

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 083**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011 E 11701723 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2525776**

54 Título: **Implantes intracamerales de agentes terapéuticos de liberación sostenida**

30 Prioridad:

22.01.2010 US 297660 P

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

24.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROBINSON, MICHAEL R.;
BURKE, JAMES;
SCHIFFMAN, RHETT y
GHEBREMESKEL, ALAZAR N.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 561 083 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 intracamerales de agentes terapéuticos de liberación sostenida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a implantes intracamerales de liberación sostenida y tales implantes para uso en un método para tratar una afección ocular.

Compendio

10 Se describe en la presente memoria un implante intracameral definido en las reivindicaciones 1 y 2. Se describe además dicho implante para uso en un método para tratar una afección ocular. En particular, se describe la administración local de un sistema de administración de agentes terapéuticos de liberación sostenida a la cámara anterior y/o a la cámara vítrea anterior del ojo para tratar la presión intraocular elevada de la cámara acuosa.

Además, se describen en la presente memoria métodos para tratar una afección ocular que comprenden las etapas de: proporcionar al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables definidos en la reivindicación 1; implantar los al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables en la cámara anterior del ojo; y tratar la afección ocular.

15 Más aún, se describen en la presente memoria métodos para tratar el glaucoma en un ojo que comprenden las etapas de: proporcionar al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables definidos en la reivindicación 1; implantar los al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables en la cámara anterior del ojo; dejar un tiempo suficiente para que los al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables se asienten en el ángulo inferior; dejar un tiempo suficiente para que los al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables liberen el al menos un agente terapéutico; y tratar el glaucoma.

20 En una realización, la afección ocular es glaucoma y/o presión intraocular elevada. Los implantes de liberación sostenida pueden liberar aproximadamente 70% del al menos un agente terapéutico durante el primer mes. En algunas realizaciones, el al menos un agente terapéutico puede comprender aproximadamente 30% de los al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables, y se selecciona del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost y travoprost y sus sales, ésteres y profármacos.

Los implantes en sí pueden ser insertados en el tejido ocular usando un aplicador apropiado. Una vez implantados, los al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables pueden asentarse en el ángulo inferior en 24 horas después de la implantación dentro de la cámara anterior.

30 En una realización, el tiempo suficiente para que los al menos dos implantes de liberación sostenida biodegradables liberen el al menos un agente terapéutico es mayor que aproximadamente 42 días.

El documento US 2008/0145403 A1 describe un procedimiento de baja temperatura para preparar un implante intraocular. El procedimiento comprende combinar un agente terapéutico lipídico cíclico y un polímero para formar una mezcla. Esa mezcla es calentada después hasta 50-80°C y extruida posteriormente.

35 El documento US 2008/0292679 A1 describe un sistema de administración de fármacos para tratar una afección ocular. El sistema comprende un implante bioerosionable que tiene una pluralidad de segmentos. Cada segmento comprende un agente activo y un polímero bioerosionable. Al menos algunos segmentos tienen características de liberación de fármaco diferentes a otros segmentos. Los segmentos están unidos para impedir la separación in situ después de la implantación.

40 La patente de EE.UU. 4.997.652 describe un método para tratar una afección del ojo que comprende introducir un fármaco microencapsulado en la cámara anterior y/o posterior del ojo. El fármaco está presente en la forma de partículas no mayores que 2 mm, comprendiendo dichas partículas un fármaco y un polímero o liposoma farmacéuticamente aceptable que es degradado en el ojo.

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 ilustra las dos diferentes vías para el flujo de salida del humor acuoso desde la cámara anterior, situadas ambas en el ángulo iridocorneal.

La Figura 2 ilustra la colocación de un implante descrito en la presente memoria en la ubicación del flujo de salida del humor acuoso desde la cámara anterior.

La Figura 3 ilustra las corrientes situadas dentro de la cámara anterior de un ojo, así como una posible ubicación de un implante o implantes descritos en la presente memoria.

50 La Figura 4 ilustra gráficamente un perfil de liberación de implantes de la presente descripción.

La Figura 5 ilustra gráficamente un perfil de liberación de implantes de la presente descripción.

La Figura 6 ilustra la colocación de un implante según la presente descripción.

Definición de términos

“Aproximadamente” significa más o menos diez por ciento del número, parámetro o característica así calificados.

5 “Polímero biodegradable” significa un polímero o polímeros que se degradan in vivo, y en donde la erosión del polímero o polímeros con el tiempo se produce al mismo tiempo que o posteriormente a la liberación del agente terapéutico. Los términos “biodegradable” y “bioerosionable” se usan de manera intercambiable en la presente memoria. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero, o un polímero que comprende más que dos unidades poliméricas diferentes. El polímero puede ser un polímero de tipo gel o hidrogel, poli(ácido láctico) o poli(ácido láctico-ácido glicólico) o polímero de polietilenglicol o mezclas o derivados de los mismos.

10 “Afección ocular” significa una enfermedad, mal o afección que afecta a o implica la región ocular. Hablando 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 de o adyacente al globo ocular.

15 Una afección ocular anterior es una enfermedad, mal o afección que afecta a o que implica un región o sitio ocular anterior (es decir, la 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 los músculos ciliares. Por tanto, una afección ocular anterior afecta principalmente a o implica 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.

20 Por tanto, una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, mal o afección, tal como por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefarospasmo; catarata; enfermedades conjuntivales; conjuntivitis; enfermedades corneales; úlcera corneal; síndromes del ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lacrimal; obstrucción del conducto lacrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos refractivos y estrabismo. El glaucoma también puede ser considerado 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).

30 Una afección ocular posterior es una enfermedad, mal o afección que afecta principalmente a o implica una región o sitio ocular posterior tal como coroides y esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), 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.

35 Por tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, mal o afección, tal como por ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovascularización coroïdal; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones fúngicas o causadas por virus; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular asociada a la edad no exudativa y degeneración macular asociada a la edad exudativa; edema, tal como edema macular, edema macular cistoide y edema macular diabético; coroiditis multifocal; trauma ocular que afecta a un sitio o ubicación ocular posterior; tumores oculares; trastornos retinales, tales como oclusión de la vena retinal central, retinopatía diabética (que incluye retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (PVR), enfermedad oclusiva arterial retinal, desprendimiento de retina, enfermedad retinal uveítica; oftalmia simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una afección ocular posterior causada por o influenciada por un tratamiento ocular con láser; afecciones oculares posteriores causadas por o influenciadas por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretinal, oclusión de la vena retinal ramificada, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retinal diabética no de retinopatía, retinitis pigmentosa, y glaucoma. El glaucoma puede ser considerado una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debida a daño en o pérdida de células retinales o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

50 “Región ocular” o “sitio ocular” significa cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, pero no se limita a, cualesquiera tejidos funcionales (p.ej., para la visión) o estructurales encontrados en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que recubre parcialmente 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 (acuosa), la cámara posterior, la cavidad vítrea, el coroides, el espacio supracoroïdal, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

55 “Liberación sostenida” o “liberación controlada” se refiere a la liberación de al menos un agente bioactivo terapéutico, o fármaco, desde un implante a una velocidad predeterminada. La liberación sostenida implica que el agente

bioactivo terapéutico no es liberado del implante esporádicamente de un modo impredecible y no “estalla” desde el implante tras el contacto con un entorno biológico (denominado también en la presente memoria cinética de primer orden) a menos que se pretenda específicamente que lo haga así. Sin embargo, el término “liberación sostenida”, como se emplea en la presente memoria, no excluye un “fenómeno de estallido” asociado con el agotamiento. En algunas realizaciones de ejemplo según la presente descripción, puede ser deseable un estallido inicial de al menos un agente terapéutico, seguido de una liberación más gradual después. La velocidad de liberación puede ser de estado estacionario (denominada comúnmente “liberación programada” o cinética de orden cero), esto es, el al menos un agente terapéutico es liberado en cantidades uniformes durante un tiempo predeterminado (con o sin una fase de estallido inicial) o puede ser una liberación en gradiente. Por ejemplo, la liberación sostenida puede no tener sustancialmente fluctuaciones en la administración del agente terapéutico en comparación con la administración tópica.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa el nivel o cantidad de agente necesitado para tratar una afección ocular, o reducir o prevenir una lesión o daño ocular sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos al ojo o a una región del ojo. A la vista de lo anterior, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico, tal como latanoprost, es una cantidad que es eficaz en reducir al menos un síntoma de una afección ocular.

Descripción detallada

Se describen en la presente memoria implantes intracamerales que incluyen al menos un agente terapéutico, implantes que son como se definen en la reivindicación 1. Los implantes descritos en la presente memoria se colocan en la cámara anterior de un ojo, pero no se anclan al tejido ocular. Por el contrario, los implantes son mantenidos en su lugar por las corrientes y la gravedad presentes en la cámara anterior del ojo. Los implantes son preferiblemente poliméricos, biodegradables, y proporcionan liberación sostenida de al menos un agente terapéutico tanto a la red trabecular (TM, siglas en inglés) como a tejidos oculares asociados, y los fluidos dentro de la cámara anterior del ojo implantado.

La administración intracameral o intravítrea anterior directa de implantes de liberación sostenida o sistemas de administración de agentes terapéuticos, expuestos en la presente memoria, son eficaces en tratar un conjunto de afecciones oculares bosquejadas en la presente memoria. Una afección tal es el glaucoma, caracterizado por presión intraocular elevada, que puede ser tratado como se describe en la presente memoria eludiendo los robustos mecanismos de aclaramiento de los fármacos esclerales (p.ej., gotas tópicas).

La variación de la presión intraocular (IOP, siglas en inglés) parece ser un factor de riesgo independiente para el daño glaucomatoso. La terapia convencional para tratar la hipertensión ocular o el glaucoma es el uso de gotas oftálmicas tópicas antihipertensivas para disminuir la IOP. Por desgracia, la dosificación en bolo con gotas oftálmicas tópicas da como resultado niveles de agente terapéutico en la cámara anterior con niveles pico y valle que dan como resultado una variabilidad del control de la IOP con el tiempo. Esta fluctuación en la IOP puede dar como resultado una progresión del campo glaucomatoso, especialmente en pacientes con glaucoma avanzado. Para abordar esta necesidad no satisfecha en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma que requieren terapia médica, están los implantes intracamerales de liberación sostenida descritos en la presente memoria. Los implantes pueden establecer bajas fluctuaciones de la IOP durante todo el día y la noche cuando las gotas tópicas son inconvenientes. Se produce un máximo de IOP nocturno entre las 11 de la noche y las 6 de la mañana en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, y esto puede contribuir a la pérdida progresiva del campo visual en algunos pacientes. La limitación adicional de la terapia tópica es la falta de concentraciones de fármaco en estado estacionario en la cámara anterior, no controlando la dosificación en bolo las elevaciones nocturnas de IOP en varios pacientes. Los implantes descritos en la presente memoria establecen bajas fluctuaciones de la IOP durante toda la noche también, mitigando de este modo las complicaciones de la administración tópica en las horas nocturnas.

El no cumplimiento con un régimen médico que contiene una o más gotas oculares tópicas para tratar la hipertensión ocular o el glaucoma ocurre en más del 50% de los pacientes, y esto puede contribuir a la fluctuación de la IOP durante el día cuando las gotas no se usan en un programa regular. Los implantes descritos en la presente memoria no requieren tal cumplimiento, y son por lo tanto más respetuosos con el paciente.

Se describen en la presente memoria implantes de agentes terapéuticos de liberación sostenida intracamerales que proporcionan liberación continua del agente terapéutico, evitando de este modo los niveles pico y valle de agente terapéutico que aparecen en el humor acuoso con la dosificación tópica. Las concentraciones de fármaco de estado estacionario conseguidas en el humor acuoso con los implantes descritos en la presente memoria pueden disminuir significativamente la fluctuación de la IOP durante el día y la noche, a diferencia de la administración tópica convencional de fármacos.

Las cámaras anterior y posterior del ojo están llenas de humor acuoso, un fluido secretado predominantemente por el cuerpo ciliar, con una composición iónica similar a 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, 2) mantener la IOP dentro de su intervalo fisiológico. El mantenimiento de la IOP y el suministro de nutrientes al segmento anterior son factores que son críticos para mantener la acuidad visual normal.

El humor acuoso es secretado predominantemente a la cámara posterior del ojo por los procesos ciliares del cuerpo ciliar, y un mecanismo secundario de producción de humor acuoso es mediante la ultrafiltración de sangre arterial (Figura 1). Después el humor acuoso alcanza la cámara anterior cruzando la pupila, y hay corrientes de convección donde el flujo del acuoso adyacente al iris es hacia arriba, y el flujo del acuoso adyacente a la córnea fluye hacia abajo (Figura 2).

Hay dos vías diferentes del flujo de salida del humor acuoso, ubicadas ambas en el ángulo iridocorneal del ojo (Figura 1). La vía uveoescleral o no convencional se refiere al humor acuoso que abandona la cámara anterior por difusión a través de espacios intercelulares entre fibras del músculo ciliar. Aunque esta parece ser una vía de salida de flujo minoritaria en los seres humanos, la vía uveoescleral o no convencional es la diana de fármacos antihipertensivos específicos tales como los lípidos hipotensivos que aumentan la funcionalidad de esta vía mediante remodelación de la matriz extracelular.

El humor acuoso se drena 360 grados en la red trabecular, que inicialmente tiene diámetros de tamaño de poro que oscilan de 10 a por debajo de 30 micrómetros en los seres humanos. El humor acuoso se drena a través del canal de Schlemm y sale del ojo a través de 25 a 30 canales colectores a las venas acuosas, y finalmente a la vasculatura episcleral y venas de la órbita (véase la Figura 3). La Figura 3 es un dibujo esquemático en el que las flechas indican corrientes de convección del humor acuoso en la cámara anterior de un ojo. Un implante como el descrito en la presente memoria que libera al menos un agente terapéutico se muestra situado en la parte inferior. Los agentes terapéuticos libres que eluyen del implante entran en las corrientes de convección del humor acuoso (flechas). Después los agentes terapéuticos se dispersan por toda la cámara anterior y entran en los tejidos diana, tales como la red trabecular y la región del cuerpo ciliar a través de la región de la raíz del iris.

Una ventaja de la inyección intracameral y colocación del implante biodegradable descrito en la presente memoria es que la cámara anterior es un sitio privilegiado inmunitariamente en el cuerpo, y menos propenso a reaccionar a materiales extraños, tales como sistemas de administración de agentes terapéuticos poliméricos. Este no es el caso en el espacio sub-Tenon, donde son comunes las reacciones inflamatorias a materiales extraños. Además de que la cámara anterior contiene factores inmunorregulatorios que confieren privilegio inmunitario, las partículas con diámetros mayores que 30 micrómetros son menos inmunogénicas y tienen una menor propensión a causar inflamación ocular. Los macrófagos residentes en el ojo son la primera línea de defensa contra cuerpos extraños o agentes infecciosos; sin embargo, las partículas mayores que 30 micrómetros son difíciles de fagocitar. Por lo tanto, las partículas mayores que 30 micrómetros son menos propensas a la activación de macrófagos y la cascada inflamatoria que sigue. Esta reducción en la respuesta inflamatoria es beneficiosa para un paciente.

La eficacia de administración de agentes terapéuticos o fármacos al humor acuoso con un sistema de liberación polimérico es mucho mayor con una ubicación intracameral cuando se compara con una aplicación sub-Tenon. Así, menos que 1% de agente terapéutico administrado en el espacio sub-Tenon entrará en el humor acuoso, mientras que el 100% del fármaco liberado intracameralmente entrará en el humor acuoso. Por lo tanto, se requieren menores cargas de agente terapéutico para los sistemas de administración de fármacos intracamerales descritos en la presente memoria en comparación con aplicaciones sub-Tenon.

Como tales, habrá menos exposición de la conjuntiva a agentes terapéuticos, y como resultado, menos propensión a desarrollar hiperemia conjuntival que cuando se administran agentes terapéuticos tópicos, tales como prostaglandinas y prostaminas. Finalmente, el (los) agente(s) terapéutico(s) entrará(n) en el vaso sanguíneo conjuntival/episcleral por las venas acuosas directamente después de la implantación intracameral. Esto minimiza la hiperemia conjuntival con, por ejemplo, análogos de prostaglandina en comparación con una inyección sub-Tenon, donde numerosos vasos están en riesgo de dilatación con una alta concentración de agente terapéutico presente difusamente en el espacio extravascular de la conjuntiva. La implantación intracameral directa también obvia la necesidad de conservantes, que, cuando se usan en gotas tópicas, pueden irritar la superficie ocular.

Los implantes descritos en la presente memoria están hechos de materiales poliméricos para proporcionar una aproximación máxima del implante al ángulo iridocorneal. Además, el tamaño del implante, que preferiblemente oscila de un diámetro, anchura o sección transversal de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1 mm, y longitudes de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 6 mm, permite insertar el implante en la cámara anterior usando un aplicador con una aguja de pequeño calibre que oscila de aproximadamente 22G a aproximadamente 30G.

Los materiales poliméricos usados para formar los implantes descritos en la presente memoria incluyen combinaciones de poli(ácido láctico y ácido glicólico) como se definen en la reivindicación 1, y polietilenglicol como se define en la reivindicación 1. Estas proporcionan una liberación sostenida del agente terapéutico al sistema de salida de flujo del ojo con el tiempo.

Los implantes intracamerales descritos en la presente memoria pueden liberar cargas de agente terapéutico durante diversos periodos de tiempo. Los implantes, cuando son insertados intracameralmente o en el vítreo anterior, proporcionan niveles terapéuticos de al menos un agente terapéutico durante periodos extensos de tiempo. Los periodos extensos de tiempo pueden ser aproximadamente 1 semana, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 1 año o más.

Los materiales o composiciones poliméricos adecuados para el uso en los implantes incluyen aquellos materiales que son compatibles, esto es, biocompatibles, con el ojo, para no causar interferencia sustancial con el funcionamiento o fisiología del ojo. Tales materiales preferiblemente son al menos parcialmente, y más preferiblemente sustancialmente biodegradables o bioerosionables.

- 5 En una realización, materiales poliméricos útiles incluyen los definidos en las reivindicaciones 1 y 2. Estos ésteres orgánicos y éteres orgánicos, cuando son degradados, dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluyendo los monómeros. También, materiales poliméricos derivados de y/o que incluyen anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros, pueden encontrar uso también. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros de adición o de condensación, ventajosamente polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden ser reticulados o no reticulados, por ejemplo no más que ligeramente reticulados, tal como estando reticulado menos que aproximadamente 5% o menos que aproximadamente 1% del material polimérico. Además de carbono e hidrógeno, los polímeros incluirán oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, p.ej., hidroxilo o éter, carbonilo, p.ej. carbonilo no oxo, tal como éster de ácido carboxílico, y similares. En una realización, polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, bien homopolímeros o bien copolímeros, y polisacáridos son útiles en los implantes; estos polímeros son los definidos en la reivindicación 1. Los poliésteres pueden incluir polímeros de ácido láctico racémico y en algún caso también ácido glicólico. De manera general, la erosión es potenciada sustancialmente con el racemato de lactato en comparación con los enantiómeros individuales. Polisacáridos y poliéteres útiles pueden incluir, sin limitación, polietilenglicol (PEG).
- 10
- 15
- 20 En una realización, la formulación es 20% agente terapéutico, 45% R203S poli(D,L-lactida), 10% R202H poli(D,L-lactida), 20% RG752S poli(DL-lactida-co-glicolida), y 5% PEG 3350. El intervalo de concentraciones de los constituyentes que se pueden usar son 5% a 40% agente terapéutico, 10% a 60% R203S, 5% a 20% R202H, 5% a 40% RG752S, y 0 a 15% PEG 3350. Pueden ser omitidos polímeros específicos, y ser añadidos otros tipos, para ajustar las velocidades de liberación del agente terapéutico. Los polímeros usados están disponibles en el mercado.
- 25
- 30 Los polímeros usados para formar el implante tienen propiedades independientes asociadas con ellos que, cuando se combinan, proporcionan las propiedades necesitadas para la liberación sostenida de al menos un agente terapéutico una vez implantado. Por ejemplo, R203S poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente, o viscosidad media, de 0,25 a 0,35 dl/g, mientras que R202H poli(D,L-lactida) tiene una viscosidad inherente menor de 0,16 a 0,24 dl/g. Como tales, las composiciones poliméricas descritas en la presente memoria tienen una mezcla de poli(D,L-lactida) de peso molecular más alto y más bajo. Asimismo, RG752S poli(DL-lactida-co-glicolida) tiene una relación molar de D,L-lactida:glicolida de 73:27 a 77:23 y una viscosidad inherente de 0,16 a 0,24 dl/g. El polietilenglicol usado en la presente memoria tiene un peso molecular de 3.000 a 3.500 g/mol, preferiblemente 3.350 g/mol. Polímeros que tienen diferentes viscosidades inherentes y/o pesos moleculares se combinan para llegar a una composición polimérica apropiada para la liberación sostenida de un agente o agentes terapéuticos particulares.
- 35
- 40 Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz polimérica del implante están preferiblemente sometidos a inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros solubles en agua pueden ser reticulados con reticulaciones inestables hidrolíticas o biodegradables para proporcionar polímeros insolubles en agua útiles. El grado de inestabilidad puede ser variado ampliamente, dependiendo de la elección del monómero, de si se emplea un homopolímero o copolímero, de la mezcla de mezclas de polímeros, y de si el polímero incluye grupos ácido terminales.
- Igualmente importante para controlar la biodegradación del polímero y por tanto el perfil de liberación extendida del implante es el peso molecular medio relativo de la composición polimérica empleada en los implantes. Se pueden incluir diferentes pesos moleculares de las mismas o diferentes composiciones poliméricas para modular el perfil de liberación del al menos un agente terapéutico.
- 45
- 50 Los implantes descritos en la presente memoria pueden ser monolíticos, es decir, que tienen el al menos un agente terapéutico distribuido homogéneamente por toda la matriz polimérica, o encapsulados, donde un reservorio de agente terapéutico está encapsulado por la matriz polimérica. Además, el agente terapéutico puede estar distribuido en un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, los implantes pueden incluir una porción que tiene una concentración mayor del agente terapéutico en relación a una segunda porción del implante que puede tener menos.
- 55 El peso total de un implante es dependiente del volumen de la cámara anterior y la actividad o solubilidad del agente terapéutico. A menudo, la dosis de agente terapéutico es generalmente aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg de implante por dosis. Por ejemplo, un implante puede pesar aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, o aproximadamente 200 mg, incluyendo el agente terapéutico incorporado.

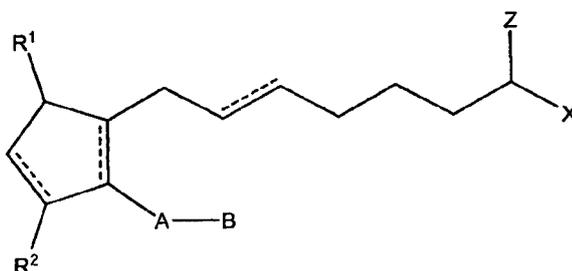
Una carga de agente terapéutico asociado con un implante tendrá una propiedad o perfil de liberación sostenida asociado con él. Por ejemplo, durante los primeros 30 días después de la implantación, los implantes descritos en la presente memoria pueden liberar aproximadamente 1 µg/día a aproximadamente 20 µg/día. Durante la vida útil de un implante, pueden ser liberados aproximadamente 100 ng/día a 900 ng/día. En otras realizaciones, se liberan

aproximadamente 300 ng/día, aproximadamente 675 ng/día o aproximadamente 700 ng/día de agente terapéutico.

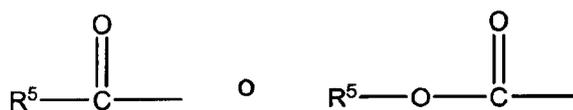
Las proporciones del agente terapéutico, polímero y cualesquiera otros modificadores pueden ser determinadas empíricamente formulando varios lotes de implantes con proporciones medias variantes. Las velocidades de liberación pueden ser estimadas, por ejemplo, usando el método de la disipación infinita, se añade una muestra de los implantes pesada a un volumen medido de una solución que contiene NaCl al 0,9% en agua, donde el volumen de la solución será tal que la concentración de agente terapéutico después de la liberación es menos que 5% de saturación. La mezcla es mantenida a 37°C y agitada lentamente. La aparición del agente terapéutico disuelto en función del tiempo puede ser seguida por diversos métodos conocidos en la técnica, tal como espectrofotométricamente, HPLC, espectroscopía de masas y similares hasta que la absorbancia se hace constante o hasta que más que 90% del agente terapéutico ha sido liberado.

Los agentes terapéuticos que se pueden usar con los implantes descritos en la presente memoria son prostaglandinas, análogos de prostaglandinas y prostamidas. Los ejemplos incluyen agonistas del receptor de prostaglandina que incluyen prostaglandina E₁ (alprostadil), prostaglandina E₂ (dinoprostona), latanoprost y travoprost. Latanoprost y travoprost son profármacos de prostaglandina (es decir, ésteres de l-isopropilo de una prostaglandina); sin embargo, se denominan prostaglandinas porque actúan sobre el receptor de prostaglandina F, después de ser hidrolizados al ácido 1-carboxílico. Una prostamida (llamada también una prostaglandina-etanolamida) es un análogo de prostaglandina, que es farmacológicamente distinto de una prostaglandina (es decir, porque las prostamidas actúan sobre un receptor celular diferente [el receptor de prostamida] al de las prostaglandinas), y es un lípido neutro formado como producto de oxigenación por enzima ciclo-oxigenasa-2 ("COX-2") de un endocannabinoide (tal como anandamida). Adicionalmente, las prostamidas no se hidrolizan in situ al ácido 1-carboxílico. Son ejemplos de prostamidas bimatoprost (la etilamida de 17-fenil-prostaglandina F_{2α}) preparada sintéticamente) y prostamida F_{2α}. Otros análogos de prostaglandina que se pueden usar como agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, unoprostona, y agonistas del receptor EP₂/EP₄.

Las prostaglandinas que se usan en la presente memoria también incluyen uno o más tipos de derivados de prostaglandina, análogos de prostaglandina que incluyen prostamidas y derivados de prostamidas, profármacos, sales de los mismos, y mezclas de los mismos. En ciertos implantes, la prostaglandina comprende un compuesto que tiene la estructura



en donde los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede estar en la configuración cis o trans; A es un radical alqueno o alqueniлено que tiene de dos a seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi, en donde el 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 radicales hidrocarbilarilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono, en donde el heteroátomo se selecciona de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es -OR⁴ o -N(R⁴)₂, en donde R⁴ se selecciona de hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,

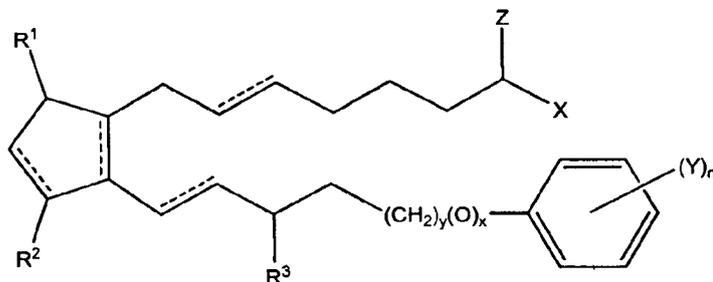


en donde R⁵ es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es = O o representa dos radicales hidrógeno; uno de R¹ y R² es = O, -OH o un grupo -O(CO)R⁶, y el otro es -OH o -O(CO)R⁶, o R¹ = O y R² es hidrógeno, en donde R⁶ es un grupo hidrocarbonado acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o -(CH₂)_mR⁷, en donde m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R⁷ es radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilarilo o heteroarilo, como se definen anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos son las formadas a partir de ácidos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como

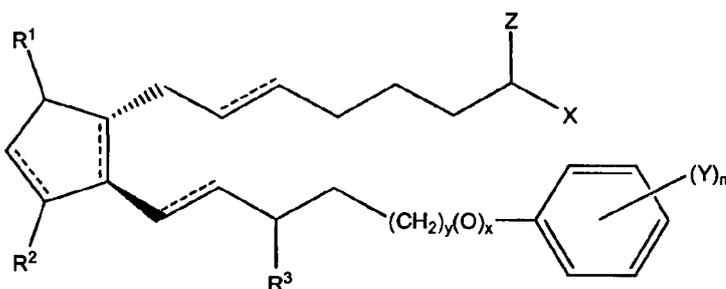
las sales de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

En una realización de ejemplo, los implantes incluyen una prostaglandina que tiene la estructura



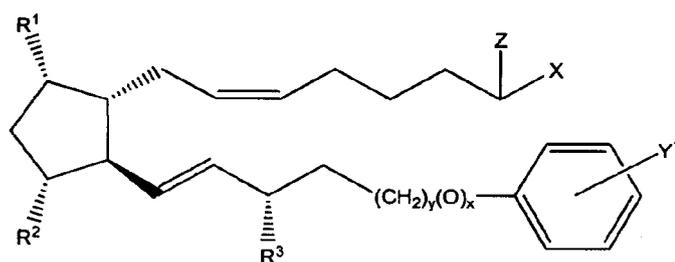
- 5 en donde y es 0 o 1, x es 0 o 1 y x e y no son ambas 1, Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, halo, nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquilo, alquilcarboxi y alquilo sustituido con halo, en donde dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono, n es 0 o un número entero de 1 a 3 y R^3 es = 0, -OH o $O(CO)R^6$.

En realizaciones de ejemplo adicionales, la prostaglandina tiene la fórmula



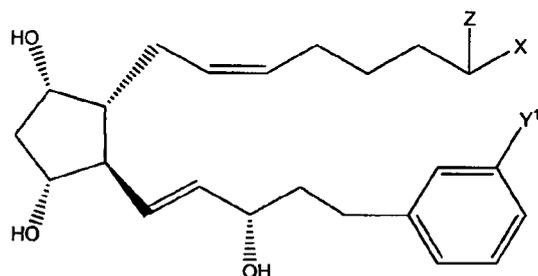
- 10 en donde las líneas representadas con muescas indican la configuración alfa y los triángulos sólidos indican la configuración beta.

En algunos implantes descritos en la presente memoria, la prostaglandina tiene la fórmula



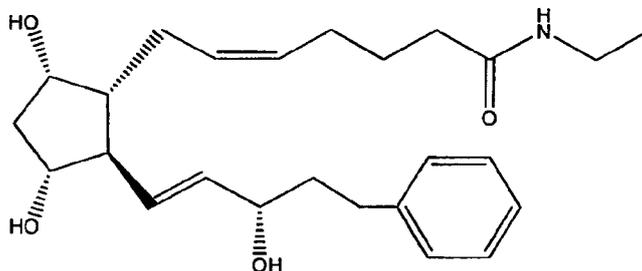
en donde Y^1 es Cl o trifluorometilo.

- 15 Otras prostaglandinas pueden tener la siguiente fórmula



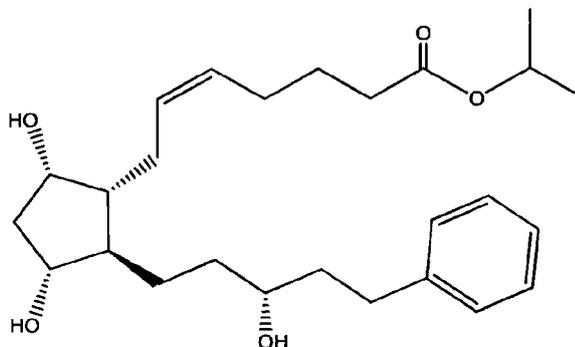
y ésteres 9-, 11- y/o 15- de las mismas.

En una realización de ejemplo, el componente de prostaglandina comprende un compuesto que tiene la fórmula



5 Este compuesto es conocido también como bimatoprost y está disponible públicamente en una solución oftálmica tópica bajo el nombre comercial LUMIGAN® (Allergan, Inc., Irvine, CA).

En otra realización de ejemplo de un implante intraocular, la prostaglandina comprende un compuesto que tiene la estructura



10 Esta prostaglandina se conoce como latanoprost y está disponible públicamente en una solución oftálmica tópica bajo el nombre comercial XALATAN®. Así, los implantes pueden comprender al menos un agente bioactivo terapéutico que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en latanoprost, una sal del mismo, isómero, profármaco o mezclas de los mismos.

15 El componente de prostaglandina puede estar en una forma de partículas o de polvo, y puede estar atrapado por la matriz polimérica biodegradable. Usualmente, las partículas de prostaglandina tendrán un tamaño medio eficaz menor que aproximadamente 3.000 nanómetros. En ciertos implantes, las partículas pueden tener un tamaño de partícula medio eficaz aproximadamente un orden de magnitud más pequeño que 3.000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño de partícula medio eficaz menor que aproximadamente 500 nanómetros. En implantes adicionales, las partículas pueden tener un tamaño de partícula medio eficaz menor que aproximadamente 400 nanómetros, y en aún otras realizaciones adicionales, un tamaño menor que aproximadamente 200 nanómetros.

20 Otros agentes terapéuticos útiles con los implantes intracamerales descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del receptor beta-adrenérgico (tales como timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol y propanolol, que disminuyen la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar); agonistas del receptor alfa adrenérgico tales como brimonidina y apraclonidina (iopidina) (que actúan mediante un mecanismo dual, disminuyendo la producción de acuoso y aumentando el flujo de salida uveoescleral); simpatomiméticos menos selectivos tales como epinefrina y dipivefrina (actúan para aumentar el flujo de salida del humor acuoso a través de la red trabecular y posiblemente a través de la vía de salida de flujo uveoescleral, probablemente por la acción de un agonista de beta 2); inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como dorzolamida, brinzolamida, acetazolamida (disminuyen la secreción de humor acuoso inhibiendo la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar); inhibidores de rho-
 25 cinasa (disminuyen la IOP interrumpiendo el citoesqueleto de actina de la red trabecular; vaptanos (antagonistas del receptor de vasopresina), anecortavo acetato y análogos; ácido etacrínico; cannabinoides; agonistas colinérgicos que incluyen agonistas colinérgicos de acción directa (agentes mióticos, parasimpatomiméticos) tales como carbachol, pilocarpina hidrocloreuro; pilocarpina nitrato, y piclocarpina (actúa por contracción del músculo ciliar, apretando la red trabecular y permitiendo un flujo de salida del humor acuoso aumentado); inhibidores de la colinesterasa tales como demecario, ecotiopato y fisostigmina; antagonistas de glutamato; bloqueadores del canal del calcio que incluyen memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofano, detrometorfano, dihidropiridinas, verapamil, emopamil, benzotiazepinas, bepridil, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, fluspirileno, eliprodil, ifenprodil, tibalosina, flunarizina, nifedipina, nimodipina, barnidipina, verapamil, lidoflazina,
 35

prenilamina lactato y amilorida; prostamidas tales como bimatoprost, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo; y prostaglandinas que incluyen travoprost, cloprostenol, fluprostenol, 13,14,-dihidro-cloprotenol, isopropil-unoprostona, y latanoprost; AR-I 02 (un agonista de prostaglandina FP disponible en Aerie Pharmaceuticals, Inc.); AL-3789 (anecortavo acetato, un esteroide angiostático disponible en Alcon); AL-6221 (travoprost travatam], un agonista de prostaglandina FP; PF-03187207 (una prostaglandina donadora de óxido nítrico disponible en Pfizer), PF-04217329 (disponible también en Pfizer); INS1 15644 (un compuesto de lantrunculina B disponible en Inspire Pharmaceuticals), y INS1 17548 (inhibidor de cinasa Rho disponible también en Inspire Pharmaceuticals).

También se pueden usar combinaciones de antihipertensivos oculares, tales como un beta bloqueante y un análogo de prostaglandina/prostamida en los sistemas de administración descritos en la presente memoria. Estos incluyen bimatoprost/timolol, travoprost/timolol, latanoprost/timolol, brimonidina/timolol, y dorzolamida/timolol. En combinación con un agente terapéutico que disminuye la IOP, también se puede colocar en el sistema de administración un agente que confiere neuroprotección, e incluye memantina y serotonérgicos [p.ej., agonistas de 5-HT.sub.2, tales como, pero no limitados a, S-(+)-l-(2-aminopropil)-indazol-6-01]].

Se pueden usar con los implantes intracamerales otros agentes terapéuticos fuera de la clase de agentes hipotensivos oculares para tratar diversas afecciones oculares. Por ejemplo, se puede usar anti-VEGF y otros compuestos anti-angiogénesis para tratar el glaucoma neovascular. Otro ejemplo es el uso de corticosteroides o inhibidores de calcineurina, que se pueden usar para tratar enfermedades tales como uveítis y rechazo al trasplante corneal. Estos implantes también pueden ser colocados en el espacio subconjuntival y en el vítreo.

Adicionalmente, se describen en la presente memoria nuevos métodos para preparar implantes. El agente terapéutico de los presentes implantes es preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% en peso del implante. Más preferiblemente, el agente terapéutico es de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso del implante. En una realización preferida, el agente terapéutico es un agente antihipertensivo y comprende aproximadamente 15% en peso del implante (p.ej., 5%-30% en peso). En otra realización, el agente antihipertensivo comprende aproximadamente 20% o aproximadamente 30% en peso del implante.

Además del agente terapéutico, los implantes descritos en la presente memoria pueden incluir o pueden ser provistos en composiciones que incluyen cantidades eficaces de agentes amortiguadores, conservantes y similares. Los agentes amortiguadores 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 de sodio y similares. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 9 y más preferiblemente aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Como tal el agente amortiguador puede ser tanto como aproximadamente 5% en peso del implante total. Los conservantes solubles en agua adecuados incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio, borato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, parabenos, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico, feniletanol y similares y mezclas de los mismo. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso y preferiblemente aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% en peso del implante.

En una realización, se proporciona un conservante tal como cloruro de bencilalconio en el implante. En otra realización, el implante puede incluir tanto cloruro de de bencilalconio como bimatoprost. En aún otra realización, el bimatoprost es reemplazado por latanoprost.

Se pueden emplear diversas técnicas para producir los implantes descritos en la presente memoria. Técnicas útiles incluyen, pero no se limitan necesariamente a, métodos de autoemulsificación, métodos de fluido supercrítico, métodos de evaporación de disolvente, métodos de separación de fases, métodos de secado por rociado, métodos de molienda, métodos interfaciales, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, combinaciones de los mismos y similares.

En una realización, los métodos para prepara los implantes implican disolver los polímeros apropiados y agentes terapéuticos en un disolvente. La selección del disolvente dependerá de los polímeros y agentes terapéuticos elegidos. Para los implantes descritos en la presente memoria, que incluyen un agente terapéutico tal como latanoprost, el diclorometano (DCM) es un disolvente apropiado. Una vez que los polímeros y el (los) agente(s) terapéutico(s) se han disuelto, la mezcla resultante es colada en una boquilla de una forma apropiada.

Después, una vez colada, el disolvente usado para disolver los polímeros y el (los) agente(s) terapéutico(s) se evapora a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 30°C, preferiblemente aproximadamente 25°C. El polímero puede ser secado a temperatura ambiente o incluso a vacío. Por ejemplo, los polímeros colados que incluyen agentes terapéuticos pueden ser secados por evaporación a vacío.

Las etapas de disolución y colado forman los implantes porque disolver los polímeros y agentes terapéuticos permite que el sistema se reparta naturalmente y se forme en su configuración más natural en base a propiedades tales como viscosidad del polímero y por tanto peso molecular, hidrofobicidad/hidrofilicidad del polímero, peso molecular

del agente terapéutico, hidrofobicidad/hidrofiliidad del agente terapéutico y similares.

Una vez que los polímeros colados se secan, pueden ser procesados en un implante usando cualquier método conocido en la técnica para hacerlo. En una realización de ejemplo, el polímero colado seco puede ser cortado en pequeños trozos y extruido en estructuras con forma de barra redonda o cuadrada a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C, preferiblemente aproximadamente 90°C. En otras realizaciones de ejemplo, las películas pueden ser simplemente coladas sin extrusión.

Otros métodos implican extrusión de polvos de polímeros secos ya agentes terapéuticos secos o líquidos. Los implantes son extruidos y formados en una orientación aleatoria dependiendo de la mezcla del polvo seco en sí y no en base a propiedades físicas de los componentes. Prostaglandinas tales como latanoprost son muy difíciles de incorporar en implantes extruidos por fusión en caliente porque generalmente exudan la prostaglandina cuando son calentados. Por lo tanto, la temperatura de extrusión se mantiene tan baja como sea posible para evitar la pérdida y degradación de la prostaglandina. Esto puede ser logrado usando una combinación selecta de polímeros de peso molecular apropiado y un plastificante como el PEG (polietilenglicol) que sean compatibles con la prostaglandina. La prostaglandina y el PEG plastifican los polímeros hasta un grado que permite extruir la mezcla a una temperatura donde la prostaglandina no se degrada o pierde.

El agente terapéutico que contienen los implantes descritos en la presente memoria se puede usar para tratar otras afecciones oculares además del glaucoma y/o IOP aumentada, tales como las siguientes: maculopatías/degeneración retinal: degeneración macular, incluyendo degeneración macular asociada a la edad (ARMD), tal como degeneración macular asociada a la edad no exudativa y degeneración macular asociada a la edad exudativa, neovascularización coroidal, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central, y edema macular, incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético. Uveítis/retinitis/coroiditis: epitelopatía de pigmento placoides multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigón, uveítis infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), incluyendo uveítis intermedia (pars planitis) y uveítis anterior, coroiditis multifocal, síndrome de puntos blancos evanescentes múltiples (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretinal, síndrome de uveítis, y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial retinal, oclusión de la vena retinal central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la vena retinal ramificada, cambios hipertensivos del fondo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinales, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión de la vena hemi-retinal, papiloflebitis, oclusión de la arteria retinal central, oclusión de la arteria retinal ramificada, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angiitis de rama en escarcha, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales. Traumáticas/quirúrgicas: oftalmia simpática, enfermedad retinal uveítica, desprendimiento de retina, trauma, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea. Trastornos proliferativos: retinopatía vitreal proliferativa y membranas epirretinales, retinopatía diabética proliferativa. Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de histoplasmosis ocular presumida (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinales asociadas con infección por HIV, enfermedad coroidal asociada con infección por HIV, enfermedad uveítica asociada con infección por HIV, retinitis vírica, necrosis retinal aguda, necrosis retinal exterior progresiva, enfermedades retinales fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, y miasis. Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinales asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de los conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Bests, distrofia del patrón del epitelio pigmentado retinal, retinosquiasis asociada a X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elasticum. Desgarros/agujeros retinales: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro retinal gigante. Tumores: enfermedad retinal asociada con tumores, hipertrofia congénita del RPE, melanoma uveal posterior, hemangioma coroidal, osteoma coroidal, metástasis coroidal, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentado retinal, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retinal, tumores linfoides intraoculares. Miscelánea: coroidopatía interior punzada, epitelopatía pigmental placoides multifocal posterior aguda, degeneración retinal miópica, epitelitis pigmental retinal aguda y similares.

En una realización de ejemplo, se usa un implante que comprende tanto PLA, PEG y PLGA y que incluye un agente antihipertensivo porque los implantes de tal composición dan como resultado una inflamación significativamente menor (p.ej. menos hiperemia corneal) tras administración intracameral o vitreal anterior. Otra realización puede comprender un sistema de administración de agentes terapéuticos con una pluralidad de agentes antihipertensivos contenidos en segmentos diferentes del mismo implante. Por ejemplo, un segmento de un implante puede contener un agente antihipertensivo muscarínico, un segundo segmento del implante puede contener una prostaglandina antihipertensiva y un tercer segmento del implante puede contener un beta-bloqueante antihipertensivo. Tal implante puede ser inyectado para potenciar el flujo de salida del acuoso a través de la red trabecular, para potenciar el flujo uveoescleral y para reducir la producción de humor acuoso. Agentes hipotensivos múltiples con diferentes mecanismos de acción pueden ser más eficaces en disminuir la IOP que la monoterapia, esto es, el uso de un único tipo de agente antihipertensivo. Un implante de segmentos múltiples tiene la ventaja de permitir dosis más bajas de cada agente terapéutico independiente usado que la dosis necesaria con monoterapia, reduciendo de este modo los efectos secundarios de cada agente terapéutico usado.

En una realización, cuando se usa un implante de segmentos múltiples, cada segmento tiene preferiblemente una longitud no mayor que aproximadamente 2 mm. Preferiblemente, el número total de segmentos administrados mediante una aguja de 22G a 25G de diámetro de orificio es aproximadamente cuatro. Con una aguja de 27G de diámetro la longitud total de los segmentos dentro del orificio o luz de la aguja puede ser hasta aproximadamente 12 mm.

La acción de absorción de fluido de la red trabecular (TM) puede ser explotada para evitar que implantes que tengan una geometría apropiada floten alrededor de la cámara anterior causando obscuración visual. La gravedad lleva a estos implantes hacia abajo a aproximadamente la posición de las 6 del reloj, por ejemplo de aproximadamente 20 grados más o menos, y los implantes son estables (inmóviles) en esta posición. Los implantes que pueden ser administrados por vía intraocular mediante una aguja de 22G a 30G de diámetro con longitudes que totalizan no más que aproximadamente 6 a 8 mm son los más preferidos para beneficiarse del mecanismo de absorción de fluido de la TM, con una resultante inmovilidad del implante intraocular y sin obscuración visual. Por tanto, a pesar de estar firmemente en la posición de las 6 en la cámara anterior debido al efecto de absorción de fluido de la TM, los implantes pueden tener velocidades de liberación que exceden la velocidad de aclaramiento de la TM, y esto permite que el (los) agente(s) terapéutico(s) liberado(s) por los implantes llene(n) rápidamente la cámara anterior y se distribuya(n) bien en los tejidos diana a lo largo de un patrón de distribución de 360 grados. El examen de implantes en el ángulo de la cámara anterior con gonioscopia ha mostrado que no hay encapsulación ni tejido inflamatorio en la vecindad de los implantes.

La administración de agentes terapéuticos a la parte delantera del ojo (cámara anterior) puede tanto disminuir la presión intraocular (IOP) como evitar un aclaramiento agresivo de las barreras transesclerales. Las inyecciones intracamerales (es decir, inyección directa en la cámara anterior) de los implantes descritos en la presente memoria e inyecciones en el vítreo anterior de los mismos a través de la pars plana evitan eficazmente las barreras transesclerales y mejoran la eficacia de los compuestos antihipertensivos oculares. De manera importante, los presentes implantes requieren el desarrollo de nuevos sistemas de administración de agentes terapéuticos liberados de manera sostenida con rasgos físicos particulares, y requieren eficacia terapéutica debido a la anatomía y fisiología únicas de la cámara anterior.

En una realización de ejemplo, se puede usar bimatoprost en los implantes descritos en la presente memoria. El bimatoprost puede mejorar el flujo de salida del acuoso a través de la red trabecular (TM) mediado por un receptor de prostamida. En el ojo humano, la principal ruta de salida de flujo es la vía de salida de flujo trabecular o convencional. Este tejido contiene tres capas diferenciadas. De la parte interna a la más externa, la capa de tejido más cercana a la cámara anterior es la red uveal, formada por prolongaciones de tejido conectivo que surgen del iris y los estromas del cuerpo ciliar y cubiertas por células endoteliales. Esta capa no ofrece mucha resistencia al flujo de salida del humor acuoso porque los espacios intercelulares son grandes. La siguiente capa, conocida como la red corneoescleral, se caracteriza por la presencia de lamelas cubiertas por células similares a las del endotelio sobre una membrana basal. Las lamelas están formadas por glicoproteínas, colágeno, ácido hialurónico y fibras elásticas. La mayor organización de la red corneoescleral, en relación a la red uveal, así como sus más estrechos espacios intercelulares, son responsables del aumento en la resistencia al flujo. La tercera capa, que está en contacto directo con la pared interior de células endoteliales del canal de Schlemm, es la red yuxtacanalicular. Está formada por células integradas en una densa matriz extracelular, y se ha postulado que la mayoría de la resistencia del tejido al flujo del acuoso está en esta capa, debido a sus estrechos espacios intercelulares. La capa de células endoteliales del canal de Schlemm tiene poros expandibles que transfieren el acuoso al canal y representan aproximadamente 10% de la resistencia total. Se piensa que el humor acuoso cruza la pared interior del endotelio del canal de Schlemm mediante dos mecanismos diferentes: una ruta paracelular a través de las uniones formadas entre las células endoteliales y una vía transcelular a través de poros expandibles intracelulares de las mismas células. Una vez que hay entrada en el canal de Schlemm (Figura 2), el acuoso se drena directamente a los conductos colectores y venas del acuoso que están conectadas por anastomosis con los plexos epiesclerales y conjuntivales de los vasos. El flujo de salida de humor acuoso por la ruta trabecular es dependiente de la IOP, medido usualmente como facilidad de flujo de salida, y expresado 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. Aumentos en la presión venosa epiescleral tales como los vistos con fístulas del seno carótido-cavernoso, varices orbitales y síndrome de Sturge-Weber, pueden conducir a que sea difícil manejar el glaucoma. Reducir la presión venosa epiescleral en estados de enfermedad, tal como tratar fístulas del seno carótido-cavernoso, puede normalizar la presión venosa epiescleral y reducir la presión intraocular. Fijar como objetivo los canales de salida de flujo y vasos para reducir la presión venosa epiescleral con farmacoterapia puede reducir la IOP.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se realizó una serie de tres experimentos que compararon las fluctuaciones de IOP con el tiempo en grupos de animales tratados con gotas oculares de bimatoprost o bien un implante de bimatoprost de liberación sostenida intracameral descrito en la presente memoria. Se registraron las IOPs con el tiempo y se calculó la media de las

IOPs para cada animal después de la dosificación. Se usó la desviación estándar (SD) de la media para comparar la variabilidad del control de la IOP para cada animal, y se calculó el promedio de todas las medias de SD. Un número más bajo, por ejemplo, correspondería a menos fluctuación de IOP. Este valor de SD final se calculó para todos los animales en el grupo dosificado por vía tópica y también se calculó para todos los animales que recibieron un implante intracameral, y se compararon los valores para determinar si los implantes intracamerales fueron más eficaces en reducir la fluctuación de la IOP.

Experimento 1 (Referencia): Seis perros beagle normales recibieron una gota de solución oftálmica de bimatoprost al 0,03% (LUMIGAN®) instilada en el ojo izquierdo diariamente. Se hicieron registros de IOP con un pneumatonómetro aproximadamente a las 10 de la mañana. La Tabla 1 muestra registros de IOP en mm HG a intervalos semanales durante 1 mes en 6 perros que recibieron diariamente gotas oculares de bimatoprost. El promedio de la media de la SD para cada animal es 1,38 mm Hg.

Tabla 1: Gotas oftálmicas de Bimatoprost 0,03%: Resultados de IOP

	Perro A	Perro B	Perro C	Perro D	Perro E	Perro F
IOP de línea base (mm HG)	15,7	20,2	16,5	20,7	12,7	20,7
Día 8	8,3	8,0	9,7	10,0	10,0	7,5
Día 15	7,2	6,2	8,8	9,0	6,8	10,3
Día 22	8,5	7,8	12,8	9,2	7,5	14,5
Día 29	9,0	7,7	11,7	9,3	9,5	11,3
Media	8,3	7,4	10,8	9,4	8,5	10,9
SD	0,76	0,83	1,83	0,43	1,54	2,89

Experimento 2 (Referencia): Se fabricó un implante de bimatoprost con una formulación que contenía 30% agente terapéutico, 45% R203S, 20% R202H y 5% PEG 3550, con un peso total del implante de 900 ug (carga de fármaco 270 ug). Las velocidades de liberación in vitro de este implante se ilustran gráficamente en la Figura 4. Este implante liberó aproximadamente 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 por día. El resto del implante (81 ug) es liberado durante los siguientes cuatro meses (p.ej. 675 ng por día).

Se les dio a perros beagle normales anestesia general y se usó un bisturí queratoma de 3 mm de ancho para entrar en la cámara anterior de los ojos derechos. Se colocó un implante de bimatoprost en la cámara anterior y se asentó en el ángulo inferior en 24 horas. Los resultados de IOP se muestran en la Tabla 2. El promedio de la media de la SD para cada animal es 0,57 mm Hg, teniendo el perro N° 4 una SD media en el primer mes de 0.

Tabla 2: Implante de Bimatoprost intracameral: Resultados de IOP

	Perro N° 1 120 ug	Perro N° 2 120 ug	Perro N° 3 120 ug	Perro N° 4 270 ug
IOP de línea base (mm Hg)	17,0	16,5	22,5	25,0
Día 7	11,5	9,0	14,0	9,0
Día 14	10,5	9,0	14,5	n/d
Día 21	11,5	11,0	13,5	n/d
Día 28	11,0	11,0	13,0	9,0
Media	11,1	10,0	13,8	9,0
SD	0,48	1,15	0,65	0

Experimento 3: Se fabricó un implante de bimatoprost adicional con una formulación de 20% agente terapéutico, 45% R203S, 10% R202H, 20% RG752S y 5% PEG 3350, con un peso total del implante de aproximadamente 300 ug (carga de fármaco de aproximadamente 60 ug). Los pesos del implante se muestran en la Tabla 3, cada animal recibió dos implantes. Las velocidades de liberación in vitro de este implante se muestran en la Figura 5. La Tabla 3

muestra los pesos del implante y las cargas de agente terapéutico usadas en los perros para el Experimento 3. Cada animal recibió 2 implantes intracamerales en 1 ojo. Los implantes liberan aproximadamente 15% de la carga de fármaco durante el primer mes. Un implante con una carga de fármaco de 60 ug liberaría 9 ug durante los primeros 30 días o 300 ng por día, después. En otras palabras, el implante libera aproximadamente 50 ug durante 60 días o aproximadamente 700 ng/día.

5

Tabla 3 Pesos del implante

ID del perro	Peso del implante (mg)	Dosis de agente terapéutico total (20% de carga, ug)
Perro N° 1	0,302	126,6
	0,331	
Perro N° 2	0,298	125,4
	0,329	
Perro N° 3	0,0306	126,6
	0,327	

Se cargaron los implantes en aplicadores personalizados con agujas UTW 25G. Bajo anestesia general, perros beagle normales recibieron el implante insertado en la cámara anterior derecha a través de la córnea clara y la herida se selló sola. Cada animal (n = 3) recibió dos implantes en el ojo derecho. El implante no mostró inflamación clínicamente, y se ve una fotografía representativa de un implante en la cámara anterior en la Figura 6. Los resultados de IOP y la SD de la media durante el primer mes se muestran en la Tabla 2. El promedio de la media de las SDs en la Tabla 2 de los cuatro perros (total) de los experimentos 2 y 3 tratados con implantes de bimatoprost fue 0,57 mm Hg.

10

La variabilidad en la IOP de los perros en el Experimento 1 dosificados con gotas oculares de bimatoprost, medida por el valor SD final, fue 1,38 mm Hg. En contraste, el valor SD final con implantes de bimatoprost de liberación sostenida fue 0,57 mm Hg. Hubo una reducción de aproximadamente tres veces en el valor SD final, demostrando que el implante de bimatoprost de liberación sostenida descrito en la presente memoria es superior a la dosificación en bolo con bimatoprost tópico para reducir fluctuaciones de IOP con el tiempo.

15

Los términos “un”, “uno/una”, “el/la” y referentes similares usados en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) son para ser interpretados como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o sea contradicho claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en la presente memoria pueden ser realizados en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o sea contradicho claramente de otro modo por el contexto.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un implante intracameral, que comprende:
 - (i) 5-40% en peso de un agente terapéutico;
 - (ii) 10-60% en peso de una poli-(D,L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g;
 - 5 (iii) 5-20% en peso de una poli-(D,L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g;
 - (iv) 5-40% en peso de una poli-(DL-lactida-co-glicolida) que tiene una relación molar de D,L glicolida:lactida de 73:27 a 77:23 y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g; y
 - (v) 0-15% en peso de un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 3.000-3.500 g/mol.
2. Un implante intracameral según la reivindicación 1, que comprende:
 - 10 (i) 20% en peso de un agente terapéutico;
 - (ii) 45% en peso de una poli-(D,L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g;
 - (iii) 10% en peso de una poli-(D,L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g;
 - (iv) 20% en peso de una poli-(DL-lactida-co-glicolida) que tiene una relación molar de D,L glicolida:lactida de 73:27 a 77:23 y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g; y
 - 15 (v) 5% en peso de un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 3.000-3.500 g/mol.
3. Un implante intracameral según cualquier reivindicación precedente, en donde el agente terapéutico es una prostamida.
4. Un implante intracameral según cualquier reivindicación precedente, en donde la prostamida es bimatoprost.
5. Un implante intracameral según cualquier reivindicación precedente para uso en un método para tratar una afección ocular, comprendiendo el método las etapas de:
 - 20 - proporcionar al menos dos implantes biodegradables definidos en cualquier reivindicación precedente; y
 - implantar los implantes en la cámara anterior del ojo.

FIG. 1

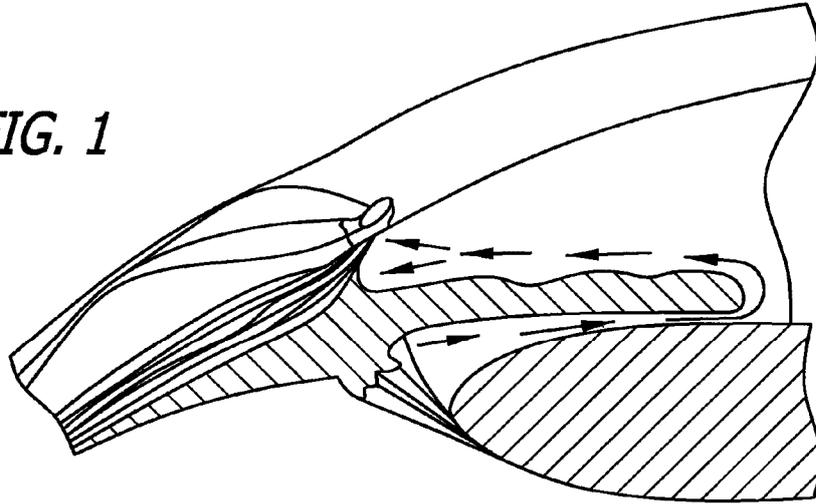
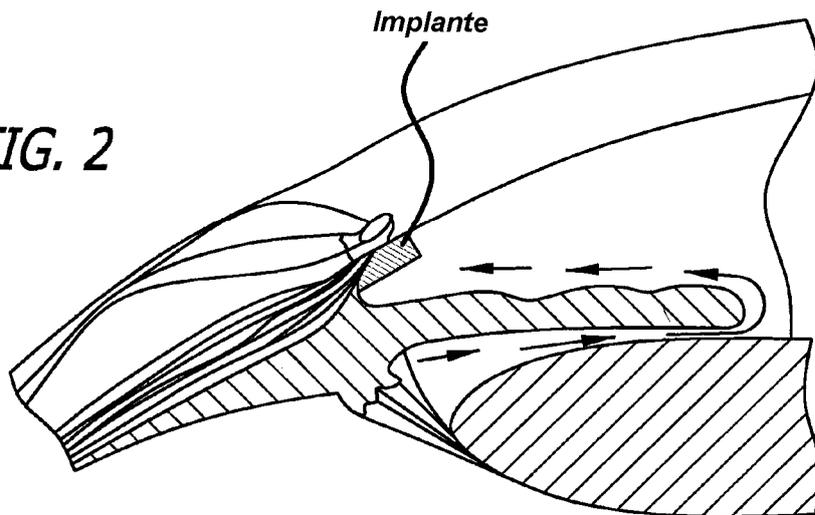


FIG. 2



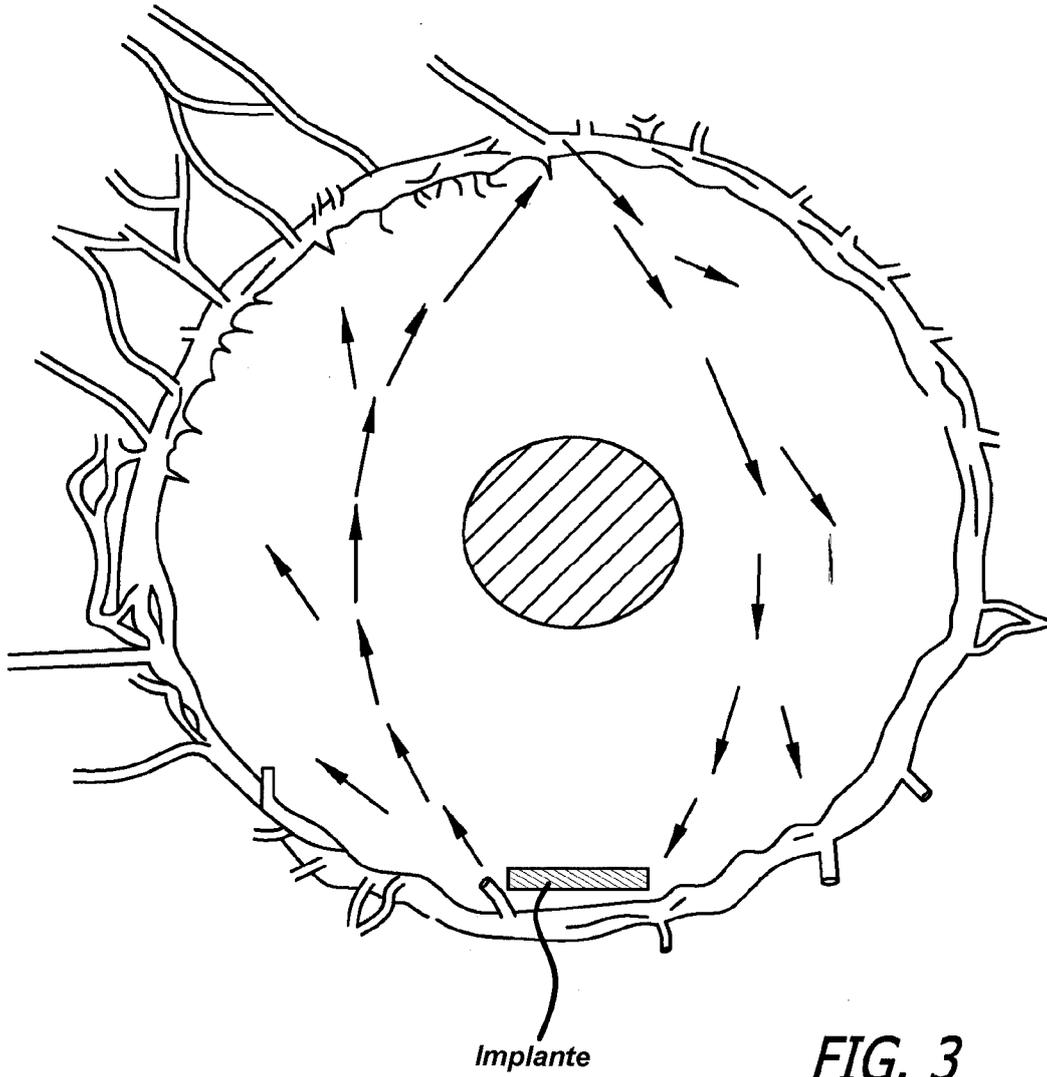


FIG. 3

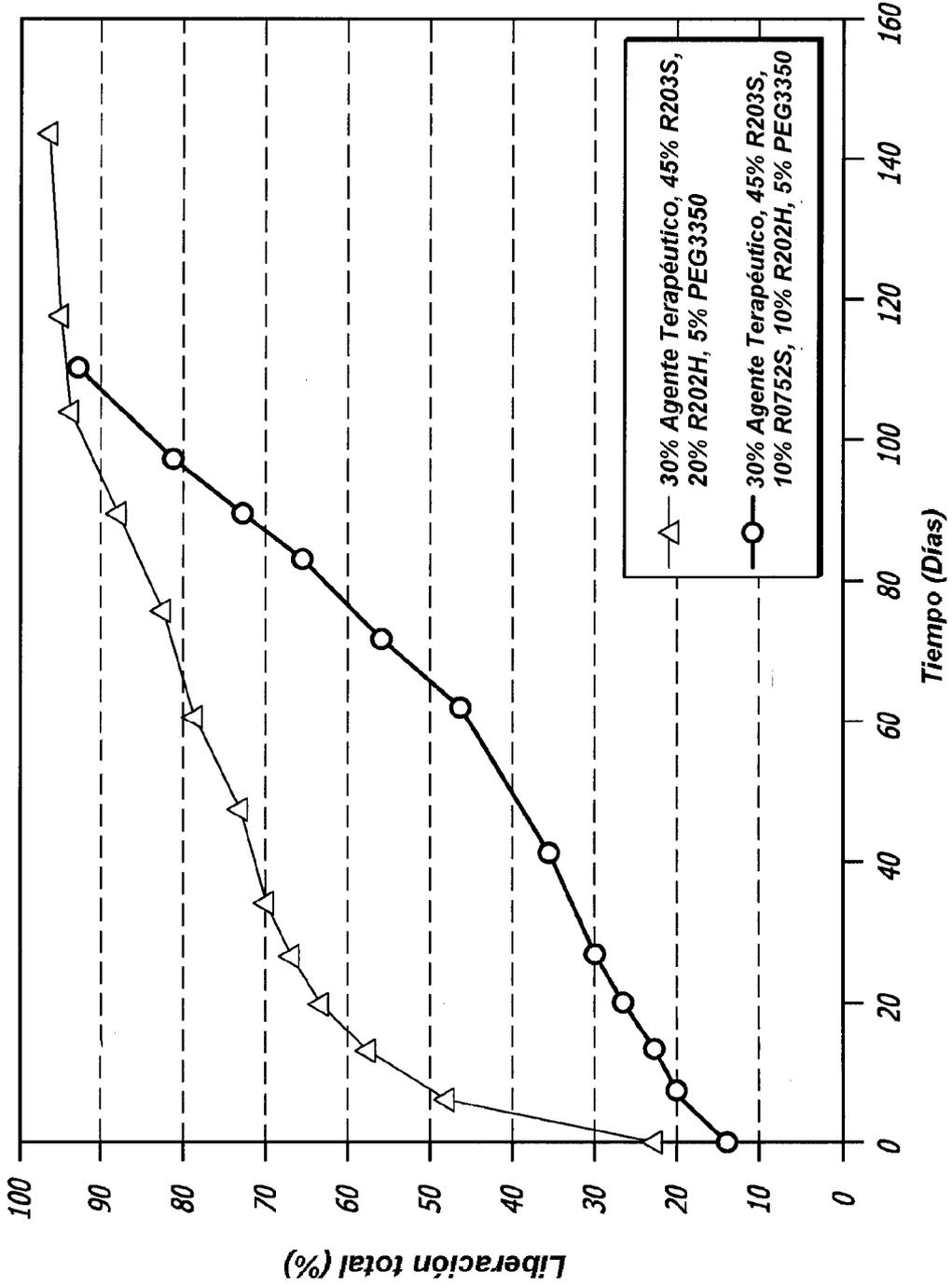


FIG. 4

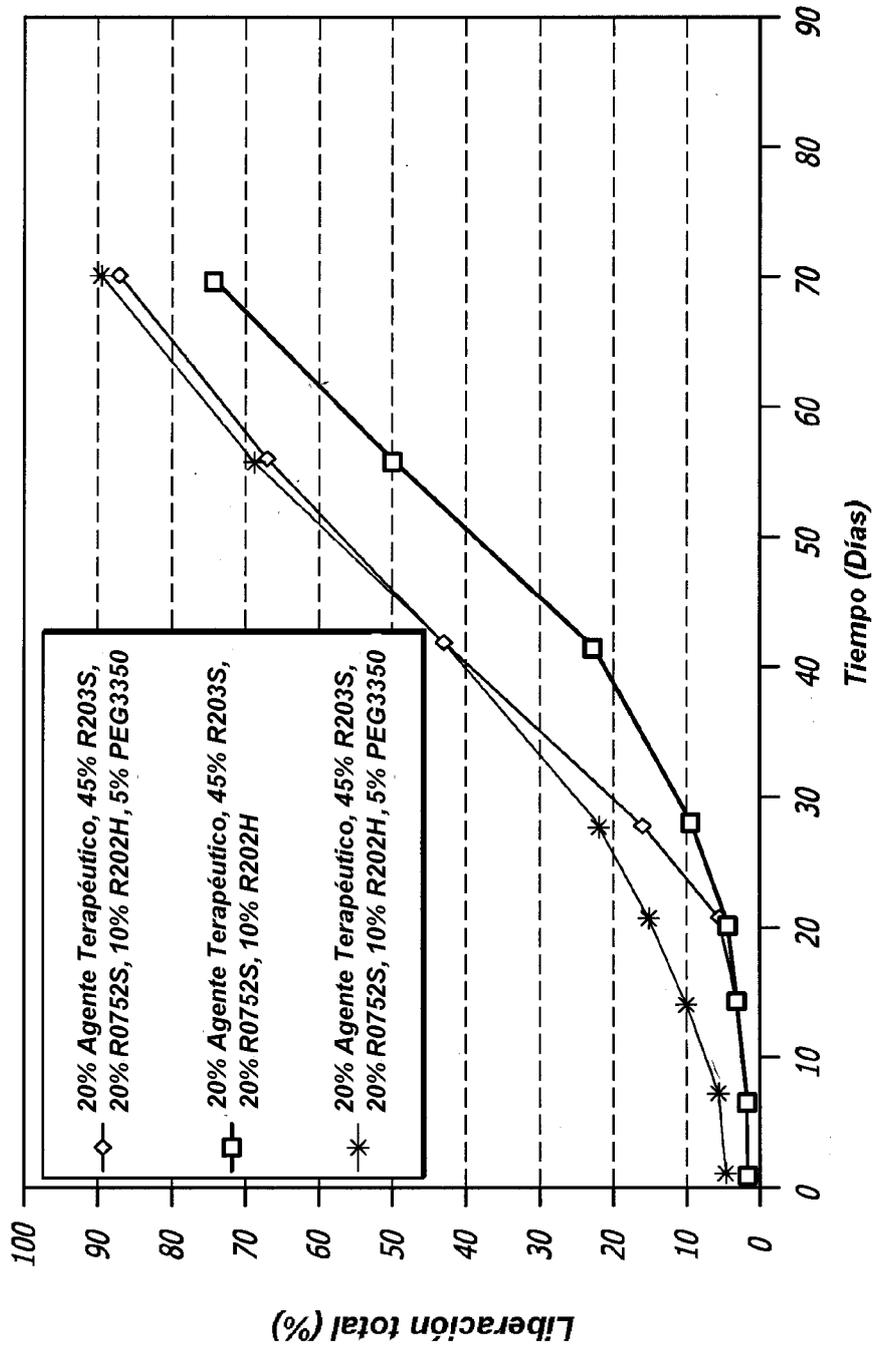


FIG. 5



FIG. 6