

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 117**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11717096 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2558081**

54 Título: **Reducción de la presión intraocular con implantes de bimatoprost intracamerales**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 761765

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

04.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUGHES, PATRICK M.;
ROBINSON, MICHAEL R. y
BURKE, JAMES A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 528 117 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

Reducción de la presión intraocular con implantes de bimatoprost intracamerales

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a un método para el tratamiento de una afección ocular, que comprende la etapa de colocación de un implante intraocular biodegradable en un ojo del paciente, implante que comprende una prostamida y una matriz de polímero biodegradable que libera fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad de la prostamida desde el implante para proporcionar una cantidad de la prostamida eficaz para prevenir o para reducir un síntoma de la afección ocular, en el que dicha afección ocular es PIO elevada.

15 2. Compendio de la técnica relacionada

Las cámaras anterior y posterior del ojo se llenan con el humor acuoso, un líquido secretado predominantemente por el cuerpo ciliar con una composición iónica similar a la de la sangre. La función del humor acuoso es doble: 1) suministrar nutrientes a las estructuras avasculares del ojo, tales como el cristalino y la córnea y 2) mantener la presión intraocular (PIO) dentro de su rango fisiológico. El mantenimiento de la PIO y el suministro de nutrientes al segmento anterior son factores que son críticos para el mantenimiento de la agudeza visual normal. El humor acuoso se secreta predominantemente a la cámara posterior del ojo mediante los procesos ciliares del cuerpo ciliar y un mecanismo secundario de producción de humor acuoso se produce a través de la ultrafiltración de la sangre arterial. A continuación, el humor acuoso llega a la cámara anterior cruzando la pupila y existen corrientes de convección cuando el acuoso, adyacente al iris, fluye hacia arriba, y el acuoso, adyacente a la córnea, fluye hacia abajo. Existen dos rutas diferentes de flujo de salida del humor acuoso, ambas ubicadas en el ángulo iridocorneal del ojo. La ruta uveoescleral o no convencional se refiere al humor acuoso que sale de la cámara anterior por difusión a través de los espacios intercelulares entre las fibras musculares ciliares. Aunque parece que esta es una ruta minoritaria de flujo de salida en los seres humanos, la ruta uveoescleral o no convencional es la diana de fármacos antihipertensivos específicos, tales como los lípidos hipotensores, por ejemplo, bimatoprost, que aumentan la funcionalidad de esta ruta a través de la remodelación de la matriz extracelular. Además, el bimatoprost puede mejorar el flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular ("TM") mediada a través de un receptor de prostamidas. En el ojo humano, la ruta principal de flujo de salida es la ruta de flujo de salida trabecular o convencional. Este tejido contiene tres capas diferenciadas. Desde la parte más interna a la más externa, la capa de tejido más cercano a la cámara anterior es la malla uveal, formada por prolongaciones de tejido conectivo que surgen del iris y de los estromas del cuerpo ciliar y está cubierta con células endoteliales. Esta capa no ofrece mucha resistencia al flujo de salida del humor acuoso debido a que los espacios intercelulares son grandes. La siguiente capa, conocida como la malla corneoescleral, se caracteriza por la presencia de laminillas cubiertas por células similares a las del endotelio sobre una membrana basal. Las laminillas están formadas por glicoproteínas, colágeno, ácido hialurónico, y fibras elásticas. La mayor organización de la malla corneoescleral con respecto a la malla uveal así como a sus espacios intercelulares más estrechos es responsable del aumento de la resistencia al flujo. La tercera capa, que está en contacto directo con la pared interior de las células endoteliales del canal de Schlemm, es la malla yuxtacanalicular. Está formada por células embebidas en una matriz extracelular densa, y se propone que la mayor parte de la resistencia del tejido al flujo acuoso se encuentra en esta capa, debido a sus espacios intercelulares estrechos. La capa de células endoteliales del canal de Schlemm tiene poros expandibles que transfieren el humor acuoso al canal y representa aproximadamente un 10 % de la resistencia total. Se ha propuesto que el humor acuoso atraviesa el endotelio de la pared interna del canal de Schlemm a través de dos mecanismos diferentes: una ruta paracelular a través de las uniones formadas entre las células endoteliales y una ruta transcelular a través de poros expandibles intracelulares de estas células. Una vez que hay entrada en el canal de Schlemm, el humor acuoso drena directamente en los conductos colectores y en las venas acuosas que se anastomosan con los plexos epiescleral y conjuntivo de los vasos. El flujo de salida del humor acuoso a través de la ruta trabecular depende de la PIO, medido generalmente como capacidad de salida, y se expresa en microlitros por minuto por milímetro de mercurio. La presión venosa epiescleral controla el flujo de salida a través de los canales colectores y es un factor que contribuye a la presión intraocular. Los aumentos en la presión venosa epiescleral tal como se ha observado con fistulas en los senos carótido-cavernosos, varices orbitarias, y síndrome de Sturge-Weber, pueden dar lugar a glaucoma difíciles de tratar. La reducción de la presión venosa epiescleral en estados de enfermedad, tal como tratamiento de fistulas de los senos carótido-cavernosos, puede normalizar la presión venosa epiescleral y reducir la presión intraocular. El mecanismo de acción de los agentes hipotensores oculares modernos para el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto es el siguiente: 1- reducir la producción de humor acuoso, 2- mejorar el flujo de salida uveoescleral, 3- mejorar el flujo de salida a través de la TM con agentes mióticos proporcionando tensión como el espolón escleral con estimulación del músculo del cuerpo ciliar, 4- combinación de cualquiera de los anteriores.

Breve compendio de la invención

65 De forma inesperada, cuando los implantes de liberación sostenida que liberan bimatoprost se colocaron en una ubicación intracameral, los canales de flujo de salida que salen del Canal de Schlemm estaban visiblemente dilatados

(véase la Figura 4). Esto da como resultado una profunda reducción de la presión intraocular, es decir, una reducción de -60 % de la PIO a partir de la medida inicial. (Véase la Figura 5). Esta reducción es significativamente mayor de la que se observa por lo general con bimatoprost por vía tópica, es decir, una reducción de -35 % de la PIO). La redirección del flujo acuoso hacia la TM se ilustra en la Figura 1, en la imagen más inferior. El mecanismo habitual de las prostamidas es remodelar tanto el cuerpo ciliar anterior cerca de la banda ciliar como la TM. Los implantes intracamerales, que se ubican adyacentes a la TM, tal como se muestra en la Figura 3, proporcionan una concentración de fármaco elevada en los canales de flujo de salida y dilatan los vasos en el plexo venoso episcleral y conjuntivo, dando como resultado tal este modo un nuevo mecanismo de reducción de la PIO. La dilatación aparece a 360 grados alrededor del ojo ya que el fármaco liberado desde un implante colocado en una posición a las 6:00 en punto se mezcla bien a lo largo del segmento anterior a través de las corrientes de convección.

Esta reducción gradual de la PIO con los implantes de bimatoprost intracamerales es ventajosa para los pacientes con hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto que requieren la reducción sostenida de la PIO para prevenir la neuropatía óptica progresiva. Los pacientes pueden evitar la necesidad de combinación de gotas oculares y/o cirugía (incluyendo cirugía de incisión tal como trabeculectomía, procedimientos con láser tales como ALT y SLT, y endoprótesis vascular de derivación del humor acuoso), si son capaces de conseguir profundas reducciones en la PIO con el implante intracameral que se describe en este documento.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 (imagen superior) muestra el humor acuoso que se secreta predominantemente a la cámara posterior del ojo mediante los procesos ciliares del cuerpo ciliar.

La Figura 1 (imagen inferior) muestra un implante intracameral de bimatoprost de liberación sostenida que libera fármaco directamente en el canal de Schlemm dando como resultado una dilatación visible de los canales de flujo de salida.

La Figura 2 muestra que el humor acuoso alcanza la cámara anterior al cruzar la pupila y que existen corrientes de convección en las que el flujo de humor acuoso adyacente al iris es hacia arriba, y el flujo de humor acuoso adyacente a la córnea es hacia abajo.

La Figura 3 es una fotografía con lámpara de hendidura a través de una lente de gonioscopia que muestra un implante de bimatoprost intracameral colocado adyacente a la malla trabecular en el ojo de un perro.

La Figura 4 es una fotografía que muestra los vasos de flujo de salida que se dilatan como resultado del tratamiento de un perro con el implante de bimatoprost intracameral de alta liberación del Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra que la PIO de un perro tratado con el implante de bimatoprost intracameral de alta liberación que se describe en el Ejemplo 1 se redujo a aproximadamente -60 % a partir de la medida inicial y que dicha reducción se mantuvo durante al menos 5 meses.

La Figura 6 es una fotografía que muestra los vasos de flujo de salida que se dilatan como resultado del tratamiento de un perro con el implante de bimatoprost intracameral de baja liberación del Ejemplo 2.

La Figura 7 muestra que la PIO de un perro tratado con el implante de bimatoprost intracameral de baja liberación que se describe en el Ejemplo 2 se redujo a aproximadamente -40 % a partir de la medida inicial y dicha reducción se mantuvo durante al menos 42 días.

La Figura 8 muestra la velocidad de liberación in vitro de la formulación de Implante usada en el Ejemplo 1 (flecha).

La Figura 9 muestra la velocidad de liberación in vitro de la formulación de Implante usada en el Ejemplo 2 (flecha).

La Figura 10 muestra que la PIO se reduce en un perro tratado con un solo implante de bimatoprost de acuerdo con el Ejemplo 3.

La Figura 11 muestra que la PIO se reduce en un perro tratado con dos implantes de bimatoprost de acuerdo con el Ejemplo 3.

Descripción detallada de la invención

Tal como se divulga en este documento, la administración controlada y sostenida de un agente terapéutico a través del uso de uno o más implantes intraoculares puede mejorar el tratamiento de afecciones oculares no deseables, en particular, la PIO elevada. Los implantes comprenden una composición polimérica farmacéuticamente aceptable y se formulan para liberar uno o más agentes farmacéuticamente activos, tales como una prostamida, durante un período prolongado de tiempo. Los implantes son eficaces para proporcionar una dosificación terapéuticamente eficaz del agente o agentes directamente a una región del ojo para tratar o prevenir una o más afecciones oculares no deseables. Por lo tanto, con una sola administración, se pondrán a disposición agentes terapéuticos en el sitio en el que se necesitan y se mantendrán durante un período de tiempo prolongado, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o a la administración repetida de gotas tópicas.

Los implantes que se han mencionado anteriormente se usan en un método para el tratamiento de una afección ocular, que comprende la etapa de colocar un implante intraocular biodegradable en un ojo del paciente, implante que comprende una prostamida y una matriz de polímero biodegradable que libera prostamida a una velocidad eficaz para mantener una cantidad de prostamida eficaz para prevenir o reducir un síntoma de la afección ocular, en el que dicha afección ocular es la PIO elevada y dicho implante se coloca en una ubicación intracameral para dilatar los canales de flujo de salida del ojo que salen del Canal de Schlemm.

Un implante intraocular de acuerdo con el informe en este documento comprende un componente terapéutico. El

componente terapéutico comprende, consiste básicamente en, o consiste en, una prostamida, tal como se define en la reivindicación 1. Un componente de mantenimiento de la liberación del fármaco se puede asociar con el componente terapéutico para mantener la liberación de una cantidad eficaz de la prostamida en un ojo en el que se coloca el implante. La cantidad de la prostamida se libera en el ojo durante un período de tiempo mayor que aproximadamente una semana después de colocar el implante en el ojo, y es eficaz en el tratamiento o la reducción de un síntoma de una afección ocular.

El implante está hecho de materiales poliméricos para proporcionar una aproximación máxima del implante al ángulo iridocorneal. Además, el tamaño del implante, que varía de un diámetro de aproximadamente 0,1 a 1 mm, y longitudes de 0,1 a 6 mm, permite que el implante se inserte en la cámara anterior usando un aplicador con una aguja de pequeño calibre que varía de 22 a 30 G.

Definiciones

Para los fines de la presente descripción, se usan los siguientes términos tal y como aparecen definidos en esta sección, a menos que el contexto de la palabra indique un significado diferente.

Tal como se usa en este documento, un "implante intraocular" se refiere a un dispositivo o elemento que está estructurado, dimensionado, o configurado de otro modo para su colocación en un ojo. Los implantes intraoculares son generalmente biocompatibles con las condiciones fisiológicas de un ojo y no causan efectos secundarios adversos. Los implantes intraoculares se pueden colocar en un ojo sin alterar la visión del ojo.

Tal como se usa en este documento, un "componente terapéutico" se refiere a una porción de un implante intraocular que comprende uno o más agentes o sustancias terapéuticas usadas para tratar una afección médica del ojo. El componente terapéutico puede ser una región discreta de un implante intraocular, o se puede distribuir homogéneamente en todo el implante. Los agentes terapéuticos del componente terapéutico por lo general son oftálmicamente aceptables, y se proporcionan en una forma que no provoca reacciones adversas cuando el implante se coloca en un ojo.

Tal como se usa en este documento, un "componente de mantenimiento de la liberación del fármaco" se refiere a una porción del implante intraocular que es eficaz para proporcionar una liberación sostenida de los agentes terapéuticos del implante. Un componente de mantenimiento de liberación del fármaco puede ser una matriz de polímero biodegradable, o puede ser un revestimiento que cubre una región central del implante que comprende un componente terapéutico.

Tal como se usa en este documento, "asociado a" se refiere a mezclado con, dispersado en, acoplado a, que cubre, o que rodea.

Tal como se usa en este documento, una "región ocular" o "sitio ocular" se refiere generalmente a cualquier área del globo ocular, que incluye el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, a título enunciativo, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para la visión) o estructural que se encuentra en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que revisten parcial o completamente el interior o el exterior del globo ocular. 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 quirúrgicamente, la mácula y la retina.

Tal como se usa en este documento, una "afección ocular" es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica al ojo o a una de las partes o regiones del ojo. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuo y recto) y la porción 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 una región o sitio ocular anterior (es decir, delante del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está localizado 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 los 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; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmos; cataratas; enfermedades de la conjuntiva; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlceras en la córnea; síndromes de ojo seco; enfermedades de los párpados; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos refractivos 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 coroides o esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), humor 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; neovascularización coroidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones fúngicas o causadas por virus; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular no exudativa relacionada con la edad y degeneración macular exudativa relacionada con la edad; 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 central de la retina, retinopatía diabética (que incluye retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (PVR), enfermedad oclusiva arterial de la retina, desprendimiento de retina, enfermedad retiniana uveítica; oftalmía simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una afección ocular posterior causada o influenciada por un tratamiento con láser ocular; afecciones oculares posteriores causadas por o influidas por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de rama venosa de la retina, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética no retinopatía, retinitis pigmentosa, y glaucoma. El glaucoma se puede considerar una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debido al daño o 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 el que la erosión del polímero o polímeros con el tiempo se produce simultáneamente o posteriormente a la liberación del agente terapéutico. Específicamente, los hidrogeles tales como metilcelulosa que actúan para liberar el fármaco a través del hinchamiento del polímero se excluyen específicamente de la expresión "polímero biodegradable". Los términos "biodegradable" y "bioerosionable" son equivalentes y se usan indistintamente en este documento. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero, o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes.

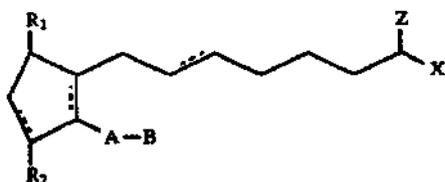
Los términos "tratar" o "tratamiento" tal como se usan en este documento, se refieren a la reducción o resolución o prevención de una afección ocular, lesión o daño ocular, o a la promoción de la cicatrización de tejido ocular lesionado o dañado. Un tratamiento normalmente es eficaz para reducir al menos un síntoma de una afección ocular, lesión o daño ocular.

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

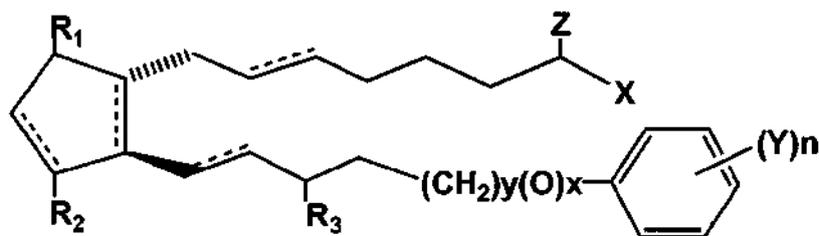
Se han desarrollado implantes intraoculares que pueden liberar cargas de fármaco en distintos periodos de tiempo. Estos implantes, que cuando se insertan en un ojo, tal como en el humor vítreo de un ojo, proporcionan niveles terapéuticos de una prostamida durante períodos de tiempo prolongados (por ejemplo, durante aproximadamente 1 semana o más). Los implantes que se divulgan son eficaces para el tratamiento de afecciones oculares, tales como afecciones oculares asociadas a una presión intraocular elevada, y más específicamente para la reducción de al menos un síntoma de glaucoma.

En una realización de esta invención, un implante intraocular comprende una matriz de polímero biodegradable. La matriz de polímero biodegradable es un tipo de un componente para mantener la liberación del fármaco. La matriz de polímero biodegradable es eficaz en la formación de un implante intraocular biodegradable. El implante intraocular biodegradable comprende una prostamida asociada a la matriz de polímero biodegradable. La matriz se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad de la prostamida durante un tiempo superior a aproximadamente una semana desde el momento en el que se coloca el implante en la región ocular o sitio ocular, tal como el humor vítreo de un ojo.

El componente de prostamida del implante incluye uno o más tipos de prostamidas. En determinados implantes, el componente de prostamida comprende un compuesto que tiene la fórmula (I).



- en la que los enlaces con línea discontinua representan un enlace sencillo o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileo que tiene de dos a seis átomos de carbono, cuyo radical puede estar interrumpido por uno o más radicales de óxido y sustituido con uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi
- 5 en el 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 entre el grupo que consiste en radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es $-N(R^4)_2$ en el que R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y radicales de alquilo inferior que tienen de uno a seis átomos de carbono,
- 10 Z es =O; 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; en el que R_6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR_7$ en el que m es 0-10, y R_7 es radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un hidrocarbilo arilo o heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 Sales de adición ácida 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 de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y de sulfonato de p-tolueno.
- 20 Preferentemente, la prostamida tiene la siguiente fórmula (II)



- 25 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 entre el grupo que consiste en alquilo, halo, nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquiloxi, alquilcarboxi y alquilo sustituido con halo, 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 u $-O(CO)R_6$ y las líneas sombreadas indican la configuración alfa y los triángulos sólidos indican la configuración beta.

- 30 En al menos un tipo de implante intraocular, la prostamida comprende un compuesto en el que R_1 , R_2 y R_3 son OH, y es 1, x es 0, n es 0 y X es $N(H)(C_2H_5)$, por ejemplo, N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxilo-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxilo ciclopentano, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α .]

- 35 El compuesto, N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxilo-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxilo ciclopentano, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α .], también se conoce como bimatoprost y está disponible públicamente en una solución oftálmica tópica bajo el nombre comercial, Lumigan.RTM. (Allergan, Inc., CA).

Como alternativa, la prostamida puede ser travoprost, unoprostono, o cualquiera de las prostamidas que se divulgan en la Patente de Estados Unidos N° 6.395.787.

- 40 Por lo tanto, el implante puede comprender un componente terapéutico que comprende, consiste básicamente en, o consiste en bimatoprost, una sal de este, o mezclas de estos.

- 45 La prostamida se puede presentar en forma de partículas o polvo y puede estar atrapada en la matriz de polímero biodegradable. Por lo general, las partículas de prostamida tendrán un tamaño medio eficaz inferior a aproximadamente 3000 nanómetros. En determinados implantes, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz de aproximadamente un orden de magnitud inferior a 3000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz inferior a aproximadamente 500 nanómetros. En implantes adicionales, las partículas pueden tener un tamaño medio de partícula eficaz inferior a aproximadamente 400 nanómetros, y en otras realizaciones más, un tamaño inferior a aproximadamente 200 nanómetros.

- 50 La prostamida comprende aproximadamente un 20 % en peso del implante (por ejemplo, un 15 % a 25 %).

- 55 Los materiales o composiciones poliméricas adecuadas para uso en el implante incluyen aquellos materiales que son compatibles, es decir biocompatibles con el ojo con el fin de no causar interferencia sustancial con el funcionamiento o la fisiología del ojo. Dichos materiales son preferentemente al menos parcialmente, y más preferentemente básicamente totalmente biodegradables o bioerosionables.

Ejemplos de materiales poliméricos útiles incluyen, a título enunciativo, dichos 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. Además, también pueden encontrar uso los materiales poliméricos que se derivan de y/o que incluyen anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros de adición o de condensación, ventajosamente, polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden ser reticulados o sin reticular, por ejemplo no más que ligeramente reticulados, tales como menos de aproximadamente un 5 %, o menos de aproximadamente un 1 % del material polimérico que se está reticulando. En su mayor parte, además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán al menos uno de oxígeno y de nitrógeno, ventajosamente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxo, por ejemplo hidroxilo o éter, carbonilo, por ejemplo, no oxo carbonilo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Los polímeros que se exponen en Heller, *Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery*, En: *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, Fla. 1987, páginas 39 a 90, que describe la encapsulación para la administración controlada de fármacos, pueden encontrar su uso en los presentes implantes.

De interés adicional son polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, homopolímeros o copolímeros, y polisacáridos. Los poliésteres de interés incluyen polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona, y combinaciones de estos. Generalmente, mediante el uso del L-lactato o D-lactato, se consigue un polímero o material polimérico de erosión lenta, mientras que la erosión se potencia básicamente con el racemato de lactato.

Entre los polisacáridos útiles están, a título enunciativo, alginato de calcio, y celulosas funcionalizadas, particularmente ésteres de carboximetilcelulosa que se caracterizan por que son insolubles en agua, con un peso molecular de aproximadamente 5 kD a 500 kD, por ejemplo.

Otros polímeros de interés incluyen, a título enunciativo, alcohol de polivinilo, poliésteres, poliéteres y combinaciones de estos que son biocompatibles y pueden ser biodegradables y/o bioerosionables.

Algunas características preferentes de los polímeros o materiales poliméricos para uso en esta invención pueden incluir biocompatibilidad, compatibilidad con el componente terapéutico, facilidad de uso del polímero en la preparación de los sistemas de administración de fármacos de esta invención, una vida media en el entorno fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferentemente superior a aproximadamente un día, no aumentando significativamente la viscosidad del humor vítreo, y la insolubilidad en agua.

Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz se someten deseablemente a inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros solubles en agua se pueden reticular con enlaces reticulados inestables hidrolíticos o biodegradables para proporcionar polímeros insolubles en agua útiles. El grado de estabilidad puede variar ampliamente, dependiendo de la elección del monómero, de si se usa un homopolímero o copolímero, del uso de mezclas de polímeros, y de si el polímero incluye grupos ácidos terminales.

Igualmente importante para controlar la biodegradación del polímero, y por lo tanto, el perfil de liberación prolongada del implante, es el peso molecular medio relativo de la composición polimérica usada en el implante. En el implante se pueden incluir diferentes pesos moleculares de estas o diferentes composiciones poliméricas para modular el perfil de liberación. En determinados implantes, el peso molecular medio relativo del polímero variará de aproximadamente 9 a aproximadamente 64 kD, generalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 54 kD, y más generalmente de aproximadamente 12 a aproximadamente 45 kD.

En algunos implantes, se usan copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, en los que la velocidad de biodegradación está controlada por la relación de ácido glicólico a ácido láctico. El copolímero que se degrada más rápidamente tiene cantidades aproximadamente iguales de ácido glicólico y ácido láctico. Los homopolímeros, o copolímeros que tienen relaciones distintas a la igualdad, son más resistentes a la degradación. La relación de ácido glicólico a ácido láctico también afectará a la fragilidad del implante, en la que un implante más flexible es deseable para geometrías más grandes. El % de ácido poliláctico en el copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) puede ser de un 0 a 100 %, preferentemente de aproximadamente un 15 a 85 %, más preferentemente de aproximadamente un 35 a 65 %. En algunos implantes, se usa un copolímero de PLGA al 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 ácidos terminales.

La liberación de un fármaco desde un polímero erosionable es la consecuencia de varios mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen desorción desde la superficie del implante, disolución, difusión a través de canales porosos del polímero hidratado y erosión. La erosión puede ser en la mayor parte o superficial o una combinación de ambos. Tal como se analiza en este documento, la matriz del implante intraocular puede liberar el fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del

componente de prostamida durante más de una semana después de la implantación en un ojo. En determinados implantes, las cantidades terapéuticas del componente de prostamida se liberan durante no más de aproximadamente 30 a 35 días después de la implantación. Por ejemplo, un implante puede comprender bimatoprost, y la matriz del implante se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost durante aproximadamente un mes después de su colocación en un ojo. Como otro ejemplo, el implante puede comprender bimatoprost, y la matriz libera el fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost durante más de cuarenta días, tal como durante aproximadamente seis meses.

Un ejemplo de implante intraocular biodegradable comprende una prostamida asociada a 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 mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de la prostamida durante un período de tiempo mayor que aproximadamente un mes desde el momento en el que el implante se coloca en un ojo.

Otro ejemplo de un implante intraocular biodegradable comprende una prostamida asociada a una matriz de polímero biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de aproximadamente 0,16 dl/g a 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. Los implantes adicionales pueden comprender polímeros biodegradables que tienen una viscosidad inherente entre aproximadamente 0,2 dl/g y 0,5 dl/g. Las viscosidades inherentes que se han identificado anteriormente se pueden determinar en cloroformo al 0,1 % a 25 grados C.

Un implante en particular comprende bimatoprost asociado a una combinación de dos polímeros de polilactida diferentes. El bimatoprost está presente en aproximadamente un 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 relación de 1:1. Dicho implante puede ser eficaz en la liberación del bimatoprost durante más de dos meses. El implante se proporciona en la forma de una varilla o un filamento producido mediante un proceso de extrusión.

Una formulación de implante preferida para la invención es API al 30 %, R203S al 45 %, R202H al 20 %, PEG 3350 al 5 % o API al 20 %, R203S al 45 %, R202H al 10 %, RG752S al 20 %, PEG 3350 al 5 %, en la que el API es bimatoprost. El rango de concentraciones de los constituyentes que se pueden usar en la formulación de implante preferida es API de un 5 a un 40 %, R203S de un 10 a un 60 %, R202H de un 5 a un 20 %, RG752S de un 5 a un 40 %, PEG 3350 de un 0 a un 15 %. Los polímeros PLA/PLGA son de la línea de productos Resomer disponible en Boehringer Ingelheim en Ingelheim, Alemania, e incluyen los siguientes:

40

Resomer	Relación de monómeros	i.v. dl/g
RG502,	poli (D, L-lactida-co-glicólido) a 50:50	0,2
RG502H,	poli (D, L-lactida-co-glicólido) a 50:50	0,2
RG503,	poli (D, L-lactida-co-glicólido) a 50:50	0,4
RG504,		0,5
RG505,		0,7
RG506,		0,8
RG752,	poli (D, L-lactida-co-glicólido) a 75:25	0,2
RG755,	poli (D, L-lactida-co-glicólido) a 75:25	0,6 (40000)
RG756,		0,8
RG858,	poli (D,L-lactida-co-glicólido) a 85:15	1,4
R202H,	poli (D,L-lactida)	0,3
R203	poli (D,L-lactida)	1,0 (40000)
R206.	poli (D,L-lactida); extremo ácido	0,2
R104	poli (D,L-lactida)	(3500)

La liberación de la prostamida del implante intraocular que comprende una matriz de polímero biodegradable puede

incluir una ráfaga inicial de liberación seguida de un aumento gradual en la cantidad de la prostamida liberada, o la liberación puede incluir un retraso inicial en la liberación del componente de prostamida seguido de un aumento en la liberación. Cuando el implante básicamente está totalmente degradado, el porcentaje de la prostamida que se ha liberado es de aproximadamente un cien por ciento. En comparación con los implantes existentes, los implantes que se divulgan en este documento no liberan totalmente, o liberan aproximadamente un 100 % de la prostamida, hasta después de aproximadamente una semana de su colocación en un ojo.

Se puede desear proporcionar una velocidad relativamente constante de liberación de la prostamida desde el implante durante la vida del implante. Por ejemplo, se puede desear que la prostamida se libere en cantidades de aproximadamente 0,01 .mu.g a aproximadamente 2 .mu.g al 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 de la prostamida puede incluir una o más porciones lineales y/o una o más porciones no lineales. Preferentemente, la velocidad de liberación es mayor que cero una vez que el implante ha comenzado a degradarse o a erosionarse.

Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, que tienen el principio o principios activos distribuidos homogéneamente a través de la matriz polimérica, o encapsulados, en los que un reservorio de principio activo está encapsulado por la matriz polimérica. Debido a su facilidad de preparación, los implantes monolíticos se prefieren normalmente sobre las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control proporcionado por el implante de tipo reservorio, encapsulado puede ser beneficioso en algunas circunstancias, en las que el nivel terapéutico del fármaco entra dentro de una estrecha ventana. Además, el componente terapéutico, incluyendo la prostamida, se puede distribuir en un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, el implante puede incluir una porción que tiene una mayor concentración de la prostamida con respecto a una segunda porción del implante.

Los implantes intraoculares que se divulgan en este documento pueden tener un tamaño de entre aproximadamente 5 .mu.m y aproximadamente 10 mm, o entre aproximadamente 10 .mu.m 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 la administración por implantación quirúrgica. Para los implantes inyectados con aguja, los implantes pueden tener cualquier longitud apropiada siempre y cuando el diámetro del implante permita que el implante se mueva a través de una aguja. Por ejemplo, los implantes que tienen una longitud de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 7 mm se han sido inyectado en un ojo. Los implantes administrados por medio de una aguja deberían tener un diámetro que sea inferior al diámetro interior de la aguja. En determinados implantes, el diámetro es inferior a aproximadamente 500 .mu.m. La cámara vítrea en los seres humanos es capaz de alojar implantes relativamente grandes de geometrías variadas, que tienen longitudes, por ejemplo, de 1 a 10 mm. El implante puede ser un microgránulo cilíndrico (por ejemplo, varilla) con dimensiones de aproximadamente 2 mm veces 0,75 mm de diámetro. O el implante puede ser un microgránulo 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 flexibles en cierto modo para facilitar tanto la inserción del implante en el ojo, como en el humor vítreo, y el alojamiento del implante. El peso total del implante es habitualmente de aproximadamente 250 a 5000 .mu.g, más preferentemente de aproximadamente 500 a 1000 .mu.g. Por ejemplo, un implante puede ser de aproximadamente 500 .mu.g, o de aproximadamente 1000 .mu.g. Para los 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, en comparación con aproximadamente 30 ml para los caballos, y aproximadamente 60 a 100 ml para los elefantes. Un implante dimensionado para su uso en un ser humano puede ampliar o disminuir en consecuencia para otros animales, por ejemplo, aproximadamente 8 veces mayor para un implante para un caballo, o aproximadamente, por ejemplo, 26 veces más grande 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 esta o una composición diferente, en los que las capas pueden estar reticuladas, o tener un peso molecular diferente, densidad o porosidad diferente, o similares. Por ejemplo, cuando se desea liberar rápidamente un bolo inicial de fármaco, el centro puede ser un polilactato revestido con un copolímero de polilactato-poliglicolato, con el fin de mejorar la velocidad de degradación inicial. Como alternativa, el centro puede ser alcohol polivinílico revestido con polilactato, de modo que, tras la degradación de la parte exterior de polilactato, el centro se disolvería y se lavaría retirándose rápidamente del ojo.

Los implantes pueden ser de cualquier geometría incluyendo fibras, láminas, películas, microesferas, esferas, discos circulares, placas y similares. El límite superior del tamaño del implante se determinará mediante factores tales como la tolerancia al implante, limitaciones de tamaño en la inserción, facilidad de manipulación, etc. Cuando se usan láminas o películas, las láminas o películas estarán en el rango de al menos aproximadamente 0,5 mm. veces. 0,5 mm, normalmente de aproximadamente 3 a 10 mm. veces. 5 a 10 mm con un espesor de aproximadamente 0,1 a 1,0 mm para facilitar la manipulación. Cuando se usan fibras, el diámetro de la fibra estará generalmente en el rango de aproximadamente 0,05 a 3 mm y la longitud de la fibra estará generalmente en el rango de aproximadamente 0,5 a 10 mm. Las esferas pueden estar en el rango de aproximadamente 0,5 .mu.m a 4 mm de diámetro, con volúmenes comparables para otras partículas conformadas.

5 El tamaño y la forma del implante también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación, el período de tratamiento, y la concentración del fármaco en el sitio de la implantación. Los implantes más grandes administrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la relación de superficie a masa, pueden tener una velocidad de liberación más lenta. El tamaño y la geometría del implante en particular se eligen para que se adapten al sitio de la implantación.

Preferentemente, el implante se dimensiona para que se ajuste a la anatomía del ángulo iridocorneal del ojo.

10 Las proporciones de la prostamida, polímero, y cualquier otro modificador se pueden determinar empíricamente mediante la formulación de diversos implantes con proporciones variables. Un método aprobado por la USP para ensayos de disolución o de liberación se puede usar para medir la velocidad de liberación (USP 23, NF 18 (1995) páginas 1790 a 1798). Por ejemplo, usando el método de inmersión infinita, se añade una muestra pesada del implante a un volumen medido de una solución que contiene NaCl al 0,9 % en agua, en la que el volumen de la solución será tal que la concentración del fármaco después de la liberación es inferior a un 5 % de saturación. La mezcla se mantiene a 15 37 grados C y se agita lentamente para mantener los implantes en suspensión. La aparición del fármaco disuelto como una función del tiempo se puede seguir mediante diversos métodos conocidos en la técnica, tales como espectrofotométricamente, HPLC, espectroscopía de masas, etc, hasta que la absorbancia se convierte en constante o hasta que se ha sido liberado más de un 90 % del fármaco.

20 Además de la prostamida incluida en los implantes intraoculares que se divulgan en este documento, los implantes intraoculares también pueden incluir uno o más agentes terapéuticos oftalmológicamente aceptables adicionales tal como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/837.260.

25 Por ejemplo, un implante puede comprender una combinación de bimatoprost y un antagonista del receptor beta-adrenérgico. Más específicamente, el implante puede comprender una combinación de bimatoprost y Timolol.RTM. O, un implante puede comprender una combinación de bimatoprost y un inhibidor de anhidrasa carbónica. Por ejemplo, el implante puede comprender una combinación de bimatoprost y dorzolamida (Trusopt.RTM.).

30 Un implante puede comprender una combinación de bimatoprost y latanoprost. Otro implante puede comprender una combinación de bimatoprost y travoprost.

35 Además del componente terapéutico, tal como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/837.260, los implantes intraoculares que se divulgan en este documento pueden incluir cantidades eficaces de agentes de tamponamiento, conservantes y similares.

En al menos uno de los presentes implantes, se proporciona un conservante cloruro de benzalconio en el implante, tal como cuando la prostamida consiste básicamente en bimatoprost.

40 Además, en los implantes se pueden incluir moduladores de liberación tales como los que se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.869.079. La cantidad de modulador de liberación usada dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador, y del perfil de liberación de la prostamida en ausencia de modulador. Además, en el implante se pueden incluir electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio. Cuando el agente o potenciador del tamponamiento es hidrófilo, también puede actuar como un acelerador de la liberación. Los aditivos 45 hidrófilos actúan para aumentar las velocidades de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, que aumenta el área de superficie del fármaco expuesta, aumentando de este modo la velocidad de bioerosión del fármaco. De manera similar, un agente o potenciador del tamponamiento hidrófobo disuelve más lentamente, disminuyendo la exposición de las partículas del fármaco, y disminuyendo de este modo la velocidad de bioerosión del fármaco.

50 En determinados implantes, un implante que comprende bimatoprost y una matriz de polímero biodegradable es capaz de liberar o administrar una cantidad de bimatoprost entre aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,5 mg durante aproximadamente 3 a 6 meses después de la implantación en el ojo. El implante se puede configurar como una varilla o como una oblea. Un implante con forma de varilla se puede obtener a partir de filamentos extruidos de una boquilla de 720 .mu.m y cortados con un tamaño de 1 mg. Un implante en forma de oblea puede ser un disco circular 55 que tiene un diámetro de aproximadamente 2,5 mm, un espesor de aproximadamente 0,127 mm, y un peso de alrededor de 1 mg.

Se pueden usar diversas técnicas para producir los implantes que se describen en este documento, tal como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/837.260.

60 Los presentes implantes se configuran para liberar una cantidad de prostamida eficaz para tratar una afección ocular, tal como mediante la reducción de al menos un síntoma de la afección ocular. Más específicamente, los implantes se pueden usar en un método para tratar el glaucoma, tales como glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular, glaucoma de ángulo cerrado crónico, con iridotomía patente, glaucoma pseudoexfoliativo, y glaucoma pigmentario. Mediante la implantación de implantes que contienen prostamida en el humor vítreo de un ojo, se cree que la 65 prostamida es eficaz para mejorar el flujo de humor acuoso reduciendo de ese modo la presión intraocular.

Los implantes que se divulgan en este documento también se pueden configurar para liberar la prostamida o agentes terapéuticos adicionales, tal como se ha descrito anteriormente, con el fin de prevenir o tratar enfermedades o afecciones, tales como las que se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/837.260.

5 En una realización, un implante, tal como los implantes que se divulgan en este documento, se administra a 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, un implante se administra sin acceder al espacio subretiniano del ojo. Por ejemplo, un método de tratamiento de un paciente puede incluir colocar el implante directamente en la cámara posterior del ojo. En otras realizaciones, un método para tratar a un paciente puede comprender administrar un implante al paciente mediante al menos uno de inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyecciones subtenonianas, inyección retrobulbar, e inyección supracoroidea.

15 En al menos una realización, un método para reducir la presión intraocular en un ojo de un paciente comprende la administración de uno o más implantes que contienen una prostamida, tal como se divulga en este documento, a un paciente mediante al menos uno de inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyección subtenoniana, inyección retrobulbar, e inyección supracoroidea. Un aparato de jeringa que incluye una aguja de tamaño apropiado, por ejemplo, una aguja de calibre 22 a 30, tal como una aguja de calibre 22, una aguja de calibre 27, una aguja de calibre 28, o una aguja de calibre 30, se puede usar de forma eficaz para inyectar la composición con el segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal. La repetición de las inyecciones a menudo no es necesario debido a la liberación prolongada de la prostamida de los implantes.

25 Además, para los enfoques de terapia doble para el tratamiento de una afección ocular, el método puede incluir una o más etapas adicionales de administración de agentes terapéuticos adicionales al ojo, tal como mediante la administración por vía tópica de las composiciones que contienen timolol, dorzolamida, e iatoprost, entre otros.

30 En determinados implantes, el implante comprende un componente terapéutico que consiste básicamente en bimatoprost, sales de este, y mezclas de este, y una matriz de polímero biodegradable. La matriz de polímero biodegradable puede consistir básicamente en PLA, PLGA, o una combinación de estos. Cuando se coloca en el ojo, el implante libera de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 60 % del bimatoprost para proporcionar una dosis de carga del bimatoprost en aproximadamente un día después de la colocación en el ojo. Posteriormente, el implante libera de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 2 % del bimatoprost al día para proporcionar un efecto terapéutico sostenido. Dichos implantes pueden ser eficaces en la reducción y el mantenimiento de una presión intraocular reducida, tal como por debajo de aproximadamente 2 kPa durante varios meses, y potencialmente durante uno o dos años.

35 Otros implantes que se divulgan en este documento se pueden configurar de tal manera que la cantidad de la prostamida que se libera desde el implante en dos días después de su colocación en el ojo es inferior a aproximadamente un 95 % de la cantidad total de la prostamida en el implante. En determinados implantes, un 95 % de la prostamida no se libera hasta después de aproximadamente una semana de su colocación en un ojo. En determinados implantes, aproximadamente un 50 % de la prostamida se libera en aproximadamente un día después de la colocación en el ojo, y aproximadamente un 2 % se libera en aproximadamente 1 mes después de su colocación en el ojo. En otros implantes, aproximadamente un 50 % de la prostamida se libera en aproximadamente un día tras la colocación en el ojo, y aproximadamente un 1 % se libera durante aproximadamente 2 meses después de su colocación en el ojo.

45 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar esta invención.

Ejemplo 1 Implante de Bimatoprost intracamerar con velocidad de liberación inicial elevada

50 Un implante de bimatoprost que comprende un 30 % de bimatoprost, un 45 % de R203S, un 20 % de R202H, un 5 % de PEG 3350 se preparó con un peso total del implante de 900 mg (carga de fármaco de 270 ug). Las velocidades de liberación in vitro de este implante se muestran en la Figura. 8. Este implante libera ~70 % durante los primeros 30 días. Un implante con una carga de fármaco de 270 ug liberaría 189 ug durante los primeros 30 días o 6,3 ug al día. El resto del implante (81 ug) se libera durante los próximos 4 meses (es decir, 675 ng al día).

55 Se administró anestesia general a un perro Beagle normal y se usó un cuchillo queratomo de 3 mm de ancho para entrar en la cámara anterior del ojo derecho. El implante de bimatoprost intracamerar se colocó en la cámara anterior y se instaló en el ángulo inferior en 24 horas. Tal como se muestra en la Figura 5, la PIO se redujo a aproximadamente un -60 % de la medida inicial y esto se mantuvo durante al menos 5 meses (véase la Figura 5). Tal como se muestra en la Figura 4, los vasos episclerales están dilatados.

Ejemplo 2 Implante de Bimatoprost intracamerar con velocidad de liberación inicial lenta

65 Se preparó un implante de bimatoprost que comprende un 20 % de bimatoprost, un 45 % de R203S, un 10 % de R202H, un 20 % de RG752S, un 5 % de PEG 3350 con un peso total del implante de 300 ug o 600 ug (cargas de fármaco de 60 o 120 ug, respectivamente). Las velocidades de liberación in vitro de este implante se muestran en la

Figura 9. El implante libera ~15 % de la carga del fármaco durante el primer mes. Un implante con una carga de fármaco 60 ug liberaría 9 ug durante los primeros 30 días o 300 ng al día, a partir de ese momento, libera ~50 ug durante más de 60 días o ~700 ng/día. Como en el Ejemplo 1, se encontró que los vasos epiesclerales estaban dilatados.

5

Ejemplo 3

El siguiente experimento se llevó a cabo mediante la inserción de los implantes que se describen a continuación en seis perros Beagle:

10

Formulaciones del implante:

Implante de Bimatoprost de 2 mm en aplicador (Bimatoprost al 20 %, R203s al 45 %, RG752s al 20 %, R202H al 10 %, PEG-3350 al 5 %).

15

Implante de Placebo de 2 mm en aplicador (R203s al 56,25 %, RG752s al 25 %, R202H al 12,25 %, PEG-3350 al 6,25 %).

Perro 1, 2, 3: implante intracamerar OD con API (un implante de 2 mm), implante con placebo OS.

20

Perro 4, 5, 6: implante intracamerar OD con API (dos implantes de 2 mm), implante con placebo OS.

ID Perro	Peso del implante (mg)	Dosis del fármaco (carga de un 20 %, ug)
CYJ AUS	0,317	63,4
CYJ AYE	0,326	65,2
CYJ AUR	0,315	63,0
CYJ AUG	0,302	126,6
	0,331	
CYJ BAV	0,298	125,4
	0,329	
CYJ BBY	0,306	126,6
	0,327	

25

Procedimiento quirúrgico: Los implantes se cargaron en un aplicador adaptado con una aguja UTW de 25 G. Bajo anestesia general, perros Beagle normales tenían el implante insertado en la cámara anterior a través de la córnea transparente y la herida se estaba autosellando. El aplicador se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada N° 20080033351 que se incorpora por referencia en su totalidad.

30

Los resultados experimentales se presentan en las Figuras 10 y 11. Hubo una reducción de la PIO hasta un 40 % en perros tratados con implantes intracamerarales de bimatoprost con una reducción principal superior en la mayoría de los puntos temporales en los animales con 2 implantes. Tal como se muestra en la Figura 6, la dilatación de los vasos de flujo de salida epiesclerales se observó en los animales con los implantes activos en este Ejemplo 3, pero dichos vasos estaban menos dilatados en comparación con el animal de ensayo tratado con el implante de liberación más rápida de fármaco usado en el Ejemplo 1.

35

Ejemplo 4

Se usaron aplicadores rellenos previamente para administrar el implante a 4 perros por dosis. (Se observó que la Bimato IC DDS, que se divulga en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada N° 20080033351, libera solamente la amida. En las Figuras 12 y 13, se muestran los datos de PK con diferentes dosis del implante. Se observa que hay una respuesta a la dosis, y la especie predominante, especialmente en la ICB, es la amida.)

40

REIVINDICACIONES

1. Una prostamida para uso en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO) mediante la colocación de un implante intraocular biodegradable en un ojo de un paciente con necesidad de dicho tratamiento; en el que:

el implante comprende una prostamida en la cantidad de un 15 a 25 % en peso del implante, estando la prostamida asociada a una matriz de polímero biodegradable que libera una cantidad de la prostamida eficaz para prevenir o reducir un síntoma de la PIO elevada; y

el implante se coloca en una ubicación intracameral en la posición a las 6:00 en punto para dilatar los canales de flujo de salida del ojo que emanan del Canal de Schlemm y por lo tanto para así mezclar bien la prostamida a través de todo el segmento anterior a través de las corrientes de convección.

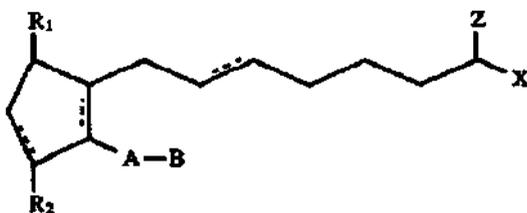
2. Una prostamida para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho implante se coloca en una ubicación intracameral en la posición a las 6:00 en punto para dilatar los vasos en el plexo venoso episcleral y conjuntival.

3. Una prostamida para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el implante se coloca en la posición a las 6:00 en punto en la cámara anterior del ojo.

4. Una prostamida para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el implante se coloca en la posición a las 6:00 en punto en el ángulo iridocorneal del ojo.

5. Una prostamida para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el implante se coloca en el ojo usando un conjunto para la administración del implante ocular que comprende: (a) una cánula que tiene una pared externa, un extremo proximal, una abertura del extremo proximal, un extremo distal, una abertura del extremo distal, y un lumen que se extiende a través de la cánula; (b) un implante ocular dimensionado y estructurado para la implantación en un ojo, estando el implante ocular ubicado en el lumen; y (c) una tapa que tiene un extremo distal cerrado, que está en contacto con la pared externa de la cánula, y que cubre el extremo distal y la abertura del extremo distal de la cánula, estando la tapa estructurada para permitir que el extremo distal y la abertura del extremo distal de la cánula pasen a través de la tapa a medida que la cánula se pasa en un ojo.

6. Una prostamida para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha prostamida es un compuesto que tiene la fórmula (I):



en la que los enlaces con línea discontinua representan un enlace sencillo o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileno que tiene de dos a seis átomos de carbono, cuyo radical puede estar interrumpido por uno o más radicales de óxido y sustituido por uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi en el 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 entre el grupo que consiste en radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono en el que el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es $-N(R^4)_2$ en el que R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y radicales de alquilo inferior que tienen de uno a seis átomos de carbono, Z es =O; uno de R₁ y R₂ es =O, -OH o un grupo -O(CO)R₆, y el otro es -OH u -O(CO)R₆, o R₁ es =O y R₂ es H; en el que R₆ es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR_7$ en el que m es 0 a 10, y R₇ es radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un hidrocarbilo arilo o heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

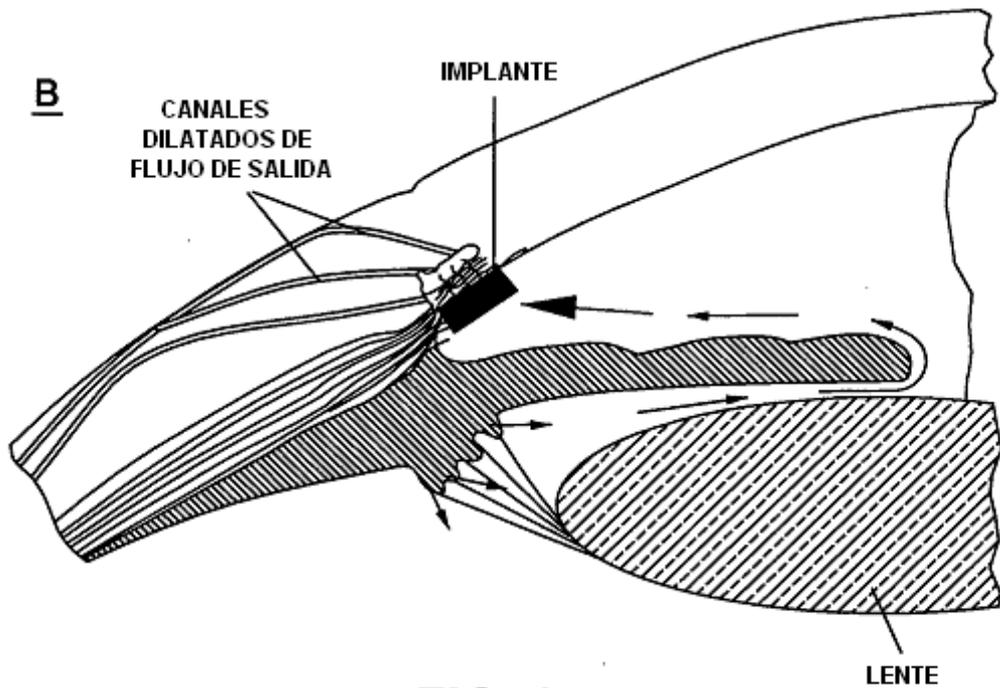
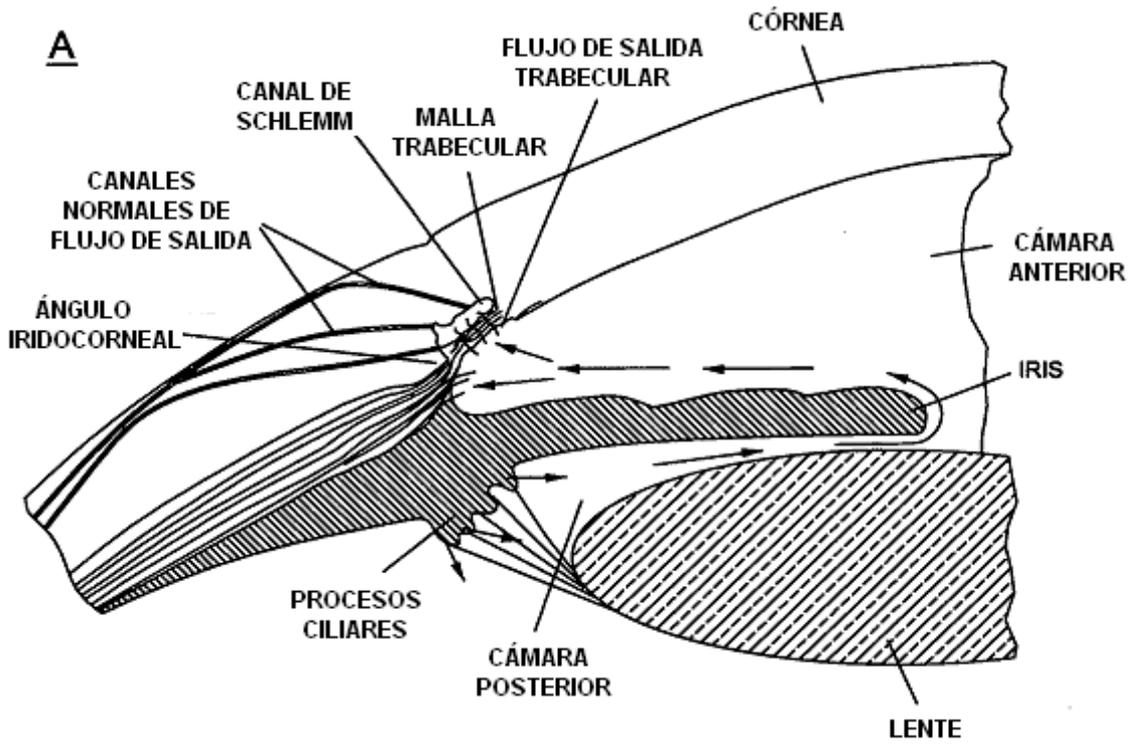


FIG. 1

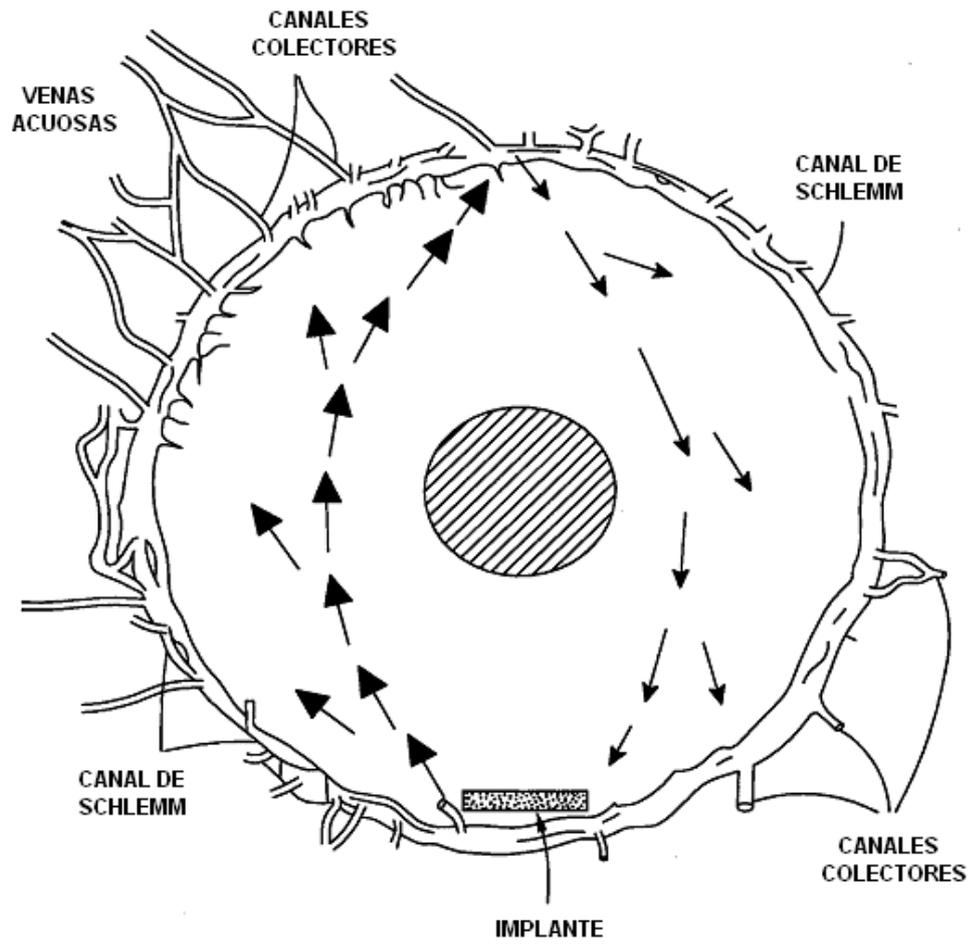
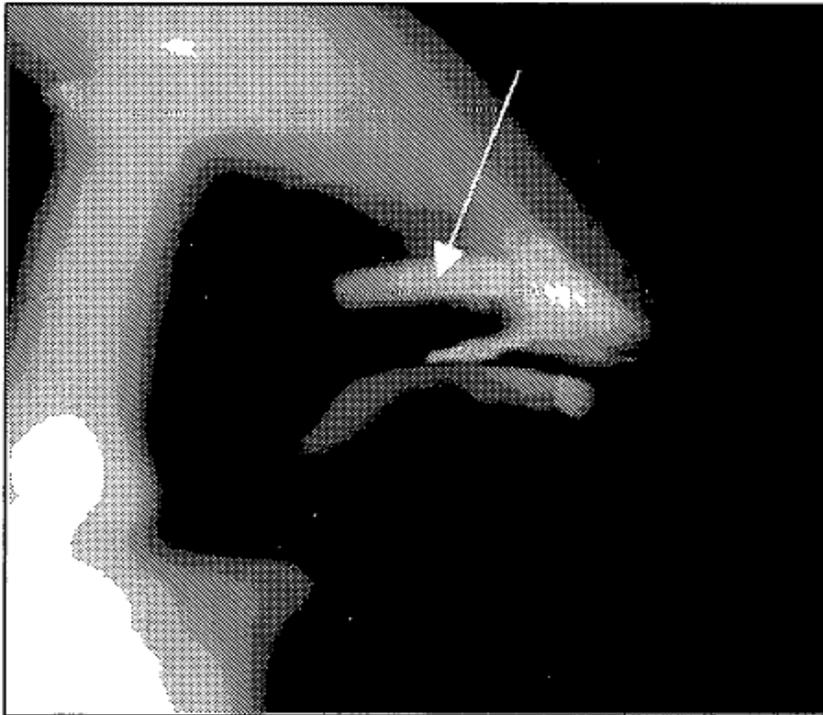
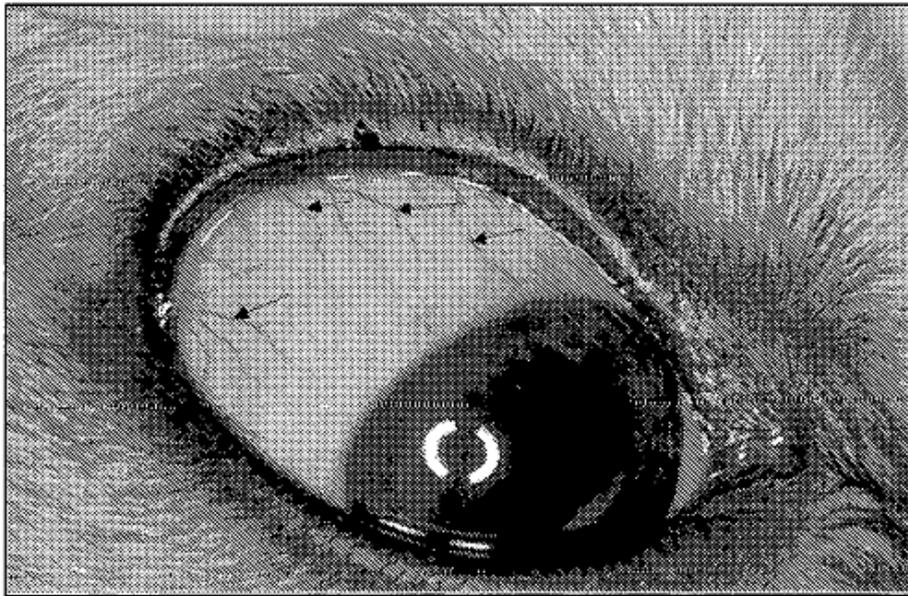


FIG. 2



Una fotografía con lámpara de hendidura a través de una lente de gonioscopia que muestra un implante de bimatoprost intracameraral colocado adyacente a la malla trabecular en el ojo de un perro.

FIG. 3



Los vasos dilatados (flechas) representan vasos de flujo de salida en un perro que recibió un implante de bimatoprost intracameraral de alta liberación que se describe con mayor detalle en el Ejemplo 1

FIG. 4

Ejemplo 1, animal con un implante de bimatoprost intracamerar con una reducción en la PIO de ~60 % a partir de la medida inicial sostenida durante al menos 5 meses

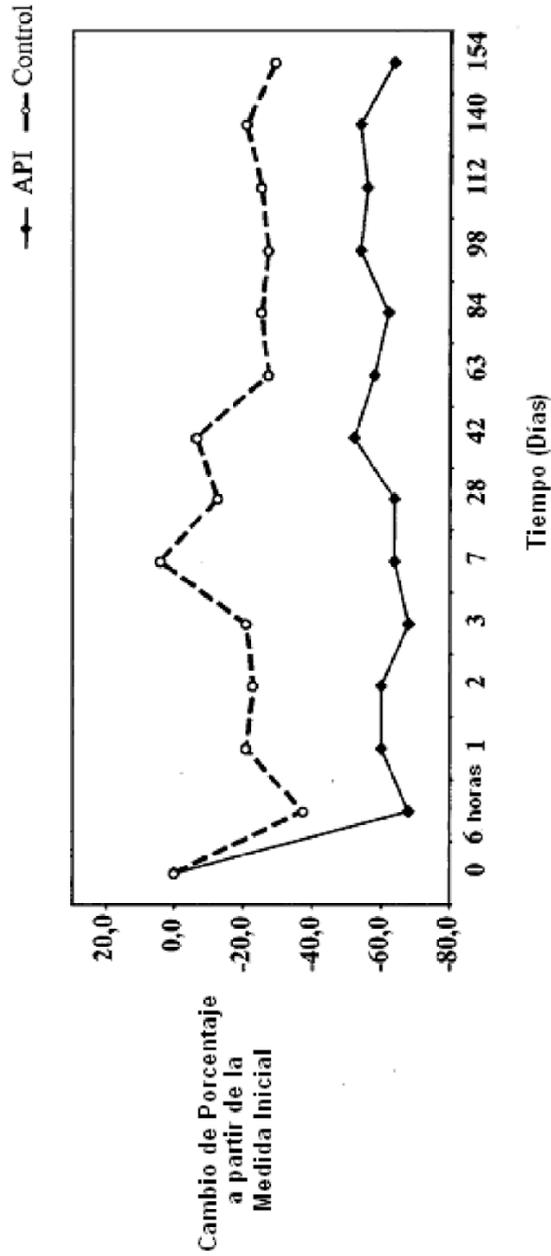
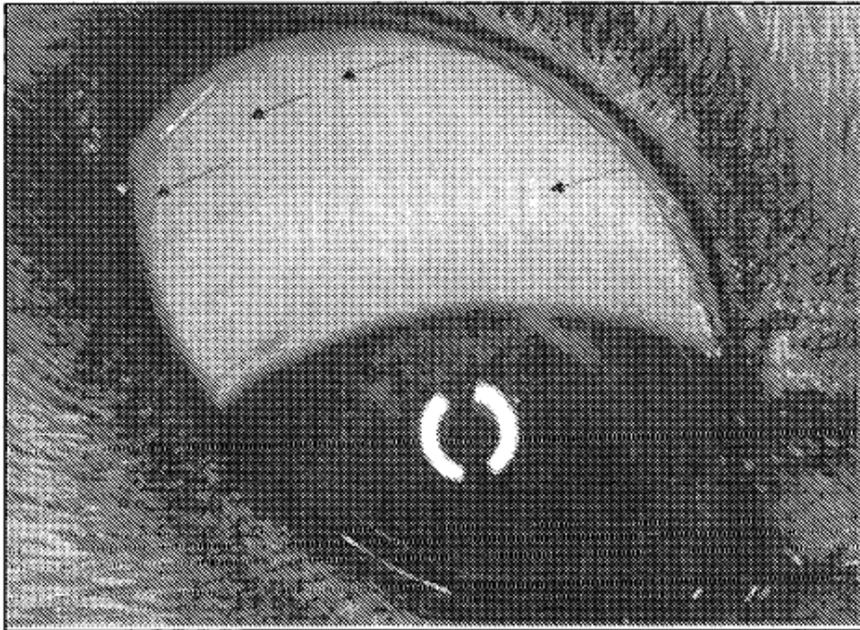


FIG. 5



Los vasos dilatados (flechas) representan vasos de flujo de salida en un perro que recibió un implante de bimatoprost intracameral de baja liberación que se describe con más detalle en el Ejemplo 2

FIG. 6

Animal con un implante de bimatoprost intracamerar con una reducción de ~40 % en la PIO a partir de la medida sostenida durante al menos 42 días. Este caso se describe con más detalle en el Ejemplo 2

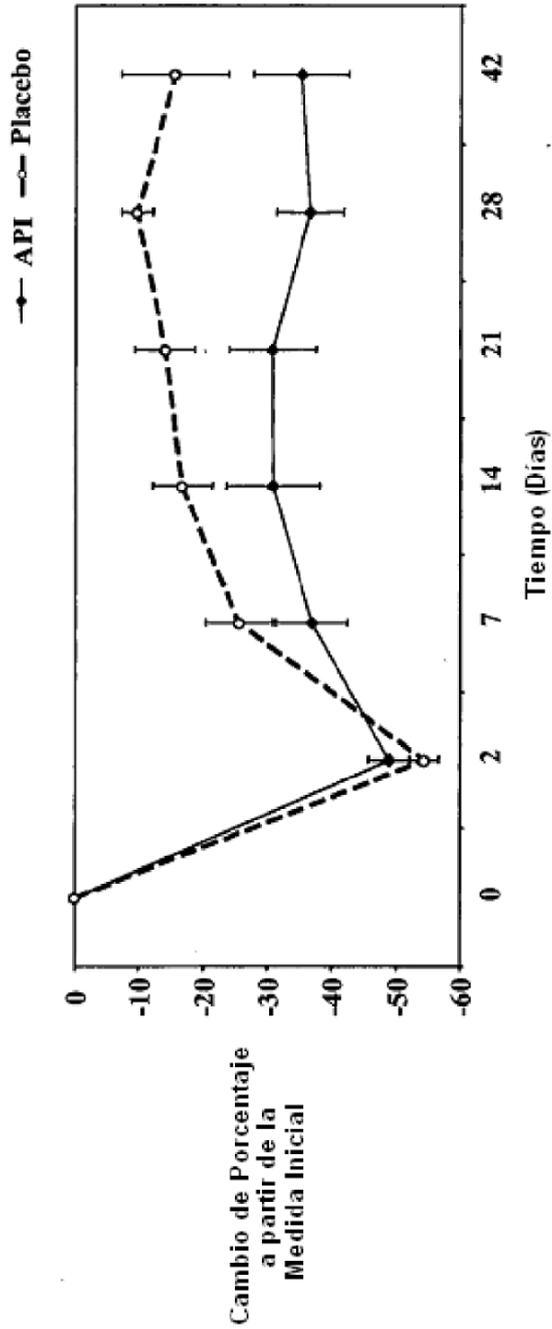
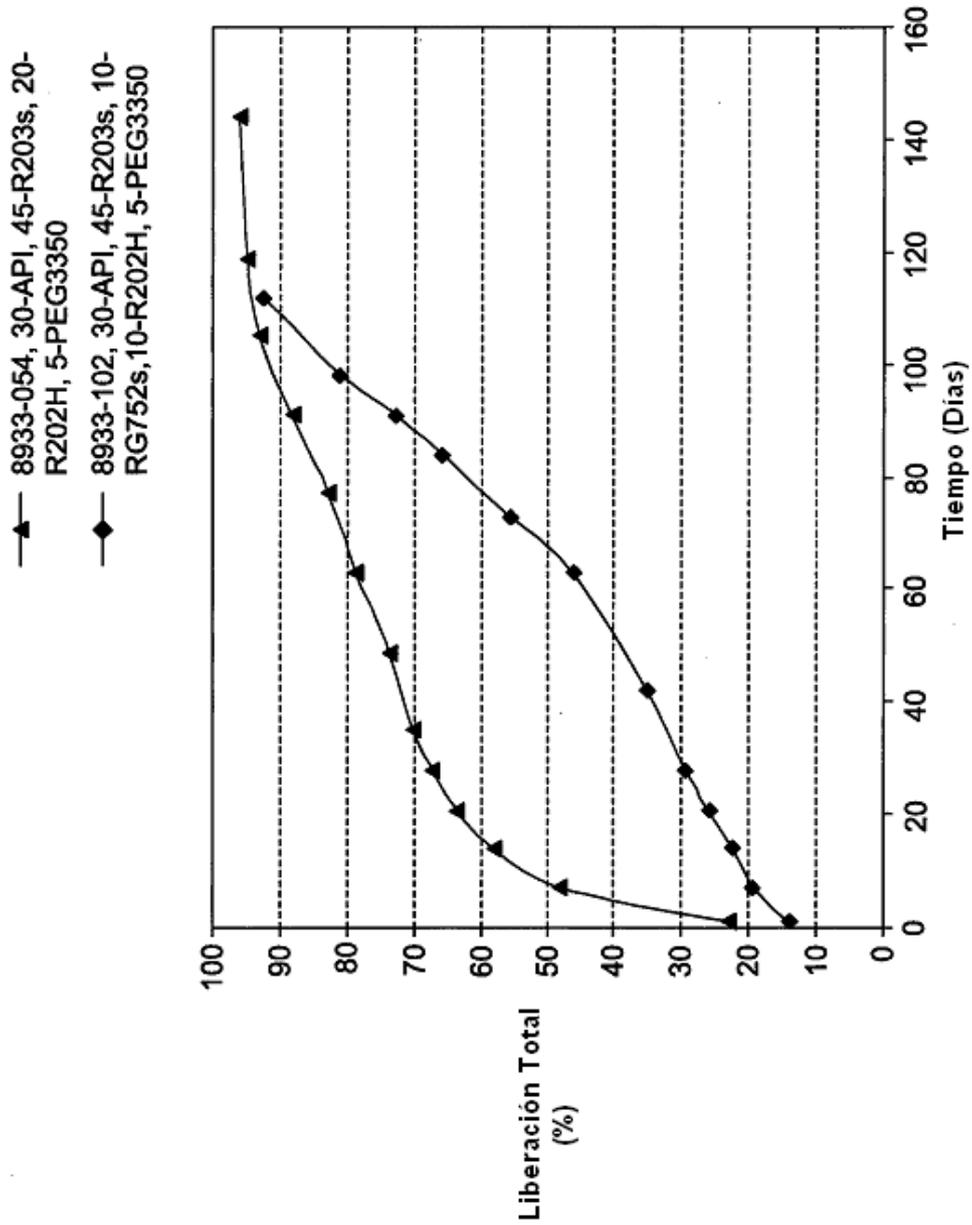


FIG. 7



Velocidad de liberación in vitro de la formulación de Implante usada en el Ejemplo 1

FIG. 8

- ◆ 9606-001, 20-API, 45-R203s, 20-RG752s, 10-R202H, 5-PEG3350
- 9606-002, 20-API, 50-R203s, 20-RO752s, 10-R202H
- * 9606-001G, 20-API, 45-R203s, 20-RG752s, 10-R202H, 5-PEG3350

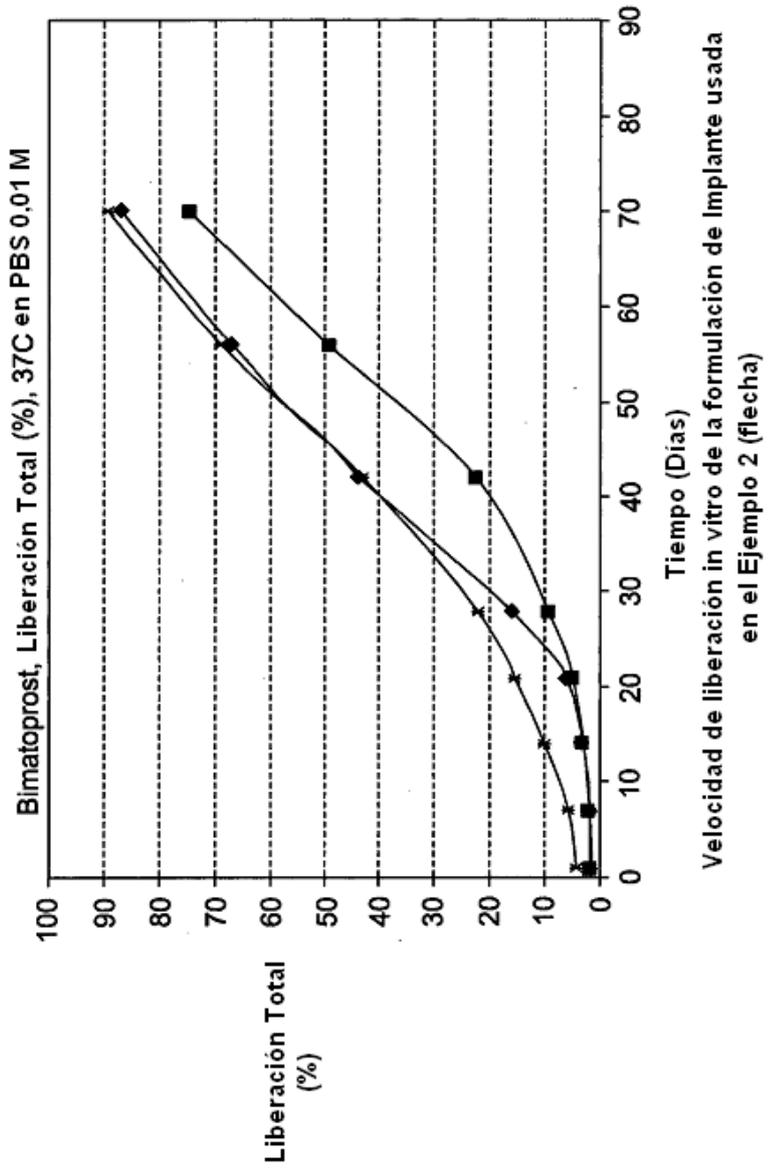


FIG. 9

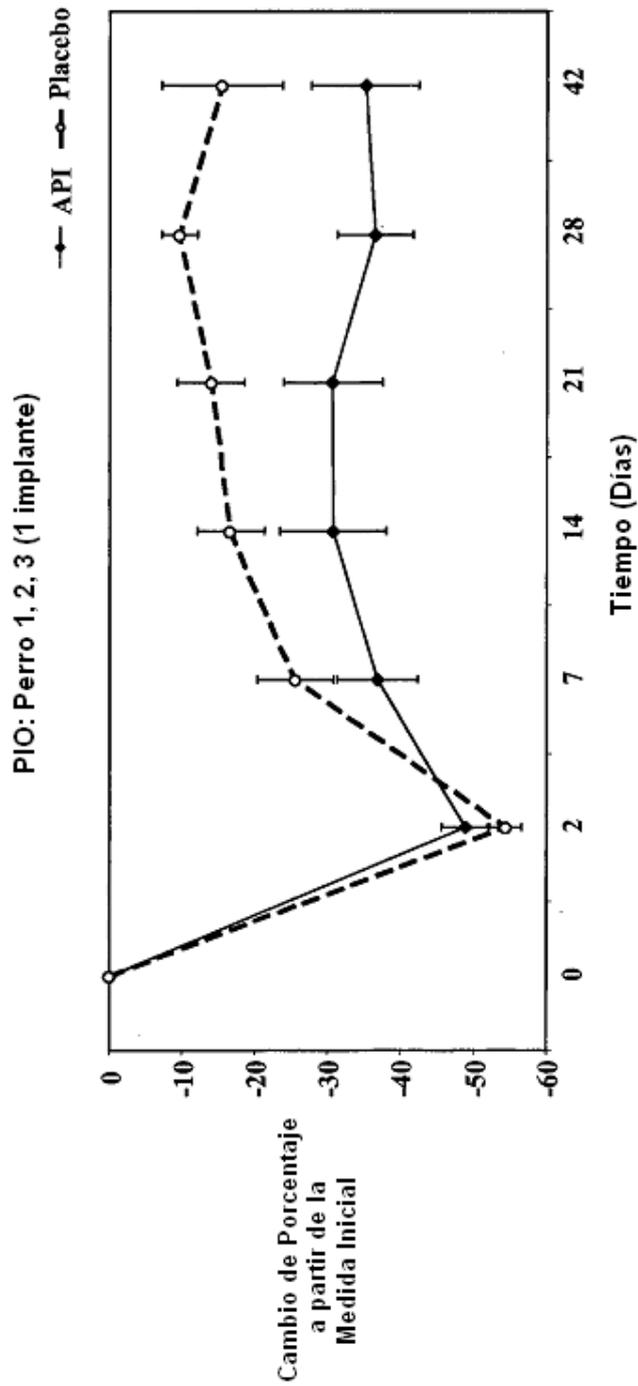


FIG. 10

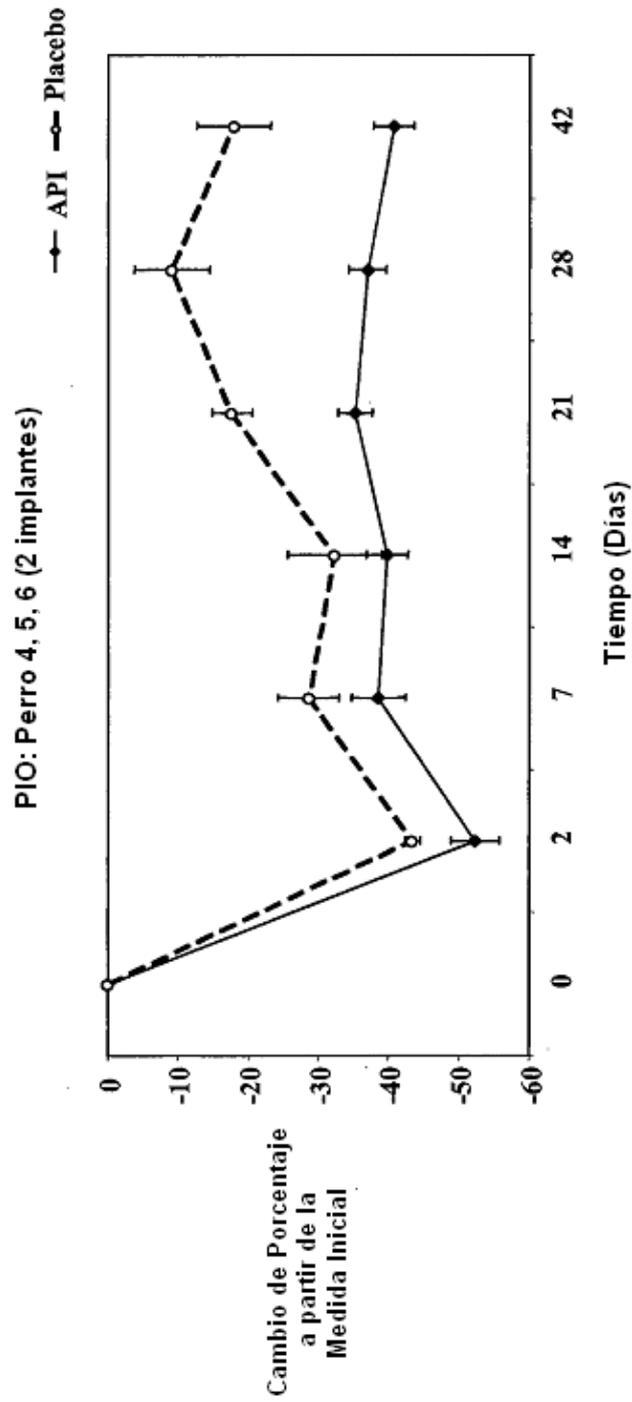


FIG. 11