(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 414 183**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2005** **E 08004669 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013** **EP 1944032**

(54) Título: **Implantes intraoculares biodegradables que contienen prostamidas**

(30) Prioridad:

30.04.2004 US 837260

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2013

(73) Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CALIFORNIA 92612, US

(72) Inventor/es:

HUGHES, PATRICK M.

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 414 183 T3

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

DESCRIPCIÓN

Implantes intraoculares biodegradables que contienen prostamidas

Antecedentes

La presente invención se refiere en general a implantes intraoculares que proporcionan la liberación prolongada de un agente terapéutico en un ojo en el que se coloca el implante para tratar la hipertensión ocular, tal como reduciendo o al menos manteniendo la presión intraocular, y a los procedimientos para fabricar y usar dichos implantes.

Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de una serie de diferentes afecciones oculares hipertensivas, tales como episodios de hipertensión ocular después de trabeculectomía quirúrgica o láser, glaucoma y como adyuvantes prequirúrgicos.

El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por el aumento en la presión intraocular. Basándose en su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o de ángulo cerrado crónico o agudo. El glaucoma secundario resulta de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata extendida.

Las causas subyacentes del glaucoma primario todavía no se conocen. La tensión intraocular elevada se debe a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas aparecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma de ángulo cerrado crónico o agudo, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia delante contra el ángulo y puede producir bloqueo de la pupila y así precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos de la cámara anterior estrechos tienen predisposición a ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudo con diferentes grados de gravedad.

El glaucoma secundario se produce por cualquier interferencia en el flujo de humor acuoso de la cámara posterior a la cámara anterior y posteriormente al canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede evitar el escape acuoso produciendo sinequia posterior completa en la bomba del iris y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son los tumores intraoculares, cataratas extendidas, oclusión de la vena retiniana central, traumatismo en los ojos, procedimientos operatorios y hemorragia intraocular.

Considerando todos los tipos juntos, el glaucoma se produce en aproximadamente el 2 % de todas las personas por encima de la edad de 40 años y puede ser asintomático durante años antes de progresar a una pérdida de visión rápida. En los casos en los que la cirugía no está indicada, tradicionalmente los antagonistas de receptores beta adrenérgicos han sido los fármacos de elección para tratar el glaucoma.

Anteriormente, las prostaglandinas se consideraron potentes hipertensores oculares; sin embargo, las pruebas acumuladas en las últimas dos décadas muestran que algunas prostaglandinas son agentes hipotensores oculares muy eficaces y son perfectamente adecuadas para el tratamiento médico del glaucoma a largo plazo. (Véase, por ejemplo, Starr, M. S., *Exp. Eye Res*. 1971, 11, pág. 170-177; Bito, L. Z. Biological Protection with Prostaglandins, Cohen, M. M., ed., Boca Raton, Fla., CRC Press Inc.de 1985, pág. 231-252; y Bito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas, Drance, S. M. y Neufeld, A. H. ed., New York, Grune & Strattonde 1984, pág. 477-505). Dichas prostaglandinas incluyen $PGF_{2\alpha}$, $PGF_{1\alpha}$, PGE_2, y algunos ésteres solubles en lípidos, tales como los ésteres de alquilo C_1 a C_5, p. ej. el éster de 1-isopropilo, de dichos compuestos.

En la patente de EE. UU. n.º 4.599.353 se informó de que algunas prostaglandinas, en particular PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ y los ésteres de alquilo C_1 a C_5 del último compuesto, tienen actividad hipotensora ocular y se recomendaban para su uso en el tratamiento del glaucoma.

Aunque el mecanismo preciso todavía no se conoce, resultados experimentales recientes indican que la reducción en la presión intraocular inducida por prostaglandinas resulta de un mayor flujo de salida uveoescleral [Nilsson y col., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 28(supl.), 284(1987)].

Se ha mostrado que el éster de isopropilo de la $PGF_{2\alpha}$ tiene una potencia hipotensora significativamente mayor que el compuesto original, lo que se atribuía a su penetración más eficaz a través de la córnea. En 1987, este compuesto se describió como “el agente hipotensor ocular más potente nunca descrito” [Véase, por ejemplo, Bito, L. Z., *Arch. Ophthalmol.* 105, 1036 (1987), y Siebold y col., *Prodrug* 5, 3 (1989)].

Aunque parece que las prostaglandinas carecen de efectos secundarios intraoculares significativos, la hiperemia de superficie ocular (conjuntival) y la sensación de cuerpo extraño se han asociado sistemáticamente con el uso tópico de dichos compuestos, en particular de la $PGF_{2\alpha}$ y sus profármacos, p. ej. su éster de 1-isopropilo, en seres humanos. El potencial clínico de las prostaglandinas en el tratamiento de afecciones asociadas con la presión

ocular elevada, p. ej. el glaucoma, está muy limitado por estos efectos secundarios.

Algunas prostaglandinas y sus análogos y derivados, tales como el derivado de $PGF_{\alpha 2}$ latanoprost, vendido con la marca registrada Xalatan®, se han establecido como compuestos útiles para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma. Sin embargo, el latanoprost, la primera prostaglandina aprobada por la Administración Federal de alimentos y fármacos de Estados Unidos para esta indicación, es un derivado de prostaglandina que tiene el efecto secundario indeseable de producir un aumento del pigmento marrón en el iris del 5-15 % de los ojos humanos. El cambio de color da como resultado un mayor número de melanosomas (gránulos de pigmento) con melanocitos del iris. Véase, por ejemplo, Watson y col., *Ophthalmology* 103:126 (1996). Aunque todavía no está claro si este efecto tiene ramificaciones clínicas adicionales y perjudiciales, sólo desde el punto de vista cosmético, estos efectos secundarios no son deseables.

Se divulgan algunas fenil y fenoxi mono, tri y tetra norprostaglandinas y sus 1-ésteres en la solicitud de patente europea 0.364.417, como útiles en el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.

En una serie de solicitudes de patente de Estados Unidos cedidas a Allergan Inc., se divulgan ésteres de prostaglandina con actividad hipotensora ocular aumentada acompañada de ningún efecto secundario o de efectos secundarios sustancialmente reducidos. La solicitud de patente de EE. UU. n.º de serie (USSN) 386.835 (presentada el 27 de julio de 1989), se refiere a determinadas 11-acil-prostaglandinas, tales como 11-pivaloil, 11-acetil, 11-isobutiril, 11-valeril y 11-isovaleril-$PGF_{2\alpha}$. Se divulgan 15-acil-prostaglandinas reductoras de la presión intraocular en el documento de n.º serie de EE. UU. 357.394 (presentado el 25 de mayo de 1989). Igualmente, se sabe que los 11,15-9,15- y 9,11-diésteres de prostaglandinas, por ejemplo la 11,15-dipivaloil-$PGF_{2\alpha}$ tienen actividad hipotensora ocular. Véanse, el documento n.º de serie de EE. UU. 385.645 presentado el 27 de julio de 1990, ahora patente de EE. UU. n.º 4.494.274; 584.370 que es una continuación del n.º de serie de EE. UU. 386.312, y el n.º de serie de EE. UU. 585.284, ahora patente de EE. UU. n.º 5.034.413 que es una continuación del n.º de serie EE. UU. n.º 386.834, cuyas solicitudes originales se presentaron el 27 de julio de 1989.

Woodward y col., en las patentes de EE. UU. n.º 5.688.819 y 6.403.649, divulgan determinados compuestos de ácido ciclopentanoheptanoico, 2-cicloalquilo o arilalquilo, como hipotensores oculares. Estos compuestos, que se pueden caracterizar adecuadamente como lípidos hipotensores, son eficaces para tratar la hipertensión ocular.

Como ejemplo, se ha descubierto que el análogo de prostamida, bimatoprost, es eficaz para reducir la presión intraocular, posiblemente aumentando el flujo de salida de humor acuoso del ojo (Woodward y col., AGN 192024 (Lumigan®): A Synthetic Prostamide Analog that Lowers Primate Intraocular Pressure by Virtue of Its Inherent Pharmacological Activity, ARVO 2002; (CD-ROM):POS; Chen y col., Lumigan®: A Novel Drug for Glaucoma Therapy, *Optom In Pract*, 3:95-102 (2002); Coleman y col., A 3-Month Randomized Controlled Trial of Bimatoprost (LUMIGAN) versus Combined Timolol and Dorzolamide (Cosopt) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension, *Ophthalmology* 110(12): 2362-8 (2003); Brubaker, Mechanism of Action of Bimatoprost (Lumigan™), *Surv Ophthalmol* 45 (Suppl 4):S347-S351 (2001); y Woodward y col., The Pharmacology of Bimatoprost (Lumigan™), *Surv. Ophthalmol.* 45 (supl. 4) S337-S345 (2001).

El bimatoprost es un análogo (p. ej., un derivado estructural) de una prostamida natural. El nombre químico del bimatoprost es (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]ciclopentil]-5-N-etilheptenamida, y tiene un peso molecular de 415,58. Su fórmula molecular es $C_{25}H_{37}NO_4$. El bimatoprost está disponible en una solución oftálmica tópica con el nombre comercial de Lumigan® (Allergan, Inc.). Cada ml de solución contiene 0,3 mg de bimatoprost como agente activo, 0,05 mg de cloruro de benzalconio (BAK) como conservante y cloruro sódico, fosfato sódico, dibásico; ácido cítrico; y agua purificada como agentes inactivos.

Los implantes biocompatibles para colocar en el ojo se han divulgado en una serie de patentes, tales como las patentes de EE. UU. n.º 4.521.210; 4.853.224; 4.997.652; 5.164.188; 5.443.505; 5.501.856; 5.766.242; 5.824.072; 5.869.079; 6.074.661; 6.331.313; 6.369.116; y 6.699.493.

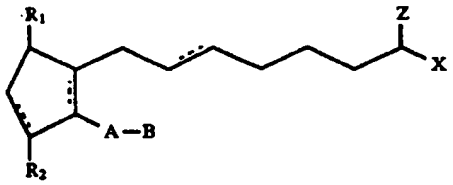
Sería ventajoso proporcionar sistemas de administración de fármacos implantables en el ojo, tales como implantes intraoculares, y procedimientos para usar dichos sistemas, que fueran capaces de liberar un agente terapéutico, tal como un agente hipotensor, a una velocidad controlada o mantenida durante periodos de tiempo prolongados y en cantidades con pocos o sin efectos secundarios negativos.

Sumario

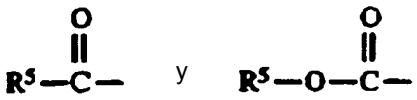
La presente invención proporciona nuevos sistemas de administración de fármacos para la liberación de fármaco prolongada o mantenida en un ojo, por ejemplo, para lograr uno o más efectos terapéuticos deseados. Los sistemas de administración de fármacos están en forma de implantes intraoculares. Los presentes sistemas y procedimientos para su uso proporcionan de forma ventajosa tiempos de liberación prolongados de uno o más agentes terapéuticos. Por lo tanto, el paciente en cuyo ojo se ha colocado el implante recibe una cantidad terapéutica de un agente durante un periodo de tiempo largo o prolongado sin requerir administraciones adicionales del agente. Por ejemplo, el paciente tiene un nivel sustancialmente constante de agente

terapéuticamente activo disponible para el tratamiento constante del ojo a lo largo de un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo, del orden de al menos una semana, tal como entre aproximadamente dos y aproximadamente seis meses después de recibir el implante. Dichos tiempos de liberación prolongados facilitan la obtención de resultados de tratamiento satisfactorios.

Una realización de la presente invención es un implante intraocular en forma de una esfera o microesfera, comprendiendo el implante un componente de prostamida y una matriz de polímero biodegradable; en el que el componente de prostamida comprende una prostamida o un derivado de prostamida representados por la fórmula (I) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que las líneas discontinuas representan un enlace sencillo o doble, que puede estar en la configuración cis o trans; A es un radical alquileno o alquenileno que tiene de dos a seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido con uno o más radicales óxido y sustituido con uno o más grupos hidroxi, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi, en los que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo seleccionado de entre radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono, en los que el heteroátomo se selecciona de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es un radical seleccionado de entre $-OR^4$ y $-N(R^4)_2$ en los que R^4 se selecciona de entre hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,



R^5 es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R_1 y R_2 es =O, -OH o un grupo $-O(CO)R_6$, y el otro es -OH u $-O(CO)R_6$, o R_1 es =O y R_2 es H; R_6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o R_6 es $-(CH_2)_mR_7$ en el que m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R_7 es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o R_7 es un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, como se ha definido antes para B; con la condición de que cuando B no está sustituido con un radical que contiene un heteroátomo unido y Z es =O, entonces X no es $–OR^4$.

La matriz de polímero biodegradable (componente de liberación mantenida del fármaco) está asociada con el componente terapéutico para la liberación mantenida de una cantidad del componente de prostamida en un ojo en el que se coloca el implante. Preferentemente, la cantidad del componente de prostamida se libera en el ojo durante un periodo de tiempo mayor que aproximadamente una semana después de colocar el implante en el ojo, y es eficaz para tratar o reducir al menos un síntoma de una afección ocular de un ojo. De forma ventajosa, los presentes implantes intraoculares pueden ser eficaces para aliviar un ojo con hipertensión reduciendo la presión intraocular del ojo o manteniendo la presión intraocular en un nivel reducido.

El implante intraocular es biodegradable (bioerosionable) y proporciona una liberación mantenida del componente de prostamida en un ojo durante periodos de tiempo prolongados, tal como, durante más de una semana, por ejemplo, durante aproximadamente tres meses o más y hasta aproximadamente seis meses o más.

El polímero biodegradable puede ser una mezcla de polímeros biodegradables, en la que al menos uno de los polímeros biodegradables es un polímero de ácido poliláctico que tiene un peso molecular menor de 64 kilodalton (kDa). Además o alternativamente, los implantes anteriores pueden comprender un primer polímero biodegradable de ácido poliláctico y un segundo polímero biodegradable diferente de un ácido poliláctico). Además, los implantes anteriores pueden comprender una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente en el intervalo de aproximadamente 0,2 decilitros/gramo (dl/g) a aproximadamente 1,0 dl/g.

Un ejemplo de un derivado de prostamida adecuado es el bimatoprost o una sal del mismo. Además, el componente terapéutico de los presentes implantes puede incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales y diferentes que pueden ser eficaces para tratar una afección ocular.

Un procedimiento para fabricar los presentes implantes implica combinar o mezclar el componente de prostamida

con un polímero o polímeros biodegradables. La mezcla después se puede extrudir o comprimir para formar una única composición. La composición única después se puede procesar para formar implantes individuales adecuados para su colocación en un ojo de un paciente.

Los implantes se pueden colocar en una región ocular para tratar una variedad de afecciones oculares. Por ejemplo, los implantes pueden ser eficaces para reducir la hipertensión ocular, y por lo tanto pueden ser eficaces para reducir al menos un síntoma de una afección ocular asociada con una presión intraocular elevada.

Descripción

Los implantes de la invención son eficaces para proporcionar una dosificación terapéuticamente eficaz del componente de prostamida directamente en una región del ojo para tratar o prevenir una o más afecciones oculares indeseables. Por lo tanto, con una sola administración, los agentes terapéuticos estarán disponibles en el sitio donde son necesarios y se mantendrán durante un periodo de tiempo prolongado, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o administraciones repetidas de gotas de uso tópico.

Definiciones

Para los propósitos de esta descripción, se usan los siguientes términos definidos en esta sección, salvo que el contexto de la palabra indique un significado diferente.

Tal como se usa en el presente documento, un “implante intraocular” se refiere a un dispositivo o elemento que está estructurado, diseñado o configurado de otra forma, para su colocación en un ojo. Los implantes intraoculares en general son biocompatibles con las condiciones fisiológicas del ojo y no producen efectos secundarios adversos. Los implantes intraoculares se pueden colocar en un ojo sin alterar la visión del ojo.

Tal como se usa en el presente documento, un “componente terapéutico” se refiere a una parte de un implante intraocular que comprende uno o más agentes o sustancias terapéuticos usados para tratar una afección médica del ojo. El componente terapéutico puede ser una región discreta de un implante intraocular, o puede estar distribuido de forma homogénea por todo el implante. Típicamente, los agentes terapéuticos del componente terapéutico son oftálmicamente aceptables, y se proporcionan en una forma que no produce reacciones adversas cuando el implante se coloca en un ojo.

Tal como se usa en el presente documento, un “componente de prostamida” se refiere a una parte de un implante intraocular que comprende una o más prostamidas o derivados de prostamida representados por la fórmula (I), una sal de los mismos o una mezcla de los mismos

Tal como se usa en el presente documento, un “componente de liberación mantenida del fármaco” se refiere a la matriz de polímero biodegradable.

Tal como se usa en el presente documento, “asociado con” significa mezclado con, dispersado en, acoplado a, que recubre o que rodea.

Tal como se usa en el presente documento, una “región ocular” o “sitio ocular” se refiere en general a cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y el cual en general incluye, pero no se limita a cualquier tejido funcional (p. ej., para la visión) o estructural en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que revisten parcial o completamente el interior o exterior del globo ocular. Los ejemplos específicos de áreas del globo ocular en una región ocular incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio epiescleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la *pars plana*, regiones avasculares inducidas por cirugía, la mácula y la retina.

Tal como se usa en el presente documento, una “afección ocular” es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica al ojo o una de las partes o regiones del ojo. En líneas generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular.

Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o que implica a una región o sitio ocular anterior (es decir, parte delantera del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está situado anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o músculos ciliares. Por lo tanto, una afección ocular anterior afecta o implica principalmente a la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina pero delante de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior.

Por lo tanto, una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como por ejemplo, afaquia; pseudoafaquia; astigmatismo; blefaroespasmo; catarata; enfermedades conjuntivales; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlcera de la córnea; síndromes del ojo seco; enfermedades de los párpados;

enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos refractarios y estrabismo. El glaucoma también se puede considerar una afección ocular anterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir una hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

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

Por lo tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como por ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovasularización coroidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones fúngicas o causadas por virus; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa; edema, tal como edema macular, edema macular cistoide y edema macular diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta a un sitio o ubicación ocular posterior; tumores oculares; trastornos de la retina, tales como oclusión de la vena retiniana central, retinopatía diabética (incluyendo la retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (VRP), enfermedad oclusiva arterial retiniana, desprendimiento de la retina, enfermedad retiniana uveítica; oftalmia simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una afección ocular posterior causada por o influida por un tratamiento ocular con láser; afecciones oculares posteriores causadas o influidas por un tratamiento fotodinámico, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de la rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana no debida a retinopatía diabética, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma se puede considerar una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es evitar la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debida a daño o a pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

El término “polímero biodegradable” se refiere a un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en los que la erosión del polímero o polímeros a lo largo del tiempo ocurre de forma simultánea o posterior a la liberación del agente terapéutico. Se excluyen específicamente del término “polímero biodegradable” los hidrogeles tales como metilcelulosa que actúan para liberar el fármaco por hinchamiento del polímero. Los términos “biodegradable” y “bioerosionable” son equivalentes y se usan de forma intercambiable en el presente documento. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes.

El término “tratar”, “que trata” o “tratamiento” tal como se usa en el presente documento, se refiere a la reducción o resolución o prevención de una afección ocular, lesión o daño ocular, o a promover la curación de tejido ocular lesionado o dañado. Normalmente un tratamiento es eficaz para reducir al menos un síntoma de una afección ocular, lesión o daño ocular.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” tal como se usa en el presente documento, se refiere al nivel o cantidad de agente necesario para tratar una afección ocular o reducir o prevenir una lesión o daño ocular sin causar al ojo o a una región del ojo efectos secundarios negativos o adversos significativos. En vista de lo anterior, una cantidad terapéuticamente eficaz de la prostamida o derivado de prostamida es una cantidad que es eficaz para reducir al menos un síntoma de una afección ocular.

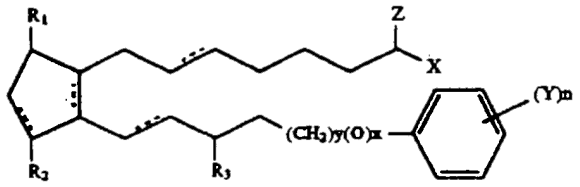
Se han desarrollado implantes intraoculares que pueden liberar cargas de fármaco a lo largo de diferentes periodos de tiempo. Estos implantes, cuando se insertan en un ojo, tal como el vítreo de un ojo, proporcionan niveles terapéuticos de un componente de prostamida durante periodos de tiempo prolongados (p. ej., durante aproximadamente 1 semana o más). Los implantes divulgados son eficaces para tratar afecciones oculares, tales como afecciones oculares asociadas con la presión intraocular elevada y, más específicamente, para reducir al menos un síntoma del glaucoma.

El implante intraocular biodegradable comprende un componente de prostamida asociado con la matriz de polímero biodegradable. Preferentemente, la matriz se degrada a una velocidad eficaz para la liberación mantenida de una cantidad del componente de prostamida durante un tiempo mayor que aproximadamente una semana desde el momento en que el implante se coloca en una región ocular o sitio ocular, tal como el vítreo de un ojo.

El componente de prostamida comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) definida anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

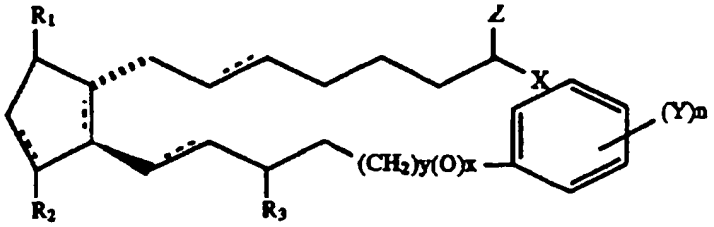
Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son las formadas a partir de ácidos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales declorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

En implantes más específicos, el compuesto del componente de prostamida tiene la siguiente fórmula (II)



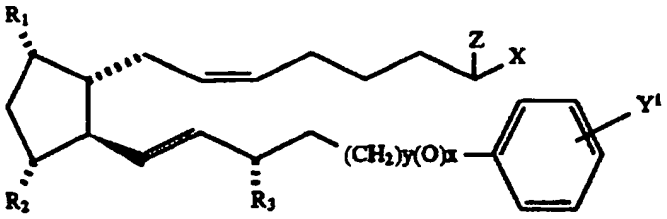
en la que y es 0 o 1, x es 0 o 1 y x+y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado del grupo que consiste de alquilo, halógeno, nitro, amino, tiol, hidroxi, alquiloxi, alquilcarboxi y alquilo sustituido con halógeno, en los que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono, n es 0 o un número entero de 1 a 3 y R_3 es =O, -OH o $-O(CO)R_6$.

En implantes adicionales, el compuesto del componente de prostamida tiene la siguiente fórmula (III)

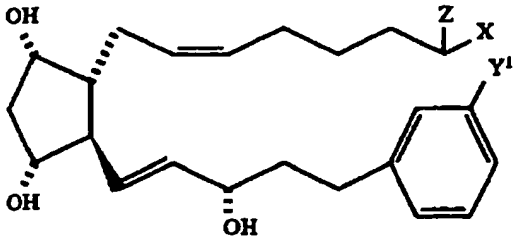


en la que las líneas de rayas en paralelo indican la configuración α y los triángulos negros indican la configuración β.

En determinados implantes, el compuesto del componente de prostamida tiene la siguiente fórmula (IV)

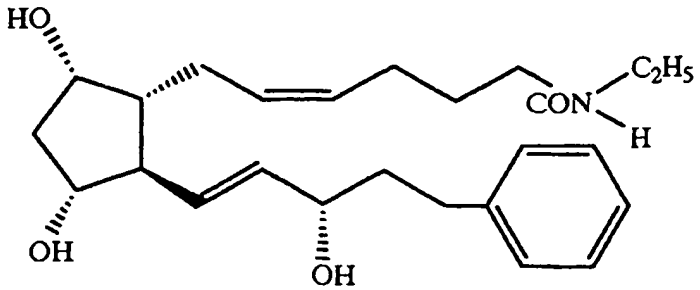


en la que Y^1 es Cl o trifluorometilo, tal como el compuesto que tiene la siguiente fórmula (V)



y los 9- y/u 11- y/o 15-ésteres de los mismos.

Al menos en un tipo de implante intraocular, el componente de prostamida comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VI)



El compuesto que tiene la fórmula VI también se conoce como bimatoprost y está disponible para el público en una solución oftálmica tópica con el nombre comercial Lumigan® (Allergan, Inc., CA).

Por lo tanto, el implante puede comprender un componente terapéutico que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en bimatoprost, una sal del mismo, o mezclas del mismo.

El componente de prostamida puede estar en una forma particulada o en polvo y puede estar atrapado por la matriz de polímero biodegradable. Normalmente, las partículas de prostamida tendrán un tamaño promedio real menor de aproximadamente 3000 nanómetros. En determinados implantes, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio real de aproximadamente un orden de magnitud menor que 3000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio real menor que aproximadamente 500 nanómetros. En implantes adicionales, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio real menor que aproximadamente 400 nanómetros, y en otras realizaciones más, un tamaño menor que aproximadamente 200 nanómetros.

El componente de prostamida del implante preferentemente es desde aproximadamente el 10 % hasta el 90 % en peso del implante. Más preferentemente, el componente de prostamida es desde aproximadamente el 20 % hasta aproximadamente el 80 % en peso del implante. En una realización preferente, el componente de prostamida comprende aproximadamente el 20 % en peso del implante (p. ej., 15 %-25 %). En otra realización, el componente de prostamida comprende aproximadamente el 50 % en peso del implante.

Los materiales o composiciones polímeros adecuados para su uso en el implante, incluyen los materiales que son compatibles, es decir biocompatibles, con el ojo de modo que no produzcan una interferencia sustancial con el funcionamiento o la fisiología del ojo. Dichos materiales son al menos parcialmente y de forma más preferente sustancial y completamente biodegradables o bioerosionables.

Los ejemplos de materiales polímeros útiles incluyen, sin limitación, los materiales derivados de y/o que incluyen ésteres orgánicos y éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluyendo los monómeros. También pueden tener uso materiales polímeros derivados de y/o que incluyen anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o combinados con otros monómeros. Los materiales polímeros pueden ser polímeros de adición o de condensación, de forma ventajosa polímeros de condensación. Los materiales polímeros pueden estar reticulados o no reticulados, por ejemplo, sólo ligeramente reticulados, tal como que menos de aproximadamente el 5 %, o menos de aproximadamente el 1 % del material polímero está reticulado. En su mayoría, además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán al menos uno de oxígeno y nitrógeno, de forma ventajosa oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, p. ej., hidroxi o éter, carbonilo, p. ej., carbonilo no oxo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Los polímeros expuestos en Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, In: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, pág. 39-90, que describe la encapsulación para la administración controlada de fármacos, pueden ser útiles en los presentes implantes.

Tienen un interés adicional los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, sean homopolímeros o copolímeros, y los polisacáridos. Los poliésteres de interés incluyen polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona y combinaciones de los mismos. En general, empleando el L-lactato o D-lactato, se logra un polímero o material polímero que se erosiona lentamente, mientras que la erosión se potencia sustancialmente con el racemato del lactato.

Entre los polisacáridos útiles están, sin limitación, el alginato de calcio y celulosas funcionalizadas, en particular ésteres de carboximetilcelulosa caracterizados por ser insolubles en agua y un peso molecular de aproximadamente 5 kD a 500 kD, por ejemplo.

Otros polímeros de interés incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico, poliésteres, poliéteres y combinaciones de

los mismos que son biocompatibles y biodegradables.

Algunas características preferentes de los polímeros o materiales polímeros para su uso en la presente invención pueden incluir biocompatibilidad, compatibilidad con el componente terapéutico, facilidad de uso del polímero para fabricar los sistemas de administración de fármacos de la presente invención, una semivida en el entorno fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferentemente mayor que aproximadamente un día, que no aumente significativamente la viscosidad del vítreo e insolubilidad en agua.

Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz están sujetos de forma deseable a inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros solubles en agua pueden estar reticulados con reticulaciones inestables hidrolíticas o biodegradables para proporcionar polímeros insolubles en agua útiles. El grado de estabilidad puede variar ampliamente, dependiendo de la elección del monómero, si se emplea un homopolímero o copolímero, el empleo de mezclas de polímeros y si el polímero incluye grupos ácidos terminales.

Igual de importante que el control de la biodegradación del polímero y por lo tanto el perfil de liberación prolongada del implante, es el peso molecular promedio relativo de la composición polimérica empleada en el implante. Se pueden incluir diferentes pesos moleculares de la misma o diferentes composiciones poliméricas en el implante para modular el perfil de liberación. En determinados implantes, el peso molecular promedio relativo del polímero variará desde aproximadamente 9 hasta aproximadamente 64 kD, normalmente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 54 kD, y de forma más habitual desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 45 kD.

En algunos implantes, se usan copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, donde la velocidad de biodegradación se controla por la proporción de ácido glicólico y ácido láctico. El copolímero que se degrada más rápidamente tiene cantidades casi iguales de ácido glicólico y ácido láctico. Los homopolímeros, o los copolímeros que tienen proporciones que no son iguales, son más resistentes a la degradación. La proporción de ácido glicólico y ácido láctico también afectará a la fragilidad del implante, donde es deseable un implante más flexible para geometrías mayores. El % de ácido poliláctico en el copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) puede ser del 0-100 %, preferentemente de aproximadamente el 15-85 %, más preferentemente de aproximadamente el 35-65 %. En algunos implantes se usa un copolímero de PLGA 50/50.

La matriz de polímero biodegradable del implante intraocular puede comprender una mezcla de dos o más polímeros biodegradables. Por ejemplo, el implante puede comprender una mezcla de un primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable diferente. Uno o más de los polímeros biodegradables pueden tener grupos ácido terminales.

La liberación de un fármaco de un polímero erosionable es la consecuencia de varios mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen la desorción de la superficie del implante, disolución, difusión por los canales porosos del polímero hidratado y erosión. La erosión puede ser en masa o de superficie o una combinación de ambas. Como se analiza en el presente documento, la matriz del implante intraocular puede liberar fármaco a una velocidad eficaz para la liberación mantenida de una cantidad del componente de prostamida durante más de una semana después del implante en un ojo. En determinados implantes, las cantidades terapéuticas del componente de prostamida se liberan durante no más de aproximadamente 30-35 días después del implante. Por ejemplo, un implante puede comprender bimatoprost, y la matriz del implante se degrada a una velocidad eficaz para la liberación mantenida de una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost durante aproximadamente un mes después de haberlo colocado en un ojo. Como otro ejemplo, el implante puede comprender bimatoprost, y la matriz libera el fármaco a una velocidad eficaz para la liberación mantenida de una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost durante más de cuarenta días, tal como durante aproximadamente seis meses.

Un ejemplo del implante intraocular biodegradable comprende un componente de prostamida asociado con una matriz de polímero biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables. Al menos uno de los polímeros biodegradables es una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 63,3 kD. Un segundo polímero biodegradable es una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 14 kD. Dicha mezcla es eficaz para la liberación mantenida de una cantidad terapéuticamente eficaz del componente de prostamida durante un periodo de tiempo mayor que aproximadamente un mes desde el momento en que se coloca el implante en un ojo.

Otro ejemplo de un implante intraocular biodegradable comprende un componente de prostamida asociado con una matriz de polímero biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de desde aproximadamente 0,16 dl/g hasta aproximadamente 1,0 dl/g. Por ejemplo, uno de los polímeros biodegradables puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g. Un segundo polímero biodegradable puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g. Implantes adicionales pueden comprender polímeros biodegradables que tienen una viscosidad inherente de entre aproximadamente 0,2 dl/g y 0,5 dl/g. Las viscosidades inherentes identificadas antes se pueden determinar en cloroformo al 0,1 % a 25 ºC.

Un implante en particular comprende bimatoprost asociado con una combinación de dos polímeros de polilactida diferentes. El bimatoprost está presente en aproximadamente el 20 % en peso del implante. Un polímero de polilactida tiene un peso molecular de aproximadamente 14 kD y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g y el otro polímero de polilactida tiene un peso molecular de aproximadamente 63,3 kD y una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g. Los dos polímeros de polilactida están presentes en el implante en una proporción de 1:1. Dicho implante puede ser eficaz para liberar el bimatoprost durante más de dos meses. El implante se proporciona en forma de una varilla o un filamento producido por un procedimiento de extrusión.

La liberación del componente de prostamida del implante intraocular que comprende una matriz de polímero biodegradable puede incluir una descarga inicial de liberación seguida de un aumento gradual de la cantidad liberada del componente de prostamida, o la liberación puede incluir un retraso inicial de la liberación del componente de prostamida seguido de un aumento de la liberación. Cuando el implante se ha degradado de forma sustancialmente completa, el porcentaje del componente de prostamida que se ha liberado es aproximadamente un cien por cien. Comparados con los implantes existentes, los implantes divulgados en el presente documento no liberan completamente, o no liberan aproximadamente 100 % del componente de prostamida, hasta después de aproximadamente una semana de su colocación en un ojo.

Puede ser conveniente proporcionar un velocidad de liberación relativamente constante del componente de prostamida del implante a lo largo de la vida del implante. Por ejemplo, puede ser conveniente que el componente de prostamida se libere en cantidades de desde aproximadamente 0,01 µg hasta aproximadamente 2 µg por día durante la vida del implante. Sin embargo, la velocidad de liberación puede cambiar para aumentar o disminuir, dependiendo de la formulación de la matriz de polímero biodegradable. Además, el perfil de liberación del componente de prostamida puede incluir una o más partes lineales y/o una o más partes no lineales. Preferentemente, la velocidad de liberación es mayor que cero una vez que el implante se ha empezado a degradar o erosionar.

Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, que tienen el agente o agentes activos distribuidos de forma homogénea por la matriz de polímero, o encapsulados, donde un depósito de agente activo está encapsulado en la matriz de polímero. Debido a la facilidad de fabricación, normalmente se prefieren implantes monolíticos frente a formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control que proporciona el implante de tipo depósito encapsulado puede ser beneficioso en algunas circunstancias, en las que el nivel terapéutico del fármaco cae en una ventana estrecha. Además, el componente terapéutico, incluyendo el componente de prostamida, puede estar distribuido en la matriz con un patrón no homogéneo. Por ejemplo, el implante puede incluir una parte que tiene una concentración mayor del componente de prostamida con respecto a una segunda parte del implante.

Los implantes intraoculares divulgados en el presente documento tienen un tamaño de entre aproximadamente 5 µm y aproximadamente 10 mm, o entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 1 mm para su administración con una aguja, mayor que 1 mm, o mayor que 2 mm tal como 3 mm o hasta 10 mm, para su administración mediante implante quirúrgico. Para los implantes inyectados con aguja, los implantes pueden tener cualquier longitud adecuada, siempre que el diámetro del implante permita que el implante se mueva a través de la aguja. Por ejemplo, se han inyectado en un ojo implantes que tienen una longitud de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 7 mm. Los implantes administrados mediante una aguja deben tener un diámetro que sea menor que el diámetro interior de la aguja. En determinados implantes, el diámetro es menor que aproximadamente 500 µm. La cámara vítrea en los seres humanos puede acomodar implantes relativamente grandes con geometrías variadas, que tienen longitudes de, por ejemplo, 1 a 10 mm. El implante puede ser un aglomerado cilíndrico (p. ej., varilla) con dimensiones de aproximadamente 2 mm x 0,75 mm de diámetro. O el implante puede ser un aglomerado cilíndrico con una longitud de aproximadamente 7 mm a aproximadamente 10 mm, y un diámetro de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,5 mm.

Los implantes también pueden ser al menos algo flexibles para facilitar así tanto la inserción del implante en el ojo, tal como en el vítreo, como la acomodación del implante. El peso total del implante normalmente es de aproximadamente 250-5000 µg, más preferentemente de aproximadamente 500-1000 µg. Por ejemplo, un implante puede ser de aproximadamente 500 µg o aproximadamente 1000 µg. Para individuos no humanos, las dimensiones y el peso total del implante o implantes pueden ser mayores o menores dependiendo del tipo de individuo. Por ejemplo, los seres humanos tienen un volumen vítreo de aproximadamente 3,8 ml, comparado con aproximadamente 30 ml para caballos y aproximadamente 60-100 ml para elefantes. Un implante diseñado para su uso en un ser humano se puede aumentar o reducir de escala de forma correspondiente para otros animales, por ejemplo, aproximadamente 8 veces mayor para un implante para un caballo, o por ejemplo, aproximadamente 26 veces mayor para un implante para un elefante.

Por lo tanto, se pueden preparar implantes en los que el centro puede ser de un material y la superficie puede tener una o más capas de la misma o diferente composición, donde las capas pueden estar reticuladas, o de un peso molecular diferente, diferente densidad o porosidad, o similar. Por ejemplo, cuando es conveniente liberar rápidamente un bolo inicial de fármaco, el centro puede ser un polilactato recubierto con un copolímero de polilactato-poliglicolato, para potenciar así la velocidad de degradación inicial. Alternativamente, el centro puede ser de alcohol polivinílico recubierto con polilactato, de modo que tras la degradación del polilactato exterior se

disolverá el centro y será eliminado rápidamente del ojo.

El implante tiene forma de microesfera o esfera. El límite superior para el tamaño del implante estará determinado por factores tales como la tolerancia al implante, las limitaciones de tamaño en la inserción, facilidad de manejo, etc. Las esferas pueden ser de 0,5 µm a 4 mm de diámetro.

El tamaño y la forma del implante también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación, el periodo de tratamiento y la concentración de fármaco en el sitio del implante. Los implantes más grandes administrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la proporción de superficie y masa, pueden tener una velocidad de liberación más lenta. El tamaño y la geometría particulares del implante se eligen para que se ajusten al sitio del implante.

Las proporciones del componente de prostamida, polímero y cualesquiera otros modificadores, se pueden determinar de forma empírica formulando varios implantes con proporciones variadas. Se puede usar un procedimiento aprobado por la USP para ensayar la disolución o liberación para medir la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) pág. 1790-1798). Por ejemplo, usando el procedimiento de inmersión infinita, una muestra pesada del implante se añade a un volumen medido de una solución que contiene NaCl al 0,9 % en agua, donde el volumen de solución será tal que la concentración de fármaco después de la liberación es menor del 5 % de saturación. La mezcla se mantiene a 37 ºC y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. El aspecto del fármaco disuelto en función del tiempo se puede seguir por diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como por espectrofotometría, HPLC, espectroscopía de masas, etc. hasta que la absorbancia se hace constante o hasta que se ha liberado más de 90 % del fármaco.

Además de la prostamida o derivados de prostamida incluidos en los implantes intraoculares divulgados en el presente documento, los implantes intraoculares también pueden incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales oftálmicamente aceptables. Por ejemplo, el implante puede incluir uno o más antihistamínicos, uno o más antibióticos, uno o más betabloqueantes, uno o más esteroides, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunosupresores, uno o más agentes antivíricos, uno o más agentes antioxidantes y mezclas de los mismos.

Los agentes farmacológicos o terapéuticos que pueden ser útiles en los presentes sistemas incluyen, sin limitación, los divulgados en las patentes de EE. UU. n.º 4.474.451, columnas 4-6 y 4.327.725, columnas 7-8.

Los ejemplos de antihistamínicos incluyen, pero no se limitan a loradatina, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripelenamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilazina, y trimprazina doxilamina, feniramina, pirilamina, clorciclizina, tonzilamina y derivados de los mismos.

Los ejemplos de antibióticos incluyen sin limitación, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetán, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicida, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V de potasio, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloranfenicol, clorhidrato de ciprofloxacino, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato, colistina, azitromicina, Augmentine, sulfametoxazol, trimetoprima y derivados de los mismos.

Los ejemplos de betabloqueantes incluyen acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol y derivados de los mismos.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticoesteroides, tales como cortisona, prednisolona, flurometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, Fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, riamcinolona hexacatonida, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, Taxotere y derivados de los mismos, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, piposulfano, ciclofosfamida y flutamida y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen ciclosporina, azatioprina, tacrolimús y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes antivíricos incluyen interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, didesoxicitidina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir y derivados de los mismos.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, diversos carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criptoxantina, astazantina, licopeno, N-acetil-cisteína, carnosina, gamma-glutamilcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo biloba, catequinas de té, extracto de arándano, vitaminas E o ésteres de vitamina E, palmitato de retinilo y derivados de los mismos.

Otros agentes terapéuticos incluyen escualamina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas del receptor adrenérgico alfa-2, antiparasitarios, antifúngicos y derivados de los mismos.

La cantidad de agente o agentes activos empleados en el implante, de forma individual o combinada, variará ampliamente dependiendo de la dosificación eficaz requerida y de la velocidad de liberación del implante deseada. Habitualmente, el agente será al menos aproximadamente el 1, más habitualmente al menos aproximadamente el 10 por ciento en peso del implante, y habitualmente no más de aproximadamente el 80, más habitualmente no más de aproximadamente el 40 por ciento en peso del implante.

Algunos de los presentes implantes pueden comprender un componente de prostamida que comprende una combinación de dos o más derivados de prostamida diferentes. Un implante puede comprender una combinación de bimatoprost y latanoprost. Otro implante puede comprender una combinación de bimatoprost y travoprost.

Como se analiza en el presente documento, los presentes implantes pueden comprender agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un implante puede comprender una combinación de bimatoprost y un antagonista de receptor beta adrenérgico. Más específicamente, el implante puede comprender una combinación de bimatoprost y Timolol®. O un implante puede comprender una combinación de bimatoprost y un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Por ejemplo, el implante puede comprender una combinación de bimatoprost y dorzolamida (Trusopt®).

Además del componente terapéutico, los implantes intraoculares divulgados en el presente documento pueden incluir cantidades eficaces de agentes de tamponamiento, conservantes y similares. Los agentes de tamponamiento solubles en agua adecuados incluyen, sin limitación, carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos alcalinos y alcalinotérreos, y similares, tales como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato sódicos, y similares. Estos agentes están presentes ventajosamente en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9, y más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Como tal, el agente de tamponamiento puede ser hasta aproximadamente el 5 % en peso del implante total. Los conservantes solubles en agua adecuados incluyen bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico, feniletanol y similares, y mezclas de los mismos. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades de desde el 0,001 hasta aproximadamente el 5 % en peso y preferentemente del 0,01 a aproximadamente el 2 % en peso. En al menos uno de los presentes implantes se proporciona en el implante un conservante de cloruro de benzalconio cuando el componente de prostamida consiste esencialmente en bimatoprost.

En algunas situaciones se pueden utilizar mezclas de implantes que emplean los mismos o diferentes agentes farmacológicos. De esta forma, se logra un cóctel de perfiles de liberación, que da una liberación bifásica o trifásica con una sola administración, donde el patrón de liberación se puede variar mucho.

Además, se pueden incluir en los implantes moduladores de la liberación tales como los descritos en la patente de EE. UU. n.º 5.869.079. La cantidad de modulador de la liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador y el perfil de liberación del componente de prostamida en ausencia del modulador. También se pueden incluir en el implante electrolitos tales como cloruro sódico y cloruro potásico. Cuando el agente de tamponamiento o potenciador es hidrófilo, también puede actuar como acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan aumentando las velocidades de liberación por disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, lo cual aumenta el área de superficie del fármaco expuesta, aumentando así la velocidad de bioerosión del fármaco. De igual forma, un agente de tamponamiento o potenciador hidrófobo se disuelve más despacio, ralentizando la exposición de partículas de fármaco, y de esta forma disminuyendo la velocidad de bioerosión del fármaco.

En determinados implantes, un implante que comprende bimatoprost y una matriz de polímero biodegradable puede liberar o administrar una cantidad de bimatoprost de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 0,5 mg durante aproximadamente 3-6 meses después del implante en el ojo

Se pueden emplear diversas técnicas para producir los implantes descritos en el presente documento. Las técnicas útiles incluyen, pero no se limitan necesariamente a procedimientos de evaporación del disolvente, procedimientos de separación de fase, procedimientos interfaciales, procedimientos de moldeo, procedimientos de moldeo por inyección, procedimientos de extrusión, procedimientos de coextrusión, procedimientos de prensa Carver, procedimientos de corte con troquel, compresión térmica, combinaciones de los mismos y similares.

Se discuten procedimientos específicos en la patente de EE. UU. n.º 4.997.652. Los procedimientos de extrusión

se pueden usar para evitar la necesidad de disolventes en la fabricación. Cuando se usan procedimientos de extrusión, el polímero y el fármaco se eligen para que sean estables a las temperaturas requeridas para la fabricación, normalmente al menos aproximadamente 85 grados centígrados. Los procedimientos de extrusión usan temperaturas de aproximadamente 25 grados C a aproximadamente 150 grados C, más preferentemente de aproximadamente 65 grados C a aproximadamente 130 grados C. Un implante se puede producir llevando la temperatura de aproximadamente 60 grados C a aproximadamente 150 grados C para la mezcla de fármaco/polímero, tal como aproximadamente a 130 grados C, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0 a 1 hora, 0 a 30 minutos o 5-15 minutos. Por ejemplo, un periodo de tiempo puede ser aproximadamente 10 minutos, preferentemente aproximadamente 0 a 5 min. Después, los implantes se extruden a una temperatura de aproximadamente 60 grados C a aproximadamente 130 grados C, tal como aproximadamente 75 grados C.

Además, el implante se puede coextrudir de modo que se forme un recubrimiento sobre una región central durante la fabricación del implante.

Se pueden usar procedimientos de compresión para fabricar los implantes y típicamente dan implantes con velocidades de liberación más rápidas que los procedimientos de extrusión. Los procedimientos de compresión pueden usar presiones de aproximadamente 3,5-10,5 kg/cm^2 (50-150 psi), más preferentemente 4,9-5,6 kg/cm^2 (70-80 psi), incluso más preferentemente aproximadamente 5,32 kg/cm^2 (76 psi), y usan temperaturas de aproximadamente 0 grados C a aproximadamente 115 grados C, más preferentemente aproximadamente 25 grados C.

Los implantes de la presente invención se pueden insertar en el ojo, por ejemplo en la cámara vítrea del ojo, por una variedad de procedimientos, que incluyen la colocación mediante fórceps o mediante trócar después de hacer una incisión de 2-3 mm en la esclerótica. Un ejemplo de un dispositivo que se puede usar para insertar los implantes en un ojo se divulga en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2004/0054374. El procedimiento de colocación puede influir en la cinética de liberación del componente terapéutico o fármaco. Por ejemplo, la administración del implante con un trócar puede dar como resultado la colocación del implante a más profundidad en el vítreo que la colocación con fórceps, que puede dar como resultado que el implante esté más cerca del borde del vítreo. La posición del implante puede influir en los gradientes de concentración del componente terapéutico o fármaco que rodea el elemento y por lo tanto influir en las velocidades de liberación (p. ej., un elemento colocado más cerca del borde del vítreo puede dar como resultado una velocidad de liberación más lenta).

Los presentes implantes se configuran para liberar una cantidad del componente de prostamida eficaz para tratar una afección ocular, tal como reduciendo al menos un síntoma de la afección ocular. Más específicamente, los implantes se pueden usar en un procedimiento para tratar el glaucoma, tal como el glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular, glaucoma de ángulo cerrado crónico, con iridotomía patente, glaucoma pseudoexfoliativo y glaucoma pigmentario. Se cree que al implantar los implantes que contienen el componente de prostamida en el vítreo de un ojo, el componente de prostamida es eficaz para potenciar el flujo de humor acuoso reduciendo así la presión intraocular.

Los implantes divulgados en el presente documento también se pueden configurar para liberar el componente de prostamida o agentes terapéuticos adicionales, como se han descrito antes, para prevenir o tratar enfermedades o afecciones, tales como las siguientes:

MACULOPATÍAS/DEGENERACIÓN DE LA RETINA: degeneración macular senil (DMS) no exudativa, degeneración macular senil (DMS) exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, edema macular diabético.

UVEÍTIS/RETINITIS/COROIDITIS: epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (parsplanitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples manchas blancas evanescentes (SMMBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

ENFERMEDADES VASCULARES/ENFERMEDADES EXUDATIVAS: enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, papiloflebitis, vasculitis escarchada de rama, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar.

TRAUMÁTICAS/QUIRÚRGICAS: oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante intervención quirúrgica, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea.

TRASTORNOS PROLIFERATIVOS: retinopatía vítrea proliferativa y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa.

TRASTORNOS INFECCIOSOS: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (SPHO), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con la infección por el VIH,

enfermedad coroidea asociada con la infección por el VIH, enfermedad uveítica asociada con la infección por el VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, miasis.

TRASTORNOS GENÉTICOS: trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, fondo flavimaculado, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentario de la retina, retinosquisis ligada al cromosoma X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico.

DESGARROS/AGUJEROS EN LA RETINA: Desprendimiento de la retina, agujero macular, desgarro de retina gigante.

TUMORES: enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del 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 ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfáticos intraoculares.

VARIOS: coroidopatía punteada interna, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración miópica de la retina, epitelitis pigmentaria retiniana aguda y similares.

En una realización, el implante se administra en un segmento posterior de un ojo de un paciente humano o animal y, preferentemente, un ser humano o animal vivo. En al menos una realización, el implante se administra sin acceder al espacio subretiniano del ojo. Por ejemplo, un procedimiento de tratamiento de un paciente puede incluir colocar el implante directamente en la cámara posterior del ojo. En otras realizaciones, un procedimiento de tratamiento de un paciente puede comprender administrar un implante al paciente por al menos una de inyección intravítrea, inyección subconjutival, inyecciones subtenonianas, inyección retrobulbar e inyección supracoroidea.

En al menos una realización, un procedimiento para reducir la presión intraocular en un ojo de un paciente comprende administrar uno o más implantes que contienen un componente de prostamida, como se divulga en el presente documento, a un paciente por al menos una de inyección intravítrea, inyección subcojuntival, inyección subtenoniana, inyección retrobulbar e inyección supracoroidea. Se puede usar eficazmente una jeringuilla que incluye una aguja del tamaño adecuado, por ejemplo, una aguja de calibre 22, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, para inyectar la composición en el segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal. Con frecuencia las inyecciones repetidas no son necesarias debido a la liberación prolongada del componente de prostamida de los implantes.

Además, para enfoques de tratamiento doble para tratar una afección ocular, el procedimiento puede incluir una o más etapas adicionales de administración de agentes terapéuticos adicionales en el ojo, tal como mediante composiciones administradas por vía tópica que contienen timolol, dorzolamida e iatoprost, entre otros.

En una realización en particular, el implante comprende un componente terapéutico que consiste esencialmente en bimatoprost, una o más sales del mismo, o una mezcla de las mismas, y una matriz de polímero biodegradable. La matriz de polímero biodegradable puede consistir esencialmente en PLA, PLGA o una combinación de los mismos. Cuando se coloca en el ojo, el implante libera de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % del bimatoprost para proporcionar una dosis de carga del bimatoprost en aproximadamente un día después de colocarlo en el ojo. Posteriormente, el implante libera de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 2 % del bimatoprost por día, para proporcionar un efecto terapéutico mantenido. Dichos implantes pueden ser eficaces para reducir y mantener una presión intraocular reducida, tal como inferior a aproximadamente 15 mm de Hg durante varios meses, y potencialmente durante uno o dos años.

En otra realización, se configura el implante de modo que la cantidad del componente de prostamida que se libera del implante en dos días desde la colocación en el ojo sea menor que aproximadamente el 95 % de la cantidad total del componente de prostamida del implante. En determinados implantes, no se libera el 95 % del componente de prostamida hasta después de aproximadamente una semana de colocarlo en un ojo. En determinados implantes, se libera aproximadamente el 50 % del componente de prostamida en aproximadamente un día después de la colocación en el ojo, y se libera aproximadamente el 2 % durante aproximadamente 1 mes después de la colocación en el ojo. En otros implantes, se libera aproximadamente el 50 % del componente de prostamida en aproximadamente un día desde la colocación en el ojo, y se libera aproximadamente el 1 % durante aproximadamente 2 meses después de la colocación en el ojo.

Ejemplo 1

Fabricación y ensayo de implantes que contienen bimatoprost y una matriz de polímero biodegradable

Los implantes biodegradables se fabricaron combinando bimatoprost con una composición de polímero biodegradable. Se combinaron 800 mg de ácido poliláctico (PLA) con 200 mg de bimatoprost. La combinación se disolvió en 25 mililitros de diclorometano. La mezcla se puso a vacío a 45 ºC toda la noche para evaporar el

diclorometano. La mezcla resultante estaba en forma de una lámina moldeada. La lámina moldeada se cortó y se trituró en un triturador de alta cizalladura con hielo seco hasta que las partículas pudieran pasar por un tamiz con un tamaño de poro de aproximadamente 125 µm. El porcentaje de bimatoprost presente en las micropartículas se analizó usando cromatografía líquida de alta presión (HPLC). El porcentaje de liberación de bimatoprost de las micropartículas se perfiló usando diálisis. El porcentaje de bimatoprost que quedaba en las partículas recuperadas se analizó por HPLC.

El perfil de liberación se describe en la tabla 1.

Punto temporal	Tiempo transcurrido (días)	Porcentaje liberado	Porcentaje diario
Inicio	0	-	-
1	1,03	47,51	47,51
2	2,03	47,92	0,41
3	3,03	49,99	2,07
4	4,03	50,09	0,10
5	7,04	50,90	0,82

El porcentaje de carga de bimatoprost era del 14,93 %. El porcentaje de bimatoprost que quedaba en las partículas de liberación recuperadas era del 4,94 %.

Ejemplo 2 (referencia)

Procedimiento de extrusión y compresión de fabricación de implantes intraoculares biodegradables que contienen bimatoprost

Se combina el bimatoprost con una composición de polímero biodegradable en un mortero. La combinación se mezcla con un agitador ajustado a aproximadamente 96 rpm durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla en polvo se separa raspando de las paredes del mortero y se vuelve a mezclar durante 15 minutos adicionales. La mezcla en polvo mezclada se calienta hasta un estado semifundido a una temperatura específica durante un total de 30 minutos, formando un fundido de polímero/fármaco.

Se fabrican varillas aglomerando del fundido de polímero/fármaco usando un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) de calibre 9, cargando el aglomerado en el tonel y extrudiendo el material en filamentos a la temperatura de extrusión del núcleo especificada. Los filamentos después se cortan en implantes o sistemas de administración de fármacos de tamaño de aproximadamente 1 mg. Las varillas pueden tener tamaños de aproximadamente 2 mm de largo x 0,72 mm de diámetro. Los implantes de varilla pesan entre aproximadamente 900 µg y 1100 µg.

Se forma obleas aplanando el fundido de polímero con una prensa Carver a una temperatura específica y cortando el material aplanado en obleas, con un peso cada una de aproximadamente 1 mg. Las obleas tienen un diámetro de aproximadamente 2,5 mm y un grosor de aproximadamente 0,13 mm. Los implantes de oblea pesan entre aproximadamente 900 µg y 1100 µg.

El ensayo de liberación *in vitro* se lleva a cabo colocando cada implante en un vial con tapa de rosca de 24 ml con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a 37 ºC. Se sacan partes alícuotas de 1 ml y se sustituyen por un volumen igual de medio nuevo el día 1, 4, 7, 14, 28 y después cada dos semanas.

Los ensayos del fármaco se llevan a cabo por HPLC, que consiste en un módulo de separación Waters 2690 (o 2696) y un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996. Se usa una columna Ultrasphere, C-18 (2), 5 µm; 4,6 x 150 mm, calentada a 30 ºC para la separación y el detector se ajusta a aproximadamente a 264 nm. La fase móvil es MeOH - fase móvil tamponada (10:90) con un caudal de 1 ml/min y un tiempo total del procedimiento de 12 min por muestra. La fase móvil tamponada puede comprender sal sódica de ácido 1-heptanosulfónico 13 mM - ácido acético glacial - trietilamina - metanol (68:0,75:0,25:31). Las velocidades de liberación se determinan calculando la cantidad de fármaco que se libera en un volumen dado de medio a lo largo del tiempo en µg/día.

Los polímeros que se pueden usar en los implantes se pueden obtener de Boehringer Ingelheim. Los ejemplos de polímeros incluyen: RG502, RG752, R202H, R203 y R206, y PDLG de Purac (50/50). RG502 es poli(D,L-lactida-co-glicólido) (50:50), RG752 es poli(D,L-lactida-co-glicólido) (75:25), R202H es poli(D,L-lactida) al 100 % con grupo extremo ácido o grupos ácido terminales, R203 y R206 son ambos poli(D,L-lactida) al 100 %. PDLG de Purac (50/50) es poli(D,L-lactida-co-glicólido) (50:50). Las viscosidades inherentes de RG502, RG752, R202H, R203, R206 y PDLG de Purac son 0,2, 0,2, 0,2, 0,3, 1,0, y 0,2 dl/g, respectivamente. Los pesos moleculares promedio de RG502, RG752, R202H, R203, R206 y PDLG de Purac son 11700, 11200, 6500, 14000, 63300 y 9700 dalton, respectivamente.

Ejemplo 3 (referencia)

Implantes intraoculares de bimatoprost/PLA/PLGA para tratar el glaucoma

Una mujer de 72 años que padece glaucoma en ambos ojos, recibe un implante intraocular que contiene bimatoprost y una combinación de un PLA y PLGA en cada ojo. Los implantes pesan aproximadamente 1 mg y contienen aproximadamente 500 mg de bimatoprost. Se coloca un implante en el vítreo de cada ojo usando una jeringuilla. En aproximadamente dos días la paciente refiere un alivio sustancial en la comodidad del ojo. El examen pone de manifiesto que la presión intraocular ha disminuido, la presión intraocular promedio medida a las 8:00 de la mañana había disminuido de 28 mm de Hg a 14,3 mm de Hg. Se hace el seguimiento de la paciente mensualmente durante aproximadamente 6 meses. Los niveles de presión intraocular permanecen por debajo de 15 mm de Hg durante seis meses, y la paciente refiere menos molestias oculares.

Ejemplo 4 (referencia)

Implantes intraoculares de bimatoprost/PLA/PLGA para tratar el glaucoma

Una mujer de 72 años que padece glaucoma en ambos ojos, recibe un implante intraocular que contiene bimatoprost y una combinación de un PLA y PLGA en cada ojo. Los implantes pesan aproximadamente 1 mg y contienen aproximadamente 500 mg de bimatoprost. Se coloca un implante en el vítreo de cada ojo usando una jeringuilla. En aproximadamente dos días la paciente refiere un alivio sustancial en la comodidad del ojo. El examen pone de manifiesto que la presión intraocular ha disminuido, la presión intraocular promedio medida a las 8:00 de la mañana había disminuido de 28 mm de Hg a 14,3 mm de Hg. Se hace el seguimiento de la paciente mensualmente durante aproximadamente 6 meses. Los niveles de presión intraocular permanecen por debajo de 15 mm de Hg durante seis meses, y la paciente refiere menos molestias oculares.

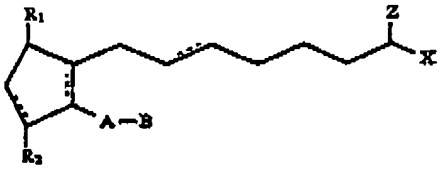
Ejemplo 5 (referencia)

Implantes intraoculares de bimatoprost/PLA para reducir la hipertensión ocular

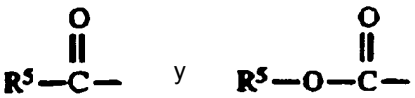
Un hombre de 62 años presenta una presión intraocular en el ojo izquierdo de 33 mm de Hg. Se inserta en el vítreo del ojo izquierdo un implante que contiene 400 mg de bimatoprost y 600 mg de PLA, usando un trócar. Se realiza un seguimiento de la presión intraocular del paciente diariamente durante una semana y después mensualmente. Un día después del implante la presión intraocular se ha reducido a 18 mm de Hg. El día 7 después de colocar el implante, la presión intraocular es relativamente estable a 14 mm de Hg. El paciente no experimenta ningún signo más de presión intraocular elevada durante 2 años.

REIVINDICACIONES

1. Un implante intraocular biodegradable en forma de esfera o microesfera, comprendiendo el implante un componente de prostamida y una matriz de polímero biodegradable; en el que el componente de prostamida comprende una prostamida o derivado de prostamida representados por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

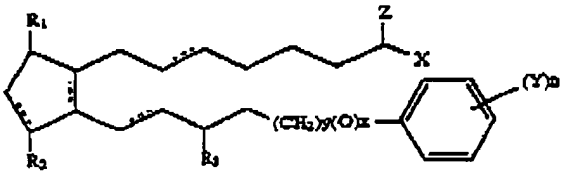


en la que las líneas discontinuas representan un enlace sencillo o doble, que puede estar en la configuración cis o trans; A es un radical alquileno o alquenileno que tiene de dos a seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido con uno o más radicales óxido y sustituido con uno o más grupos hidroxi, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi, en los que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo seleccionado de entre radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono, en el que el heteroátomo se selecciona de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es un radical seleccionado de entre $–OR^4$ y $-N(R^4)_2$ en los que R^4 se selecciona de entre hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,



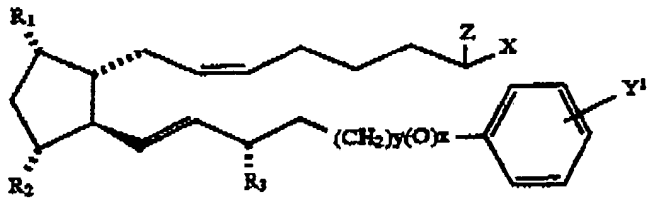
R^5 es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O o representa dos radicales hidrógeno; uno de R_1 y R_2 es =O, -OH o un grupo $-O(CO)R_6$ y el otro es -OH o $-O(CO)R_6$, o R_1 es =O y R_2 es H; R_6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o R^6 es $-(CH_2)_mR_7$ en el que m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R_7 es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono o R^7 es un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, como se ha definido antes para B; con la condición de que cuando B no está sustituido con un radical que contiene un heteroátomo unido y Z es =O, entonces X no es $–OR^4$.

2. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el componente de prostamida o derivado de prostamida tiene la siguiente fórmula (II):



en la que y es 0 o 1; x es 0 o 1: x e y no son ambos 1; Y es un radical seleccionado de entre alquilo, halógeno, nitro, amino, tiol, hidroxi, alquiloxi, alquilcarboxi y alquilo sustituido con halógeno, en el que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; n es 0 o un número entero de 1 a 3; y R_3 es =O, -OH o $-O(CO)R_6$.

3. Un implante de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la prostamida o derivado de prostamida está representado por la siguiente fórmula (V) o es un 9- y/u 11- y/o 15-éster del mismo:



4. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente de prostamida comprende bimatoprost y el implante comprende además latanoprost o travoprost.

5. Un implante de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la matriz comprende una mezcla de dos polímeros biodegradables diferentes, cada polímero seleccionado de entre ácido poliláctico, ácido poliglicólico, polilactida-co-glicólido, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

6. Un implante de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que está en forma de una esfera que tiene un diámetro de 0,5 µm a 4 mm.

7. Un implante de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso en un procedimiento para tratar una afección ocular colocando el implante en un ojo del paciente.

8. Un implante de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el implante es para su uso en un procedimiento para tratar el glaucoma o un procedimiento para reducir la presión intraocular en el ojo.