes de dicha liberación terminal.

- 5 **281.** Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita tratamiento, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde la liberación terminal del TKI tras la biodegradación del hidrogel es menor que la liberación terminal del TKI de un implante comparativo tras su biodegradación, donde el implante comparativo contiene el TKI en una cantidad total de +/-10%, tal como dentro de +/- 5% de la cantidad total del TKI contenido 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 el TKI 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 la forma del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida, y donde el implante comparativo tiene un área de superficie de dentro de +/- 20%, tal como dentro de +/-10% del área de superficie del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.
- 10
- 15
- 20 **282.** Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita tratamiento, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde el implante proporciona una mayor $C_{\text{máx}}$ del TKI en un tejido ocular que la $C_{\text{máx}}$ del TKI proporcionado por un implante comparativo antes de la biodegradación del hidrogel, donde el implante comparativo contiene el TKI en una cantidad total de +/-10%, tal como dentro de +/- 5% de la cantidad total del TKI contenido 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 el TKI 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 la forma del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida, y donde el implante comparativo tiene
- 25
- 30

un área de superficie de dentro de +/- 20%, tal como dentro de +/-10% del área de superficie del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

5 **283.** Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita tratamiento, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde el implante proporciona un $t_{\text{máx}}$ anterior del TKI en un tejido ocular que el $t_{\text{máx}}$ del TKI proporcionado por un implante comparativo, donde el implante comparativo contiene el TKI en una cantidad total de
10 +/-10%, tal como dentro de +/- 5% de la cantidad total del TKI contenido 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 el TKI 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 la forma del TKI contenido en el implante ocular biodegradable de
15 liberación sostenida, y donde el implante comparativo tiene un área de superficie de dentro de +/- 20%, tal como dentro de +/-10% del área de superficie del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

20 **284.** El método de cualquiera de los artículos 267 a 276, 279, 282 y 283, donde el tejido ocular es la retina o la coroides.

285. El método de cualquiera de los artículos 267 a 284, donde el TKI es axitinib.

25 **286.** El método del artículo 284 o 285, donde la concentración de TKI en el tejido ocular se mide en la retina de un primate no humano, como un mono, por ejemplo un mono Cynomolgus.

287. El método de cualquiera de los artículos 267 a 286, donde el TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida tiene una solubilidad de 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 después de cinco
30 días de incubación y/o tiene una solubilidad mayor que el polimorfo SAB-I de axitinib.

- 288.** El método de cualquiera de los artículos 267 a 287, donde el TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es una forma de axitinib que tiene la misma o mayor solubilidad que el polimorfo IV de axitinib.
- 5 **289.** El método de cualquiera de los artículos 267 a 288, donde el TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es el polimorfo IV de axitinib.
- 290.** El método de cualquiera de los artículos 272 a 276 o 281 a 289, donde el TKI contenido en el implante comparativo tiene una solubilidad inferior a 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.
- 10 **291.** El método de cualquiera de los artículos 272 a 276 y 281 a 290, donde el TKI contenido en el implante comparativo es el polimorfo SAB-I de axitinib.
- 292.** El método de cualquiera de los artículos 265 a 291, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida contiene una dosis de axitinib de alrededor de 200 a alrededor de 800 µg, tal como de alrededor de 300 a alrededor de 600 µg, tal como de alrededor de 350 a alrededor de 550 µg, tal como de alrededor de 380 a alrededor de 520 µg, tal como de alrededor de 420 a alrededor de 480 µg, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg.
- 15 **293.** El método de cualquiera de los puntos 265 a 292, donde el hidrogel del implante ocular biodegradable de liberación sostenida se biodegrada en un plazo de alrededor de 8 a alrededor de 9 meses después de la inyección en un ojo de ser humano.
- 20 **294.** El método de cualquiera de los artículos 265 a 293, donde el hidrogel del implante ocular biodegradable de liberación sostenida se biodegrada en un plazo de alrededor de 5 a alrededor de 6 meses después de la inyección en un ojo de mono, tal como un ojo de mono Cynomolgus.
- 25 **295.** El método de cualquiera de los puntos 265 a 294, donde el hidrogel del implante ocular biodegradable de liberación sostenida se biodegrada en un plazo de alrededor de 4 a alrededor
- 30

de 5 meses después de la inyección en un ojo de roedor, tal como un ojo de conejo, tal como un ojo de conejo holandés.

5 **296.** El método de cualquiera de los artículos 265 a 295, donde la enfermedad ocular implica fuga vascular y/o neovascularización.

297. El método de cualquiera de los artículos 265 a 296, donde la enfermedad ocular es una enfermedad de la retina.

10 **298.** El método de cualquiera de los artículos 265 a 296, donde la enfermedad ocular es 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; donde la enfermedad ocular es epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosa (sífilis, 15 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; donde la enfermedad ocular es una enfermedad vascular o exudativa, incluyendo la enfermedad de Coat, la telangiectasia parafoveal, la papiloflebitis, la angitis de 20 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 25 radiación o la retinopatía por trasplante de médula ósea.

299. El método de cualquiera de los artículos 265 a 296, donde la enfermedad es degeneración macular asociada con la edad (DMAE).

30 **300.** El método de cualquiera de los artículos 265 a 299, donde la enfermedad es degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular.

301. El método de cualquiera de los artículos 265 a 295, donde la enfermedad ocular es retinopatía diabética (RD).

5 **302.** El método de cualquiera de los artículos 265 a 295, donde la enfermedad ocular es edema macular diabético (EMD).

303. El método de cualquiera de los artículos 265 a 295, donde la enfermedad ocular es oclusión de la vena retiniana (OVR).

10

304. El método de cualquiera de los artículos 265 a 303, donde el paciente es un paciente humano.

15 **305.** Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde el tratamiento se caracteriza por que la concentración media geométrica (en ng/g) del TKI en un tejido ocular 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) del TKI en ese tejido ocular en la semana 6 después de la inyección de un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa en el implante comparativo es menor según se mide en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

25

306. Un método de tratamiento de una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas en el hidrogel, y donde el tratamiento se caracteriza por que la suma de las concentraciones medias geométricas (en ng/g) de TKI determinadas en un tejido ocular en la semana 6, la semana 13 y la semana 24 después

30

de la inyección del implante es superior a la suma de las concentraciones medias geométricas (en ng/g) de TKI determinadas en la semana 6, la semana 13 y la semana 24 después de la inyección de un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa en el implante comparativo es menor según se mide en PBS a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

307. El método de cualquiera de los artículos 305 y 306, donde el sujeto es un conejo, tal como un conejo holandés.

308. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, y donde el tratamiento se caracteriza por que la cantidad media geométrica (en μg) del TKI en el humor vítreo (que incluye la cantidad del TKI 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 entre 3, 6 o 9 meses después de la inyección del implante en comparación con la cantidad media geométrica (en μg) del TKI en el humor vítreo en el punto de tiempo respectivo seleccionado entre 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 solo en que la solubilidad del inhibidor de la tirosina cinasa 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.

309. Un método de tratamiento de una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas en el hidrogel, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende una cantidad total de TKI, y donde el tratamiento se caracteriza por que la tasa de eliminación (en $\mu\text{g}/\text{día}$) del TKI del humor vítreo en cualquier punto temporal seleccionado entre 3 o 6 meses después de la inyección del

implante es mayor en comparación con la tasa de eliminación (en $\mu\text{g}/\text{día}$) del TKI del humor vítreo en cualquier punto temporal seleccionado entre 3 o 6 meses después de la inyección de un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida únicamente en que la solubilidad del inhibidor de tirosina cinasa en el
5 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 tasa de eliminación se calcula al dividir la diferencia entre (i) la cantidad total de TKI y la media geométrica restante de la cantidad de TKI en el humor vítreo (que incluye la cantidad de TKI contenida en el implante que reside en el humor vítreo) determinada a los 3 meses, o (ii) la diferencia entre la media geométrica de la cantidad restante de TKI en el humor
10 vítreo determinada a los 3 meses y la media geométrica de la cantidad restante de TKI en el humor vítreo determinada a los 6 meses, entre el número 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.

310. El método de cualquiera de los artículos 305 a 309, donde el implante comparativo difiere
15 del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que
(a) la solubilidad del TKI 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,
(b) el área superficial del implante comparativo difiere en no más del 5%, y
(c) la cantidad total del TKI contenida en el implante comparativo difiere en no más de 5%.

20

311. El método de cualquiera de los artículos 305 a 309, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que
(a) la solubilidad del TKI 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,
25 (b) la cantidad total de TKI contenida en el implante comparativo es al menos 1,5 veces superior, y
(c) el área superficial del implante comparativo difiere en no más del 10%.

312. El método de cualquiera de los artículos 305 a 309, donde el implante comparativo difiere
30 del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que
(a) la solubilidad del TKI 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,

- (b) el área superficial del implante comparativo difiere en no más del 10%, y
- (c) la cantidad total de TKI contenida en el implante comparativo es al menos dos veces superior.

5

313. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo, donde el implante comprende un hidrogel y partículas de TKI (como axitinib) dispersas dentro del hidrogel, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende una cantidad total de TKI, y donde el tratamiento se caracteriza por que la tasa de eliminación (en $\mu\text{g}/\text{día}$) del TKI del humor vítreo es sustancialmente igual a los 6 meses después de la inyección del implante en comparación con la tasa de eliminación (en $\mu\text{g}/\text{día}$) del TKI del humor vítreo a los 6 meses después de la inyección de un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en que

15

- (a) la solubilidad del TKI 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,
- (b) la cantidad total de TKI contenida en el implante comparativo es al menos 1,5 veces superior, y

20

- (c) el área superficial del implante comparativo es al menos 2,5 veces mayor, donde la tasa de eliminación se calcula al dividir la diferencia entre la media geométrica restante de la cantidad de TKI en el humor vítreo determinada a los 3 meses y la media geométrica restante de la cantidad de TKI en el humor vítreo determinada a los 6 meses por el número de días transcurridos en el período de tiempo de 3 a 6 meses.

25

314. El método de cualquiera de los artículos 308 a 313, donde el sujeto es un primate no humano, tal como un mono, tal como un mono *Cynomolgus*.

315. El método de cualquiera de los artículos 305 a 307, donde el tejido ocular es la retina o la coroides.

30

316. El método de cualquiera de los artículos 305 a 315, donde el TKI es axitinib.

317. El método de cualquiera de los artículos 305 a 316, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende el polimorfo IV de axitinib y el implante comparativo comprende el polimorfo SAB-I de axitinib.

318. El método de cualquiera de los artículos 200 a 224 o 265 a 317, que comprende inyectar un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199 en el humor vítreo, donde el tratamiento da como resultado la inhibición, prevención o prevención/retraso sustancial, o reducción de la fuga vascular retiniana inducida por VEGF durante el período de tratamiento.

319. El método del artículo 318, donde el tratamiento da como resultado la inhibición, prevención o prevención/retraso sustancial, o reducción de la fuga vascular retiniana inducida por VEGF 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.

320. El método de cualquiera de los artículos 318 y 319, donde el tratamiento se caracteriza por que la fuga vascular retiniana inducida por VEGF se inhibe, reduce o retrasa/previene durante el período de tratamiento en comparación con la fuga vascular retiniana inducida por VEGF inducida durante el mismo período de tiempo después de la administración de un agente anti-VEGF, donde el agente anti-VEGF es bevacizumab, ranibizumab, faricimab o aflibercept.

321. El método de cualquiera de los artículos 318 a 321, donde el tratamiento se caracteriza por que la fuga vascular retiniana inducida por VEGF se reduce o 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 en comparación con la fuga retiniana inducida por VEGF en el mismo período respectivo después de administrar bevacizumab, según lo medido en un estudio de exposición a VEGF en un conejo (tal como un conejo holandés), el estudio comprende la inyección intravítrea de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende de alrededor de 300 a alrededor de 650 µg, tal como de alrededor de

360 µg a alrededor de 562,5 µg, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, o alrededor de 450 µg, de TKI (tal como axitinib) a un ojo de un conejo, donde al conejo se le administra posteriormente también 1 µg de VEGF en el ojo al menos tres veces durante un período de 3 meses, en comparación con la administración de 50 µL de 25 mg/mL de bevacizumab (Avastin) en las mismas condiciones, incluidas las exposiciones a VEGF.

322. El método de cualquiera de los artículos 318 a 321, donde el tratamiento se caracteriza por que la fuga vascular inducida por VEGF se reduce después de la administración del implante durante un período de tiempo más prolongado que después de la administración de bevacizumab.

323. Un método para tratar la degeneración macular neovascular asociada con la edad (DMAE) en un paciente, donde el método comprende la administración de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199 al humor vítreo del ojo de un paciente que necesite dicho tratamiento, donde el paciente tiene un diagnóstico de neovascularización coroidea extrafoveal (CNV) o neovascularización subfoveal (SFNV) secundaria a DMAE neovascular.

324. El método del artículo 323, donde se inyecta un implante ocular biodegradable de liberación sostenida por ojo durante un período de tratamiento de al menos 9 meses.

325. El método del artículo 323 o 324, donde la duración del período de tratamiento es de 9 meses a 12 o 13 meses.

326. El método de cualquiera de los artículos 323 a 325, donde antes de la administración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida se administra un agente anti-VEGF.

327. El método del artículo 326, donde se administra un agente anti-VEGF al menos una vez antes de la administración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida, tal como al menos una vez al mes durante al menos 1 mes, o al menos 2 meses, o al menos 3 meses antes de la administración del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

- 5 **328.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 327, donde antes del tratamiento con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida el paciente ha sido tratado al menos una vez o ha sido tratado repetidamente con un agente anti-VEGF.
- 10 **329.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 328, donde antes del tratamiento con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida el paciente ha sido tratado (por ejemplo, mensualmente) con un agente anti-VEGF durante al menos 2 meses.
- 15 **330.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 329, donde el último tratamiento del paciente con un agente anti-VEGF antes de la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida fue al menos un mes, o fue alrededor de un mes, antes de la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida.
- 20 **331.** El método de cualquiera de los artículos 265 a 330, donde el paciente es un respondedor anti-VEGF.
- 25 **332.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 331, donde después de la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida no se administra más agente anti-VEGF.
- 30 **333.** El método de cualquiera de los artículos 326 a 332, donde el agente anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, faricimab, y aflibercept.
- 35 **334.** El método de cualquiera de los artículos 326 a 332, donde el agente anti-VEGF es bevacizumab.
- 40 **335.** El método de cualquiera de los artículos 326 a 332, donde el agente anti-VEGF es aflibercept.
- 45 **336.** El método de cualquiera de los artículos 326 a 335, donde una dosis de aflibercept administrada en cualquier momento antes de la administración del implante ocular biodegradable

de liberación sostenida es 2 mg de aflibercept.

5 **337.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 336, donde el tratamiento con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida mantiene o mantiene esencialmente la agudeza visual durante el periodo de tratamiento.

10 **338.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 337, donde el tratamiento con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida previene o previene esencialmente una reducción de la agudeza visual durante el periodo de tratamiento.

15 **339.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 338, donde el tratamiento se caracteriza por que el paciente experimenta una pérdida de 15 letras ETDRS de BCVA o menos de 15 letras ETDRS a los 9 meses, o durante el periodo de 9 meses, después de la inyección del implante en comparación con el valor inicial, o donde el tratamiento se caracteriza por que el paciente experimenta un aumento, como un aumento de 15 letras ETDRS, de BCVA o más a los 9 meses, o durante el periodo de 9 meses, después de la inyección del implante en comparación con el valor inicial.

20 **340.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 339, donde el tratamiento se caracteriza por que el paciente experimenta una pérdida de 15 letras ETDRS de BCVA o menos de 15 letras ETDRS a los 12 meses, o durante el periodo de 12 meses después de la inyección del implante en comparación con el valor inicial, o donde el tratamiento se caracteriza por que el paciente experimenta un aumento, como un aumento de 15 letras ETDRS, de BCVA o más a los 12 meses, o durante el periodo de 12 meses, después de la inyección del implante en comparación
25 con el valor inicial.

30 **341.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 339, donde el tratamiento se caracteriza por que el paciente experimenta una pérdida de 15 letras ETDRS de BCVA o menos de 15 letras ETDRS a los 9 meses o a los 12 meses, o durante el período de 9 meses o 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.

342. El método de cualquiera de los artículos 323 a 341, donde el tratamiento previene o esencialmente previene un aumento en el espesor del subcampo central (CSFT) durante el período de tratamiento.

5

343. El método de cualquiera de los artículos 323 a 342, donde el tratamiento proporciona un aumento de CSFT de no más de 75 μm , tal como no más de 50 μm durante el período de tratamiento en comparación con el valor de CSFT inicial.

10 **344.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 343, donde el tratamiento proporciona un aumento de CSFT de no más de 75 μm , tal como no más de 50 μm a los 9 meses, o durante el período de 9 meses, o a los 12 meses, o durante el período de 12 meses, después de la inyección del implante en comparación con el valor de CSFT inicial.

15 **345.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 344, donde el CSFT del ojo tratado del paciente es de 350 μm o menos a los 9 meses o a los 12 meses después de la inyección del implante.

20 **346.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 345, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un TKI que tiene una solubilidad de al menos 0,3 $\mu\text{g/mL}$ medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

347. El método de cualquiera de los artículos 323 a 346, donde el TKI es axitinib.

25

348. El método de cualquiera de los artículos 323 a 347, donde el TKI comprende o es el polimorfo IV de axitinib.

30 **349.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 348, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida contiene una dosis de axitinib de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 350 a alrededor de 550 μg , tal como de alrededor

de 380 a alrededor de 520 μg , tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como de alrededor de 420 a alrededor de 480 μg , tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg de axitinib.

- 5 **350.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 349, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida tiene en su estado seco (antes de la inyección) una longitud menor que alrededor de 11 mm, y un ancho de alrededor de 0,3 a alrededor de 0,4 mm, o de alrededor de 0,4 mm.
- 10 **351.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 350, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida tiene en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) una longitud menor que alrededor de 11 mm, o de alrededor de 10 mm o menos, y un ancho de alrededor de 2 mm o menos.
- 15 **352.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 351, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida tiene en su estado seco (antes de la inyección) un ancho de alrededor de 0,33 a alrededor de 0,36 mm, y en su estado hidratado una longitud de alrededor de 8 a alrededor de 10 mm.
- 20 **353.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 352, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es cilíndrico o esencialmente cilíndrico.
- 354.** El método de cualquiera de los artículos 323 o 352, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida no es cilíndrico.
- 25 **355.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 354, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende partículas de polimorfo IV de axitinib dispersas en una red de hidrogel de PEG formada mediante la reticulación de precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂.
- 30 **356.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 355, donde el implante ocular

- biodegradable de liberación sostenida comprende partículas de polimorfo IV de axitinib dispersas en un hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde
- 5 el implante tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de axitinib, alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG y 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, alrededor de 4 a alrededor de 12% de unidades de PEG y alrededor de 0,2 a alrededor de sal de fosfato de sodio al 5%,
- 10 donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada por 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.
- 15 **357.** El método de cualquiera de los artículos 323 a 356, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende partículas de polimorfo IV de axitinib dispersas en un hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde
- 20 el implante 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 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.
- 25 **358.** El método de 357, donde el implante en su estado seco tiene una longitud de 5 mm 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.
- 30 **359.** El método de cualquiera de los artículos 347 a 358, 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 .

360. El método de cualquiera de los artículos 323 a 359, donde el implante se puede obtener mediante fundición en húmedo y al aplicar un factor de estiramiento de alrededor de 1 a alrededor de 3.

5

361. El método de cualquiera de los artículos 323 a 359, donde el implante se puede obtener mediante extrusión de fusión en caliente.

362. Un método para aumentar la fotoestabilidad de un agente activo mediante la dispersión de partículas de agente activo en un hidrogel.

10

363. El método del artículo 362, donde el agente activo es un TKI.

364. El método del artículo 363, donde el agente activo es axitinib.

15

365. El método del artículo 364, donde el agente activo es el polimorfo IV de axitinib.

366. El método de cualquiera de los artículos 362 a 365, donde el hidrogel comprende una red de polímero que comprende una o más unidades de polialquilenglicol, tal como polietilenglicol (PEG).

20

367. El método de cualquiera de los artículos 365 y 366, donde el polimorfo IV de axitinib está comprendido en un implante de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199.

368. El método de cualquiera de los artículos 365 a 367, donde el polimorfo IV de axitinib comprendido en el hidrogel y/o 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

369. El método del artículo 368, donde exposición a luz visible significa exposición a luz de longitud de onda de 380 a 700 nm, tal como durante al menos 1 día, o durante al menos 2 días, tal como durante al menos 0,5 millones de lux horas/m², tal como durante al menos 1 millón de lux horas/m², tal como durante al menos 1,2 millones de lux horas/m².

5

370. El método de cualquiera de los artículos 365 a 369, donde el polimorfo IV de axitinib comprendido en el hidrogel y/o 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.

10

371. El método del artículo 370, donde la exposición a la luz UV significa exposición a la luz UV A en una longitud de onda de 315 a 400 nm, tal como durante al menos 4 horas, tal como durante al menos 8 horas, tal como durante al menos 10 horas, tal como durante al menos 100 watts hora/m² o al menos 150 watts hora/m², o al menos 200 watts hora/m².

15

372. Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel que comprende unidades de PEG reticuladas y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como alrededor de 450 µg.

20

373. Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel que comprende una red de hidrogel de PEG formada mediante la reticulación de unidades de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ y polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 µg, tal como de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, o de alrededor de 405 µg a alrededor de 495 µg, tal como de alrededor de 450 µg.

25

374. Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante

30

comprende el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde el implante tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 30 a alrededor de 75% de forma IV de axitinib, alrededor de 20 a alrededor de 50% de unidades de PEG, y 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 mediante la reticulación de unidades de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, donde el implante tiene en su estado seco una longitud 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 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.

375. Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde el implante tiene una composición en base seca (en % p/p) de alrededor de 54 a alrededor de 69% de forma IV 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.

376. Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 562,5 μg , tal como de alrededor de 360 μg a alrededor de 540 μg , tal como de alrededor de 400 μg a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , donde el implante 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,

5 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

10 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.

377. Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel
15 y el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 µg, tal como de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, tal como de alrededor de 360 to 540 µg, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el hidrogel comprende unidades de PEG reticuladas (tal como mediante reticulación de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂), donde
20 la cantidad de axitinib restante cuando el hidrogel comienza a degradarse (y por lo tanto la cantidad de axitinib que se libera tras la degradación final del hidrogel) es inferior a 200 µg, donde el implante en su estado seco (antes de la inyección) tiene un ancho de alrededor de 0,3 a alrededor de 0,4 mm, tal como de alrededor de 0,33 hasta alrededor de 0,36 mm y una longitud menor que alrededor de 11 mm, y en su estado hidratado (después de 24 horas en PBS a un pH
25 de 7,4 a 37 °C) tiene una longitud menor que alrededor de 11 mm, tal como una longitud de alrededor de 8 a alrededor de 10 mm.

378. Un método para tratar la DMAE neovascular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende la administración de un implante intravítreo biodegradable de liberación
30 sostenida al humor vítreo, donde el implante es como se define en cualquiera de los artículos 372 a 377, y donde el período de tratamiento proporcionado por un implante es de 6 a 12 meses.

379. Un método para tratar la DMAE neovascular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende la administración de un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida al humor vítreo, donde el implante es como se define en cualquiera de los artículos 372 a 377, y donde el período de tratamiento proporcionado por un implante es de 8 a 11 meses.

380. Un método para tratar la DMAE neovascular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende la administración de un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida al humor vítreo, donde el implante es como se define en cualquiera de los artículos 372 a 377, y donde el período de tratamiento proporcionado por un implante es de alrededor de 6 meses, o es de al menos 6 meses.

381. Un método para tratar la DMAE neovascular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida al humor vítreo, donde el implante es como se define en cualquiera de los artículos 372 a 377, donde se administra un nuevo implante cada 6 a 12 meses.

382. Un método para tratar la DMAE neovascular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende administrar un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida al humor vítreo, donde el implante es como se define en cualquiera de los artículos 372 a 377, donde se administra un nuevo implante cada 8 a 11 meses, tal como cada 9 meses.

383. Un método para tratar la DMAE neovascular en un paciente que lo necesite, donde el método comprende la administración de un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida al humor vítreo, donde el implante es como se define en cualquiera de los artículos 372 a 377, donde el intervalo entre la inyección de un implante y un implante nuevo posterior es de al menos 6 meses, tal como alrededor de 9 meses.

384. El método de cualquiera de los artículos 378 a 383, donde la cantidad acumulada de axitinib liberada antes de la biodegradación del hidrogel cuando el implante todavía está intacto es mayor que la cantidad de axitinib que se libera terminalmente tras la biodegradación.

- 5 **385.** El método del artículo 384, donde la cantidad de axitinib que se libera definitivamente tras la biodegradación es inferior a alrededor de 200 μg , tal como inferior a alrededor de 150 μg , tal como 130 μg o menos, o 100 μg o menos, o la cantidad de axitinib que se libera definitivamente tras la biodegradación final del hidrogel es de alrededor de 50 a alrededor de 200 μg , tal como de alrededor de 100 a alrededor de 170 μg , tal como de alrededor de 110 a 150 μg .
- 10 **386.** El método de cualquiera de los artículos 378 a 383, donde la cantidad de axitinib que queda en el implante a los 6 meses de la inyección del implante es de 250 μg o menos, tal como 200 μg o menos.
- 387.** El método del artículo 386, donde el implante se inyecta en el ojo de un primate no humano, como un mono, tal como un mono *Cynomolgus*.
- 15 **388.** El implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 372 a 377, o el método de cualquiera de los artículos 378 a 387, donde el implante proporciona una tasa de liberación promedio de más de alrededor de 0,8 $\mu\text{g}/\text{día}$ en el humor vítreo.
- 20 **389.** El implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 372 a 377, o el método de cualquiera de los artículos 378 a 387, donde el implante proporciona una tasa de liberación promedio de al menos alrededor de 1,0 $\mu\text{g}/\text{día}$, tal como al menos alrededor de 1,2 $\mu\text{g}/\text{día}$ en el humor vítreo.
- 25 **390.** El implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida o el método de acuerdo con cualquiera de los artículos 388 y 389, donde la liberación en el humor vítreo es en un primate no humano, tal como un mono, tal como un mono *Cynomolgus*, o es en un ser humano.
- 30 **391.** Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante es:

de alrededor de 10 a alrededor de 18% después de 0,5 horas,
 de alrededor de 30 a alrededor de 45% después de 2 horas,
 de alrededor de 60 a alrededor de 80% después de 6 horas,
 de alrededor de 79 a alrededor de 98% después de 10 horas,

5 al menos alrededor de 90% después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 92% después de 16 horas,

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 trimetilamonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4.

10 **392.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 391, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante es:

de alrededor de 10 a alrededor de 18% después de 0,5 horas,

de alrededor de 19 a alrededor de 27% después de 1 hora,

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

15 de alrededor de 55 a alrededor de 65% después de 4 horas,

de alrededor de 60 a alrededor de 80% después de 6 horas,

de alrededor de 78 a alrededor de 90% después de 8 horas,

de alrededor de 79 a alrededor de 98% después de 10 horas,

al menos alrededor de 90% después de 12 horas,

20 y/o al menos alrededor de 92% después de 16 horas,

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 trimetilamonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4.

25 **393.** Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante es:

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

de alrededor de 32 a alrededor de 42% después de 2 horas,

de alrededor de 62 a alrededor de 78% después de 6 horas,

30 de alrededor de 83 a alrededor de 97% después de 10 horas,

y/o al menos alrededor de 94% después de 16 horas,

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 trimetilamonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4.

- 394.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 393, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante es:
- de alrededor de 12 a alrededor de 17% después de 0,5 horas,
 - de alrededor de 23 a alrededor de 25% después de 1 hora,
 - de alrededor de 32 a alrededor de 42% después de 2 horas,
 - de alrededor de 57 a alrededor de 62% después de 4 horas,
 - de alrededor de 62 a alrededor de 78% después de 6 horas,
 - de alrededor de 80 a alrededor de 88% después de 8 horas,
 - de alrededor de 83 a alrededor de 97% después de 10 horas,
 - al menos alrededor de 94% después de 12 horas,
 - y/o al menos alrededor de 94% después de 16 horas,
- 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 trimetilamonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4.

- 395.** Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante es:
- de alrededor de 12 a alrededor de 16% después de 0,5 horas,
 - de alrededor de 34 a alrededor de 41% después de 2 horas,
 - de alrededor de 66 a alrededor de 77% después de 6 horas,
 - de alrededor de 85 a alrededor de 96% después de 10 horas,
 - y/o al menos alrededor de 95% después de 16 horas,
- 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 trimetilamonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4.

- 396.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 395, caracterizado por que el porcentaje de axitinib liberado del implante es:
- de alrededor de 12 a alrededor de 16% después de 0,5 horas,

de alrededor de 23 a alrededor de 25% después de 1 hora,
 de alrededor de 34 a alrededor de 41% después de 2 horas,
 de alrededor de 57 a alrededor de 62% después de 4 horas,
 de alrededor de 66 a alrededor de 77% después de 6 horas,
 5 de alrededor de 80 a alrededor de 88% después de 8 horas,
 de alrededor de 85 a alrededor de 96% después de 10 horas,
 al menos alrededor de 94% después de 12 horas,
 y/o al menos alrededor de 95% después de 16 horas,
 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
 10 amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4.

397. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos
 391 a 396, que contiene axitinib en una cantidad de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal
 como alrededor de 450 μg , donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en 450 μg de axitinib
 15 que representan el 100%.

398. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y
 axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante
 comprende base libre de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 600 μg , tal
 20 como de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , tal como alrededor de 450 μg , caracterizado
 por que la cantidad de axitinib liberada del implante es:
 de alrededor de 50 a alrededor de 80 μg después de 0,5 horas,
 de alrededor de 140 a alrededor de 200 μg después de 2 horas,
 de alrededor de 270 a alrededor de 360 μg después de 6 horas,
 25 de alrededor de 350 a alrededor de 450 μg después de 10 horas,
 y/o al menos alrededor de 410 μg después de 16 horas,
 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.

30 **399.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 398, caracterizado
 por que la cantidad de axitinib liberado del implante es:

de alrededor de 50 a alrededor de 80 µg después de 0,5 horas,
 de alrededor de 100 a alrededor de 120 µg después de 1 hora,
 de alrededor de 140 a alrededor de 200 µg después de 2 horas,
 de alrededor de 240 a alrededor de 295 µg después de 4 horas,
 5 de alrededor de 270 a alrededor de 360 µg después de 6 horas,
 de alrededor de 350 a alrededor de 410 µg después de 8 horas,
 de alrededor de 350 a alrededor de 450 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,
 10 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.

400. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y
 axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante
 15 comprende base libre de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 600 µg, tal
 como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, caracterizado
 por que la cantidad de axitinib liberada del implante es:
 de alrededor de 55 a alrededor de 72 µg después de 0,5 horas,
 de alrededor de 147 a alrededor de 190 µg después de 2 horas,
 20 de alrededor de 280 a alrededor de 350 µg después de 6 horas,
 de alrededor de 360 a alrededor de 440 µg después de 10 horas,
 y/o al menos alrededor de 420 µg después de 16 horas,
 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.

25

401. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 400, caracterizado
 por que la cantidad de axitinib liberado del implante es:
 de alrededor de 55 a alrededor de 72 µg después de 0,5 horas,
 de alrededor de 105 a alrededor de 112 µg después de 1 hora,
 30 de alrededor de 147 a alrededor de 190 µg después de 2 horas,
 de alrededor de 250 a alrededor de 280 µg después de 4 horas,

de alrededor de 280 a alrededor de 350 µg después de 6 horas,
de alrededor de 360 a alrededor de 400 µg después de 8 horas,
de alrededor de 360 a alrededor de 440 µg después de 10 horas,
al menos alrededor de 420 µg después de 12 horas,

- 5 y/o al menos alrededor de 420 µg después de 16 horas,
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.

- 402.** Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y
10 axitinib, donde las partículas de axitinib están dispersas dentro del hidrogel, donde el implante
comprende base libre de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 600 µg, tal
como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como alrededor de 450 µg, caracterizado
por que la cantidad de axitinib liberada del implante es:

- de alrededor de 57 a alrededor de 70 µg después de 0,5 horas,
15 de alrededor de 150 a alrededor de 180 µg después de 2 horas,
de alrededor de 290 a alrededor de 345 µg después de 6 horas,
de alrededor de 370 a alrededor de 430 µg después de 10 horas,
y/o al menos alrededor de 420 µg después de 16 horas,
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
20 amonio (CTAB) al 0,25% en un aparato USP 4.

- 403.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 402, caracterizado
por que la cantidad de axitinib liberado del implante es:

- de alrededor de 57 a alrededor de 70 µg después de 0,5 horas,
25 de alrededor de 105 a alrededor de 112 µg después de 1 hora,
de alrededor de 150 a alrededor de 180 µg después de 2 horas,
de alrededor de 250 a alrededor de 280 µg después de 4 horas,
de alrededor de 290 a alrededor de 345 µg después de 6 horas,
de alrededor de 360 a alrededor de 400 µg después de 8 horas,
30 de alrededor de 370 a alrededor de 430 µg después de 10 horas,
al menos alrededor de 420 µg después de 12 horas,

y/o al menos alrededor de 420 µg después de 16 horas,
 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.

- 5 **404.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 391 a 403, donde la base libre de axitinib comprende polimorfo IV de axitinib, tal como al menos 90% en peso de polimorfo IV de axitinib, basado en la cantidad total de base libre de axitinib contenida en el implante.
- 10 **405.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los elementos 391 a 403, donde la base libre de axitinib es el polimorfo IV de axitinib.
- 15 **406.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 405, que contiene el polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 600 µg, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg, tal como de alrededor de 450 µg.
- 20 **407.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 1 a 199, 372 a 377, 388 a 390 y 391 a 406, donde el implante tiene un área de superficie hidratada (calculada a partir de las dimensiones hidratadas medidas *in vitro* en solución salina amortiguada con fosfato a un pH de 7,2 a 37 °C después de 24 horas) de alrededor de 10,0 y alrededor de 30,0 mm².
- 25 **408.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 407, que tiene un área de superficie hidratada de alrededor de 16,0 a alrededor de 25,0 mm², tal como de alrededor de 17,0 a alrededor de 23,0 mm², tal como de alrededor de 18,0 a alrededor de 22,5 mm².
- 30 **409.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 407 o 408, donde el implante es cilíndrico o esencialmente cilíndrico.
- 30 **410.** El método de cualquiera de los artículos 200 a 226, 265 a 361 y 378 a 390, donde el paciente no ha recibido tratamiento anti-VEGF y/o DMAE y tiene buena visión antes de comenzar

el tratamiento con el implante.

411. El método del artículo 410, donde el paciente tiene una agudeza visual de 20/20 antes de iniciar el tratamiento con el implante.

5

412. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, 372 a 377, 388 a 390 y 391 a 409, o el método de acuerdo con cualquiera de los artículos 200 a 226, 265 a 361, 378 a 390, 410 y 411, donde el implante contiene una cantidad de axitinib de entre alrededor de 400 y alrededor de 500 μg , y donde el axitinib está en forma de polimorfo IV, donde el implante proporciona un $\text{AUC}_{0-5,5 \text{ meses}}$ en la retina en el intervalo de alrededor de 125 000 a alrededor de 165 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$ y/o un $\text{AUC}_{0-5,5 \text{ meses}}$ en la coroides/EPR de alrededor de 130 000 a alrededor de 190 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$ en conejo.

10

413. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida o método del artículo 412, donde el implante proporciona un $\text{AUC}_{0-5,5 \text{ meses}}$ en la retina en el intervalo de alrededor de 130 000 a alrededor de 160 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$ y/o un $\text{AUC}_{0-5,5 \text{ meses}}$ en la coroides/EPR de alrededor de 140 000 a alrededor de 180 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$ en conejo.

15

414. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida o método del artículo 413, donde el implante proporciona un $\text{AUC}_{0-5,5 \text{ meses}}$ en la retina en el intervalo de alrededor de 135 000 a alrededor de 155 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$ y/o un $\text{AUC}_{0-5,5 \text{ meses}}$ en la coroides/EPR de alrededor de 150 000 a alrededor de 175 000 $\text{ng} \cdot \text{día/g}$ en conejo.

20

415. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, 372 a 377, 388 a 390, 391 a 409 y 412 a 414 o el método de acuerdo con cualquiera de los artículos 200 a 226, 265 a 361, 378 a 390, 410 a 414, donde el implante contiene una cantidad de axitinib de alrededor de 400 a alrededor de 500 μg , y donde el axitinib está en forma de polimorfo IV, donde el implante proporciona una $C_{\text{máx}}$ en la retina menor que alrededor de 1300 ng/g en conejo.

25

30

416. El implante ocular biodegradable de liberación sostenida o método del artículo 415, donde

el implante proporciona una $C_{\text{máx}}$ en la retina en el intervalo de alrededor de 800 a alrededor de 1300 ng/g en conejo.

5 **417.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida o método de cualquiera de los artículos 412 a 416, donde la retina y/o la coroides son de un conejo holandés.

10 **418.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, 372 a 377, 388 a 390, 391 a 409 y 412 a 417 o el método de acuerdo con cualquiera de los artículos 200 a 226, 265 a 361, 378 a 390, 410 y 417, donde el implante, cuando se inyecta en el humor vítreo, proporciona una tasa de liberación durante el estado estacionario de alrededor de 0,8 $\mu\text{g/día}$ a alrededor de 1,2 $\mu\text{g/día}$, tal como de alrededor de 0,9 $\mu\text{g/día}$ a alrededor de 1,1 $\mu\text{g/día}$, tal como alrededor de 1,0 $\mu\text{g/día}$.

15 **419.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida o método del artículo 418, donde la retina es de un primate no humano, como un mono, tal como un mono *Cynomolgus*.

20 **420.** Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que la necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita tratamiento, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y un TKI, con partículas de TKI dispersas dentro del hidrogel, donde el TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es axitinib con una solubilidad de 0,3 $\mu\text{g/mL}$ o mayor, medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación, y donde la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR en el momento de la degradación final del hidrogel proporcionada por el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es menor que la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR en el momento de la degradación final del hidrogel, respectivamente, proporcionada por un implante comparativo en el que el TKI es axitinib, que tiene una solubilidad inferior a 0,3 $\mu\text{g/mL}$ medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

25

30

421. El método del artículo 420, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida solo en la solubilidad y/o la forma polimórfica del axitinib, donde la cantidad total de axitinib contenida en el implante comparativo difiere en no más del 10% de la cantidad total de axitinib contenida en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

422. Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que la necesita, donde el tratamiento comprende la inyección de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida en el humor vítreo de un ojo del paciente que necesita el tratamiento, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida comprende un hidrogel y un TKI, con partículas de TKI dispersas dentro del hidrogel, donde el TKI contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es axitinib con una solubilidad de 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 después de cinco días de incubación, y donde la concentración máxima de axitinib en la retina y/o la coroides/EPR se alcanza con el implante ocular biodegradable de liberación sostenida antes que con un implante comparativo, donde el implante comparativo difiere del implante ocular biodegradable de liberación sostenida en la solubilidad y/o la forma polimórfica del axitinib, y donde la dosis de axitinib en el implante comparativo contiene hasta dos veces la dosis de axitinib en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida.

423. El método de acuerdo con cualquiera de los artículos 420 a 422, o el método de acuerdo con cualquiera de los artículos 200 a 226, 265 a 361, 378 a 390, y 410 a 419, donde la concentración máxima de TKI (tal como 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.

424. El método de cualquiera de los artículos 420 a 423, donde la retina y/o la coroides/EPR es de un mono, tal como un mono *Cynomolgus*, o es de un conejo, tal como un conejo holandés.

425. El método de cualquiera de los artículos 420 a 424, donde la solubilidad del axitinib contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es de al menos 0,4 µg/mL

o mayor, y la solubilidad del axitinib contenido en el implante comparativo es inferior a 0,3 µg/mL medida en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) a un pH de 7,2 a 7,4 y 37 °C después de cinco días de incubación.

- 5 **426.** El método de cualquiera de los artículos 420 a 425, donde el axitinib contenido en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es base libre de axitinib en forma de polimorfo IV.
- 10 **427.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida de cualquiera de los artículos 391 a 409 y 412 a 419, o el método de cualquiera de los artículos 412 a 426, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida y el implante comparativo (si corresponde) comprenden un hidrogel de PEG obtenido mediante la reticulación de precursores de PEG con grupos terminales electrofílicos con precursores de PEG con grupos terminales nucleofílicos.
- 15 **428.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida o método del artículo 427, donde el hidrogel en el implante ocular biodegradable de liberación sostenida y el implante comparativo comprende precursores de 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂ reticulados.
- 20 **429.** Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 300 a alrededor de 650 µg, tal como de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, tal como de alrededor de 360 µg a alrededor de 540 µg, tal como de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg,
- 25 donde el implante 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,
- 30 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 de 10 a 30 mm².

5 **430.** El implante ocular biodegradable de liberación sostenida del artículo 429, que tiene una composición en base *seca* (en % p/p) de entre de 50% a alrededor de 70% en peso de axitinib y de alrededor de 25% a alrededor de 45% en peso de unidades de PEG, y en base *húmeda* (en % p/p) de alrededor de 7% a alrededor de 17% en peso de axitinib y de alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de unidades de PEG,

10 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 de 16 a 25 mm².

431. Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG formada mediante la reticulación de los precursores 4a20kPEG-SAZ y 8a20kPEG-NH₂, 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 de 16 a 25 mm².

432. Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel, donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 µg a alrededor de 500 µg, donde el hidrogel comprende una red de hidrogel de PEG, donde el implante en su estado seco tiene un ancho de entre 0,30 y 0,36 mm y tiene un área superficial hidratada (después de 24 horas en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C) de 16 a 25 mm², 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 es:

de 10 a 18% después de 0,5 horas,

de 30 a 45% después de 2 horas,

de 60 a 80% después de 6 horas,

de 79 a 98% después de 10 horas,

5 al menos 90% después de 12 horas,

y al menos 92% después de 16 horas,

donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en 450 µg de axitinib que representan el 100%.

- 433.** Un implante intravítreo biodegradable de liberación sostenida que comprende un hidrogel
 10 y axitinib, donde las partículas de axitinib se dispersan dentro del hidrogel,
 donde el implante comprende polimorfo IV de axitinib en una cantidad de alrededor de 400 µg a
 alrededor de 500 µg, 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 en su estado seco tiene un ancho de 0,20 y 0,40 mm, y en su estado hidratado
 15 (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 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 es:
 de 10 a 18% después de 0,5 horas,
 20 de 30 a 45% después de 2 horas,
 de 60 a 80% después de 6 horas,
 de 79 a 98% después de 10 horas,
 al menos 90% después de 12 horas,
 y al menos 92% después de 16 horas,
 25 donde el porcentaje de axitinib liberado se basa en 450 µg de axitinib que representan el 100%.

- 434.** Un método para tratar una enfermedad ocular en un paciente que lo necesite, donde el
 tratamiento comprende la inyección del implante ocular biodegradable de liberación sostenida de
 cualquiera de los artículos 429 a 433 en el humor vítreo de un ojo de un paciente que necesite
 30 dicho tratamiento, y donde la concentración máxima de axitinib en la retina o la coroides/EPR se
 alcanza antes de que el hidrogel finalmente se biodegrade.

435. El método del artículo 434, donde el paciente es un paciente humano y la enfermedad ocular es DMAE húmeda.

5 **436.** El método del artículo 434 o 435, donde el período de tratamiento con un implante es de alrededor de 6 a 12 meses, tal como alrededor de 9 meses.

437. El método del artículo 436, donde se inyecta un nuevo implante después del período de tratamiento.

10

438. El método de cualquiera de los artículos 265 a 361, 378 a 428 y 434 a 437, donde el implante ocular biodegradable de liberación sostenida es un implante de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, 372 a 377, 388 a 409, 412 a 419 y 427 a 433.

15 **439.** El método de cualquiera de los artículos 265 a 361, 378 a 428 y 434 a 437, donde el método es como se define además en cualquiera de los artículos 200 a 226.

440. Un implante ocular biodegradable de liberación sostenida para uso en un método del artículo 438 o 439.

20

441. El uso de un implante ocular biodegradable de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 199, 372 a 377, 388 a 409, 412 a 419 y 427 a 433 en la preparación de un medicamento para su uso en un método de cualquiera de los artículos 200 a 226, 265 a 361, 378 a 428 y 434 a 437.

25

EJEMPLOS

[000586] Los siguientes Ejemplos se incluyen para demostrar determinados aspectos y modalidades de la invención tal como se describe en las reivindicaciones. Los expertos en la
30 técnica deberán entender, sin embargo, que la siguiente descripción es meramente ilustrativa y no debe considerarse de modo alguno una restricción de la invención.

Ejemplo A: Se proporciona una descripción general de los implantes en la **Tabla 1A**, **Tabla 1B**, **Tabla 1C** y **Tabla 1D** a continuación.

Tabla 1A: Descripción general de los implantes

Tipo de implante		Implante n.º 1	Implante n.º 2	Implante n.º 3	Implante N.º 3*	Implante n.º 8	Implante n.º 9	Implante n.º 10	Implante n.º 11	Implante n.º 11,1	Implante n.º 11,2	Implante n.º 12	Implante n.º 13	Implante n.º 14
Tipo de axitinib	Polimorfo	SAB-I no micronizado	SAB-I micronizado	SAB-I micronizado	SAB-I micronizado	Polimorfo IV micronizado	Polimorfo IV micronizado	Polimorfo IV micronizado	SAB-I micronizado (HME)	SAB-I micronizado (HME)	Polimorfo IV Micronizado (HME)	SAB-I supermicronizado	Polimorfo IV Nanonizado	Cocrystal - ácido fumárico
	Intervalo de PSD (μm) $\pm$ 10%	D10 6,3, D50 16,2, D90 42,5	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,17, D50 1,4, D90 4,0	D10 0,07, D50 0,15, D90 0,30	NA
	Real o teórico	Real	Real	Real	Real	Real	Real	Real	Real	Real	teórico	Real	teórico	teórico
(% de base seca p/p)	Axitinib	49,40%	52,10%	68,60%	68,60%	52,10%	21,70%	62,50%	69,00%	39,80%	65,00%	64,8%	68,60%	34,30%
	Dosis objetivo	200 μg	300 μg	600 μg	600 μg	300 μg	150 μg	600 μg	600 μg	220 μg	450 μg	600 μg	600 μg	300 μg
	Dosis real	203 μg	309 μg	679 μg	679 μg	322 μg	143 μg	608 μg	614 μg	220 μg	450 μg	692 μg	600 μg	300 μg
	Hidrogel de PEG	42,00%	39,90%	26,00%	26,00%	39,90%	65,20%	31,20%	27,00%	57,50%	33,00%	29,40%	26,00%	26,00%
	4a20K PEG-SAZ	28,00%	26,60%	17,33%	17,33%	26,60%	43,50%	20,80%	27,00%	57,50%	33,00%	19,60%	17,33%	17,33%
	8a20K PEG-NH ₂	14,00%	13,30%	8,67%	8,67%	13,30%	21,70%	10,40%	0,00%	0,00%	0,00%	9,80%	8,67%	8,67%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,79%	1,68%	0,96%	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	34,30%
	Fosfato de sodio	8,60%	8,00%	5,40%	5,40%	8,00%	13,00%	6,30%	3,21%	1,00%	1,00%	5,70%	5,40%	5,40%
% base húmeda (p/p)	Axitinib	7,50%	9,80%	16,50%	16,50%	9,80%	2,50%	15,00%	14,04%	6,09%	NA	16,50%	16,50%	8,25%
	Hidrogel de PEG	6,90%	7,50%	6,30%	6,30%	7,50%	7,50%	7,50%	5,49%	9,05%	NA	7,50%	6,30%	6,30%
	4a20K PEG-SAZ	4,60%	5,00%	4,20%	4,20%	5,00%	5,00%	5,00%	NA	8,80%	NA	5,00%	4,20%	4,20%

	8a20K PEG-NH ₂	2,30%	2,50%	2,10%	2,10%	2,50%	2,50%	2,50%	0,00%	0,00%	NA	2,50%	2,10%	2,10%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,16%	0,26%	NA	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocristal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	NA	0,00%	0,00%	8,25%
	Fosfato de sodio	1,50%	1,50%	1,30%	1,30%	1,50%	1,50%	1,50%	0,65%	0,15%	NA	1,45%	1,30%	1,30%
Configuración	Método de estiramiento	Seco	NA	húmeda	húmeda	NA	NA	húmeda	NA	NA	NA	húmeda	húmeda	húmeda
	(Factor de estiramiento)	4,5	NA	2,1	2,1	NA	NA	2	NA	NA	NA	2,1	2,1	2,1
Dimensiones	Diámetro seco	0,24 ± 0,013mm	0,30 ± 0,013mm	0,37 ± 0,008mm	0,354 ± 0,010	0,31 ± 0,005mm	0,33 ± 0,010mm	0,35 ± 0,014mm	0,44 mm	0,32 mm	0,35 mm	0,36 mm	0,37 mm	0,37 mm
	Longitud seca	16,5 ± 0,26mm	7,1 ± 0,03mm	7,4 ± 0,03mm	7,53 ± 0,031	7,0 ± 0,08mm	7,7 ± 0,09mm	8,9 ± 0,95mm	4,3 mm	8,4 mm	6,0 mm	7,9 mm	8,4 mm	8,4 mm
	Masa del implante seco	0,45 mg	0,58 mg	0,88 ± 0,01 mg	0,99 mg	0,58 mg	0,69 mg	0,96 mg	0,89 mg	0,77 mg	0,69 mg	0,96 mg	0,95 mg	0,95 mg
	Diámetro húmedo	0,75 mm	0,63 mm	0,77 mm	0,733 ± 0,024	0,64 mm	0,92 mm	0,72 mm	1,01 mm	0,58 mm	0,60 mm	0,84 mm	0,68 mm	0,68 mm
	Longitud húmedo	7,5 mm	9,4 mm	6,8 mm	7,66 ± 0,18	9,6 mm	11,4 mm	9,7 mm	6,51 mm	14,0 mm	10,0 mm	6,8 mm	8,23 mm	8,23 mm
					*igual que el implante n.º 3 pero con diferentes dimensiones									

Tabla 1B: Continuación de la descripción general de los implantes

Tipo de implante	Implante n.º 15	Implante n.º 16	Implante n.º 17	Implante n.º 18	Implante n.º 19	Implante n.º 20	Implante n.º 21	Implante n.º 22	Implante n.º 23	Implante n.º 24	Implante n.º 25	Implante n.º 26	Implante n.º 27	Implante n.º 28
------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

[illegible]

	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,30%	0,15%	1,65%	1,65%	1,65%	1,65%	1,50%	1,65%	1,50%	1,30%	1,30%	1,30%	1,65%	1,65%
Configuración	Método de estiramiento	húmeda	Calor-estiramiento-torsión	húmeda	húmeda	húmeda	NA	Calor-estiramiento-torsión	Calor-estiramiento-torsión	Calor-estiramiento-torsión	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda
	(Factor de estiramiento)	2,1	NA	2,1	2,1	2,4	NA	NA	NA	NA	1,5	1,5	1,5	2,1	2,1
Dimensiones	Diámetro seco	0,37 mm	0,63 mm	0,37 mm	0,40 mm	0,289 mm	0,15 mm (por filamento/implante)	0,32 mm (por paquete)	0,64 mm	NA	0,352 mm	0,352 mm	0,352 mm	0,38 mm	0,38 mm
	Longitud seca	8,4 mm	6,9 mm	8,0 mm	8,0 mm	10,0 mm	6,8 mm (por filamento/implante)	10,0 mm (por paquete)	7,6 mm	NA	7,09 mm	6,3 mm	7,9 mm	8,4 mm	4,5 mm
	Masa del implante seco	0,95 mg	2,62 mg	0,95 mg	0,91 mg	0,69 mg	0,19 mg (por filamento/implante)	0,67 mg (por paquete)	0,96 mg	0,62 mg	0,87 mg	0,75 mg	0,93 mg	0,93 mg	0,47 mg
	Diámetro húmedo	0,68 mm	0,58 mm	0,92 mm	0,90 mm	0,55 mm	0,38 mm (por filamento/implante)	No se desplegó	NA	No se desplegó	0,738 mm	0,738 mm	0,738 mm	0,66 mm	0,66 mm
	Longitud húmedo	8,23 mm	11,6 mm	7,7 mm	7,5 mm	9,6 mm	9,5 mm (por filamento/implante)	10,1 mm (por filamento/implante)	10,1 mm	10,3 mm	8,14 mm	7,2 mm	9,0 mm	8,3 mm	4,4 mm

Tabla 1C: Continuación de la descripción general de los implantes

Tipo de implante		Implante n.º 29	Implante N.º 29a	Implante n.º 30	Implante n.º 30a	Implante n.º 31	Implante N.º 31a	Implante n.º 32	Implante N.º 35	Implante N.º 36	Implante N.º 37
Tipo de axitinib	Proveedor	Polimorfo IV Micronizado	Polimorfo IV Micronizado	Polimorfo IV Micronizado	Polimorfo IV Micronizado	Polimorfo IV Micronizado	Polimorfo IV Micronizado	Polimorfo IV Micronizado	Polimorfo IV Nanonizado	Profármaco Axitinib*	SAB-I micronizado

	Intervalo PSD (um) $\pm$ 10%	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 3,1* D90 17,2*	D10 0,4 D50 4,4 D90 11,6	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1
	Real o teórico	teórico	Real	teórico	Real	teórico	teórico	Real	Real	Real	Real
(% de base seca p/p)	Axitinib	54,00%	54,00%	63,74%	63,74%	63,46%	63,94%	63,90%	63,94%	64,72 %* (profármaco)	63,95%
	Dosis real	457 µg	457 µg	479 µg	479 µg	450 µg	450 µg	462 µg	447 µg	437 µg	448 µg
	Dosis objetivo	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg
	Hidrogel de PEG	38,60%	38,60%	30,58%	30,58%	30,5%	30,73%	30,70%	30,73%	30,06%	30,74%
	4a20K PEG- SAZ	25,70%	25,70%	20,39%	20,39%	20,3%	20,49%	20,50%	20,49%	20,04%	20,50%
	8a20K PEG- NH ₂	12,90%	12,90%	10,19%	10,19%	10,2%	10,24%	10,20%	10,24%	10,02%	10,24%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	8,60%	7,40%	5,40%	5,40%	7,40%	5,33%	5,30%	5,33%	5,22%	5,31%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	7,50%	9,50%	16,50%	13,51%	9,50%	13,50%	13,50%	13,50%	13,34 %* (profármaco)	13,50%
	Hidrogel de PEG	6,90%	6,80%	6,30%	6,48%	6,80%	6,49%	6,50%	6,49%	6,20%	6,49%
	4a20K PEG- SAZ	4,60%	4,53%	4,20%	4,32%	4,53%	4,33%	4,30%	4,33%	4,13%	4,33%
	8a20K PEG-	2,30%	2,27%	2,10%	2,16%	2,27%	2,16%	2,20%	2,16%	2,07%	2,16%

	NH2										
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,50%	1,30%	1,30%	1,21%	1,30%	1,12%	1,10%	1,13%	1,08%	1,12%
Configuración	Método de estiramiento	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda	húmeda
	(Factor de estiramiento)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4 (1,3-1,6)	1,4	1,4	1,4	1,0	1,5
Dimensiones	Diámetro seco	0,364 mm	0,360 mm	0,327 mm	0,327 mm	0,31-0,33 mm	0,31-0,33 mm	0,33 mm	0,33 mm	0,40 mm	0,33 mm
	Longitud seca	6,97 mm	7,00 mm	7,13 mm	7,13 mm	6-9 mm	6-9 mm	6,80 mm	6,98 mm	4,75 mm	7,00 mm
	Masa del implante seco	0,83 mg	0,83 mg	0,88 mg	0,75 mg	0,71 mg	0,71 mg	0,71 mg	0,74 mg	0,68 mg	0,71 mg
	Diámetro húmedo	0,797 mm	0,797 mm	0,650 mm	0,650 mm	0,5-0,9 mm	0,5-0,9 mm	0,67 mm	0,63 mm	0,73 mm	0,74 mm
	Longitud húmedo	7,79 mm	7,79 mm	8,50 mm	8,50 mm	6-9,5 mm	6-9,5 mm	7,83 mm	8,03 mm	6,32 mm	7,59 mm
									* La distribución del tamaño de partícula mostró dos picos debido a la aglomeración.	*Profármaco (axitinib-N-m(PEG) ₂ -oximetilo del Ej. 5,2)	

Tabla 1D: Continuación de la descripción general de los implantes

Tipo de implante		Implante n.º 38	Implante n.º 39	Implante n.º 40
Tipo de axitinib	Proveedor	Polimorfo IV Micronizado	Polimorfo IV Micronizado	SAB-I micronizado(HS T 3 implantes)
	Intervalo PSD (um) $\pm$ 10%	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1
	Real o teórico	Real	Real	Real
(% de base seca p/p)	Axitinib	63,95%	66,72%	44,90%
	Dosis real	469 µg	468 µg	409 µg
	Dosis objetivo	450 µg	450 µg	450 µg
	Hidrogel de PEG	30,73%	28,37%	48,10%
	4a20K PEG-SAZ	20,47%	18,89%	32,10%
	8a20K PEG-NH2	10,26%	9,48%	16,00%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	5,32%	4,91%	7,10%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	13,49%	14,97%	7,00%
	Hidrogel de PEG	6,48%	6,37%	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	4,32%	4,24%	5,00%
	8a20K PEG-NH2	2,17%	2,13%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%

	Fosfato de sodio	1,12%	1,10%	1,10%
Configuración	Método de estiramiento	húmeda	húmeda	húmeda
	(Factor de estiramiento)	2,0	1,8	1,7 (durante HST)
Dimensiones	Diámetro seco	0,27 mm	0,26 mm	0,37 mm (por paquete)
	Longitud seca	9,57 mm	9,91 mm	8,94 mm (por paquete)
	Masa del implante seco	0,76 mg	0,70 mg	1,05 mg (por paquete)
	Diámetro húmedo	0,66 mm	0,48 mm	0,54 mm (por implante cuando está desplegado)
	Longitud húmedo	9,01 mm	9,95 mm	7,31 mm (por implante cuando está desplegado)

Ejemplo 1: proceso ilustrativo de preparación de un implante (proceso de fundición en húmedo/una sola hebra)

[000587] Determinados implantes de acuerdo con la presente invención se formaron mediante un proceso de fundición en húmedo como sigue:

5 **[000588]** La red de polímero de los implantes se formó haciendo reaccionar 2 partes de 4a20K PEG-SAZ (un PEG de 20 kDa con 4 brazos con un grupo final N-hidroxisuccinimidil reactivo, a veces también denominado grupo final “NHS”) con 1 parte de 8a20K PEG NH₂ (un PEG de 20 kDa con 8 brazos con un grupo terminal amina). Por lo tanto, se cortó un tubo de poliuretano en piezas de longitud apropiada. A continuación, se preparó una solución dibásica de fosfato sódico 8a20K PEG

10 NH₂ y se filtró de forma estéril para eliminar las endotoxinas, así como otras partículas de más de 0,2 µm (tamaño de poro del filtro). A continuación, se pesó el volumen deseado de la solución de PEG amina en una jeringa. A continuación, se pesaron en otra jeringa las cantidades correspondientes de axitinib sólido dependiendo de la dosis final deseada de axitinib en el implante. La jeringa de axitinib en polvo y la jeringa de PEG amina se mezclaron cuidadosamente para

15 suspender y dispersar las partículas, y las jeringas se desgasifican. Después de esto, se preparó una solución monobásica de fosfato de sodio 4a20K PEG SAZ y se filtró estérilmente como se describe para la solución de PEG amina. A continuación, se pesó el volumen deseado de la solución de PEG SAZ en otra jeringa. En la siguiente etapa, los ingredientes de ambas jeringas (solución monobásica de fosfato de sodio 4a20K PEG SAZ y mezcla de axitinib-8a20K PEG NH₂) se

20 mezclaron para iniciar la reacción que condujo a la gelificación. La suspensión líquida se vertió a través del tubo de poliuretano preparado antes de que el material se reticulara y solidificara. El tiempo de gelificación se confirmó realizando una prueba de gel. El tubo que comprendía gel se colocó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. En la cámara, se permitió que la suspensión de hidrogel de axitinib en el tubo se entrecruzara hasta completarse creando un gel

25 uniforme y altamente reaccionado, formando así una hebra de hidrogel.

[000589] Después del curado, se realizaron diferentes métodos de estiramiento del implante como se describe en este documento. Los implantes se estiraron en seco o en húmedo como se describe a continuación. Para el estiramiento en seco, las hebras se cortaron en segmentos más cortos después del curado y las hebras se secaron durante 48 a 96 horas a 32 °C bajo nitrógeno.

30 Después del secado, los segmentos de hebras secas se retiraron del tubo y se colocaron en abrazaderas de una camilla personalizada. A continuación, las hebras se estiraron lentamente en seco a una velocidad controlada para lograr el diámetro deseado que encaja en una aguja de calibre pequeño (factor de estiramiento de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 4,5). El paso de estiramiento se realizó en un ambiente

libre de oxígeno y humedad para proteger el producto. Para el estiramiento en húmedo, las hebras se colocaron en las pinzas de un estirador hecho a medida. A continuación, las hebras se estiraron lentamente en húmedo a una velocidad controlada para conseguir el diámetro deseado que encaja en una aguja de pequeño calibre (factor de estiramiento de 1 a 3 aproximadamente, o de 1,3 a 2,6 aproximadamente). Después del estiramiento, las hebras se secaron bajo tensión en las condiciones descritas para el proceso de estiramiento en seco.

[000590] Las hebras de hidrogel estiradas se retiraron de la camilla y luego se cortaron a la longitud final deseada. A continuación, las fibras del implante se colocaron en la estación de inspección. Si los implantes pasaban el control de calidad, se cargaban en una aguja de calibre 25 o 27 (por ejemplo, una 25G UTW ½" aprobada por la FDA con un diámetro interior de aproximadamente 0,4 mm, o una 25G UTW 1" o una aguja 27G TW 1,25") utilizando un dispositivo de vacío personalizado y tapado de forma segura para evitar daños en la punta de la aguja.

[000591] Las agujas cargadas se colocaron en una caja de manipulación con guantes durante alrededor de 1 a alrededor de 10 días para eliminar la humedad (el contenido de agua restante en el implante no debe exceder el 1% de agua). Todos los pasos a partir de entonces se realizaron en la caja de manipulación con guantes. La aguja cargada se sumergió en un PEG de 1k de bajo peso molecular fundido para inclinar la aguja. Las agujas con punta de PEG se inspeccionaron nuevamente, las agujas que no cumplían con los requisitos de calidad se desecharon. Las agujas pasadas se taparon de nuevo para asegurar que las agujas no sufrieran ningún daño adicional. A continuación, las agujas se embolsaron individualmente y se sellaron para protegerlas de la humedad y mantenerlas estériles. Las agujas empaquetadas y los dispositivos de inyección se sacaron de la caja de manipulación con guantes y se almacenaron refrigerados (2-8 °C) antes de la esterilización con radiación gamma. Después de la esterilización, los paquetes se almacenaron refrigerados (2-8 °C) o congelados protegidos de la luz antes de su uso y se equilibraron 30 minutos a temperatura ambiente antes de la inyección.

[000592] Se pueden obtener diferentes formas geométricas de implantes mediante el uso de tubos que tengan la forma geométrica interna deseada, tal como una forma geométrica en forma de estrella. La **Figura 3** muestra una imagen de un implante en forma de estrella y un cálculo ilustrativo de sus dimensiones.

Ejemplo 2: proceso ilustrativo de preparación de un implante (proceso de HME/una sola hebra)

[000593] Determinados implantes de acuerdo con la presente invención se formaron mediante

un proceso de extrusión por fusión como se describe a modo de ejemplo en la presente, a partir de las siguientes materias primas: los precursores de polímeros reactivos (4a20K PEG SAZ y acetato de trilisina (TLA)), el TKI (en este caso axitinib) y fosfato dibásico de sodio. De manera alternativa, el TLA se puede sustituir con una sal de amina de PEG.

5 **[000594]** Estos materiales se combinan y mezclan primero durante 10 minutos, ya sea fundidos o en polvo, para obtener un material en polvo homogéneo, granulado o mezclado. Posteriormente, el material combinado se carga en una extrusora de fusión MiniCTW (Thermofisher, Inc.), ajustada a una temperatura (50-80°C) y una velocidad de rotación del tornillo (20-100 rpm).

10 **[000595]** El material puede recircularse dentro del barril del extrusor mezclador de doble tornillo durante alrededor de 10 minutos para confirmar la homogeneidad antes de la extrusión. Luego, el material se puede extruir a través de la matriz de la extrusora sobre una cinta transportadora a una velocidad de 1000 RPM (1,4 in/seg). La velocidad de estirado determina el diámetro del material extruido. El estirado mantiene el material recto y le permite enfriarse y endurecerse antes de cortarlo de la extrusora y recogerlo para su procesamiento posterior.

15 **[000596]** Después de la extrusión, el material puede colocarse en una cámara de humedad para reticular, generalmente durante la noche, por un período de 16 a 24 horas. Después de la reticulación, el material húmedo y gomoso se puede estirar hasta su longitud final y luego secar durante la noche, momento en el que está listo para ser cortado e inspeccionado de la misma manera que lo sería en un proceso de fundición en líquido. El proceso se realiza con exclusión de
20 agua durante la extrusión, lo que facilita la activación de la reacción de reticulación de PEG. La extrusión en sí se realiza a baja temperatura, 50-80°C, ya que no se requiere calor para generar una reacción de reticulación. La exposición a un entorno de vapor de agua controlado (>95% de humedad) después de la extrusión permite que entre suficiente agua en la hebra para activar la reacción de curado. La hebra humedecida, una vez reticulada, es un caucho, que se puede estirar
25 con un factor de estiramiento de, por ejemplo, 3X. El secado por evaporación con barrido de nitrógeno deja un sólido semicristalino con la misma estructura molecular y física de un implante moldeado en húmedo, aunque no por fundición.

[000597] En la Tabla 2 se describen estas etapas y se consideran equipos ilustrativos para cada etapa, así como configuraciones ilustrativas para cada etapa.

30 **Tabla 2:** etapas del proceso en mesa de laboratorio

Etapas del proceso	Equipo/material requerido	Especificaciones de equipo/material
--------------------	---------------------------	-------------------------------------

Pesos de los materiales	• 4a20K PEG SAZ • TLA • API • Fosfato de sodio, dibásico • Balanza	• 50% • 24% • 47% • 1% • Balanza analítica
Fusión/mezcla de los materiales	• FlackTek SpeedMixer • Espátulas • Vaso de plástico	• Mezclar el polvo durante 2 ráfagas de 30 segundos a 1000 rpm
Extrusión	• Extrusora mini CTW de Thermo Fisher • Leistritz Nano-16	• Configuración del extrusora Mini-CTW: - o Mezcla/extrusión a 20 RPM - o Temperatura del barril: 50-80°C
Transporte/recogida	• Transportador mini-mover n.º de modelo/pieza: 20-02036-R-N U1 RI-050N-20-31	• Configuración del transportador: - o 1000 RPM = 1,4 in/seg
Reticulación	• Cámara de humedad pasiva o KMF115 (cámara de humedad Binder) • Malla de reticulación • RO/DI • Registrador de datos de humedad y temperatura RHT20 de Extech Instruments	• Humedad dentro de la cámara: 100% • Tiempo de reticulación: 16-24 horas
Extensión	• Estirador personalizado (modular) • Cámara de humedad/secado • Humidificador modificado • Registrador de datos de humedad y temperatura	• Cámara de humedad >95% de humedad • Estirado lento y consistente en cámara de humedad. •

	RHT20 de Extech Instruments	
Secado	- Cámara de secado/humedad activa - Nitrógeno	- Convertir la cámara de cámara de humedad activa a cámara de secado - Secar a un flujo de 20 SCFH durante la noche (16-24 horas)
Proceso posterior	- Corte - Inspección - Embalaje - Acondicionamiento - Gamma	- No se han realizado cambios en estos procesos existentes. - Se podrán realizar mejoras en el futuro

[000598] En la **Tabla 3** a continuación se describe la liberación in vitro de dos implantes, uno fabricado mediante fundición en húmedo (**Ejemplo 1**) y otro mediante HME (presente **Ejemplo 2**). La liberación se midió de acuerdo con el Método B (descrito en el **Ejemplo 7**). El perfil de liberación se muestra en las **Figuras 1A y 1B**.

[000599] Las características del implante se muestran en la **Tabla 4** a continuación.

Tabla 3: Perfil de liberación de los implantes 2A y 2B

Grupo	% API seco	Ensayo (µg)	Liberación promedio (µg/día)	Liberación promedio (%/día)	Longitud hidratada (mm)	Ancho hidratado (mm)	Día completamente liberado
2A (fundición en húmedo)	52	308	9,41	3,05%	9,38	0,63	18
2B (HME)	40	278	11,45	3,75%	13,98	0,58	7

Tabla 4: implantes 2A y 2B

Implante		2A	2B
Tipo de axitinib	Polimorfo	SAB-I micronizado	SAB-I micronizado (HME)
	Intervalo PSD (um) ± 10%	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1
(% de base seca p/p)	Axitinib	52,10%	39,80%
	Dosis	300 µg	220 µg
	Dosis real	308 µg	278 µg
	Hidrogel de PEG	39,90%	57,50%

	4a20K PEG-SAZ	26,60%	57,50%
	8a20K PEG-NH2	13,30%	0,00%
	TLA	0,00%	1,68%
	Cocristal	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	8,00%	1,00%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	9,80%	6,09%
	Hidrogel de PEG	7,50%	9,05%
	4a20K PEG-SAZ	5,00%	8,80%
	8a20K PEG-NH2	2,50%	0,00%
	TLA	0,00%	0,26%
	Fumárico	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,50%	0,15%
Configuración	Método de estiramiento	NA	NA
	(Factor de estiramiento)	NA	NA
Dimensiones	Diámetro seco	0,30 ± 0,013mm	0,32 mm
	Longitud seca	7,1 ± 0,03mm	8,4 mm
	Masa del implante seco	0,58 mg	0,77 mg
	Diámetro húmedo	0,63 mm	0,58 mm
	Longitud húmedo	9,4 mm	14,0 mm

Ejemplo 3: Proceso ilustrativo de preparación de un implante (proceso de estiramiento-torsión por calor (HST)/multifilamento)

[000600] Los implantes multifilamento se producen a partir de filamentos individuales (que se producen de acuerdo con los métodos de fabricación descritos en los ejemplos anteriores, es decir, fundición en húmedo o extrusión por fusión en caliente) de la siguiente manera:

[000601] La cantidad deseada de filamentos (filamentos obtenidos mediante fundición en húmedo o extrusión, es decir, aún no cortados al tamaño del implante) se combina y se fija cuidadosamente entre dos abrazaderas, sin estrechar ni estirar previamente los filamentos.

[000602] A continuación, los filamentos fijados se calientan durante un período de tiempo determinado, como alrededor de 30 minutos, a una temperatura elevada (por ejemplo, 60 a 70 °C), por ejemplo en una cámara de calentamiento o en un tubo de calentamiento.

[000603] Dentro de esta cámara o tubo de calentamiento, los filamentos sujetos se estiran primero mediante un factor de estiramiento predeterminado (de, por ejemplo, alrededor de 1 a

alrededor de 4, tal como 2), y luego se retuercen en un tiempo de torsión preestablecido para obtener la cantidad deseada de torsiones por cm (del implante retorcido final). Después de esto, los filamentos retorcidos se retiran de la cámara/tubo de calentamiento y se dejan enfriar durante unos pocos minutos antes de cortarlos a la longitud deseada.

5 **[000604]** El proceso de estiramiento-torsión por calor se puede realizar con cualquier forma geométrica de implante o filamento, incluido un corte transversal redondo o también, por ejemplo, un corte transversal en forma de estrella.

[000605] En este ejemplo, se combinaron 3 implantes, cada uno de 0,2 mm de diámetro, y se calentaron a 73 °C durante 35 minutos. Se obtuvieron 10 torsiones por cm con un factor de estiramiento de 1,44x. El diámetro combinado era de 0,33-0,38 mm. Los implantes individuales se
10 cortaron a la longitud deseada a partir de dos hebras multifilamento que tenían una longitud original de 15 cm cada una. Estos implantes pudieron cargarse con éxito en una aguja de 25G.

[000606] La **Figura 2** muestra una imagen de este implante multifilamento en estado seco. Tras la hidratación (como *in vivo* o *in vitro*, como se describe en la presente), el haz de filamentos
15 retorcidos puede desplegarse para dar lugar a implantes individuales, cada uno de los cuales libera un agente activo.

[000607] Un implante trenzado o en haz ilustrativo es el implante n.º 40 en la **Tabla 1D**. En el caso del implante n.º 40, los filamentos individuales se recubrieron con un recubrimiento Kollicoat® antes de estirarlos y retorcerlos como se describe en la presente.

20

Ejemplo 4: preparación de cocristales de axitinib

Ejemplo 4,1: experimentos con suspensiones

[000608] Se realizaron 3 experimentos de suspensión al pesar alrededor de 150 mg de axitinib libre en viales de 4 mL y al agregar los coformadores (CF) apropiados, es decir, ácido cítrico (CA),
25 ácido fumárico (FA) o ácido tartárico (TA) en relaciones molares 1:1 API:CF (**Tabla 5**).

[000609] A cada experimento se añadió un volumen de 1,5 mL de acetonitrilo (ACN) y las suspensiones se agitaron durante 3 días a 40 °C y ~1000 rpm. Transcurrido el tiempo, los sólidos se aislaron mediante filtración centrífuga (filtros de nylon, tamaño de poro de 0,22 µm, 10000 rpm durante 3 min) y se analizaron mediante XRPD.

30 **[000610]** Los viales que contenían los sólidos recuperados se secaron a 40 °C al vacío durante 24 horas y se volvieron a analizar mediante XRPD.

Tabla 5: condiciones y observaciones experimentales de los 3 experimentos con suspensiones

Exp. n.º	Ácido	Forma objetivo	Condiciones experimentales a seguir	V _{solv} (mL)	Observaciones	XRPD en material húmedo	XRPD en material seco
1	Ácido cítrico	AXI-CA I	Suspensión en ACN ~ 1000 rpm de agitación, 40 °C	1,5	Sólidos amarillos	AXI-CA I + picos.	AXI-CA I + picos.
2	Ácido fumárico	AXI-FA II	Suspensión en ACN ~ 1000 rpm de agitación, 40 °C	1,5	Sólidos amarillo pálido	AXI-FA III	AXI-FA IV
3	(+) – L – ácido tartárico	AXI-TA III	Suspensión en ACN ~ 1000 rpm de agitación, 40 °C	1,5	Sólidos amarillos	Patrón 9 + picos.	AXI-TA III

[000611] Los resultados de XRPD se muestran en la **Figura 4**. El experimento con ácido cítrico produjo la forma deseada AXI-CA I con picos adicionales para sólidos húmedos y secos. El experimento con ácido fumárico produjo nuevas formas cristalinas: AXI-FA III para sólidos húmedos y AXI-FA IV para sólidos secos. El experimento con ácido tartárico produjo el Patrón 9 con picos adicionales para sólidos húmedos y el cocrystal AXI-TA III objetivo en sólidos secos.

Ejemplo 4.2: experimentos con suspensión sembrada

[000612] Se realizaron 2 experimentos sembrados en el caso de los cocrystal potenciales con ácidos cítrico y fumárico (**Tabla 6**).

[000613] El procedimiento consistió en reprocesar los sólidos de los experimentos de mini escalamiento y agregar una pequeña cantidad de AXI-CA I y AXI-FA II obtenidos en la selección de cocrystal primario.

[000614] A la mezcla se añadió 1 mL de acetonitrilo y las mezclas se agitaron durante 24 horas a 40 °C.

[000615] Transcurrido el tiempo, los sólidos se aislaron mediante filtración centrífuga (filtros de nylon, tamaño de poro de 0,22 µm, 10000 rpm durante 3 min) y se analizaron mediante XRPD.

[000616] Los viales que contenían los sólidos recuperados se secaron a 40 °C al vacío durante 2 horas y se volvieron a analizar mediante XRPD.

[000617] La pureza y solubilidad en PBS, pH 7,4, se evaluaron mediante HPLC.

Tabla 6: condiciones y observaciones experimentales de los 3 experimentos con suspensiones sembradas

Exp. n.º	Ácido	Forma objetivo	Condiciones experimentales seguir	V _{solv} a (mL)	Observaciones	XRPD en material húmedo	XRPD en material seco
1	Ácido cítrico	AXI-CA I	Suspensión en ACN con semillas de cocrystal AXI-CA I de selección primaria ~ 1000 rpm agitación, 40 °C, 24 horas	1	Sólidos amarillos	AXI-CA I + 1 pico.	AXI-CA I + picos.
2	Ácido fumárico	AXI-FA II	Suspensión en ACN con semillas de cocrystal AXI-FA II de selección primaria ~ 1000 rpm agitación, 40 °C, 24 horas	1	Sólidos amarillo pálido	AXI-FA II + AXI-FA III	AXI-FA II + AXI-FA III
3	(+) – L – ácido tartárico	AXI-TA III	Suspensión en ACN ~ 1000 rpm de agitación, 40 °C	1,5	Sólidos amarillos	Patrón 9 + picos.	AXI-TA III

5

[000618] El proceso de cocrystalización con ácido cítrico, ácido fumárico y ácido tartárico proporciona una mayor solubilidad en PBS en las condiciones indicadas (véase el **Ejemplo 6,3** a continuación).

10 **Ejemplo 4,3: cocrystal de ácido glutárico**

[000619] En la **Tabla 7** a continuación se proporciona una descripción general de la cocrystalización con ácido glutárico.

15 **Tabla 7:** resumen de las condiciones experimentales para el cocrystal de ácido glutárico

Ácido	Forma objetivo	Condiciones experimentales seguir	Aspecto/color	XRPD en material húmedo	XRPD en material seco	HPLC	
						Pureza (%)	Solubilidad termodinámica en

							PBS, pH 7,4 (µg/mL) a 37 °C		
							2 horas	4 horas	24 horas
Ácido glutámico	AXI-GA I	Molienda con programa estándar de molino de bolas con EtOH: . Velocidad de 4500 rpm . Ciclo 10 x 90s . Pausa 10s . x 4 ciclos	Sólidos blancos	Patrón 1	AXI-GA I	99,66	< LOD	< LOD	< LOD

Ejemplo 4.4: Estudio de estabilidad

[000620] Se realizaron estudios de estabilidad de los cocristales como se muestra en la **Tabla 8** a continuación. Los resultados también se representan en la **Tabla 8**.

Tabla 8: estudios de estabilidad de cocrystalos y resultados

Ácido	Aspecto/ color	XRPD	TG/DSC	H NMR	XRPD después de solubilidad	XRPD después de estabilidad	HPLC			Estabilidad: 3 días de suspensión en H2O (25 °C) y 4 días de secado a 32 °C/0% de HR		
							Pureza inicial (%)	Pureza después de estudios de estabilidad				
								25°C / 60% de HR	40°C / 75% de HR	80° C	XRPD	HPLC
Ácido cítrico	Sólidos amarillos	AXI- CA I	Curva DSC – 1 evento endotérmico: Temperatura de inicio = 192,8 °C Temperatura pico = 198,8 °C Curva TG: de pérdida de masa del 0,85 % (aprox. 0,08 eq. ACN).	Relación 1:1 API: CF El solvente residual teóricamente es igual a aprox. 0,01 eq. de acetonitrilo.	Nuevo patrón cristalino.	25 °C / 60% HR – AXI- CA I baja cristalinidad 40 °C / 75% HR – AXI- CA I baja cristalinidad 80° C – AXI-CA I	1. ^a ampliación: 97,9 2. ^a ampliación: 95,77	90,78	93,23	86,88	Nuevo patrón cristalino (picos comunes con el patrón obtenido a partir de la solubilidad en PBS)	96,24
Ácido fumárico	Sólidos amarillo pálido	AXI- FA II	Curva DSC – 1 evento endotérmico superpuesto: Temperatura de inicio = 199,7 °C	Relación 1: 1,8 API:CF Solvente teóricamente igual a aprox. 0,2 eq. de	Patrón 1 + picos.	*25 °C / 60% HR – AXI-FA II con trazas de AXI-FA II. *40 °C / 75% HR – AXI-FA II con trazas de AXI-FA III.	1. ^a ampliación: 99,91 2. ^a ampliación: 99,81	99,60	99,64	99,47	AXI-FA II + picos	99,76

			Temperatura pico = 210,8 °C Curva TG: pérdida de masa del 2,2 % (aprox. 0,21 eq. ACN).	acetonitrilo.			*80° C –AXI-FA II con trazas de AXI-FA III.					
(+) – L – ácido tartárico	Sólidos amarillos	AXI- TA III	Curva DSC – 1 evento endotérmico amplio: Temperatura de inicio = 162,3 °C Temperatura pico = 178,5 °C Curva TG: pérdida de masa del 2 % (aprox. 0,19 eq. ACN).	Relación 1: 1,06 API:CF Sin disolvente residual	Patrón 1 + picos.	25 °C / 60% HR – AXI- TA III baja cristalinidad. 40 °C / 75% HR –AXI- TA III 80° C –AXI-TA III.	1. ^a ampliación: 99,53 2. ^a ampliación: 98,79	96,66	96,24	93,24	Patrón 30	97,50
Ácido glutárico	Sólidos blancos	AXI- GA I	Curva DSC – 1 evento endotérmico: Temperatura de inicio = 179,9 °C Temperatura	Relación 1:1,06 API:CF Sin disolvente residual	Similar al patrón 1	25 °C / 60% HR – AXI- GA I 40 °C / 75% HR –AXI- GA I 80° C –AXI-GA I baja	1. ^a ampliación: 99,66 2. ^a ampliación: 99,76	90,81	99,31	99,44	Similar al Patrón 2 (forma anhidra)	99,80

			pico = 182,7 °C			cristalinidad						
			Curva TG: pérdida de masa del 1,2 % (aprox. 0,1 eq. EtOH)									

*Nota: Las primeras tres condiciones de estabilidad (25 °C/60% HR, 40 °C/75% HR y 80 °C) se realizaron en los primeros experimentos de miniescalado, donde el cocrystal potencial con ácido fumárico se obtuvo como una mezcla entre AXI-FA II y AXI-FA III, mientras que la última condición de estabilidad (suspensión en H₂O durante 3 días a temperatura ambiente y secado a 32 °C/0% HR) durante 4 días se realizó con el segundo miniescalado donde se obtuvo AXI-FA II puro.

Ejemplo 4.5: cocrystal de ácido transcinámico

[000621] En la **Tabla 9** a continuación se proporciona una descripción general de la cocrystalización con cocrystal de ácido transcinámico.

5

Tabla 9: resumen de las condiciones experimentales para el cocrystal de ácido transcinámico

n.º	Ácido	Condiciones experimentales	Observaciones	XRPD en material inicial	XRPD en material seco al vacío
1	Ácido transcinámico	Aprox. 1000 rpm de agitación - suspensión durante 3 días a 40 °C	Suspensión blanca	Patrón 30	Patrón 30
2			Suspensión blanca	Patrón 31	Patrón 5
3			Suspensión blanca	Patrón 10	Patrón 32
1	Ácido transcinámico	Molenda con programa estándar de molino de bolas: - Velocidad de 4500 rpm - Ciclo 10 x90 s - Pausa 10s - x 4 ciclos	Sólidos blancos	AXI-TCA I	AXI-TCA I
2			Sólidos blancos	AXI-TCA I	AXI-TCA I
3			Sólidos blancos	AXI-TCA I	AXI-TCA I

Ejemplo 4.6: cocrystal de ácido subérico

10 **[000622]** Se añadió un volumen de 50 µL de acetona y el programa de molienda fue el siguiente:

- 4500 rpm
- 10 ciclos x 90 s
- 10 segundos de retención
- Repetir x 2
- 15 • Tiempo total de molienda de aprox. 30 minutos

[000623] Se realizó un análisis XPRD inicial del material después de los ciclos de molienda adicionales.

[000624] El vial que contenía los sólidos se secó a 40 °C al vacío durante 24 horas y se volvió a analizar mediante XPRD.

[000625] En la **Tabla 10** a continuación se proporciona una descripción general de la cocrystalización con cocrystal de ácido transcinámico.

5

Tabla 10: resumen de las condiciones experimentales para el cocrystal de ácido subérico

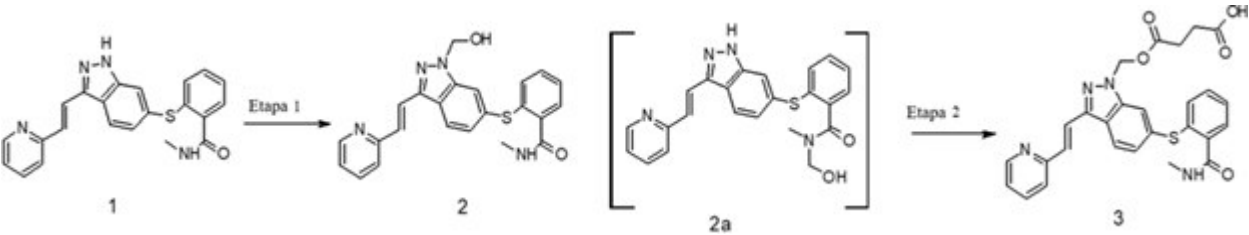
n.º	Ácido	Forma objetivo	Condiciones experimentales	V _{solv} (mL)	Observaciones	XRPD en material inicial	XRPD en material seco al vacío
1	Ácido subérico	AXI-SbA I	Semillas de AXI-SbA I Molienda con acetona Programa de molino de bolas: - Velocidad de 4500 rpm - 10 ciclos x 90 s - Pausa 10 s - x2 ciclos	0,05	Sólidos blancos	AXI-SbA patrón 31	+ AXI-SbA con baja cristalinidad
					Suspensión blanca	Patrón 10	Patrón 32

Ejemplo 5: preparación de profármacos de axitinib

10

Ejemplo 5,1: profármaco axitinib-N-succinoiloximetilo

[000626] El profármaco axitinib N-succinoiloximetilo (compuesto **3** en el esquema de reacción representado en este mismo párrafo a continuación) se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, en las condiciones también descritas en el documento copendiente PCT/US2022/046750, a partir de axitinib (compuesto **1**):



15

[000627] El número de muestra, el tamaño del lote, las condiciones, el rendimiento y la discusión se establecen a continuación para cada etapa del proceso:

S. n.º	Tamaño	Condiciones	Rendimiento	Exposición
--------	--------	-------------	-------------	------------

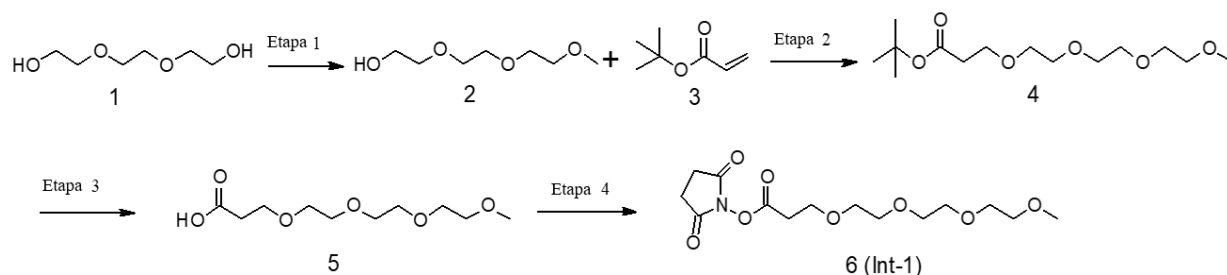
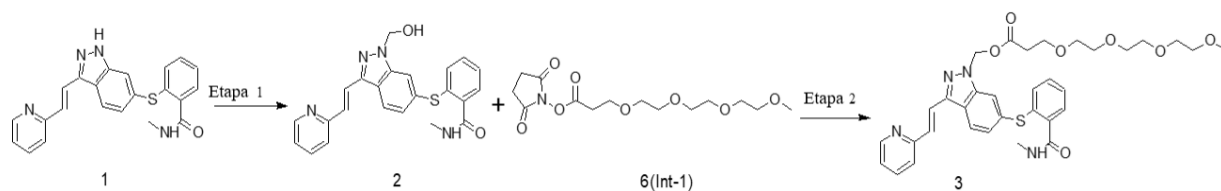
	del lote			
Etapas 1				
1	500 mg (1)	37% formaldehído (4,0 eq.), TEA (4,0 eq.), DMF, 0° C-TA, 16 h	400 mg (bruto)	La formación del intermedio compuesto 2 se confirmó mediante LCMS (98,2 %). Sin embargo, la ¹ H NMR muestra la mezcla de regioisómeros 2 y 2a en la relación (60:40).
2	500 mg (1)	37% formaldehído (3,0 eq.), TEA (3,0 eq.), DMF, 0° C, 3 h	1,3 g (80%)	La formación del compuesto 2 se confirmó mediante LCMS y NMR. La ¹ H NMR confirma el compuesto 2 solamente con trazas del compuesto 2a (~4%). Compuesto aislado 2 en escala de 1,3 g con 99,1% de pureza por LCMS.
3	1,0 g (1)			

S. n.º	Tamaño del lote	Condiciones	Rendimiento	Exposición
Etapas 2				
1	350 mg (2)	Anhídrido succínico (1,3 eq.), DMAP (0,1 eq.), DMSO, 0° C-TA, 16h Purificación: El compuesto 3 con una pureza del 85% por LCMS se purificó mediante suspensión con alcohol isopropílico a 40 °C durante 1 h y se filtró el sólido. La cantidad de sólido obtenida fue de 160 mg.	160 mg (37%)	La formación del compuesto 3 se confirmó mediante LCMS y ¹ HNMR. Compuesto aislado 3 en escala de 160 mg con 95% de pureza por LCMS. La pureza por HPLC es del 94,3 %. Naturaleza del compuesto: sólido blancuzco.

[000628] Los datos analíticos del profármaco axitinib N-succinoiloximetilo (compuesto **3** en el esquema de reacción anterior) se describen en PCT/US2022/046750 y se reproducen en las

Ejemplo 5,2 – profármacos de axitinib N-mPEG-oximetilo

[000629] El profármaco axitinib N-m(PEG)₄-oximetil (compuesto **3** en el esquema de reacción representado en este mismo párrafo a continuación) se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, en las condiciones también descritas en la solicitud provisional copendiente estadounidense 63/416,292, a partir de axitinib (compuesto **1**) mediante la síntesis del compuesto intermedio **6 (Int-1)**:

Esquema A: preparación del intermedio compuesto 6 (Int-1)**Esquema B: preparación del profármaco axitinib N-m(PEG)₄-oximetilo (compuesto 3):**

[000630] El número de muestra, el tamaño del lote, las condiciones, el rendimiento y la discusión se establecen a continuación para cada etapa del proceso:

S. n.º	Tamaño del lote	Condiciones	Rendimiento	Exposición
Esquema A: etapa 1				
1	2,0 g (1)	Yoduro de metilo (0,5 eq.), KOH (0,55 eq.), THF, 0° C-TA, 16h	400 mg (20%)	La formación del compuesto 2 se confirmó mediante MS y NMR. Compuesto 2 aislado por cromatografía en columna de gel de sílice en escala de 400 mg.
Esquema A: etapa 2				

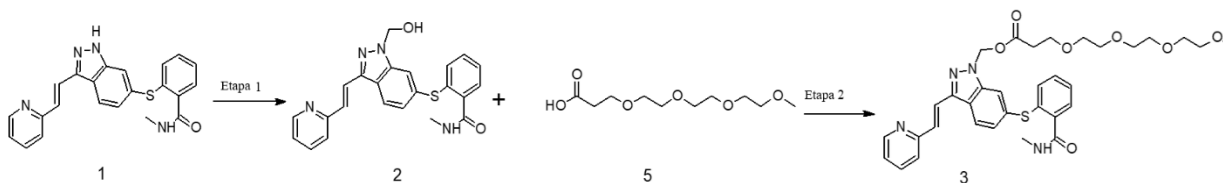
2	2,0 g (2)	Acrilato de t-butilo (3,0 eq.), Triton-B (40% en metanol) (0,4 eq.), 0° C-TA, 2 h.	150 g (42 %)	La formación del compuesto 4 se confirmó mediante NMR. Compuesto 4 aislado por cromatografía en columna de gel de sílice en escala de 1,5 g.
---	--------------	---	--------------	---

S. n.º	Tamaño del lote	Condiciones	Rendimiento	Exposición
Esquema A: etapa 3				
2	1,5 g (4)	Ácido trifluoroacético (5V), DCM (5V), 0° C-TA, 2 h	850 mg (70%)	La formación del compuesto 5 se confirmó mediante MS y NMR. Compuesto 5 aislado por cromatografía en columna de gel de sílice en escala de 850 mg.

S. n.º	Tamaño del lote	Condiciones	Rendimiento	Comentarios
Esquema A: etapa 4				
1	0,1 g (5)	N-Hidroxi succinimida (1,2 eq.), DIPEA (3,0 eq.), DCC (1,2 eq.), DMAP (0,1 eq.), THF 0° C-TA, 12 h	110 mg (bruto)	El intento de convertir el compuesto 5 en el compuesto 6 (Int-1) fue exitoso. El compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.
2	0,1 g (5)	DSC (1,2 eq.), DIPEA (2,0 eq.), DMF 45° C, 16 h.	-	El intento de convertir el compuesto 5 en el compuesto 6 (Int-1) no fue exitoso. SM intacto por TLC.
4	0,2 g (5)	N-Hidroxi succinimida (1,1 eq.), EDC.HCl (1,0 eq.), DCM, 0° C-TA, 12 h	0,44 g (bruto)	La formación del compuesto 6 (Int-1) se confirmó mediante NMR. Compuesto aislado 6 (Int-1) en escala de 0,44 g.

S. n.º	Tamaño del lote	Condiciones	Rendimiento	Comentarios
Esquema B: etapa 2 (la etapa 1 del esquema B es idéntica a la etapa 1 del Ejemplo 5,1, anterior)				
2	0,1 g (2)	6 (Int-1) (1,2 eq), DIPEA (2,0 eq), DMF 0° C-TA, 16 h.	30 mg	La formación del compuesto 3 se confirmó mediante LCMS (83,8 %). Compuesto 3 aislado por cromatografía en columna de gel de sílice en escala de 30 mg.
3	0,1 g (2)	6 (Int-1) (1,2 eq), TEA (2,0 eq), DMF 0° C-TA, 16 h.	120 mg (16%)	La formación del compuesto 3 se confirmó mediante LCMS y NMR. Compuesto 3 aislado por cromatografía en columna de gel de sílice en escala de 120 mg con 95,53% de pureza LCMS.
4	0,4 g (2)			La pureza por HPLC es del 93,57 %. Naturaleza del compuesto: líquido viscoso. Se observaron trazas de DCM mediante ¹ H-RMN y es necesario continuar con el secado.

[000631] Una vía alternativa al profármaco **3** de axitinib N-m(PEG)4-oximetilo es a través del intermedio **5** (sintetizado de acuerdo con el **Esquema A** anterior), a través del **Esquema B'** modificado:

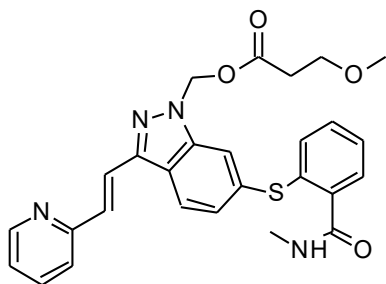


S. n.º	Tamaño del lote	Condiciones	Rendimiento	Comentarios
Esquema B': etapa 2				

1	0,1 g (2)	5 (1,1 eq), EDC.HCl (1,2 eq.), DIPEA (2,0 eq), DMAP (0,1 eq.), DMF 0° C-TA, 16 h.	20 mg	La formación del compuesto 3 se confirmó mediante LCMS (83%) y NMR. Compuesto 3 aislado por cromatografía en columna de gel de sílice en escala de 20 mg.
---	--------------	---	-------	--

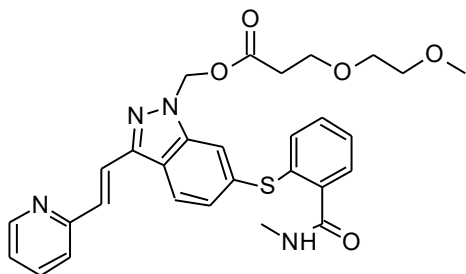
[000632] Los datos analíticos del profármaco axitinib N-m(PEG)₄ oximetilo (compuesto **3** en el esquema de reacción anterior) se describen en la solicitud provisional estadounidense 63/416,292 y se reproducen en las **Figuras 9-12**.

- 5 **[000633]** Se sintetizaron profármacos adicionales de axitinib N-m(PEG)-oximetilo de manera análoga (*mutatis mutandis*) a partir de axitinib (compuesto **1**) mediante la síntesis de compuestos intermedios correspondientes, de acuerdo con los mismos **Esquemas de reacción A y B (o B')** que se muestran anteriormente:



- 10 Profármaco de axitinib-N-m(PEG)₁-oximetilo (peso molecular total: 502,28 g/mol; C₂₇H₂₆N₄O₄S).
Nombre IUPAC: Éster 6-(2-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-indazol-1-ilmetílico del ácido 3-metoxi-propiónico
Este profármaco de axitinib-N-m(PEG)₁-oximetilo se sintetizó en una escala de 180 mg con una pureza del 99,34 % mediante HPLC.

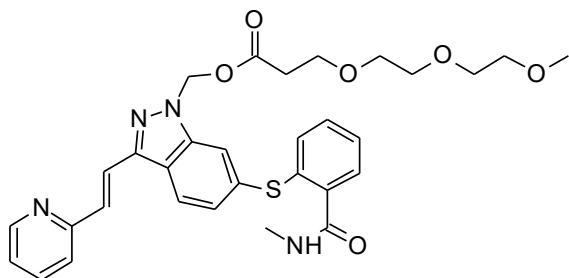
15



Profármaco de axitinib-N-m(PEG)₂-oximetilo (peso molecular total: 546,63 g/mol; C₂₉H₃₀N₄O₅S).

Nombre IUPAC: éster 6-(2-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-indazol-1-ilmetílico del ácido 3-(2-metoxi-etoxi)-propiónico

Este profármaco de axitinib-N-m(PEG)₂-oximetilo se sintetizó en una escala de 220 mg con una pureza del 99,1 % mediante HPLC.



Profármaco de axitinib-N-m(PEG)₃-oximetilo (peso molecular total: 590,68 g/mol; C₃₁H₃₄N₄O₆S).

Nombre IUPAC: Éster 6-(2-metilcarbamoil-fenilsulfanil)-3-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-indazol-1-ilmetílico del ácido 3-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-propionico

Este profármaco de axitinib-N-m(PEG)₃-oximetilo se sintetizó en una escala de 350 mg con una pureza del 94,9 % mediante HPLC.

[000634] Los datos analíticos del profármaco axitinib-N-m(PEG)₁-oximetilo se proporcionan en las **Figuras 13-16**. (¹H NMR, LC/MS). La **Figura 5** proporciona una descripción general de los esquemas de reacción para los profármacos de los **Ejemplos 5,1 y 5,2**.

Ejemplo 6: solubilidad de TKI

Ejemplo 6,1: base libre de axitinib

[000635] En este estudio, se midió la solubilidad de diferentes polimorfos de axitinib (**Tabla 11**).

Tabla 11: tamaño de partículas de SAB-I y Polimorfo IV

	SAB-I no micronizado	SAB-I micronizado	SAB-I supermicronizado	Polimorfo IV micronizado
Intervalo de PSD (µm) ± 10%	D10 6,3, D50 16,2, D90 42,5	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,17, D50 1,4, D90 4,0	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5

[000636] Materiales y métodosReactivos:

- 1 x PBS, pH 7,2
- Agua
- Botella de muestra ámbar de 100 mL

Equipos:

- Microcentrífuga Eppendorf 5424
- Capacidad Tubos de microcentrífuga de 1,5 - 2,2 mL
- Máx. Velocidad 15 000 rpm
- Máx. RCF 21 130 rcf

[000637] Añadir aproximadamente 10-20 mg de axitinib a ~75 mL de 1 x PBS pH 7,2-7,4. Colocar en una mesa de agitación a 37 °C a 200 rpm. Retirar 1-2 mL en cada intervalo de tiempo y transferirlos a un tubo de centrifuga de 2 mL. Centrifugar a 15 000 RPM durante 30 minutos. Se alicuota 1 mL del sobrenadante en un vial de UPLC. Las muestras se colocan en una incubadora a 37 °C durante el estudio. Se tiene cuidado de tomar muestras en un área despejada tanto como sea posible. Para esta etapa de transferencia se limpia la punta de la pipeta.

[000638] A continuación se muestra un ejemplo de secuencia de inyección:

Tabla 12: ejemplo de inyección para UPLC

Descripción de la muestra	Numero de inyecciones	Objetivo
Fase móvil	1	En blanco/transferencia
Estándar de repetibilidad	6	Idoneidad del systema
Fase móvil	1	En blanco
Curva estándar	1 ea	Idoneidad del systema
Verificación estándar	1	Idoneidad del systema
Muestra 1	1	Muestra
Muestra 2	1	Muestra
Muestra 3	1	Muestra
Muestra 4	1	Muestra
Muestra 5	1	Muestra
Soporte estándar	1	Adecuación/Soporte del sistema

Nota: Se debe analizar un soporte estándar después de cada 10 inyecciones de muestra.

Tabla 12a: condiciones de UPLC

Columna Analítica	Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 150 mm
Fase móvil A	Ácido fórmico al 0,1% en H ₂ O
Fase móvil B	Ácido fórmico al 0,1% en 90/10 metanol/acetonitrilo
Temperatura de la columna	50 °C
Temperatura de la muestra	20 °C
Volumen de inyección	6 μ L
Gradiente de fase móvil	Isocrático A/B 52,5/47,5
Velocidad de flujo	0,3 mL/min
Longitud de onda	360 nm
Tiempo de ejecución	4 min
Tiempo de retención	aprox. 2-3 min

[000639] Los resultados de solubilidad se muestran en la **Figura 17**, de la siguiente manera: el polimorfo IV de axitinib tiene una solubilidad en PBS a 37 °C y pH 7,2 a 7,4 después de cinco días de incubación de más de 0,3 μ g/mL, e incluso mayor de 0,4 μ g/mL. El polimorfo SAB-I de axitinib (todos los tamaños de partículas probados) tiene una solubilidad en PBS a 37 °C y un pH 7,2 a 7,4 de menos de 0,3 μ g/mL. De los resultados de solubilidad mostrados en la **Figura 17** y presentados en la **Tabla 12b**, se puede deducir que después de cinco días de incubación se alcanza un estado de equilibrio. Se pudo determinar una solubilidad de equilibrio promedio (equilibrio de los días 5, 6 y 8 en la **Tabla 12b**) para cada polimorfo. La solubilidad en equilibrio de axitinib SAB-I en PBS a 37 °C y pH 7,2 a 7,4 fue un promedio de 0,191, 0,226 y 0,252 μ g/mL, dependiendo del tamaño de partícula (no micronizada, micronizada y supermicronizada). La solubilidad en equilibrio del polimorfo IV de axitinib (micronizado) fue de 0,435 μ g/mL.

Tabla 12b: solubilidad de equilibrio de axitinib SAB-I y polimorfo IV en PBS

Muestra	Día 1	Día 2	Día 5	Día 6	Día 8	Promedio (Días 5-8)
SAB-I no micronizado	0,153	0,228	0,190	0,194	0,188	0,191
SAB-I micronizado	0,236	0,265	0,216	0,226	0,237	0,226
SAB-I	0,246	0,277	0,256	0,253	0,247	0,252

supermicronizado						
Polimorfo IV micronizado	0,678	0,479	0,413	0,443	0,449	0,435

Ejemplo 6,2: profármaco de axitinib

[000640] En este estudio, se midió la solubilidad de diferentes profármacos de axitinib (**Tabla 13**).

5

Tabla 13: profármacos

n.º	Profármaco
1	N-Succinoiloximetilo
2	N-m(PEG) ₄ -oximetilo

[000641] Materiales y métodos

- PBS, pH 7,2
- 24 h a 22 °C con agitación continua
- La solubilidad del artículo de prueba se determinó mediante análisis de HPLC con curva de calibración

10

[000642] Las condiciones de HPLC se proporcionan en la **Tabla 14** a continuación:

15

Tabla 14: condiciones de HPLC

HPLC	PCR-HPLC-003 (Shimadzu)
Especificación de columna	Kinetex , C18, 100x4,6mm, 2,6µM de tamaño de partícula, 100Å
Fase móvil A	0,05% de ácido acético en agua ultrapura tipo I
Fase móvil B	Acetonitrilo (100%)
Velocidad de flujo	1,0 mL/min
Tiempo de ejecución (minutos)	18
Temperatura del horno de columna (°C)	40
Intervalo de calibración (µg/mL) Axitinib	0,78-200
Intervalo de calibración (µg/mL) N-	0,78-200

Succinoiloximetilo	
Intervalo de calibración (µg/mL) N-mPEG-oximetilo	0,78-100
Tiempo de retención del analito (minutos) N-Succinoiloximetilo	~ 7,5
Tiempo de retención del analito (minutos) N-mPEG-oximetilo	~ 8,0
Lamda Max	225nm
Temperatura del muestreador automático (°C)	4
Volumen de inyección (µL) N-Succinoiloximetilo	10
Volumen de inyección (µL) N-mPEG-oximetilo	5

[000643] La solubilidad del profármaco Axitinib N-Succinoiloximetilo se muestra en la **Tabla 15** a continuación:

5 **Tabla 15:** solubilidad del profármaco Axitinib N-Succinoiloximetil

Identificador de muestra	Área	Conc. (µg/mL)	Factor de dilución	Conc. obtenida (µg/mL)	Solubilidad media (µg/mL)
Solubilidad en PBS-R1	644476	44,411	5	222,06	217,44
Solubilidad en PBS-R2	617628	42,564	5	212,82	

[000644] La solubilidad de los profármacos de axitinib N-m(PEG)-oximetilo mencionados anteriormente se muestra en las **Tablas 16a a 16d** a continuación (“BLOQ” significa “por debajo del límite de cuantificación”, es decir, <0,781 µg/mL):

10

Tabla 16a: solubilidad del profármaco Axitinib N-m(PEG)₁-oximetilo en PBS, pH 7,4

Identificador de muestra	Área	Factor de dilución	Conc. (µg/mL)	Solubilidad media (µg/mL)
Solubilidad en PBS-R1	14030	NA	BLOQ	No soluble
Solubilidad en PBS-R2	13739	NA	BLOQ	

Tabla 16b: solubilidad del profármaco Axitinib N-m(PEG)₂-oximetilo en PBS, pH 7,4

Identificador de muestra	Área	Factor de dilución	Conc. (µg/mL)	Solubilidad media (µg/mL)
Solubilidad en PBS-R1	30842	NA	1,112	1,10
Solubilidad en PBS-R2	30115	NA	1,086	

Tabla 16c: solubilidad del profármaco Axitinib N-m(PEG)₃-oximetilo en PBS, pH 7,4

Identificador de muestra	Área	Factor de dilución	Conc. (µg/mL)	Solubilidad media (µg/mL)
Solubilidad en PBS-R1	144126	NA	6,179	6,16
Solubilidad en PBS-R2	143361	NA	6,146	

5 **Tabla 16d:** solubilidad del profármaco Axitinib N-m(PEG)₄-oximetilo

Identificador de muestra	Área	Conc. (µg/mL)	Factor de dilución	Conc. obtenida (µg/mL)	Solubilidad media (µg/mL)
Solubilidad en PBS-R1	99962	5,008	20	100,16	99,37
Solubilidad en PBS-R2	98366	4,929	20	98,58	

Ejemplo 6,3: cocrisales de axitinib

[000645] La pureza y solubilidad en PBS, pH 7,4 a 37 °C, se evaluaron mediante HPLC (**Tabla 17**)

10

Tabla 17: Solubilidad de los cocrisales

Exp. n.º	Ácido	HPLC			
		Pureza (%)	Solubilidad termodinámica en PBS, pH 7,4 (µg/mL) a 37 °C		
			2 horas	4 horas	24 horas
1	Ácido cítrico	97,95	2,0	3,6	19,1
2	Ácido fumárico	99,91	0,6	0,4	12,2
3	(+) – L – ácido	99,53	2,3	3,3	19,7

	tartárico				
--	-----------	--	--	--	--

El proceso de cocrystalización con ácido cítrico, ácido fumárico y ácido tartárico parece provocar una mejora de la solubilidad.

5 **Ejemplo 7: liberación in vitro del implante de TKI – la solubilidad de axitinib se puede seleccionar para controlar el perfil de liberación**

Ejemplo 7,1: método in vitro A

10 **[000646]** En este estudio, se investigó la influencia de la solubilidad sobre la cinética de liberación in vitro del implante de TKI. Se utilizaron PEG NH₂ (8a20k) y PEG SAZ (4a20k) para formar los hidrogeles de PEG. (**Tabla 18**).

[000647] Los implantes contenían SAB-I o el polimorfo IV de axitinib. Como se demuestra en el Ejemplo 6, SAB-I y el polimorfo IV difieren en sus solubilidades por un factor de al menos 2, es decir,
15 el polimorfo IV es alrededor de dos veces más soluble que SAB-I (**Figura 17**).

[000648] Se preparó 1 L de 25:75 Etanol:Agua (v/v) mediante el uso de una probeta graduada y se dejó equilibrar. Cada implante se colocó en un frasco de color ámbar. Se agregó la cantidad de etanol:agua 25:75 igual a 2 veces el volumen de insaturación (el volumen de insaturación es la cantidad de axitinib en el implante por ensayo/solubilidad de axitinib) para obtener un factor de
20 insaturación de 2×. Las muestras se almacenaron en una incubadora a 37 °C en una placa oscilante para proporcionar una agitación moderada. Se tomó una muestra de 1 mL de la solución en días predeterminados hasta que el fármaco se liberó por completo. Las muestras se analizaron en un espectrómetro UV-Vis o en un UPLC frente a estándares analíticos preparados en las últimas 2 semanas.

25 **[000649]** En este método A, se utilizó un valor de solubilidad (medio) de 18,3 µg/mL tanto para SAB-I como para polimorfo IV con el fin de calcular el volumen de insaturación.

[000650] Los resultados se muestran en la **Figura 18A, 18B y 18C**.

Tabla 18: implantes 7,1A, 7,1B, 7,1C, 7,1D y 7,1E

Implante		7,1A	7,1B	7,1C	7,1D	7,1E
Tipo de axitinib	Base libre	SAB-I	SAB-I	Polimorfo IV	Polimorfo IV	Polimorfo IV

	Solubilidad en PBS pH 7,2-7,4 (37 °C, 5 días)	0,2 µg/mL	0,2 µg/mL	0,4 µg/mL	0,4 µg/mL	0,4 µg/mL
Tamaño de partícula	Intervalo PSD (um) ± 10%	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5
(% de base seca p/p)	Axitinib	52,10%	68,60%	52,10%	62,50%	21,70%
	Dosis objetivo	300 µg	600 µg	300 µg	600 µg	150
	Dosis real	308,6 µg	679,0 µg	322,3 µg	608,1 µg	143 µg
	Hidrogel de PEG	39,90%	26,00%	39,90%	31,20%	65,20%
	4a20K PEG-SAZ	26,60%	17,40%	26,60%	20,80%	43,50%
	8a20K PEG-NH ₂	13,30%	8,70%	13,30%	10,40%	21,70%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	8,00%	5,40%	8,00%	6,30%	13,00%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	9,80%	16,50%	9,80%	15,00%	2,50%
	Hidrogel de PEG	7,50%	6,30%	7,50%	7,50%	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	5,00%	4,20%	5,00%	5,00%	5,00%
	8a20K PEG-NH ₂	2,50%	2,10%	2,50%	2,50%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,50%	1,30%	1,50%	1,50%	1,50%
Dimensiones	Diámetro seco	0,300 ± 0,013	0,354 ± 0,010	0,306 ± 0,005	0,350 ± 0,014	0,334 ± 0,010
	Longitud seca	7,09 ± 0,025	7,53 ± 0,031	7,02 ± 0,083	8,93 ± 0,948	7,65 ± 0,085
	Masa del implante seco	0,58 mg	0,99 mg	0,58	0,96 mg	0,69 mg

	Diámetro húmedo	0,629 ± 0,020	0,733 ± 0,024	0,642 ± 0,030	0,717 ± 0,031	0,917 ± 0,036
	Longitud húmedo	9,38 ± 0,13	7,66 ± 0,18	9,56 ± 0,13	9,69 ± 0,16	11,38 ± 0,40

Ejemplo 7.2: método in vitro B

[000651] También en este estudio, se investigó la influencia de la solubilidad sobre la cinética de liberación del implante TKI, con un método in vitro ligeramente diferente al del **Ejemplo 7.1**. Se utilizaron PEG NH₂ (8a20k) y PEG SAZ (4a20k) para formar los hidrogeles de PEG. (**Tabla 19**).

[000652] Los implantes contenían SAB-I o el polimorfo IV de axitinib. Como se demuestra en el **Ejemplo 6**, SAB-I y el polimorfo IV difieren en sus solubilidades por un factor de al menos 2, es decir, el polimorfo IV es alrededor de dos veces más soluble que SAB-I (**Figura 17**).

[000653] Se preparó 1 L de 25:75 Etanol:Agua (v/v) mediante el uso de una probeta graduada y se dejó equilibrar. Cada implante se colocó en un frasco de color ámbar. Se agregó la cantidad de etanol:agua 25:75 igual a tres veces el volumen de insaturación (el volumen de insaturación es la cantidad de axitinib en el implante por ensayo/solubilidad de axitinib) para obtener un factor de insaturación de 3×. Las muestras se almacenaron en una incubadora a 37 °C en una placa oscilante para proporcionar una agitación moderada. Se tomó una muestra de 1 mL de la solución en días predeterminados hasta que el fármaco se liberó por completo. Las muestras se analizaron en un espectrómetro UV-Vis o en un UPLC frente a estándares analíticos preparados en las últimas 2 semanas.

[000654] En este método B, se utilizaron dos valores de solubilidad diferentes para SAB-I y Polimorfo IV, es decir, 13,41 y 20,09 µg/mL, respectivamente, para calcular el volumen de insaturación.

[000655] Los resultados se muestran en las **Figuras 19A y 19B**.

Tabla 19: implantes 7,2A, 7,2B, 7,2C y 7,2D

Implante		7,2A	7,2B	7,2C	7,2D
Tipo de axitinib	Base libre	SAB-I	Polimorfo IV	Polimorfo IV	Polimorfo IV
	Solubilidad en PBS pH 7,2-7,4 (37 °C, 5 días)	0,2 µg/mL	0,4 µg/mL	0,4 µg/mL	0,4 µg/mL

Tamaño de partícula	PSD (μm) Rango $\pm 10\%$	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5
(% de base seca p/p)	Axitinib	68,60%	52,10%	62,50%	21,70%
	Dosis objetivo	600 μg	300 μg	600 μg	150
	Dosis real	679,0 μg	322,3 μg	608,1 μg	143 μg
	Hidrogel de PEG	26,00%	39,90%	31,20%	65,20%
	4a20K PEG-SAZ	17,40%	26,60%	20,80%	43,50%
	8a20K PEG-NH ₂	8,70%	13,30%	10,40%	21,70%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	5,40%	8,00%	6,30%	13,00%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	16,50%	9,80%	15,00%	2,50%
	Hidrogel de PEG	6,30%	7,50%	7,50%	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	4,20%	5,00%	5,00%	5,00%
	8a20K PEG-NH ₂	2,10%	2,50%	2,50%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,30%	1,50%	1,50%	1,50%
Dimensiones	Diámetro seco	0,354 $\pm$ 0,010	0,306 $\pm$ 0,005	0,350 $\pm$ 0,014	0,334 $\pm$ 0,010
	Longitud seca	7,53 $\pm$ 0,031	7,02 $\pm$ 0,083	8,93 $\pm$ 0,948	7,65 $\pm$ 0,085
	Masa del implante seco	0,99 mg	0,58	0,96 mg	0,69 mg
	Diámetro húmedo	0,733 $\pm$ 0,024	0,642 $\pm$ 0,030	0,717 $\pm$ 0,031	0,917 $\pm$ 0,036
	Longitud húmedo	7,66 $\pm$ 0,18	9,56 $\pm$ 0,13	9,69 $\pm$ 0,16	11,38 $\pm$ 0,40

Ejemplo 7.3: método *in vitro* C

5 [000656] También en esta prueba *in vitro* acelerada, se investigó la influencia de la solubilidad sobre la cinética de liberación del implante TKI, con un método *in vitro* diferente al de los **Ejemplos 7,1 y 7,2**. Los implantes ilustrativos cuyos resultados se presentan en la presente se enumeran en la **Tabla 19C**.

[000657] Los implantes contenían SAB-I o el polimorfo IV de axitinib. Como se demuestra en el **Ejemplo 6**, SAB-I y el polimorfo IV difieren en sus solubilidades por un factor de al menos 2, es

decir, el polimorfo IV es alrededor de dos veces más soluble que el polimorfo SAB-I (**Figura 17**).

[000658] Las etapas del método para medir la liberación de axitinib mediante el método C acelerado *in vitro* fueron de acuerdo con el siguiente procedimiento:

5 7.3.1 Preparaciones de la solución

Ácido fosfórico diluido: medir con precisión 88 mL de agua medición un cilindro graduado de tamaño adecuado y agregar alrededor de 65 mL de agua a un recipiente adecuado. Agregar 12 mL de ácido fosfórico concentrado y revolver para mezclar completamente. Agregar el agua restante, mezclar bien y dejar que la solución vuelva a la temperatura ambiente.

10 *Amortiguador fosfato de sodio 10 mM, pH 3,5*: pesar alrededor de 1,36 g de fosfato disódico de potasio (KH_2PO_4) en un recipiente adecuado. Añadir 1000 mL de agua al recipiente y revolver hasta disolver. Ajustar el pH a $3,50 \pm 0,5$ con ácido fosfórico diluido o NaOH 1N si es necesario.

Preparación de la fase móvil (1 L): agregar 500 mL del amortiguador de fosfato de sodio 10 mM, pH 3,5 preparado como se explicó anteriormente a una botella de medio de 1 L. Añadir 250 mL de acetoneitrilo. Añadir 250 mL de metanol. Mezclar y dejar equilibrar a temperatura ambiente.

15 *Medio de disolución (1 L)*: agregar 10 mL de HCl 1 N a una probeta graduada de 1 L que contiene 900 mL de agua. Llenar hasta 1 L con agua y transferir a una botella de medio. Pesar aproximadamente 2,5 gramos de bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) y agregarlo al frasco de medio. Mezclar bien y filtrar para desgasificar.

20 *Diluyente patrón de solución madre (90:10 etanol:agua)*: combinar 100 mL de agua y 900 mL de etanol y mezclar. Equilibrar hasta temperatura ambiente.

7.3.2 Preparaciones de patrones

25 *Preparación del patrón de solución madre (125 $\mu\text{g/mL}$)*: pesar con precisión aproximadamente 12,5 mg de patrón de referencia de axitinib y transferirlo cuantitativamente a un matraz volumétrico ámbar de 100 mL. Registrar el peso exacto. Añadir aproximadamente 60 mL de diluyente y sonicar hasta que se disuelva completamente. Dejar que la solución alcance la temperatura ambiente si fue necesaria la sonicación. Diluir hasta un volumen con diluyente y mezclar bien. Para la preparación del patrón de verificación de solución madre, repetir las etapas descritas anteriormente para la

30 *preparación de la fase móvil.*

Preparación del patrón de trabajo (6 $\mu\text{g/mL}$): pipetear 5,0 mL del patrón de solución madre en un matraz volumétrico ámbar de 100 mL. Llenar hasta casi el volumen con medio de disolución y dejar que se equilibre a temperatura ambiente. Diluir a volumen con medio de disolución y mezclar.

7.3.3 Preparación de la muestra (n=6)

Preparar las muestras y el sistema de acuerdo con la **Tabla 19A**.

Tabla 19A – Preparación de muestras y sistema

Parámetros	Descripción
Aparato:	Ap. 4 USP (celda de flujo continuo) configurado como sistema cerrado
Tipo celular	Diámetro de 22,6 mm
Configuración de celda	Flujo laminar con 1 implante entre dos paladas de microesferas de vidrio
Medio	HCl 0,01 N con CTAB al 0,25%
Volumen	100 mL
Tasa de velocidad	8 mL/min
Temperatura	35 °C ± 0,5 °C
Muestra	1 implante
Filtración	Ninguno
Perfil de muestreo (horas)	Para este estudio: Forma IV: 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 SAB-I: 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72
Preparación para la ejecución inicial I	Preparación I

5

7.3.4 Procedimiento de análisis

Condiciones de UPLC: UPLC se ejecuta de acuerdo con las siguientes condiciones:

Tabla 19B – Condiciones de UPLC

Volumen de inyección	10 µL
Lavado de aguja	90:10 etanol: agua
Lavado de sello	10:90 Acetonitrilo: agua
Solvente de purga	50:25:25 agua: acetonitrilo: metanol
Columna	Waters X-Bridge BEH C18, 2,1x50, 1,7µm
Temperatura de la columna	40 °C
Longitud de onda de detección	330 nm

Tiempo de procesamiento	4 minutos
Fase móvil	Amortiguador de fosfato de sodio 50:25:25 10 mM, pH 3,5: ACN: MeOH
Velocidad de flujo	0,35 mL/min
Composición del flujo	Isocrático
Temp. de muestra	ambiente
Tiempo de retención de axitinib	Aproximadamente 1,0 minuto

[000659] En la siguiente **Tabla 19C** se enumeran los implantes ilustrativos para los cuales se realizó el método C in vitro acelerado:

5 **Tabla 19C: implantes 7,3A, 7,3B, 7,3C, 7,3D, 7,3E, 7,3F, 7,3G, 7,3H**

[illegible]

	Fosfato de sodio	6,30%	13,00%	8,00%	8,00%	5,40%	7,40%	7,40%	5,40%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	15,00%	2,50%	9,80%	9,80%	16,50%	9,50%	9,50%	13,51%
	Hidrogel de PEG	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	6,30%	6,80%	6,80%	6,48%
	4a20K PEG-SAZ	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	4,20%	4,53%	4,53%	4,32%
	8a20K PEG-NH ₂	2,50%	2,50%	2,50%	2,50%	2,10%	2,27%	2,27%	2,16%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,50%	1,50%	1,50%	1,50%	1,30%	1,30%	1,30%	1,21%
Dimensiones	Diámetro seco	0,35 ± 0,014mm	0,33 ± 0,010mm	0,306 mm	0,31 ± 0,005mm	0,37 ± 0,008mm	0,360 mm	0,360 mm	0,327 mm
	Longitud seca	9,43 mm	7,7 ± 0,09mm	7,1 ± 0,03mm	7,1 ± 0,08mm	7,01 mm	6,98 mm	7,00 mm	7,13 mm
	Masa del implante seco	0,96 mg	0,69 mg	0,58 mg	0,58 mg	0,88 ± 0,01 mg	0,83 mg	0,83 mg	0,75 mg
	Diámetro húmedo	0,72 mm	0,92 mm	0,63 mm	0,64 mm	0,712 mm	0,840 mm	0,797 mm	0,650 mm
	Longitud húmedo	9,70 mm	11,4 mm	9,4 mm	9,6 mm	6,75 mm	7,79 mm	7,79 mm	8,50 mm

[000660] Los resultados de la prueba in vitro acelerada (Método C) de los implantes de la **Tabla 19C** se proporcionan en las **Figuras 27A, 27B y 28**.

[000661] Para la liberación in vitro mediante el uso del método C como se describe en la presente, la concentración de axitinib, el % de liberación de axitinib y el % de liberación acumulada se determinaron de la siguiente manera:

$$\text{Concentración de muestra de axitinib (C)} = (A_{\text{sam}} \times C_{\text{Std}}) / A_{\text{Std}}$$

10 **Donde:**

A_{sam} = área del pico de la muestra

A_{Std} = área de pico promedio de las 6 inyecciones consecutivas para cada patrón

C_{Std} = concentración de Axitinib en la solución de patrón (µg/mL)

% de liberación de axitinib = $\{(C_n - C_{n-1}) \times (V_i - [(n-1) \times V_r]) \times 100\% \} / (\text{declaración de la etiqueta})$

Donde:

n = número de punto temporal (primera muestra tomada: n = 1, segunda muestra tomada: n = 2, etc.)

C_n = concentración de Axitinib de la muestra en el punto temporal n

C_{n-1} = concentración de Axitinib de la muestra en el punto temporal n-1

V_i = volumen del medio de disolución al inicio del análisis (mL)

V_r = volumen de muestreo extraído por cada muestra tomada (mL)

La declaración de etiqueta significa la dosis objetivo de axitinib en un implante, por ejemplo, 450 µg en el caso del implante 7,3F (y no la cantidad real de axitinib contenida en el implante, que sería 446 µg en el caso del implante 7,3F).

% de liberación acumulativa = % liberado_n + % liberado_{n-1}

Donde:

% liberado_n = % de Axitinib liberado en un punto temporal determinado

% liberado_{n-1} = % liberado desde el punto temporal anterior

[000662] El % promedio (es decir, acumulativo) de axitinib liberado (como se muestra en todas las tablas/gráficos relacionados en la presente con las mediciones de liberación in vitro mediante el Método C) se calcula en la presente (de acuerdo con la fórmula anterior) a partir de seis muestras medidas para cada punto temporal.

[000663] El % promedio normalizado liberado (como se muestra en todas las tablas/gráficos en la presente relacionados con las mediciones de liberación in vitro mediante el Método C) se basa en la liberación máxima de axitinib de la muestra respectiva que representa 100% (independientemente de la cantidad de axitinib indicada en la etiqueta/objetivo o la cantidad real de axitinib contenida en el implante respectivo).

[000664] Los “µg reales liberados” (como se muestra en todas las tablas/gráficos de la presente relacionados con las mediciones de liberación in vitro mediante el Método C) representan la masa real de axitinib liberada a lo largo del tiempo, nuevamente medida a partir de seis muestras para cada punto temporal.

Tabla 19C,1: Liberación *in vitro* de los implantes **7,3A, 7,3B, 7,3C, 7,3D, 7,3E, 7,3F, 7,3G, 7,3H:**

Implante 7,3A (liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0,0000	0	0	0	0	0
0,5	0,734	12,238	12	0,276	73	2
2	2,103	34,827	35	1,198	209	7
6	4,121	67,782	69	1,918	407	12
10	5,288	86,643	88	1,483	520	9
16	5,995	97,966	100	0,890	588	5
20	6,012	98,230	100	0,925	589	6
Implante 7,3B (liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0,000	0	0	0	0	0
0,5	0,578	38,555	40	1,209	58	2
2	1,294	85,789	89	3,279	129	5
6	1,445	95,654	100	4,257	143	6
10	1,450	95,999	100	3,785	144	6
16	1,446	95,743	100	3,746	144	6
20	1,451	96,018	100	3,791	144	6
Implante 7,3C (liberación <i>in vitro</i>)						

Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0,000	0	0	0	0	0
1	0,654	21,811	20	0,892	65	3
2	1,087	36,094	32	1,681	108	5
6	2,164	71,282	64	3,385	214	10
12	3,089	101,185	91	4,560	304	14
24	3,405	111,297	100	4,982	334	15
36	3,406	111,318	100	4,950	334	15
48	3,408	111,386	100	4,942	334	15
60	3,404	111,267	100	5,043	334	15

Implante 7,3D
(liberación *in vitro*)

Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0,000	0	0	0	0	0
0,5	0,612	20,666	18	0,640	62	2
2	1,726	57,151	51	0,939	171	3
6	3,169	103,361	92	2,307	310	7
10	3,476	111,723	100	3,824	335	11
16	3,478	111,723	100	3,868	335	12
20	3,479	111,805	100	3,889	335	12

Implante 7,3E
(liberación *in vitro*)

Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
----------------	-----------------------	---------------------	---------------------------------	-------	----------------------	-------------------

0	0,000	0	0	0	0	0
2	1,138	18,966	19	0,467	114	3
4	1,844	30,607	30	0,413	184	2
6	2,338	38,684	38	1,344	232	8
8	2,746	45,282	44	2,125	272	13
12	3,404	55,808	55	3,104	335	19
16	3,961	64,622	63	3,674	388	22
24	4,843	78,450	77	3,418	471	21
36	5,729	92,178	91	3,522	553	21
48	6,227	99,814	98	3,123	599	19
60	6,333	101,424	100	1,378	609	8
72	6,360	101,822	100	0,896	611	5

Implante 7,3F
(liberación *in vitro*)

Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0,000	0	0	0	0	0
0,5	0,697	15,481	15	0,333	70	2
2	1,850	40,843	40	0,678	184	3
6	3,456	75,826	74	1,768	341	8
10	4,308	94,195	92	2,339	424	11
16	4,698	102,504	100	2,732	461	12
20	4,705	102,669	100	2,514	462	11

Implante 7,3G
(liberación *in vitro*)

Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
---------------------------	----------------------------------	------------------------------------	--	--------------	-------------------------------------	----------------------------------

0	0,000	0	0	0	0	0
0,5	0,625	13,892	14	0,352	63	2
1	1,079	23,869	24	0,853	107	4
2	1,734	38,134	38	1,031	172	5
4	2,628	57,408	57	1,269	258	6
6	3,259	70,880	70	1,704	319	8
8	3,743	81,091	80	2,184	365	10
10	4,121	88,987	88	2,514	400	11
12	4,407	94,897	93	2,898	427	13
16	4,689	100,669	99	3,621	453	16
20	4,722	101,330	100	3,633	456	16
24	4,732	101,533	100	3,283	457	15
Implante 7,3H (liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0,000	0	0	0	0	0
0,5	0,675	14,996	14	0,451	67	2
2	1,867	41,220	38	0,797	185	4
6	3,574	78,394	73	1,484	353	7
10	4,500	98,355	92	2,087	443	9
16	4,926	107,443	100	2,206	483	10
20	4,907	107,042	100	2,324	482	10

Tabla 19D: implantes 7,3G, 7,3H, 7,3I, 7,3J y 7,3K

Implante		7,3G	7,3H	7,3I	7,3J	7,3 K
Tipo de axitinib	Base libre	Polimorfo IV micronizado	Polimorfo IV micronizado	Polimorfo IV Micronizado	SAB-I micronizado	Polimorfo IV Micronizado

	Solubilidad en PBS pH 7,2-7,4 (37 °C, 5 días)	0,4 µg/mL	0,4 µg/mL	0,4 µg/mL	0,2 µg/mL	0,4 µg/mL
Tamaño de partícula	PSD (µm) Rango ± 10%	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5
(% de base seca p/p)	Axitinib	54,00%	63,74%	63,90%	63,95%	63,95%
	Dosis objetivo	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg	450 µg
	Dosis real	457 µg	479 µg	462 µg	448 µg	416 µg
	Hidrogel de PEG	38,60%	30,58%	30,70%	30,74%	30,73%
	4a20K PEG-SAZ	25,70%	20,39%	20,50%	20,50%	20,47%
	8a20K PEG-NH2	12,90%	10,19%	10,20%	10,24%	10,26%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	7,40%	5,40%	5,30%	5,31%	5,32%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	9,50%	13,51%	13,50%	13,50%	13,49%
	Hidrogel de PEG	6,80%	6,48%	6,50%	6,49%	6,48%
	4a20K PEG-SAZ	4,53%	4,32%	4,30%	4,33%	4,32%
	8a20K PEG-NH2	2,27%	2,16%	2,20%	2,16%	2,17%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,30%	1,21%	1,10%	1,12%	1,12%
Dimensiones	Diámetro seco	0,360 mm	0,327 mm	0,33 mm	0,33 mm	0,27 mm
	Longitud seca	7,00 mm	7,13 mm	6,80 mm	7,00 mm	9,57 mm
	Masa del implante seco	0,83 mg	0,75 mg	0,71 mg	0,71 mg	0,76 mg
	Diámetro húmedo	0,797 mm	0,650 mm	0,67 mm	0,74 mm	0,66 mm
	Longitud húmedo	7,79 mm	8,50 mm	7,83 mm	7,59 mm	9,01 mm

[000665] Los resultados de la prueba *in vitro* acelerada (Método C) de los implantes de la **Tabla 19D** se proporcionan en las **Figuras 28A y 28B** y se muestran en las Tablas siguientes.

5 **Tabla 19D,1:** liberación *in vitro* de los implantes **7,3G, 7,3H, 7,3I, 7,3J y 7,3K:**

Implante 7,3I (liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	Promedio % liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,606	13,462	13	0,501	61	2,257
2	1,652	36,467	36	0,585	164	2,635
6	3,190	69,969	68	0,463	315	2,084
10	4,085	89,268	87	1,267	402	5,704
16	4,677	101,890	100	2,239	459	10,076
20	4,694	102,246	100	1,861	460	8,378

Implante 7,3J (liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	% promedio liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0	0	0	0	0,00	0
1	0,485	10,78	11	2,07	48,53	9,32
2	0,837	18,70	18	2,94	84,16	13,22
6	1,812	40,55	40	3,07	182,47	13,81
10	2,732	61,40	60	1,70	276,28	7,67
24	3,736	84,33	83	1,53	379,49	6,87
36	4,309	97,88	96	1,29	440,45	5,79
48	4,387	100,58	99	0,68	452,61	3,06
60	4,397	101,77	100	0,95	457,95	4,29

Implante 7,3K

(liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	% promedio liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,670	14,32	13	1,58	67,18	7,41
2	1,684	36,13	34	4,26	169,46	19,98
6	3,182	68,49	64	7,04	321,21	33,02
10	4,082	88,40	83	7,46	414,59	34,99
16	4,764	103,85	97	4,95	487,06	23,22
20	4,855	106,81	100	2,89	500,92	13,55

Tabla 19E: implantes **7,3L**, **7,3M**

Implante		7,3L	7,3M
Tipo de axitinib	Base libre	Polimorfo IV Nanonizado	Profármaco de Axitinib* (axitinib N-m(PEG) ₂ -oximetilo del Ej. 5,2)
	Solubilidad en PBS pH 7,2-7,4 (37 °C, 5 días)	0,4 µg/mL	1,10 µg/mL
Tamaño de partícula	PSD (µm) Rango ± 10%	D10 0,2 D50 3,1 D90 17,2 (distribución del tamaño de partícula mostró dos picos debido a la aglomeración)	D10 0,4 D50 4,4 D90 11,6
(% de base seca p/p)	Axitinib	63,94%	64,72 %* (profármaco)
	Dosis real	447 µg	437 µg
	Dosis objetivo	450 µg	450 µg
	Hidrogel de PEG	30,73%	30,06%
	4a20K PEG-SAZ	20,49%	20,04%

	8a20K PEG-NH ₂	10,24%	10,02%
	TLA	0,00%	0,00%
	Profármaco	0,00%	64,72%
	Fosfato de sodio	5,33%	5,22%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	13,50%	13,34 %* (profármaco)
	Hidrogel de PEG	6,49%	6,20%
	4a20K PEG-SAZ	4,33%	4,13%
	8a20K PEG-NH ₂	2,16%	2,07%
	TLA	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,13%	1,08%
Dimensiones	Diámetro seco	0,33 mm	0,40 mm
	Longitud seca	6,98 mm	4,75 mm
	Masa del implante seco	0,74 mg	0,68 mg
	Diámetro húmedo	0,63 mm	0,73 mm
	Longitud húmedo	8,03 mm	6,32 mm

Tabla 19E,1: liberación *in vitro* de los implantes **7,3L**, **7,3M**:

Implante 7,3L (liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	% promedio liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0,000	0	0	0	0	0

0,5	0,715	15,89	15	0,13	71,50	0,58
2	1,865	41,60	40	0,43	187,22	1,92
6	3,455	77,35	74	0,47	348,08	2,10
10	4,293	96,73	92	0,37	435,29	1,68
16	4,573	103,91	99	0,93	467,58	4,18
20	4,565	104,76	100	1,10	471,40	4,96

Implante 7,3M (liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	% promedio liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	μg promedio liberado	StDev μg liberado
0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,737	16,37	17	0,64	73,67	2,89
2	1,807	40,31	41	1,57	181,40	7,05
6	3,333	74,64	76	2,25	335,88	10,11
10	4,143	93,38	95	2,64	420,21	11,87
16	4,337	98,60	100	1,53	443,69	6,90
20	4,283	98,38	100	2,11	442,69	9,47

Ejemplo 8: liberación in vitro del implante de TKI – el área superficial hidratada se puede seleccionar para controlar el perfil de liberación

5

[000666] En este estudio, se investigó la influencia del área superficial hidratada sobre la cinética de liberación del implante de TKI. Se utilizaron PEG NH₂ (8a20k) y PEG SAZ (4a20k) para formar los hidrogeles de PEG. (**Tablas 20 y 21**).

10

[000667] Los implantes contenían el axitinib SAB-I. El área superficial hidratada de los implantes se indica en las **Tablas 20 y 21**. El implante 8B era un implante en forma de estrella de 5 brazos. La fórmula para calcular el área superficial hidratada de dicho implante se proporciona, por ejemplo, en la **Figura 3**. El implante 8A es un implante cilíndrico. El área superficial hidratada de este implante se calcula a partir de las dimensiones hidratadas, como se indica, mediante la fórmula del área superficial de un cilindro.

15

[000668] En la **Tabla 20** a continuación, el implante 8C era un implante de estiramiento-torsión

por calor de 7 filamentos, que se comparó en este estudio de liberación *in vitro* con tres implantes 8D. El área superficial hidratada se calcula en ambos casos a partir del área superficial hidratada de un solo implante/filamento (basado en la dimensión hidratada como se explicó anteriormente) multiplicada por el número de implantes/filamentos.

- 5 **[000669]** La liberación se midió de acuerdo con el Método B descrito en el **Ejemplo 7,2**, excepto para el implante 8E que se midió de acuerdo con el Método C descrito en el **Ejemplo 7,3**. El implante 8E era un implante de haz HST (estiramiento-torsión por calor) hecho de 3 filamentos individuales (pero idénticos), véase la **Tabla 21A** a continuación. En el implante 8E, los filamentos individuales estaban recubiertos con un recubrimiento Kollicoat® antes de estirarlos y retorcerlos como se describe en la presente. Este recubrimiento contribuyó al despliegue de los filamentos individuales tras la hidratación *in vitro* e *in vivo*, de modo que en el estado hidratado (como se define en la presente) había 3 implantes individuales desplegados que proporcionaban una mayor superficie hidratada para una velocidad de liberación mayor del agente activo.

[000670] Los resultados para los implantes 8A a 8D (Método B) se muestran en la **Figura 20**.

Tabla 20: implantes 8A and 8B

Implante		8A	8B
Tipo de axitinib	Base libre	SAB-I	SAB-I Implante en forma de estrella de 5 brazos
	Solubilidad en PBS pH 7,2-7,4 (37 °C, 5 días)	0,2 µg/mL	0,2 µg/mL
Tamaño de partícula	PSD (µm) Rango ± 10%	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1
(% de base seca p/p)	Axitinib	64,3%	64,3%
	Dosis objetivo	600 µg	600 µg
	Dosis real	610 µg	640 µg
	Hidrogel de PEG	29,20%	29,20%
	4a20K PEG-SAZ	19,50%	19,50%
	8a20K PEG-NH2	9,70%	9,70%
	TLA	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%

	Fosfato de sodio	6,50%	6,50%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	16,50%	16,50%
	Hidrogel de PEG	7,50%	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	5,00%	5,00%
	8a20K PEG-NH ₂	2,50%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,65%	1,65%
Dimensiones	Diámetro seco	0,40 mm	0,64 mm
	Longitud seca	8,0 mm	7,6 mm
	Masa del implante seco	0,91 mg	0,96 mg
	Diámetro húmedo	0,90 mm	NA*
	Longitud húmedo	7,5 mm	10,1 mm
	Área superficial hidratada	23 mm ²	49 mm ²

Tabla 21: implantes 8C y 8D

Implante		8D	8C
Tipo de axitinib	Base libre	SAB-I 3 implantes	SAB-I HST x 7 implantes
	Solubilidad en PBS pH 7,2-7,4 (37 °C, 5 días)	0,2 µg/mL	0,2 µg/mL
Tamaño de partícula	PSD (µm) Rango ± 10%	D10 6,3, D50 16,2, D90 42,5	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1
(% de base seca p/p)	Axitinib	49,40%	39,60%
	Dosis objetivo	3 x 200 µg	600 µg
	Dosis real	608 µg	520 µg
	Hidrogel de PEG	42,00%	49,50%
	4a20K PEG-SAZ	28,00%	33,00%
	8a20K PEG-NH ₂	14,00%	16,50%

	TLA	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	8,60%	10,9%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	7,50%	6,00%
	Hidrogel de PEG	6,90%	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	4,60%	5,00%
	8a20K PEG-NH ₂	2,30%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,50%	1,65%
Dimensiones	Diámetro seco	0,24 ± 0,013mm	0,15 mm (por filamento)
	Longitud seca	16,5 ± 0,26mm	6,8 mm (por filamento)
	Masa del implante seco	0,45 mg	0,19 mg (por filamento)
	Diámetro húmedo	0,75 mm	0,38 mm (por filamento)
	Longitud húmedo	7,5 mm	9,5 mm (por filamento)
	Área superficial hidratada	63 mm ²	80 mm ²

Tabla 21A: implante 8E

Implante		8E
Tipo de axitinib	Base libre	SAB-I micronizado(HST 3 implantes)
	Solubilidad en PBS pH 7,2-7,4 (37 °C, 5 días)	0,2 µg/mL
Tamaño de partícula	PSD (µm) Rango ± 10%	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5

(% de base seca p/p)	Axitinib	44,90%
	Dosis objetivo	450 µg
	Dosis real	409 µg
	Hidrogel de PEG	48,10%
	4a20K PEG-SAZ	32,10%
	8a20K PEG-NH ₂	16,00%
	TLA	0,00%
	Cocrystal	0,00%
	Fosfato de sodio	7,10%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	7,00%
	Hidrogel de PEG	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	5,00%
	8a20K PEG-NH ₂	2,50%
	TLA	0,00%
	Fumárico	0,00%
	Fosfato de sodio	1,10%
Dimensiones	Diámetro seco	0,37 mm (por implante)
	Longitud seca	8,94 mm (por implante)
	Masa del implante seco	1,05 mg (por implante)
	Diámetro húmedo	0,54 mm (por implante)
	Longitud húmedo	7,31 mm (por implante)
	Área superficial hidratada	38,6 mm ² (calculado a partir de 3 veces la superficie hidratada de los implantes individuales desplegados)

Tabla 21A,1: liberación *in vitro* (Método C) del implante 8E de la **Tabla 21A:**

Implante 8E (liberación <i>in vitro</i>)						
Tiempo (horas)	Concentración (µg/mL)	% promedio liberado	% promedio normalizado liberado	StDev	µg promedio liberado	StDev µg liberado
0	0	0	0	0	0	0
1	0,938	20,84	21	1,17	93,80	5,28
2	1,499	33,53	34	1,62	150,87	7,28
6	2,863	64,17	65	2,84	288,77	12,80
10	3,942	88,77	90	3,85	399,47	17,33
24	4,312	97,88	99	3,73	440,48	16,77
36	4,315	98,89	100	3,95	445,02	17,79
48	4,239	98,16	99	3,57	441,74	16,07
60	4,241	99,16	100	4,10	446,24	18,45

Ejemplo 9: liberación in vitro del implante de TKI – comparación de tamaños de partículas

5 **[000671]** En este estudio in vitro adicional, se investigó la influencia del tamaño de partícula sobre la cinética de liberación del implante de TKI. Se utilizaron PEG NH₂ (8a20k) y PEG SAZ (4a20k) para formar los hidrogeles de PEG. (**Tabla 22**).

[000672] Los implantes contenían el axitinib SAB-I. El tamaño de partícula variable se muestra en la **Tabla 22**.

10 **[000673]** La liberación se midió de acuerdo con el Método B como se describe en el **Ejemplo 7,2**.

[000674] Los resultados se muestran en la **Figura 21**.

Tabla 22: implantes 9A, 9B y 9C

Implante		9A	9B	9C
Tipo de	Polimorfo	SAB-1 no micronizado	SAB-1 micronizado	SAB-1 supermicronizado

	Intervalo PSD (μm) $\pm$ 10%	D10 6,3, D50 16,2, D90 42,5	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,17, D50 1,4, D90 4,0
(% de base seca p/p)	Axitinib	49,40%	68,60%	64,8%
	Dosis	651 μg	690 μg	692 μg
	Hidrogel de PEG	29,40%	29,40%	29,40%
	4a20K PEG- SAZ	19,60%	19,60%	19,60%
	8a20K PEG- NH ₂	9,80%	9,80%	9,80%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	5,70%	5,70%	5,70%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	16,50%	16,50%	16,50%
	Hidrogel de PEG	7,50%	7,50%	7,50%
	4a20K PEG- SAZ	5,00%	5,00%	5,00%
	8a20K PEG- NH ₂	2,50%	2,50%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,45%	1,450%	1,45%
Configuración	Método de estiramiento	húmeda	húmeda	húmeda
	(Factor de estiramiento)	2,3	2,3	2,3
Dimens	Diámetro seco	0,40 mm	0,35 mm	0,36 mm

	Longitud seca	7,8 mm	7,8 mm	7,8 mm
	Masa del implante seco	0,92 mg	0,97 mg	0,95 mg
	Diámetro húmedo	1,00 mm	0,82 mm	0,84 mm
	Longitud húmedo	6,4 mm	6,8 mm	6,8 mm

Ejemplo 10: liberación in vivo de TKI - Estudio en primates no humanos (NHP)

- 5 **[000675]** El estudio con primates no humanos se diseñó de acuerdo con la **Tabla 23** a continuación:

Tabla 23: estudio de PNH

GN	N.º An.	Material de prueba		Dosis real (µg/ojo)
		Ojo derecho (OD)	Ojo izquierdo (OS)	
10A x3	2 (3 meses) 2 (6 meses) 2 (9 meses)	SAB-I (3x implante 10A)		608
10B	2 (3 meses) 2 (6 meses) 2 (9 meses)	SAB-I (Implante 10B)		307
10C	2 (3 meses) 2 (6 meses) 2 (9 meses)	SAB-I (Implante 10C)		597
10D	3 (3 meses) 2 (6 meses) 1 (9 meses)	Polimorfo IV (implante 10D)		322

[000676] A continuación se caracterizan con más detalle los implantes utilizados para cada uno de los grupos anteriores:

5 **Tabla 24:** implantes 10A, 10B, 10C, 10D

Implante		10A	10B	10C	10D
Tipo de axitinib	Tipo de axitinib	SAB-I	SAB-I	SAB-I	Polimorfo IV
	Intervalo PSD (um) $\pm 10\%$	D10 6,3, D50 16,2, D90 42,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5
(% de base seca p/p)	Axitinib	49,40%	64,3%	64,3%	52,10%
	Dosis objetivo	200 μg	300 μg	600 μg	300 μg
	Dosis real	202,7 μg *	307 μg	597 μg	322 μg
	Hidrogel de PEG	42,00%	29,20%	29,20%	39,90%
	4a20K PEG-SAZ	28,00%	19,50%	19,50%	26,60%
	8a20K PEG-NH ₂	14,00%	9,70%	9,70%	13,30%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	8,60%	6,50%	6,50%	8,00%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	7,50%	16,50%	16,50%	9,80%
	Hidrogel de PEG	6,90%	7,50%	7,50%	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	4,60%	5,00%	5,00%	5,00%
	8a20K PEG-NH ₂	2,30%	2,50%	2,50%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

	Fosfato de sodio	1,50%	1,65%	1,65%	1,50%
Dimensiones	Diámetro seco	0,24 ± 0,013mm	0,38 mm	0,38 mm	0,31 ± 0,005mm
	Longitud seca	16,5 ± 0,26mm	4,5 mm	8,4 mm	7,0 ± 0,08mm
	Masa del implante seco	0,45 mg	0,47 mg	0,93 mg	0,58 mg
	Diámetro húmedo	0,75 mm	0,66 mm	0,66 mm	0,64 mm
	Longitud húmedo	7,5 mm	4,4 mm	8,3 mm	9,6 mm
		*3x = 608			

Procedimiento de dosificación quirúrgica y toma de muestras

[000677] Los implantes de prueba se envasaron por separado en dos subconjuntos en bolsas de aluminio. Un subconjunto de aguja contenía el implante del fármaco de prueba precargado en la cánula de la aguja (imagen inferior) y un subconjunto de inyector (imagen superior). El usuario conectó el subconjunto de la aguja al inyector y el implante estaba listo para ser dosificado. Los conjuntos de inyector y aguja se suministraron en bolsas de aluminio separadas.

[000678] Los animales del estudio eran monos *Cynomolgus* de 2 a 4 años de edad y que pesaban entre 1,5 y 3,0 kg (igualproporción de machos y hembras) al comienzo del estudio. Los monos recibieron una inyección intravítrea bilateral de implantes de prueba (es decir, un implante en cada ojo). Los monos fueron sedados/anestesiados para lograr el efecto y se colocaron en decúbito dorsal. Se aplicó proparacaína tópica en los ojos. Los folículos conjuntivales se lavaron con una dilución 1:50 de solución de betadine/solución salina y los márgenes de los párpados se limpiaron con una solución de betadine al 5% sin diluir. Se cubrieron los ojos y se colocó un espéculo de alambre para párpados. Se utilizó un calibrador para marcar un punto 3,0 mm posterior al limbo en la conjuntiva bulbar inferotemporal. Se limpió la conjuntiva en el punto marcado con solución de betadine al 5% sin diluir. Se utilizaron pinzas conjuntivales para fijar la posición del globo ocular mientras se insertaba la aguja del dispositivo de inyección en el punto marcado, a través de la esclerótica y avanzaba hasta el humor vítreo. La inyección intravítrea se realizó hasta la profundidad total de la aguja y se contó un tiempo de permanencia de 8 segundos y luego se desplegó manualmente el implante con la depresión del émbolo. Posteriormente se retiró la aguja y se sujetaron los tejidos epiesclerales aproximados al sitio de inserción con la pinza conjuntival para

disminuir el reflujo del vítreo. (La segunda y tercera inyección se realizarán únicamente al Grupo 1). Se realizó un procedimiento de inyección idéntico en el ojo contralateral.

[000679] En la semana 13 ($\pm$ 4 días), los animales fueron sacrificados mediante la administración de una solución de eutanasia, bajo sedación si era necesario (por ejemplo, ketamina), seguido de un método aprobado por el POE del centro de pruebas para asegurar la muerte, por ejemplo, exanguinación.

[000680] Se recogieron ojos completos de todos los animales. Se eliminó todo el tejido extraño del ojo. Los ojos se colocaron en un tubo y luego se almacenaron inmediatamente congelados a una temperatura de -60 °C a -90 °C.

Procesamiento de tejidos y procedimientos bioanalíticos

[000681] Los ojos congelados se diseccionaron y procesaron en compartimentos para la cuantificación de axitinib en tejidos oculares mediante el uso de métodos calificados descritos aquí.

[000682] Los ojos fueron bisecados 3-4 mm distales al limbo y se separaron los tejidos anteriores (córnea, cuerpo ciliar del iris, humor acuoso) y los tejidos posteriores (humor vítreo, retina, coroides/EPR). La **Figura 22** muestra la ubicación de estos tejidos en el ojo. En la copa ocular posterior, se identificó la parte superior mediante una sutura a las 12 en punto y el centro de la copa ocular posterior se identificó mediante el nervio óptico (**Figura 22**).

[000683] Dentro del vítreo congelado en la copa ocular, se identificó un implante completamente intacto y se lo extrajo del vítreo para cuantificar el medicamento restante en el implante de humor vítreo. Se realizaron cortes a través de la esclerótica horizontalmente y verticalmente a través del nervio óptico para crear cuatro cuadrantes. El humor vítreo restante se separó en mitades superior e inferior de la retina/coroides/EPR y se recogió para cuantificar el fármaco en el humor vítreo soluble. Luego, se extrajo la retina un cuadrante a la vez, seguido de la coroides/EPR para cuantificar el fármaco en los cuadrantes de la retina y la coroides/EPR. Para extraer el humor acuoso, se separaron la córnea y el cuerpo ciliar del iris, y se extrajo el humor acuoso (cristal de hielo entre ellos) para cuantificar el fármaco en el humor acuoso.

[000684] El humor vítreo con implantes se preparó además en etanol y los tejidos de retina/coroides/EPR se prepararon en metanol:agua (50:50, v/v) por miligramo de tejido. Todas las muestras se colocaron en tubos de lisis Precellys con microesferas de cerámica y se homogeneizaron a 5500 rpm durante 3 ciclos de 30 segundos, con pausas de 20 segundos entre ciclos a 4 °C. Las muestras de vítreo con implantes se agitaron durante la noche, sin luz, a temperatura ambiente. Cada muestra estándar, en blanco o desconocida de humor acuoso, humor vítreo (soluble), implantes de humor vítreo diluido (insoluble), retina o homogeneizado de tejido

coroideo se mezcló en vórtice durante 4 minutos y se centrifugó durante 10 minutos, 4000 rpm, a 4 °C.

[000685] Se transfirieron doscientos (200) µL (retina y coroides) o trescientos (300) µL (humor acuoso y vítreo) de sobrenadante a una nueva placa de recolección de 96 pocillos. Las muestras se secaron bajo gas nitrógeno a 35°C. Luego, las muestras se reconstituyeron en 200 µL de metanol: agua (50:50, v/v) y se agitaron durante cuatro minutos. Las muestras reconstituidas se transfirieron a una placa de muestreador automático de 96 pocillos y se analizaron mediante LC-MS/MS.

[000686] La concentración de axitinib en las muestras de tejido se determinó mediante el uso de los parámetros de la curva de calibración y se corrigió aún más según el peso del tejido y los factores de dilución apropiados. Se aplicaron estadísticas descriptivas durante el análisis de datos y las concentraciones de axitinib en el humor acuoso y vítreo, la retina y los tejidos coroides/EPR en cada grupo de estudio se presentaron como medias geométricas. La tasa de liberación del fármaco se obtuvo al restar la masa del fármaco restante en el vítreo de la masa del fármaco del implante inicial y al dividir la diferencia entre el número de días de liberación del fármaco (90 días durante 3 meses).

[000687] Los resultados (basados en concentraciones medias geométricas) se muestran en la **Tabla 25** a continuación.

Tabla 25: resultados del estudio in vivo de PNH a los 3 meses

Grupo de estudio	Dosis inicial (µg)	Dosis restante en el mes 3 (µg)	Tasa de liberación del fármaco desde HV de 0 a 3 meses, media geométrica (µg/día)	Liberación Tasa/Día (ng/día)	Soluble C _{vítreo} (ng/mL)	AH Media geométrica (ng/mL)	Retina Media geométrica (ng/g)	Coroides/EPR Media geométrica (ng/g)
10A x3	608	496	1,2	1229	290*	39	475	3873
10B	307	239	0,75	527	9	2	72	653
10C	597	523	0,8	766	22	4	160	1198
10D	322	232	1,0	986	91	6	698	4683

*Alto - probablemente debido a partículas libres en el HV (excede la solubilidad)

[000688] Como se puede ver en la **Tabla 25** anterior, el efecto de la mayor solubilidad del polimorfo IV de axitinib sobre la liberación de los implantes demostrado en el **Ejemplo 7** in vitro se pudo reproducir in vivo (compárense los implantes 10B y 10D – véase la dosis restante en el mes 3, en particular también las tasas de liberación del fármaco desde el HV y la tasa de liberación por día).

[000689] La concentración soluble en el humor vítreo resultante del implante que contenía el polimorfo IV (implante 10D) fue mucho mayor que la del implante que contenía SAB-I (implante 10B).

[000690] También se descubrió que la liberación más rápida de un polimorfo más soluble condujo a una mayor cuantificación del polimorfo en los tejidos oculares (comparar el implante 10B y 10D y el polimorfo cuantificado en la retina y la coroides/epitelio pigmentario retiniano (EPR)).

[000691] Las Figuras 23 A y 23 B muestran la distribución de los respectivos polimorfos en la retina y la coroides/EPR.

[000692] Como se puede ver en la **Tabla 25** anterior, el efecto de la mayor área superficial hidratada sobre la liberación de TKI de los implantes demostrado en el **Ejemplo 8** in vitro se pudo reproducir in vivo (compárense los implantes 10A y 10C – dosis restante en el mes 3, las tasas de liberación del fármaco desde el HV y la tasa de liberación por día).

[000693] Los resultados para los puntos temporales de 6 y 9 meses (basados en concentraciones medias geométricas) se proporcionan en las **Tablas 26 y 27** a continuación.

Tabla 26: resultados del estudio in vivo de PNH a los 6 meses

Grupo de estudio	Dosis inicial (µg)	Dosis restante en el mes 6 (µg)	Tasa de liberación del fármaco desde HV de 3 a 6 meses, media geométrica (µg/día)	AH Media geométrica (ng/mL)	Retina Media geométrica (ng/g)	Coroides/ EPR Media geométrica (ng/g)
10A x3	608	305	2,1	75	2338	6088
10B	307	125	1,3	37	3243	8218
10C	597	381	1,6	1864	1793	6281

10D	322	40	2,1	61	598	3475
-----	-----	----	-----	----	-----	------

Tabla 27: resultados del estudio in vivo de PNH a los 9 meses

Grupo de estudio	Dosis inicial (µg)	Dosis restante en el mes 9 (µg)	Tasa de liberación del fármaco desde HV de 6 a 9 meses, media geométrica (µg/día)	AH Media geométrica (ng/mL)	Retina Media geométrica (ng/g)	Coroides/ EPR Media geométrica (ng/g)
10A x3	608	96	2,3	20	746	4765
10B	307	30	1,0	12	838	3535
10C	597	95	3,2	14	581	4887
10D	322	1	0,4	3	60	716

5 Observaciones clínicas

[000694] No se observaron efectos relacionados con el implante de TKI en las observaciones clínicas. Los signos clínicos que se observaron durante el estudio fueron incidentales y no relacionados con los implantes de TKI. Estas observaciones fueron generalmente esporádicas/transitorias y/u observaciones comunes de animales de esta edad/especie.

10 Pesos corporales

[000695] El implante de TKI no afectó negativamente al peso corporal de los animales durante la duración del estudio. El aumento de peso corporal a lo largo del estudio fue consistente con los valores esperados y la variación biológica normal.

PIO

15 **[000696]** Los valores de presión intraocular estuvieron dentro de los límites normales para todos los animales en todos los puntos temporales del estudio, excepto un valor de PIO bajo aislado (5 mmHg) para un animal el día 39, que sin embargo volvió al intervalo normal el día 85.

Examen oftálmico e imagenología

20 **[000697]** Se visualizaron los implantes y se observaron los implantes dentro de la cámara posterior mediante el uso de imagenología cSLO de campo ultra amplio. Según las observaciones de los implantes y las imágenes cSLO, los implantes residen principalmente en la región inferior. El componente de hidrogel del implante permanece intacto y luego se bioreabsorbe completamente

por hidrólisis dentro del vítreo aproximadamente de 5 a 6 meses. A los 6 meses, el componente de hidrogel del implante se ha degradado completamente, al liberar partículas de axitinib para su liberación al vítreo.

Puntuación ocular

- 5 **[000698]** Los parámetros de puntuación ocular (uveítis) y las puntuaciones numéricas se asignaron mediante el uso de una modificación de los sistemas de Estandarización de la Nomenclatura de Uveítis (SUN) y SPOTS realizada por un oftalmólogo como parte del examen oftalmológico. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas para la puntuación ocular, todos los ojos del estudio fueron calificados con cero durante la duración del estudio.

10 Bioanálisis (Plasma)

[000699] Las concentraciones de axitinib se midieron en el plasma de los animales en los puntos temporales de sacrificio medición un método calificado con un LLOQ de 0,100 ng/mL. No se detectó ninguna cantidad medible de axitinib en ninguna muestra de plasma durante la duración del estudio.

Análisis farmacocinético

- 15 **[000700]** El grupo de estudio 10D formulado con el polimorfo IV tuvo una dosis inicial de axitinib de 322 µg. La media geométrica de la dosis restante de axitinib en el HV a los 3, 6 y 9 meses fue de 232, 40 y 1 µg, respectivamente (véanse las **Tablas 25, 26 y 27**). Los resultados demostraron una tasa de depuración (es decir, tasa de eliminación) del HV durante el período inicial de 3 meses antes de la biorresorción de hidrogel de 1,0 µg/día (véase la **Tabla 25**). Esta tasa representa la
- 20 difusión del fármaco a través del implante hacia el vítreo y su distribución a los tejidos oculares circundantes. Después de la biorresorción del hidrogel, aproximadamente a los 5,5 meses, el fármaco restante se dispersa y se elimina más rápido, y la depuración (eliminación) del fármaco del HV está casi completa a los 9 meses. En la presente descripción., los términos “eliminación” del humor vítreo (HV) y “depuración” del humor vítreo (HV) se utilizan indistintamente.

- 25 **[000701]** Los grupos de estudio 10A x 3, 10B y 10C formulados con el polimorfo SAB-I tuvieron una dosis inicial de axitinib de 608 µg, 307 µg y 597 µg (véanse las **Tablas 23, 24, 25, 26 y 27**). Los resultados demostraron tasas de depuración (es decir, tasas de eliminación) del HV durante el período inicial de 3 meses antes de la degradación del hidrogel de 1,2, 0,75 y 0,8 µg/día para 10A x 3, 10B y 10C, respectivamente (véase la **Tabla 25**). Estos resultados demuestran que el implante
- 30 formulado con polimorfo IV (10D) proporciona una mayor tasa de liberación diaria antes de la degradación del hidrogel en comparación con 10B y 10C.

[000702] Un implante de dosis única de 0,3 mg formulado con el polimorfo de axitinib Forma IV administró (en el mes 3) 1,0 µg/día en el vítreo y los tejidos oculares circundantes, lo que es casi similar a tres implantes de 0,2 mg formulados con el polimorfo de axitinib SAB-I que administraron

1,2 µg/día. Los datos respaldan la hipótesis de que un implante de dosis más baja formulado con el polimorfo IV de axitinib más soluble puede ofrecer una tasa de liberación diaria comparable in vivo a la de un implante de dosis más alta formulado con el polimorfo SAB-I de axitinib.

[000703] Además, el implante 10D formulado con la forma IV axitinib dio como resultado una menor liberación del fármaco en el momento de la biorresorción del hidrogel en el vítreo y los tejidos oculares circundantes en los sujetos, en comparación con las formulaciones que contenían el polimorfo SAB-I de axitinib, mediante lo cual se reduce la exposición máxima al fármaco a los 6 meses (tras la degradación del hidrogel). Por lo tanto, en el caso del implante 10D que contiene el polimorfo IV de axitinib, la mayor parte de la carga farmacológica del implante ya se había liberado antes del inicio de la degradación del hidrogel. Esto también puede derivarse de las concentraciones medias geométricas en la retina y la coroides a los 3 meses (implante aún intacto) frente a los 6 meses (degradación del implante). El implante 10D que contenía forma IV de axitinib administró concentraciones constantes de axitinib en la retina a los 3 y 6 meses (698 y 598 ng/g, respectivamente). De manera similar, se observaron concentraciones constantes en la coroides/EPR en los meses 3 y 6 (4683 y 3475 ng/g, respectivamente).

[000704] Las concentraciones promedio en la retina y la coroides/EPR se proporcionan en las **Tablas 27A y 27B** a continuación. Los parámetros PK (basados en las concentraciones promedio) en estos tejidos se resumen nuevamente en la **Tabla 27C** a continuación.

Tabla 27A: concentraciones promedio en la retina

Concentraciones de axitinib en la retina (promedio ± DE)				
Tiempo (meses)	Polimorfo SAB-I			Polimorfo IV
	10A x 3	10B	10C	10D
	3 x 0,2 mg	1 x 0,3 mg	1 x 0,6 mg	1 x 0,3 mg
3	1120 ± 1553	103 ± 103	241 ± 221	1073 ± 1177
6	6567 ± 13791	5282 ± 7061	2621 ± 2413	770 ± 557
9	3430 ± 9302	3256 ± 7507	2022 ± 3673	106 ± 112
AUC_{0-9 meses} (ng*día/g)¹	907662	642973	363650	222431

Tabla 27B: concentraciones promedio en la coroides/EPR

Concentraciones de axitinib en la coroides/EPR (promedio ± DE)
--

Tiempo (meses)	Polimorfo SAB-I			Polimorfo IV
	10A x 3	10B	10C	10D
	3 x 0,2 mg	1 x 0,3 mg	1 x 0,6 mg	1 x 0,3 mg
3	7915 ± 10518	2088 ± 3361	2697 ± 3169	7586 ± 6816
6	9104 ± 7737	10899 ± 8164	9953 ± 10299	6779 ± 7991
9	11319 ± 15838	8414 ± 9726	9554 ± 11704	1326 ± 1333
AUC_{0-9 meses} (ng*día/g)¹	2431791	1661746	1711268	1720297

Tabla 27C: parámetros farmacocinéticos en la retina y la coroides/EPR

Parámetro PK		Polimorfo SAB-I			Polimorfo IV
		10A x 3	10B	10C	10D
		3 x 0,2 mg	1 x 0,3 mg	1 x 0,6 mg	1 x 0,3 mg
Axitinib en Retina	C_{max} (Prom. ± SD)	6567 ± 13791	5282 ± 7061	2621 ± 2413	1073 ± 1177
	T_{máx}	6 meses	6 meses	6 meses	3 meses
	AUC_{0-9 meses} (ng*día/g)¹	907662	642973	363650	222431
Axitinib en Coroides/EPR	C_{max} (Prom. ± SD)	11319 ± 15838	10899 ± 8164	9953 ± 10299	7586 ± 6816
	T_{máx}	9 meses	6 meses	6 meses	3 meses
	AUC_{0-9 meses} (ng*día/g)¹	2431791	1661746	1711268	1720297

- 5 ¹: Para las **Tablas 27A a 27C**: el cálculo del trapecioide del AUC supone un estado estable desde el tiempo cero hasta los 3 meses.

Ejemplo 11: estabilidad de axitinib en implantes en el tiempo (comparación de diferentes

formas polimórficas de axitinib)

[000705] Se probó la estabilidad de SAB-I y Polimorfo IV en implantes durante un período de 6 meses a temperatura ambiente. No se controló la humedad relativa (HR). El estudio aún está en curso.

[000706] Los implantes se fabricaron mediante el uso del proceso de fundición húmeda descrito en el **Ejemplo 1**. Se utilizó la misma formulación para cada lote (**Tabla 28** a continuación). La única diferencia fue el polimorfo del axitinib (forma SAB-1 y forma IV). Los implantes se cargaron en agujas JBP 25G con capuchones y se sellaron con nitrógeno en bolsas de aluminio selladas con calor. Una vez recibidos los implantes después de la esterilización gamma, se almacenaron en una cámara a temperatura ambiente con un LogTag para monitorear la temperatura y la humedad relativa durante todo el estudio. Después de 6 meses de almacenamiento, los patrones de XRD de ambas formas polimórficas de axitinib en los respectivos implantes fueron idénticos a sus patrones de referencia iniciales correspondientes.

[000707] La temperatura promedio de almacenamiento durante 6 meses era de $25,2^{\circ}\text{C} \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ y la humedad relativa promedio era de $14,4\% \pm 0,52\%$. El intervalo de valores de temperatura y % HR eran $22,1\text{-}25,5^{\circ}\text{C}$ y $13,0\text{-}54,3\%$, respectivamente. La pureza de axitinib se midió mediante el uso de TM-0099 en T=0, T=1,5 meses, T=3 meses, T=4,5 meses y T=6 meses. Los valores deben ser iguales o mayores que 0,1% del área del pico en la curva UPLC para que se consideren impurezas informadas.

[000708] Los implantes utilizados en este estudio se muestran en la **Tabla 28** a continuación.

[000709] Los resultados se muestran en la **Tabla 29** a continuación.

Tabla 28: implantes 11A and 11B

Implante		11A	11B
Tipo de axitinib	Polimorfo	SAB-1 micronizado	Polimorfo IV
	Intervalo PSD (um) $\pm 10\%$	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5
(% de base seca p/p)	Axitinib	52,10%	52,10%
	Dosis objetivo	300 µg	300 µg
	Dosis real	309 µg	322 µg

	Hidrogel de PEG	39,90%	39,90%
	4a20K PEG-SAZ	26,60%	26,60%
	8a20K PEG-NH ₂	13,30%	13,30%
	TLA	0,00%	0,00%
	Cocrystal/ Profármaco	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	8,00%	8,00%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	9,80%	9,80%
	Hidrogel de PEG	7,50%	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	5,00%	5,00%
	8a20K PEG-NH ₂	2,50%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%
	Cocrystal/ Profármaco	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,50%	1,50%
Dimensiones	Diámetro seco	0,30 ± 0,013mm	0,31 ± 0,005mm
	Longitud seca	7,1 ± 0,03mm	7,0 ± 0,08mm
	Masa del implante seco	0,58 mg	0,58 mg
	Diámetro húmedo	0,63 mm	0,64 mm
	Longitud húmedo	9,4 mm	9,6 mm

Tabla 29: estabilidad de los polimorfos SAB-I y polimorfo IV en los implantes 11A y 11B, respectivamente

momento	Pureza de SAB-I [%]	Pureza del polimorfo IV [%]
0	99,6	99,8
1,5 meses	100,0	99,7
3 meses	99,9	99,7
4,5 meses	99,9	99,7
6 meses	99,9	99,7

Ejemplo 12: síntesis de implantes mediante extrusión y curado por fusión en caliente: influencia del tiempo y la temperatura de curado

[000710] Se realizó un estudio para investigar la influencia del tiempo de curado sobre la persistencia del hidrogel en solución salina amortiguada con tris (TBS) a pH 8,5 y a 22 °C. Se preparó un implante (específicamente, el implante n.º 12A, consulte la **Tabla 30** a continuación) mediante el proceso de extrusión de fusión en caliente descrito en el **Ejemplo 2**, con curado en diferentes condiciones como se detalla a continuación.

10 **Tabla 30:** implante 12A

Tipo de implante		12A
Tipo de axitinib	Base libre	SAB-I micronizada (HME)
	Solubilidad	0,2 µg/mL
Tamaño de partícula	PSD (µm) Rango ± 10%	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1
(% de base seca p/p)	Axitinib	69,00%
	Dosis teórica	600 µg
	Dosis real	614 µg
	Hidrogel de PEG	27,00%
	4a20K PEG-SAZ	27,00%
	8a20K PEG-NH2	0,00%
	TLA	0,79%
	Fosfato de sodio	3,21%
(% base húmeda p/p)	Axitinib	14,04%
	Hidrogel de PEG	5,49%
	4a20K PEG-SAZ	NA
	8a20K PEG-NH2	0,00%
	TLA	0,16%
	Fosfato de sodio	0,65%

Dimensiones	Diámetro seco	0,44 mm
	Longitud seca	4,3 mm
	Masa del implante seco	0,89 mg
	Diámetro húmedo	1,01 mm
	Longitud húmedo	6,51 mm

[000711] Para el estudio, se produjeron varios implantes de la composición que se muestra anteriormente en la **Tabla 30** mediante el uso de diferentes tiempos de curado y se colocaron individualmente en solución salina amortiguada con tris (TBS) a pH 8,5 y a 22 °C con Tris-HCl a una concentración de 300 mM. La integridad del implante (correspondiente a la persistencia del hidrogel) se evaluó diariamente mediante una puntuación de 1 a 4, donde las puntuaciones eran: 1 (implante rígido, movimiento mínimo o nulo); 2 (implante flexible, cierto movimiento); 3 (como spaghetti, movimiento fluido); 4 (se deshace) – véase también la **Figura 24** para ilustrar las puntuaciones de 1 a 4. La siguiente tabla registra el día del estudio en el que se alcanzó la puntuación 4 para los implantes preparados mediante el uso de diferentes tiempos de curado, temperaturas y humedades relativas (HR). Los implantes se evaluaron visualmente.

Tabla 31: estudio de curado

Tiempo de curado (a 35 °C, 98% HR)	Día de la puntuación 4	Tiempo de curado (a 30 °C, 60% HR)	Día de la puntuación 4	Tiempo de curado (a 30 °C, 98% HR)	Día de la puntuación 4
Sin cura	14,0	Sin cura	16	Sin cura	16
0,5 h	26,0	2 h	16	2 h	23
1,5 h	25,7	8 h	17	8 h	23
2 h	27,0	24 h	19-21	24 h	23
4 h	26,0	48 h	19-21	48 h	23
72 h	22,7	72 h	19-21	72 h	23

[000712] Se descubrió que, en general, una temperatura de curado más alta dio como resultado una mayor persistencia del hidrogel (por ejemplo, cuando el curado se realizó a 35 °C en lugar de 30 °C con la misma humedad relativa). Además, se halló que una mayor humedad relativa daba lugar a una mayor persistencia del hidrogel (por ejemplo, cuando el curado se realizó al 98% de HR en lugar del 60% de HR a la misma temperatura). A una temperatura de curado de 35 °C y una

humedad relativa del 98% se encontró que un tiempo de curado de 2 horas era suficiente para proporcionar una persistencia prolongada del hidrogel en TBS a pH 8,5 y a 22 °C. Una vez alcanzado el tiempo de curado suficiente, el tiempo de curado adicional no tuvo un gran impacto sobre la persistencia.

- 5 También se halló que la masa de un implante producido por el proceso de extrusión de fusión en caliente aumenta durante el curado, de modo que cuanto más largo es el tiempo de curado, mayor es la masa del implante resultante y mayor la longitud y el diámetro del implante (lo que se supone que se debe a una mayor reticulación de los precursores de PEG): 3,0 % (curado a 30 °C/60% HR) frente a 45,3% (curado a 30 °C/98% HR) frente a 73,1% (35 °C/98% HR). Una vez alcanzado el
- 10 tiempo de curado suficiente, el porcentaje de aumento de masa, ancho y longitud durante el curado alcanza un valor de equilibrio tal que el aumento del tiempo de curado no tiene un impacto significativo. Ver también la **Figura 25**.

Ejemplo 13: liberación in vivo de TKI - estudio en conejos

15

[000713] El estudio en conejos se diseñó de acuerdo con la **Tabla 32** a continuación:

Tabla 32: estudio en conejos

GN	Cant. de animales	Material de prueba		Dosis real (µg/ojo)
		Ojo derecho (OD)	Ojo izquierdo (OS)	
13A	10 machos (6 semanas: 3 machos) (12 semanas: 3 machos) (24 semanas: 4 machos)	SAB-I (Implante 13A)		309
13B	10 machos (6 semanas: 3 machos) (12 semanas: 3 machos) (24 semanas: 4 machos)	SAB-I (Implante 13B)		679
13C x 2	10 machos (6 semanas: 3 machos) (12 semanas: 3 machos) (24 semanas: 4 machos)	SAB-I (Implante 13C)		1358
13D	10 machos (6 semanas: 3 machos)	Polimorfo IV (implante 13D)		143

	(12 semanas: 3 machos) (24 semanas: 4 machos)		
13E	10 machos (6 semanas: 3 machos) (12 semanas: 3 machos) (24 semanas: 4 machos)	Polimorfo IV (implante 13E)	322
13F	10 machos (6 semanas: 3 machos) (12 semanas: 3 machos) (24 semanas: 4 machos)	Polimorfo IV (implante 13F)	608

[000714] A continuación se caracterizan con más detalle los implantes utilizados para cada uno de los grupos anteriores:

5 **Tabla 33:** implantes 13A, 13B, 13C x 2, 13D, 13E, y 13F

Implante		13A	13B	13C x 2	13D	13E	13F
Tipo de axitinib	Tipo de axitinib	SAB-I	SAB-I	SAB-I	Polimorfo IV	Polimorfo IV	Polimorfo IV
	Intervalo PSD (um) $\pm$ 10%	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,2, D90 6,1	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5	D10 0,2, D50 2,5, D90 7,5
(% de base seca p/p)	Axitinib	52,10%	68,60%	68,6%	21,7%	52,10%	62,5%
	Dosis objetivo	300 μ g	600 μ g	1200 μ g (dosis total, como 2x 600 μ g)	150 μ g	300 μ g	600 μ g
	Dosis real	309 μ g	679 μ g	1358 μ g (dosis total)	143 μ g	322 μ g	608 μ g
	Hidrogel de PEG	39,90%	26,00%	26,1%	65,2%	39,90%	31,20%
	4a20K PEG-SAZ	26,6%	17,40%	17,4%	43,5%	26,60%	20,8%
	8a20K PEG-NH ₂	13,3%	8,70%	8,7%	21,7%	13,30%	10,4%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Cocrystal	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	8,00%	5,40%	5,4%	13,00%	8,00%	6,3%
(%)	Axitinib	9,80%	16,50%	16,50%	2,50%	9,80%	15,00%

	Hidrogel de PEG	7,50%	6,30%	6,30%	7,50%	7,50%	7,50%
	4a20K PEG-SAZ	5,00%	4,20%	4,20%	5,00%	5,00%	5,00%
	8a20K PEG-NH ₂	2,50%	2,10%	2,10%	2,50%	2,50%	2,50%
	TLA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fumárico	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Fosfato de sodio	1,50%	1,30%	1,30%	1,50%	1,50%	1,50%
Dimensiones	Diámetro seco	0,30 ± 0,013mm	0,354 ± 0,010mm	0,354 ± 0,010mm	0,33 ± 0,010mm	0,31 ± 0,005mm	0,35 ± 0,014mm
	Longitud seca	7,1 ± 0,03mm	7,53 ± 0,031mm	2 x 7,53 ± 0,031mm	7,7 ± 0,09mm	7,0 ± 0,08mm	8,9 ± 0,95mm
	Masa del implante seco	0,58 mg	0,99 mg	2 x 0,99 mg	0,69 mg	0,58 mg	0,96 mg
	Diámetro húmedo	0,63 mm	0,733 ± 0,02mm	0,73 mm	0,92 mm	0,64 mm	0,72 mm
	Longitud húmedo	9,4 mm	7,66 ± 0,18mm	7,7 mm	11,4 mm	9,64 mm	9,7 mm
	Área superficial	19,16 mm ²	18,48 mm ²	36,96 mm ²	34,1 mm ²	19,93 mm ²	22,6 mm ²

Procedimiento de dosificación quirúrgica

[000715] Se realizaron inyecciones intravítreas bilaterales de los artículos de prueba en conejos holandeses machos mediante un inyector con un conjunto de agujas de 25G. La aguja se insertó en el ojo en un ángulo de 45 grados con respecto a la esclerótica, a 3-4 mm del limbo a través de la pars plana, teniendo cuidado de no tocar el cristalino ni la retina. Específicamente, la aguja se avanzó inferotemporalmente en un ángulo, se redirigió al vítreo medio antes de inyectar y, después de la inyección, la aguja se dirigió nuevamente al ángulo/posición de entrada antes de salir del ojo. La inyección intravítrea se realizó hasta la profundidad total de la aguja y luego se desplegó manualmente el implante con la depresión del émbolo. Posteriormente se retiró la aguja y los tejidos epiesclerales aproximados al sitio de inserción se sujetaron con la pinza conjuntival para disminuir el reflujo del vítreo. Los brazos del estudio, la dosificación del implante OTX-TKI y las asignaciones de los animales se resumen en la **Tabla 32** anterior.

[000716] En los puntos temporales de necropsia seleccionados, se suturaron los ojos completos en la posición de las 12 en punto, se enuclearon y se congelaron. Los ojos se almacenaron y se enviaron congelados antes de la disección congelada y el posterior bioanálisis. Se tuvo cuidado de mantener la orientación del ojo durante las disecciones. La disección del ojo siguió el esquema que se muestra en la **Figura 22**. Los ojos congelados se bisecaron y se separó la cámara anterior. Se separaron cuatro cuadrantes de retina y coroides del HV. El HV se dividió en superior e inferior y se colocó en tubos de recolección. Se extrajo la retina y se colocó en tubos de recolección, seguida de la coroides. Las muestras se pesaron y se congelaron en hielo seco hasta su homogeneización. Antes de la homogeneización, los cuatro cuadrantes de retina y coroides originalmente disecados se agruparon en un tubo Precellys® para cada tejido respectivo. Antes de la homogeneización, el humor vítreo superior, el humor vítreo inferior y el implante se agruparon en un tubo Precellys®.

[000717] Para homogeneizar muestras de tejido ocular, se homogeneizaron cantidades pesadas de retina y coroides bovinas de control en tubos de lisis Precellys® de 7 mL que contenían microesferas de cerámica mixtas de 1,4 y 2,8 mm. Las muestras de retina y coroides de conejo holandés desconocido se homogeneizaron en microtubos resistentes al impacto de 7 mL de tamaño científico estadounidense que contenían microesferas de cerámica (2,8 mm). Se añadió a cada tubo una alícuota consistente de metanol: agua (50:50, v/v) por miligramo de tejido. Los fragmentos desconocidos de retina se diluyeron a una proporción promedio de 1:19 (partes de tejido por partes de diluyente). Los fragmentos desconocidos de la coroides se diluyeron a una proporción promedio de 1:21 (partes de tejido por partes de diluyente). El humor vítreo se diluyó con 4 mL de etanol antes de la homogeneización. Los tejidos y fluidos oculares se homogeneizaron (Precellys® Evolution temperatura 4 °C) a 5500 rpm durante 3 ciclos de 30 segundos con pausas de 20 segundos entre ciclos hasta su homogeneización.

[000718] Luego, las matrices preparadas se secaron bajo nitrógeno a 35 °C y se reconstituyeron con 200 µl de metanol/agua (50:50 v/v) y se analizaron mediante LC-MS/MS con un gradiente de agua/ácido fórmico/acetonitrilo. El axitinib y el patrón interno (IS) se separaron en una columna YMC-Pack Pro C4 (50 x 3,0 mm de diámetro interior) y se cuantificaron mediante el modo de monitoreo de reacción selectiva ESI con un tiempo total de ejecución de aproximadamente 6 min. Se midió el área del pico de la transición de axitinib (m/z 387,1→356,3) y de la transición de axitinib-D3 (IS) (m/z 390,3→356,1) frente a la de la transición del patrón interno para generar la curva estándar. Todas las curvas estándar fueron lineales en el intervalo de 0,100 a 500 ng/mL con un coeficiente de correlación (r^2) > 0,99. El LLOQ fue de 0,100 ng/mL.

Resultados

Peso corporal

[000719] El implante de TKI no afectó negativamente al peso corporal de los animales durante la duración del estudio. El aumento de peso corporal a lo largo del estudio fue consistente con los valores esperados y la variación biológica normal.

Exámenes oftálmicos

[000720] Se utilizaron exámenes oftálmicos para ayudar en la descripción de la descomposición del artículo de prueba. Los implantes TKI se visualizaron dentro del vítreo inferior de todos los ojos. Según las observaciones de los implantes y las imágenes cSLO, los implantes residen principalmente en la región inferior. El componente de hidrogel del implante permanece intacto y luego se bioreabsorbe completamente por hidrólisis dentro del vítreo aproximadamente de 4 a 5 meses. Una vez que el hidrogel se degrada completamente, las partículas de axitinib no disueltas (material blanco amorfo/floculante) se liberan en el vítreo.

PIO

[000721] Después de la inyección de IVT, la PIO (presión intraocular) fue relativamente constante durante todo el estudio. Todas las mediciones de PIO se mantuvieron consistentes con lo que se considera PIO normal para un conejo.

Puntuación ocular

[000722] Los parámetros de puntuación ocular (uveítis) y las puntuaciones numéricas se asignaron mediante el uso de una modificación de los sistemas de Estandarización de la Nomenclatura de Uveítis (SUN) y SPOTS como parte del examen oftalmológico. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas para la puntuación ocular, todos los ojos del estudio fueron calificados con puntajes de cero a leves durante la duración del estudio.

[000723] Se midieron las concentraciones de axitinib en toda la retina, la coroides/EPR, el humor vítreo y el humor acuoso después de la disección de los tejidos oculares del animal.

[000724] Los resultados de las concentraciones de axitinib en el humor acuoso se presentan en la **Tabla 34**.

Tabla 34: resumen de la concentración de axitinib en el humor acuoso (HA)

Grupo de estudio	Dosis inicial (µg)	Momento	Media geométrica (ng/mL)
13A		6 semanas	3,0

	309	13 semanas	22,1
		24 semanas	2,7
13B	679	6 semanas	1,9
		13 semanas	26,2
		24 semanas	1,1
13C x 2	1358	6 semanas	7,6
		13 semanas	55,8
		24 semanas	49,2
13D	143	6 semanas	7,5
		13 semanas	7,2
		24 semanas	0,6
13E	322	6 semanas	15,6
		13 semanas	4,4
		24 semanas	2,4
13F	608	6 semanas	10,2
		13 semanas	21,6
		24 semanas	8,3

[000725] La concentración media geométrica más alta de axitinib para las formulaciones SAB-I se observó en el momento de las 13 semanas para los tres niveles de dosis, mientras que para las formulaciones del polimorfo IV la concentración más alta de axitinib para los grupos de dosis de 150 y 300 µg (13D y 13E, respectivamente) se observó a las 6 semanas y para la dosis de 600 µg (13F) a las 13 semanas. Todas las concentraciones medias geométricas de axitinib en el humor acuoso están muy por debajo de su solubilidad (400 ng/mL) en medio acuoso, lo que indica un movimiento muy bajo del fármaco hacia la cámara anterior. En general, se observó una concentración máxima baja de axitinib para las formulaciones de polimorfo IV en comparación con SAB-I para dosis similares.

[000726] Los resultados de las concentraciones de axitinib en la retina y la coroides/EPR (concentraciones medias geométricas) se presentan en la **Tabla 35**.

Tabla 35: resultados del estudio in vivo en conejos a las 6, 13 y 24 semanas

Grupo de estudio	Dosis inicial (µg)	Momento	Retina Media geométrica (ng/g)	Coroides/ EPR Media geométrica (ng/g)
13A	309	Semana 6	353	271
		Semana 13	529	496
		Semana 24	500	377
13B	679	Semana 6	125	178
		Semana 13	115	288
		Semana 24	965	492
13C x 2	1358	Semana 6	413	541
		Semana 13	382	635
		Semana 24	3089	764
13D	143	Semana 6	456	514
		Semana 13	226	849
		Semana 24	159	123
13E	322	Semana 6	588	861
		Semana 13	460	660
		Semana 24	900	493
13F	608	Semana 6	488	823

		Semana 13	736	1335
		Semana 24	760	410

[000727] Las concentraciones de axitinib en la retina a las 13 y 24 semanas parecieron generalmente más estables en los grupos de formulaciones de polimorfo IV en comparación con las formulaciones SAB-I.

5 **[000728]** Como se puede ver en la **Tabla 35** anterior, el estudio con implantes formulados con polimorfo IV de axitinib (13D, 13E y 13F) en todos los casos dio como resultado medias geométricas más altas en la retina y la coroides en la semana 6 que para el grupo de estudio con implantes formulados con axitinib SAB-I (13A, 13B y 13C x 2) en la semana 6, independientemente de la dosis inicial. Esto es particularmente sorprendente, por ejemplo, porque la concentración media
10 geométrica resultante del polimorfo IV de axitinib en la retina en la semana 6 fue mayor que la del polimorfo SAB-I de axitinib incluso con una dosis ocho veces mayor de SAB-I de axitinib en comparación con el polimorfo IV de axitinib (comparar los grupos 13C x 2 y 13D en la **Tabla 35** anterior). Esto respalda que un polimorfo de axitinib de mayor solubilidad conduce a una administración más rápida de axitinib a los tejidos oculares, como la retina, después de inyecciones
15 intravítreas.

[000729] Los grupos 13A y 13E de la **Tabla 35** muestran los resultados del estudio con implantes que comprenden axitinib SAB-I y axitinib polimorfo IV, respectivamente, con sustancialmente la misma área superficial (dentro del 5% entre sí) y sustancialmente la misma dosis (dentro del 5% entre sí) (19,16 y 19,93 mm², y 309 y 322 µg, respectivamente). Las concentraciones medias
20 geométricas de axitinib en los tejidos oculares después de la semana 6 muestran que el polimorfo IV puede llegar a los tejidos más rápidamente y proporciona una mayor concentración en la semana 6.

[000730] Además, la suma de las concentraciones medias geométricas determinadas en las semanas 6, 13 y 24 de cada uno de los dos grupos, 13B y 13E, muestra que una mayor
25 concentración de axitinib en general llega a los tejidos oculares cuando se utiliza el polimorfo IV en comparación con SAB-I.

[000731] Además, los resultados de los dos grupos, 13A y 13E muestran que la C_{máx} de axitinib hasta la semana 24 es mayor en los tejidos oculares cuando se utiliza el polimorfo IV en comparación con SAB-I (900 ng/g en la retina y 529 ng/g en la retina, respectivamente, y 861 ng/g en la coroides
30 y 496 ng/g en la coroides, respectivamente).

[000732] Los grupos 13B y 13E de la **Tabla 35** muestran los resultados del estudio con implantes que comprenden axitinib SAB-I y axitinib polimorfo IV, respectivamente, con prácticamente la misma área superficial (dentro del 10% entre sí) (18,48 y 19,93 mm², respectivamente), pero la dosis de SAB-I es casi 1,5 veces la dosis de la forma IV. Incluso con una dosis tan alta de SAB-I (13B) en comparación con el polimorfo IV (13E), las concentraciones medias geométricas de axitinib en los tejidos oculares en la semana 6 muestran claramente que el polimorfo IV puede llegar a los tejidos más rápidamente y en una concentración más alta en la semana 6.

[000733] Además, incluso con una dosis tan alta de SAB-I en comparación con el polimorfo IV (13B y 13E), la suma de las concentraciones medias geométricas medidas en las semanas 6, 13 y 24 de cada uno de los dos grupos, 13A y 13E, muestra que una mayor concentración de axitinib en general llega a los tejidos oculares cuando se utiliza el polimorfo IV en comparación con SAB-I.

[000734] Las concentraciones promedio en la retina y la coroides/EPR medidas en este estudio se proporcionan en las **Tablas 35A** y **35B** a continuación. Los parámetros PK (basados en las concentraciones promedio) en estos tejidos se resumen nuevamente en la **Tabla 35C** a continuación.

Tabla 35A: Concentraciones promedio en la retina

Concentraciones de axitinib en la retina (promedio ± DE)							
Tiempo	Polimorfo SAB-I			Polimorfo IV			
	13A	13B	13C	13D	13E	Interpolación	13F
	1 x 0,3 mg	1 x 0,6 mg	2 x 0,6 mg	1 x 0,15 mg	1 x 0,3 mg	1 x 0,45 mg	1 x 0,6 mg
1,4 meses	538 ± 428	212 ± 234	611 ± 713	609 ± 543	722 ± 530	631	539 ± 294
3 meses	991 ± 914	143 ± 96	406 ± 178	272 ± 120	470 ± 106	933	1395 ± 1754
5,5 meses	1316 ± 2508	1589 ± 1971	8877 ± 10423	390 ± 717	1230 ± 957	1167	1103 ± 1271
AUC_{0-5,5 meses} (ng*día/g)¹	148856	84264	407954	72677	125003	145599	166194

Tabla 35B: concentraciones promedio en la coroides/EPR

Concentraciones de axitinib en la coroides/EPR (promedio $\pm$ DE)							
Tiempo	Polimorfo SAB-I			Polimorfo IV			
	13A	13B	13C	13D	13E	Interpolación	13F
	1 x 0,3 mg	1 x 0,6 mg	2 x 0,6 mg	1 x 0,15 mg	1 x 0,3 mg	1 x 0,45 mg	1 x 0,6 mg
1,4 meses	348 $\pm$ 238	245 $\pm$ 189	1501 $\pm$ 2858	525 $\pm$ 132	915 $\pm$ 406	932	949 $\pm$ 527
3 meses	901 $\pm$ 956	321 $\pm$ 179	664 $\pm$ 203	953 $\pm$ 559	751 $\pm$ 478	1264	1777 $\pm$ 1532
5,5 meses	460 $\pm$ 332	501 $\pm$ 102	825 $\pm$ 312	195 $\pm$ 211	584 $\pm$ 353	534	484 $\pm$ 300
AUC_{0-5,5 meses} (ng*día/g)¹	97590	55769	173427	102476	130653	162167	193682

Tabla 35C: parámetros farmacocinéticos en la retina y la coroides/EPR

	Tiempo	Polimorfo SAB-I			Polimorfo IV			
		13A	13B	13C	13D	13E	Interpolación	13F
		1 x 0,3 mg	1 x 0,6 mg	2 x 0,6 mg	1 x 0,15 mg	1 x 0,3 mg	1 x 0,45 mg	1 x 0,6 mg
Axitinib en Retina	C_{max} (Prom. $\pm$ SD)	1316 $\pm$ 2508	1589 $\pm$ 1971	8877 $\pm$ 10423	609 $\pm$ 543	1230 $\pm$ 957	1167	1395 $\pm$ 1754
	T_{máx}	5,5 meses	5,5 meses	5,5 meses	1,4 meses	5,5 meses	5,5 meses	3 meses
	AUC_{0-5,5 meses} (ng*día/g)¹	148856	84264	407954	72677	125003	145599	166194
Axitinib en Coroides/ EPR	C_{max} (Prom. $\pm$ SD)	901 $\pm$ 956	501 $\pm$ 102	1501 $\pm$ 2858	953 $\pm$ 559	915 $\pm$ 406	1264	1777 $\pm$ 1532
	T_{máx}	3 meses	5,5 meses	1,4 meses	3 meses	1,4 meses	3 meses	3 meses

	AUC 0-5,5 meses (ng*día/g) ¹	97590	55769	173427	102476	130653	162167	193682
--	--	-------	-------	--------	--------	--------	--------	--------

¹: Para las **Tablas 35A a 35C**: el cálculo del trapezoide del AUC supone un estado estable desde el tiempo cero hasta los 3 meses.

5 **Ejemplo 14: estudio de exposición al VEGF in vivo – conejo**

[000735] Se diseñó un estudio de provocación in vivo en conejos según la **Tabla 36** a continuación, al comparar un implante que contenía 0,6 mg de polimorfo de axitinib SAB-I (**14C**; correspondiente al implante n.º 3 en la **Tabla 1A, Ejemplo A**) y un implante de acuerdo con la presente invención que contenía 0,45 mg de polimorfo de axitinib IV (**14D**; correspondiente al implante n.º 29a en la **Tabla 1C, Ejemplo A**) con control y Avastin (bevacizumab):

Tabla 36: estudio de exposición al VEGF

GN	Cant. de animales	Material de prueba (ambos ojos)	Exposición a VEGF intravítrea (ambos ojos)	Imagenología de FA (evaluación de fugas)	Imagenología de IR (evaluación de implantes)	Finalización y recolección de tejidos
14A	6 Cohorte A: N=3 Cohorte B: N=3	Control (sin tratar)	Cohorte A: Día 4, 28 (±2), 56 (±4), 84 (±5) Cohorte B: Día 14 (±1), 42 (±2), 70 (±5) 1 µg/ojo	N=3/grupo/ Cohorte 3 días después de la exposición a VEGF en todos los puntos temporales correspondientes	Ninguno	Día 84 (± 5) Sin recolección de tejidos
14B	6 Cohorte A: N=3 Cohorte B: N=3	Avastin 25 mg/mL 50 µL			Ninguno	Día 84 (± 5) Sin recolección de tejidos
14C	6 Cohorte A: N=3 Cohorte B: N=3	SAB-I 1 x 0,6 mg			N=6/grupo Días 28 (± 2) 56(±4) 84(±5)	Día 84 (± 5): Tejidos oculares para bioanálisis (recolección fresca) HA, HV, retina, cr/EPR, iris, implantes
14D	6					

	Cohorte A: N=3 Cohorte B: N=3	Polimorfo IV 1 x 0,45 mg				
--	----------------------------------	---	--	--	--	--

[000736] Los resultados esperados se muestran en la **Tabla 37** a continuación.

GN		Cohorte A	Cohorte B
14A	Control (sin tratar)	1 semana (fuga completa) 1 mes (fuga completa) 2 meses (fuga completa) 3 meses (fuga completa)	2 semanas (fuga completa) 1,5 meses (fuga completa) 2,5 meses (fuga completa)
14B	Avastin 25 mg/mL 50 µL	1 semana (sin fuga) 1 mes (sin fuga) 2 meses (cierta fuga) 3 meses (fuga completa)	2 semanas (sin fuga) 1,5 meses (sin fuga) 2,5 meses (cierta fuga)
14C	SAB-I 1 x 0,6 mg	1 semana (sin fuga) 1 mes (sin fuga) 2 meses (sin fuga) 3 meses (sin fuga)	2 semanas (sin fuga) 1,5 meses (sin fuga) 2,5 meses (sin fuga)
14D	Polimorfo IV 1 x 0,45 mg	1 semana (sin fuga) 1 mes (sin fuga) 2 meses (sin fuga) 3 meses (sin fuga)	2 semanas (sin fuga) 1,5 meses (sin fuga) 2,5 meses (sin fuga)

5

[000737] La fuga se midió mediante angiografía con fluoresceína en una escala de 0,4, donde 0 significa “sin fuga” y 4 significa “sin inhibición de la fuga” (véase la **Tabla 37B**).

[000738] Los resultados de la medición se muestran en la **Tabla 37A** y la **Figura 29**. Los criterios de puntuación se basan en la **Tabla 37B**.

Tabla 37A: resultados de la puntuación

	Puntuaciones de fuga (promedio)					
Días	7	17	31	45	59	73
Sin tratamiento (- control), 14A	4,0	4,0	3,9	3,8	3,2	3,5
Avastin (+ control), 14B	0,0	0,0	0,0	1,0	3,1	3,7
Implante de 0,45 mg, polimorfo IV de axitinib, 14D	1,4	1,6	1,8	1,8	1,2	1,0
Implante de 0,6 mg de axitinib SAB-I, 14C	1,7	2,5	2,4	3,1	2,8	3,5

Tabla 37B: criterios de puntuación

Puntaje	Descriptor
0	Vasos principales rectos, cierta tortuosidad de vasos menores, sin dilatación de vasos
1	Mayor tortuosidad de vasos principales y/o cierta dilatación de vasos
2	Fuga entre vasos principales, dilatación de vasos significativa
3	Fuga entre vasos principales y menores, los vasos menores todavía son visibles
4	Fuga entre vasos principales y menores, los vasos menores apenas pueden verse/no son visibles

5

[000739] Los implantes de polimorfo IV de axitinib (**14D**) de acuerdo con la presente invención redujeron sustancialmente la fuga de vasos retinianos durante al menos 60 días después de la dosificación en comparación con los controles no tratados. Estos implantes mantuvieron puntuaciones de fuga bajas (media: 1,2 a 1,8) durante todo este período, con una disminución aún mayor de la puntuación de fuga posteriormente, mientras que los controles no tratados presentaban una mayor tortuosidad y fuga (media: 3,2 a 4,0). Los ojos tratados con bevacizumab no mostraron fugas vasculares durante hasta 31 días (media: 0,0), después de lo cual la eficacia disminuyó. Incluso después de 60 días, el implante de axitinib de acuerdo con la presente invención continuó suprimiendo la fuga vascular de manera efectiva (media: 1,2), mientras que el grupo de

10

bevacizumab mostró puntuaciones de fuga similares (media 3,1) a los ojos no tratados (media 3,2). No hubo efectos relacionados con el implante en las observaciones clínicas durante 60 días. Yendo más allá, el implante de axitinib de acuerdo con la presente invención suprimió aún más la fuga vascular (media: 1,0), mientras que el efecto del bevacizumab disminuyó aún más (media: 3,7). El implante intravítreo de axitinib de 450 µg de polimorfo IV de acuerdo con la presente invención

mostró un efecto farmacodinámico sostenido durante al menos 60 días, superando la duración de la eficacia del bevacizumab. Estos hallazgos hasta 60 días y más demuestran la inhibición constante de la actividad del VEGF por parte del implante intravítreo de axitinib y su potencial para controlar de manera continua las enfermedades vasculares de la retina.

Ejemplo 15: estudio de fotoestabilidad del polimorfo IV

[000740] Se sabe que el polimorfo de forma IV de axitinib es un compuesto fotorreactivo (Schmidt, D. et al, 2018. Axitinib: A photoswitchable approved Tyrosine Kinase inhibitor. ChemMedChem, 13(22), pp,2415-2426; Garrett, M. et al., 2014. Population pharmacokinetic analysis of axitinib in healthy volunteers. British journal of clinical pharmacology, 77(3), pp,480-492) que requiere protección de la luz, por ejemplo, cuando está en forma de comprimidos (Gierer, D.S. et al, Pfizer Inc, 2014. Pharmaceutical compositions of n-methyl-2-[3-((e)-2-pyridin-2-yl-vinyl)-1h-indazol-6-ylsulfanyl]-benzamide. Solicitud de patente estadounidense 14/348,415).

[000741] Se realizó un estudio de fotoestabilidad de implantes de hidrogel de PEG y API polimorfo IV preparados con el polimorfo IV bajo diferentes configuraciones de empaque para determinar el efecto de la exposición a la luz sobre la pureza y la estructura cristalina mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD o XRD).

[000742] Se prepararon implantes para el estudio de fotoestabilidad dirigido a una dosis de 0,45 mg de axitinib mediante el uso del polimorfo IV (véase la **Tabla 38**). Se rastreó el tiempo de exposición a la luz de los implantes y el API durante la fundición y la alícuota. El proceso de construcción, desde la fundición hasta la carga de la aguja, tomó tres días en un área inactiva y con ambiente controlado. Durante el corte y la carga, los implantes estuvieron expuestos a la luz ambiental durante un máximo de seis horas. El tercer día, los implantes se cargaron en agujas y se dejaron acondicionar durante dos días en las bolsas de aluminio y luego se sellaron con calor en una caja de guantes bajo nitrógeno. Una vez selladas, las muestras fueron envasadas de acuerdo con la **Tabla 39** en bolsas resellables etiquetadas.

[000743] Los implantes se esterilizaron mediante irradiación gamma a 26,2-32,8 kGy. Después de la esterilización, se inició la exposición controlada a la luz de cada grupo. Una vez finalizada la

exposición a la luz, las muestras se analizaron mediante difracción de rayos X (XRD) o se analizó su pureza. Las configuraciones del polimorfo IV de axitinib que se estudiaron incluyen el polvo API, los implantes que contienen el polimorfo IV de axitinib, dichos implantes cargados en agujas y dichos implantes cargados en agujas con un embalaje secundario de aluminio. Todas estas configuraciones se probaron con luz visible, luz ultravioleta y sin exposición a la luz (control), siguiendo las pautas de la prueba de estabilidad ICH Q1B opción 2. La configuración experimental incluía dos cámaras de luz para luz ultravioleta y visible, y cada una tenía dimensiones internas de 26,0" de ancho x 23,1" de profundidad x 8" de alto. La luz ultravioleta se expuso a los grupos a 200 watts hora/m² durante 10 horas. Los grupos de luz visible estuvieron expuestos a 1,2 millones de lux hora/m² durante 2 días, 16 h y 43 m.

[000744] Las muestras de polimorfo IV experimentaron cierta dimerización inducida por la luz como se esperaba. Para la muestra de polvo de polimorfo IV, el dímero (RRT~1,1286) se convirtió del 0,564% de control al 31,29% (luz visible) y al 31,06% (luz UV) de impureza. En las muestras de implantes expuestas, el dímero convirtió del 0,115% al 24,72% (luz visible) al 14,05% (luz UV) de impurezas (véase la **Tabla 40**). En la Tabla 40, "NR" significa "no reportado" (porque el valor era demasiado pequeño para reportarse según el límite) y "ND" significa "no detectado" (no aparecía en el cromatograma). Sin querer limitarnos por la teoría, puede haber un efecto protector de la red de hidrogel de PEG porque el API de axitinib polimorfo IV experimentó más dimerización que los implantes de polimorfo IV (API 31,29% frente al implante 24,72% después de la exposición a la luz visible). No hay ningún isómero cis en la muestra API del polimorfo IV porque este polimorfo no presenta isomerización cis-trans.

[000745] El análisis XRPD de las muestras de polimorfo IV demostró el mantenimiento de sus picos de difracción XRD en todas las condiciones de iluminación. El polimorfo IV cuando está contenido en un implante de acuerdo con la presente invención puede considerarse fotoestable cuando el implante está en su embalaje primario (es decir, el implante está cargado en un inyector que está sellado en una bolsa), ya que no se han determinado cambios en las impurezas o la estructura cristalina mediante XRPD.

[000746] En la **Figura 30** se muestra un gráfico de XRD comparativo (para control, exposición a luz visible y exposición a luz UV).

[000747] La degradación del polimorfo IV a la exposición a la luz intensa según las condiciones ICH produjo los resultados esperados en comparación con los hallazgos informados previamente en la bibliografía. Los resultados sugieren que la exposición a la luz perjudicial durante un proceso de fabricación de implantes de tres días es mínima. El bajo nivel de impurezas encontrado en los grupos de la aguja cargada y la bolsa sellada sugiere que, una vez cargados, existe una importante

protección contra la luz que protege el implante.

Tabla 38: formulaciones de construcción de estabilidad de OTX-TKI con resultados de dimensión y ensayo

Elaboración				Formulación de base húmeda (p/p)			Formulación de base seca (p/p)			Dimensiones secas		Ensayo	Dimensiones hidratadas	
	Axitinib	Diámetro interior del tubo (mm)	Factor de estiramiento (X)	Axitinib (%)	PEG (%)	Sodio Fosfato (%)	Axitinib (%)	PEG (%)	Sodio Fosfato (%)	Ancho (mm)	Longitud (mm)	Axitinib (µg)	Ancho (mm)	Longitud (mm)
	Polimorfo IV	1,18	1,70	9,5%	7,5%	0,85%	53,2%	42,0%	4,80%	0,337	8,18	489	NA	NA

Tabla 39: diseño experimental para el estudio de fotoestabilidad

N.º de grupo	Grupo	Estudio 0 – sin exposición a la luz (Control)	Estudio 1 – luz visible 380-700 nm	Estudio 2 – UV A 315-400 nm
15A	API sin procesar de polimorfo IV	2 x 20 mg	2 x 20 mg	2 x 20 mg
15B	Implante de polimorfo IV (implante de la Tabla 38)	12	12	12
15C	Implante de polimorfo IV en aguja (implante de la Tabla 38)	12	12	12
15D	Implante de polimorfo IV en bolsa (implante de la Tabla 38)	12	12	12

5 **Tabla 40:** resultados de las pruebas de pureza de fotoestabilidad

Número de grupo y condición	Ensayo (µg)	Impurezas reportables (% de área)											Impurezas totales reportables
		RRT ~0,644	RRT ~0,683	RRT ~0,735	RRT ~0,766	RRT ~0,955	RRT ~1,116	RRT ~1,172	RRT ~1,286 (dímero)	RRT ~1,350	RRT ~1,543	RRT ~1,579	
15A - Control	NA	ND	ND	0,13%	0,06%	ND	ND	ND	0,56%	ND	0,07%	0,05%	0,88%
15A - Visible	NA	0,06%	ND	0,14%	0,07%	0,07%	0,05%	0,06%	32,29%	0,14%	0,09%	NR	32,98%
15A - UV	NA	ND	ND	0,15%	0,08%	ND	NR	NR	31,06%	0,20%	0,09%	NR	31,58%

15B - Control	488	ND	ND	NR	NR	ND	ND	ND	0,12%	ND	NR	NR	0,10%
15B - Visible	327	ND	NR	0,22%	NR	ND	0,17%	ND	24,72%	0,13%	0,13%	NR	25,40%
15B - UV	392	ND	ND	0,15%	NR	ND	NR	ND	14,05%	NR	NR	NR	14,20%
15C - Visible	479	NR	ND	NR	NR	ND	ND	ND	0,24%	ND	NR	NR	0,20%
15C - UV	440	ND	ND	NR	NR	ND	ND	ND	1,50%	ND	NR	NR	1,50%
15D - Visible	490	NR	ND	NR	NR	ND	ND	ND	0,13%	ND	NR	NR	0,10%
15D - UV	488	ND	ND	NR	NR	ND	ND	ND	0,11%	ND	NR	NR	0,10%

Ejemplo 16: estudio planificado de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad del OTX-TKI intravítreo (implante de axitinib) en sujetos con degeneración macular relacionada con la edad neovascular.

- 5 **[000748] Indicación:** Degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMAEn).
Objetivo del estudio: evaluar la eficacia y seguridad del implante intravítreo OTX-TKI (implante intravenoso de polimorfo de axitinib de 0,45 mg) en sujetos con DMAEn.
- [000749] Cantidad de sujetos:** 300 sujetos (150 por grupo).
- 10 **[000750] Población de estudio:** sujetos que no han recibido tratamiento con un diagnóstico de neovascularización coroidea extrafoveal (CNV) o neovascularización subfoveal (SFNV) secundaria a DMAEn, que tienen más de 50 años de edad y se espera que desarrollen pérdida visual.
- [000751] Diseño del estudio:** este estudio planificado es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos. Se evaluarán dos grupos de tratamiento.

Grupo de tratamiento	N	Vía de administración	Admin. Día 1
OTX-TKI -Polimorfo IV	150	Inyección intravítrea	0,45 mg OTX-TKI*
Control	150	Inyección intravítrea	2 mg (0,05mL) aflibercept

- 15 Abreviaturas: Admin=administración, N=cantidad de sujetos, OTX-TKI=OTX-TKI (implante de 0,45 mg de axitinib)
 para uso intravítreo; *consultar la información que figura a continuación sobre la composición del implante y la cantidad de forma IV de axitinib contenida en este.

20 **[000752] Resumen general del estudio:**

El período de selección constará de dos visitas que se realizarán 8 y 4 semanas antes del día 1. Durante la selección, después de que el investigador confirme la elegibilidad inicial, todos los sujetos recibirán 1 inyección de 2 mg (0,05 mL) de aflibercept 8 semanas antes del día 1 y 1 inyección de 2 mg (0,05 mL) de aflibercept 4 semanas antes del día 1 en los ojos potenciales del estudio. El Día 1
 25 después de que el investigador confirme la elegibilidad continua, los sujetos serán asignados aleatoriamente 1:1 a uno de dos grupos de tratamiento: OTX-TKI (implante de axitinib) 0,45 mg para inyección intravítrea (OTX-TKI) o control. Los sujetos asignados aleatoriamente al grupo de

tratamiento con OTX-TKI recibirán una inyección de 0,45 mg de OTX-TKI el Día 1, y los sujetos asignados aleatoriamente al grupo de control recibirán una inyección de 2 mg (0,05 mL) de aflibercept el Día 1. Todos los sujetos serán monitoreados durante al menos 10 minutos inmediatamente después de las inyecciones.

- 5 Los sujetos pueden tener solo un ojo tratado con OTX-TKI. El ojo contralateral, si es necesario, será tratado a discreción del Investigador. Esto debe ser el estándar de atención y en ningún caso se debe usar otro fármaco en investigación para el ojo contralateral. El ojo del estudio será el ojo que cumpla con los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión en el día 1. En el caso de los sujetos con DMAEn, si ambos ojos cumplen con los criterios en el día 1, el ojo del estudio
- 10 será el ojo que se considere clínicamente como el más gravemente afectado, según lo determine el investigador. Si los ojos están afectados simétricamente, el ojo de estudio será el ojo derecho. Las evaluaciones de seguimiento se realizarán en la Semana 4 (Visita 4), Semana 8 (Visita 5), Semana 12 (Visita 6), Semana 16 (Visita 7), Semana 20 (Visita 8), Semana 24 (Visita 9), Semana 28 (Visita 10), Semana 32 (Visita 11), Semana 36 (Visita 12), Semana 40 (Visita 13), Semana 44
- 15 (Visita 14), Semana 48 (Visita 15) y Semana 52 (Visita 16), momento en el que se realizará un seguimiento del sujeto para garantizar su seguridad al menos cada 3 meses durante 52 semanas adicionales con una visita final en la Semana 104 después del Día 1. El esquema del estudio que también muestra la duración del tratamiento del estudio se proporciona en la **Figura 26**.

20 **[000753] Duración del tratamiento del sujeto**

La duración total esperada del estudio es de 112 semanas para cada asignatura. La duración incluye 8 semanas de evaluación, 52 semanas de seguimiento inicial y 52 semanas de seguimiento de seguridad adicional.

- Las visitas de seguimiento de seguridad posteriores a la semana 52 pueden realizarse mensualmente o cada dos meses; sin embargo, las visitas de seguimiento no deben realizarse más
- 25 de 3 meses (12 semanas) después de la visita anterior, según el criterio del investigador. Los sujetos de ambos grupos deben recibir el tratamiento del estándar de atención.

[000754] Tratamiento de ensayo

- 30 Todos los sujetos de este estudio planificado que cumplan los criterios de inclusión/exclusión en la selección recibirán una inyección de 2 mg (0,05 mL) de aflibercept en el ojo potencial del estudio 8 y 4 semanas antes del día 1. Si ambos ojos cumplen los criterios de inclusión/exclusión en la selección, ambos recibirán las inyecciones de aflibercept en las visitas de selección y se determinará

el ojo del estudio en el Día 1.

El Día 1, los sujetos serán asignados aleatoriamente 1:1 a:

- Grupo de tratamiento con OTX-TKI: este grupo recibirá 1 inyección de OTX-TKI (implante de axitinib) 0,45 mg para inyección intravítrea.

- 5 • Grupo de control: este grupo recibirá 1 inyección de 2 mg (0,05 mL) de aflibercept
- OTX-TKI es un implante de hidrogel a base de polietilenglicol (PEG) seco que contiene partículas dispersas del inhibidor de la tirosina quinasa de molécula pequeña axitinib. El OTX-TKI se proporciona al investigador como un implante de hidrogel de axitinib de 0,45 mg precargado en una aguja de pared fina de calibre 25 con un dispositivo de inyección empaquetado por separado.

- 10 Axitinib es el ingrediente farmacéutico activo (API) del implante OTX-TKI. El implante está diseñado para inyectarse en el segmento posterior (cavidad vítrea) del ojo. El implante se hidrata y se ablanda al entrar en contacto con el vítreo y eluye gradualmente el axitinib. Permanecerá en su lugar hasta que el hidrogel finalmente se reabsorba a través de hidrólisis y se elimine del ojo.

15 **[000755] Composición y dimensiones del implante OTX-TKI (axitinib) de 0,45 mg**

El implante utilizado en este estudio planificado es un implante de acuerdo con la presente invención que contiene polimorfo IV de axitinib en una cantidad objetivo de alrededor de 450 µg, lo que significa una cantidad real de -20% y +25% de este, es decir, de alrededor de 360 µg a alrededor de 562,5 µg, tal como de alrededor de 400 a alrededor de 500 µg. Sin embargo, para simplificar, el implante

20 se designa en este **Ejemplo 16** como implante de “0,45 mg de OTX-TKI”.

La composición de este implante puede estar dentro de los siguientes intervalos:

Ingrediente	Composición teórica del implante (% p/p, seco)	Función
Axitinib, forma IV	54 - 69	API
4A 20k PEG SAZ	17 - 26	Matriz de hidrogel
Amina libre de PEG 8A 20k	8 - 13	Matriz de hidrogel
Fosfato de sodio dibásico seco, USP	3 - 5	Sal tampón
Fosfato de sodio	1 - 3	Sal tampón

monobásico anhidro, USP		
Agua para inyección (WFI)	*	Disolvente
Total	100	

Las dimensiones de dicho implante pueden estar dentro de los siguientes intervalos:

	Dimensiones secas	Dimensiones hidratadas
Longitud	≤ 11 mm (tal como de alrededor de 6 a alrededor de 9 mm)	≤ 11 mm
Diámetro	0,2 – 0,4 mm (tal como de alrededor de 0,31 a alrededor de 0,36 mm)	≤ 2 mm (tal como de alrededor de 0,4 a alrededor de 0,9 mm)

Para Eylea® (inyección de aflibercept) véase el prospecto de Eylea. Regeneron Pharmaceuticals, Inc; (2023) o Bayer (2020)

[000756] Criterios de valoración

Los criterios de valoración primarios y secundarios del estudio planificado son los siguientes:

Primarios:

- 10 • Proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como pérdida de <15 letras ETDRS de BCVA en la semana 36

Secundarios clave:

- 15 • Proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como pérdida de <15 letras ETDRS de BCVA con una inyección de rescate o menos en la semana 52
- 20 • Proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como pérdida de <15 letras ETDRS de BCVA en la semana 52

de BCVA con una inyección de rescate o menos en la semana 36

- Cambios de BCVA desde el valor inicial en la semana 36
- Cambios de BCVA desde el valor inicial en la semana 52

Secundaria:

- 5 • Cambios en el espesor del subcampo central (CSFT) respecto al valor inicial en la semana 36 y la semana 52
- Proporción de sujetos sin aumento en CSFT (es decir, aumento de CSFT $\leq 50 \mu\text{m}$) en comparación con el valor inicial en la semana 36 y la semana 52
- Proporción de sujetos con CSFT $\leq 350 \mu\text{m}$ en la semana 36 y la semana 52
- 10 • Cantidad de inyecciones de rescate desde el inicio hasta la semana 36 y la semana 52
- Proporción de sujetos que recibieron inyecciones de rescate desde el inicio hasta la semana 36 y la semana 52
- Tiempo medio hasta la primera inyección de rescate
- Tiempo medio hasta la segunda inyección de rescate
- 15 • Cantidad media de inyecciones de rescate en cada visita del estudio
- Proporción de sujetos con pérdida de ≥ 10 letras en la semana 36 y la semana 52
- Proporción de sujetos con ganancia de ≥ 15 letras en la semana 36 y la semana 52
- Proporción de sujetos con ganancia de ≥ 10 letras en la semana 36 y la semana 52

Seguridad:

- 20 • Incidencia y gravedad de eventos adversos (EA) oculares emergentes del tratamiento
- Pérdida grave de la visión definida como una pérdida de ≥ 30 letras ETDRS en la visión desde el inicio
- Cambios en la presión intraocular (PIO) con respecto al valor inicial

25 [000757] Criterios de inclusión

Las personas deben cumplir los siguientes criterios para ser aptos:

En las visitas de selección 1 y 2:

- 30 1. Pacientes sin tratamiento previo para DMAEn en ninguno de los ojos en el momento de la selección.
- 2. Tienen neovascularización coroidea macular debido a DMAEn y han tenido pérdida visual o se espera que desarrollen pérdida visual durante el curso del estudio.
- 3. Si se halla líquido intrarretiniano y/o subretiniano foveal en SD-OCT, no deberá superar los 500

μm (CSFT) según lo determine el investigador.

4. Son aptos para recibir terapia intraocular con aflibercept para el tratamiento de la DMAE.

5. Tener una puntuación de letras ETDRS de BCVA de al menos 54, como 59 o más (aproximadamente 20/63 o 20/80) en cualquiera de los ojos en la selección.

5 6. Tienen medios oculares adecuados y dilatación pupilar adecuada en el ojo de estudio para permitir imágenes de fondo de ojo de buena calidad.

7. Son mujeres posmenopáusicas durante al menos 12 meses antes de la prueba de detección o estériles quirúrgicamente; u hombre o mujer en edad fértil que deseen usar dos formas de anticoncepción adecuadas desde la selección hasta que

10 salen del estudio.

8. Son capaces y están dispuestos a cumplir con todos los requisitos del estudio y las visitas.

9. Proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

El Día 1:

15 1. Tener al menos más de 50 años de edad el Día 1.

2. Tener una BCVA de al menos 84 en la escala de letras ETDRS (equivalente aproximado a 20/20 en la escala de Snellen) en el Día 1.

3. Tener un CSFT de 350 μm o menos en el ojo del estudio en el Día 1, según lo determine el investigador.

20

[000758] Criterios de exclusión

Las personas no son aptas para participar en el estudio si en las visitas de selección y el Día 1:

25 1. Tienen presencia de una enfermedad distinta de CNVM debida a DMAE en el ojo del estudio que podría afectar la visión o las evaluaciones de seguridad.

2. Sujetos monooculares o con una puntuación de BCVA de 20/200 en el ojo contralateral en el momento de la selección.

3. Tienen evidencia de una cicatriz, fibrosis o atrofia de >50% de la lesión total en el ojo del estudio

4. Atrofia geográfica actual o previamente tratada en el ojo de estudio.

30 5. Han sido sometidas previamente a fotocoagulación láser en la mácula del ojo de estudio.

6. Tiene antecedentes de cirugía intraocular, incluida cirugía de cataratas o cirugía queratorrefractiva (queratomileusis in situ asistida por láser [LASIK], queratectomía fotorrefractiva [PRK], etc.) o cualquier cirugía del segmento anterior

en el ojo de estudio dentro de los 6 meses de la selección y tienen posibilidad de queratoplastia penetrante, vitrectomía, cirugía de cataratas o LASIK o cualquier otra cirugía intraocular durante el período de estudio en el ojo de estudio o tienen

antecedentes de cirugía vitreorretiniana (incluida la vitrectomía) u otras cirugías oculares, incluido el cerclaje escleral o la cirugía de filtración/derivación de glaucoma en el ojo del estudio

7. Han recibido tratamiento de terapia génica o PDS en el ojo contralateral.

8. Tienen afaquia en el ojo de estudio

9. Tienen antecedentes de infección ocular significativa (bacteriana, viral o fúngica) en los 3 meses anteriores, o antecedentes de enfermedades oculares herpéticas (incluido el virus del herpes simple,

la varicela zoster o la retinitis por citomegalovirus) o toxoplasmosis gondii o enfermedad ocular inflamatoria crónica/recurrente (es decir, escleritis, uveítis, edema corneal) en cualquiera de los ojos

10. Tienen evidencia de desprendimiento de retina regmatógeno o membrana epirretiniana visualmente significativa/grave, agujero macular, desgarro del epitelio pigmentario retiniano en la mácula u otra patología macular considerada significativa por el investigador en el ojo del estudio.

11. Tienen antecedentes o presencia de hemorragia vítrea en el ojo del estudio El sujeto aún es apto si el historial de desprendimiento hemorrágico del vítreo posterior pasado se ha resuelto.

12. Tienen glaucoma avanzado o PIO no controlada ≥ 25 mmHg a pesar del tratamiento.

13. Tienen antecedentes de haber recibido cirugía de filtración de glaucoma en el ojo del estudio.

14. Tienen presencia de otras causas de CNV, por ejemplo, miopía patológica (equivalente esférico ≥ -8 dioptrías o longitud axial de 26 mm o más), ruptura coroidea, síndrome de histoplasmosis ocular o coroiditis multifocal en el ojo de estudio.

15. Tienen algún tratamiento sistémico u ocular actual con TKI o tratamiento sistémico con agentes anti-VEGF.

16. Tienen una neoplasia maligna ocular que incluye melanoma corioideo en cualquiera de los ojos

17. Están recibiendo tratamiento concurrente con medicamentos que se sabe que son tóxicos para la retina, el cristalino o el nervio óptico (por ejemplo, clorpromazina, fenotiazinas, tamoxifeno, etc.)

18. Necesitan tratamiento crónico con corticosteroides sistémicos, intravítreos u oculares tópicos, o tienen alergia conocida a la fluoresceína (por ejemplo, broncoespasmo, erupción cutánea, etc.) o a cualquier componente de los productos del estudio.

19. Tienen enfermedad coronaria sintomática o inestable, angina de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva o una arritmia que requiera un tratamiento activo (se permite el tratamiento con medicamentos) en los últimos 30 días de la inyección del implante.

20. Tienen hipertensión no controlada (definida como $>160/100$ mmHg, a pesar del tratamiento

médico)

21. Tienen antecedentes o presencia de una enfermedad sistémica no controlada o una enfermedad debilitante.

22. Tuvieron un infarto de miocardio u otro evento cardiovascular (por ejemplo, accidente cerebrovascular) en los 6 meses anteriores

23. Tienen diabetes no controlada según lo considere el investigador.

24. Son mujeres y estaban embarazadas o amamantando o tienen intención de quedar embarazadas durante el estudio.

25. Han participado en cualquier estudio relacionado con un fármaco en investigación en los EE. UU. o fuera de los EE. UU. en los últimos 30 días.

26. Son empleados del sitio que esté directamente involucrado en la gestión, administración o apoyo del estudio, o sea un familiar inmediato de este

[000759] Consideración del tamaño de la muestra

El criterio de valoración principal del estudio es la proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como < 15 letras ETDRS de pérdida de BCVA en la semana 36. N=128 por grupo tendrá el 90% de poder para detectar la diferencia del 75% en el grupo OTX-TKI frente al 55% en el grupo de control según la prueba exacta de Fisher con alfa bilateral = 0,05. Ajustando por abandono, un total de 300 sujetos serán aleatorizados mediante el uso de una proporción 1:1 al grupo de OTX-TKI de 0,45 mg (N = 150) y al grupo de control (N = 150).

[000760] Métodos estadísticos

El criterio de valoración principal es la proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como < 15 letras ETDRS de pérdida de BCVA en la semana 36. La estimación primaria es la diferencia de tratamiento en las proporciones de sujetos que mantienen la visión en la semana 36 (pérdida de < 15 letras ETDRS) entre los grupos OTX-TKI y de control. Se utilizará la variable estimada compuesta. Los 5 componentes de la estimación son los siguientes.

Población objetivo: sujetos con DMAE húmeda que cumplan los criterios de ingreso al estudio.

Criterio de valoración: proporción de sujetos que mantuvieron la visión en la semana 36 (perdieron < 15 letras ETDRS).

Condiciones de tratamiento: la condición de tratamiento se basa en el tratamiento aleatorio.

Resumen a nivel de población: la diferencia en las proporciones de sujetos que mantuvieron la

visión en la semana 36 (perdieron < 15 letras ETDRS) entre los grupos OTX-TKI y de control, intervalo de confianza del 95% bilateral y el valor p bilateral correspondiente.

Eventos intercurrentes: los sujetos que recibieron alguna inyección de rescate antes de la semana 36 o abandonaron el estudio por cualquier motivo antes o en la semana 36 serán imputados como fracaso del tratamiento.

Para el análisis del criterio de valoración principal, los sujetos que recibieron inyecciones de rescate antes de la semana 36 o abandonaron el estudio por cualquier motivo se imputarán como fracaso del tratamiento (es decir, pérdida de ≥ 15 letras ETDRS). Se utilizará la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (sin factor de estratificación) para analizar el criterio de valoración principal. Se presentará la diferencia de proporciones de sujetos que mantienen la visión en la semana 36 entre los grupos OTX-TKI y de control con un intervalo de confianza del 95% y un valor p. Se realizarán análisis de sensibilidad múltiple de los criterios de valoración principales. Los primeros 3 criterios de valoración secundarios clave se analizarán mediante el uso del mismo método estadístico que el criterio de valoración principal.

Para los análisis del 4.º y 5.º criterios de valoración secundarios clave (cambio de BCVA desde el valor inicial en la semana 36 y la semana 52), en los sujetos que recibieron inyecciones de rescate, sus valores de BCVA observados después de la primera inyección complementaria se establecerán como faltantes. El cambio de BCVA respecto del valor inicial se analizará mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM). Se realizarán análisis de sensibilidad mediante imputación múltiple con

modelos de mezcla de patrones.

Se proporcionarán estadísticas descriptivas por grupo de tratamiento para todos los criterios de valoración de seguridad. Los recuentos de frecuencia y el porcentaje de sujetos se proporcionarán según la clase de órganos del sistema (SOC) de MedDRA y el término preferido (PT) por grupo de tratamiento. Los medicamentos concomitantes se presentarán después de codificarlos con los términos del Diccionario de fármacos de la OMS.

Se presentarán evaluaciones de laboratorio clínico mediante el uso de estadísticas descriptivas por grupo de tratamiento.

[000761] Criterios de rescate

Los sujetos que reciban terapia de rescate serán seguidos hasta la última visita del estudio. Se deben cumplir los siguientes criterios para recibir terapia de rescate por primera vez:

1. Pérdida de BCVA de 15 letras ETDRS o más desde el día 1 debido a DMAE (la pérdida de letras

no puede deberse a ninguna otra razón oftálmica fuera de la DMAE) O

2. Nueva hemorragia macular que, en opinión del investigador tras una conversación con el monitor médico, probablemente provocaría una pérdida irreversible de la visión si no se trata.

Después de la primera inyección de rescate, se puede proporcionar una terapia de rescate a discreción del investigador según su criterio clínico.

[000762] Medicamentos/procedimientos prohibidos

Se prohíbe lo siguiente antes de la administración de IP en el ojo de estudio:

- Terapia previa para el tratamiento de la DMAEn, incluida ninguna terapia previa anti-VEGF (es decir, aflibercept, ranibizumab, faricimab, brolucizumab o bevacizumab).
- Cirugía intraocular, incluida cirugía de cataratas o cirugía queratorrefractiva (queratomileusis in situ asistida por láser [LASIK], queratectomía fotorrefractiva [PRK], etc.) o cualquier cirugía del segmento anterior en el ojo de estudio dentro de los 6 meses de la selección.
- Cualquier cirugía de glaucoma, incluidas las cirugías de glaucoma mínimamente invasivas

[000763] Se prohíbe el uso concomitante de cualquier medicamento en investigación durante la duración del estudio. Además, se prohíbe el uso concomitante de cualquier medicamento oftálmico/sistémico recetado (excepto los permitidos por el protocolo) que pueda afectar la DMAE hasta la semana 52. Además, está prohibido el uso simultáneo de medicamentos que se sabe que son tóxicos para la retina, el cristalino o el nervio óptico (por ejemplo, clorpromazina, fenotiazinas, tamoxifeno, etc.) y el uso simultáneo de TKI oculares o sistémicos y el tratamiento sistémico con agentes anti-VEGF.

[000764] También está prohibida la terapia crónica con corticosteroides oculares sistémicos, intravítreos o tópicos, pero se permite un tratamiento corto de <7 días, si es necesario durante el estudio.

[000765] Los agentes anti-VEGF intraoculares se pueden administrar como estándar de atención al ojo no estudiado (NSE) si está clínicamente indicado.

Ejemplo 17 (prospectivo): un estudio de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad del OTX-TKI intravítreo (implante de axitinib) en sujetos con degeneración macular relacionada con la edad neovascular.

[000766] Indicación: Degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMAEn).

Objetivo del estudio: evaluar la eficacia y seguridad de los implantes intravítreos OTX-TKI de acuerdo con la invención (que contienen una dosis objetivo de axitinib de 0,3 mg, 0,45 mg, 0,6 mg de implante de axitinib polimorfo IV, cada uno -20% / $+25\%$) en sujetos que tienen DMAEn.

[000767] Cantidad de sujetos: 300 sujetos (150 por grupo).

- 5 **[000768] Población de estudio:** sujetos con diagnóstico de neovascularización coroidea extrafoveal (CNV) o neovascularización subfoveal (SFNV) secundaria a DMAEn.

[000769] Diseño del estudio: este es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos. Se evaluarán cuatro grupos de tratamiento.

Grupo de tratamiento	N	Vía de administración	Admin. Día 1
OTX-TKI– Polimorfo IV	150	Inyección intravítrea	0,3 mg OTX-TKI
OTX-TKI– Polimorfo IV	150	Inyección intravítrea	0,45 mg OTX-TKI
OTX-TKI– Polimorfo IV	150	Inyección intravítrea	0,6 mg OTX-TKI
Control	150	Inyección intravítrea	2 mg (0,05mL) aflibercept

- 10 Abreviaturas: Admin=administración, N=cantidad de sujetos, OTX-TKI=OTX-TKI (implante de 0,3, 0,45 o 0,6 mg de axitinib) para uso intravítreo.

[000770] Duración del tratamiento del sujeto

La duración total esperada del estudio es de 112 semanas para cada asignatura. La duración incluye 8 semanas de evaluación, 52 semanas de seguimiento inicial y 52 semanas de seguimiento de seguridad adicional.

- 15 Las visitas de seguimiento de seguridad posteriores a la semana 52 pueden realizarse mensualmente o cada dos meses; sin embargo, las visitas de seguimiento no deben realizarse más de 3 meses (12 semanas) después de la visita anterior, según el criterio del investigador. Los sujetos
- 20 de ambos grupos deben recibir el tratamiento del estándar de atención.

[000771] Dimensiones del implante OTX-TKI (axitinib) en este estudio prospectivo

	Dimensiones secas	Dimensiones hidratadas
Longitud	≤ 11 mm	≤ 11 mm
Diámetro	0,2 a 0,6 mm	≤ 2 mm

Para Eylea® (inyección de aflibercept) véase el prospecto de Eylea. Regeneron Pharmaceuticals, Inc; (2023) o Bayer (2020)

[000772] Criterios de valoración

5 Primario:

- Proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como pérdida de <15 letras ETDRS
- de BCVA en la semana 36

Secundario clave:

- 10
- Proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como pérdida de <15 letras ETDRS
 - de BCVA con una inyección de rescate o menos en la semana 52
 - Proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como pérdida de <15 letras ETDRS
- 15
- de BCVA en la semana 52
 - Proporción de sujetos que mantuvieron la agudeza visual, definida como pérdida de <15 letras ETDRS
 - de BCVA con una inyección de rescate o menos en la semana 36
 - Cambios de BCVA desde el valor inicial en la semana 36
- 20
- Cambios de BCVA desde el valor inicial en la semana 52

Secundaria:

- Cambios en el espesor del subcampo central (CSFT) respecto al valor inicial en la semana 36 y la semana 52
 - Proporción de sujetos sin aumento en CSFT (es decir, aumento de CSFT ≤ 50 μ m) en comparación con el valor inicial en la semana 36 y la semana 52
 - Proporción de sujetos con CSFT ≤ 350 μ m en la semana 36 y la semana 52
 - Cantida de inyecciones de rescate desde el inicio hasta la semana 36 y la semana 52
 - Proporción de sujetos que recibieron inyecciones de rescate desde el inicio hasta la semana 36 y la semana 52
- 30
- Tiempo medio hasta la primera inyección de rescate

- Tiempo medio hasta la segunda inyección de rescate
- Cantidad media de inyecciones de rescate en cada visita del estudio
- Proporción de sujetos con pérdida de ≥ 10 letras en la semana 36 y la semana 52
- Proporción de sujetos con ganancia de ≥ 15 letras en la semana 36 y la semana 52
- 5 • Proporción de sujetos con ganancia de ≥ 10 letras en la semana 36 y la semana 52

Seguridad:

- Incidencia y gravedad de eventos adversos (EA) oculares emergentes del tratamiento
- Pérdida grave de la visión definida como una pérdida de ≥ 30 letras ETDRS en la visión desde el inicio
- 10 • Cambios en la presión intraocular (PIO) con respecto al valor inicial

[000773] Criterios de inclusión

Sujetos con diagnóstico de neovascularización coroidea extrafoveal (CNV) o neovascularización subfoveal (SFNV) secundaria a DMAEn.

15

[000774] Criterios de exclusión

Sujetos sin diagnóstico de neovascularización coroidea extrafoveal (CNV) o subfoveal