

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 187**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2007 PCT/US2007/087139**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2008 WO08079674**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007 E 07855073 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2124879**

54 Título: **Procesos para la elaboración de implantes lipídicos cíclicos para uso intraocular**

30 Prioridad:

19.12.2006 US 612928

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

31.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SPADA, LON T.;
CHANG, JAMES N. y
LUU, MICHELLE**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 588 187 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

Procesos para la elaboración de implantes lipídicos cíclicos para uso intraocular

La presente invención se refiere a procesos para la elaboración de un implante intraocular y a los implantes así elaborados. En particular, la presente invención se refiere a procesos a baja temperatura para la elaboración de implantes adecuados para uso intraocular.

La elaboración de sistemas de administración de fármacos adecuados para uso intraocular ("implantes") es conocida. Un implante puede comprender uno o más agentes terapéuticos, así como uno o más portadores biodegradables o no biodegradables (tales como un portador polimérico o no polimérico). Normalmente, el portador comprende el grueso (es decir, más del 50 %) del implante en peso y puede funcionar para contener (la función de portador) y después liberar el agente terapéutico *in vivo*, por ejemplo, en forma de un portador biodegradable o bioerosionable que es degradado *in situ* en, o en las proximidades de, el sitio objetivo del tejido ocular. Algunos implantes biocompatibles para su colocación en el ojo se han descrito en diversas patentes, tales como las patentes de EE.UU. 4.521.210; 4.853.224; 4.997.652; 5.164.188; 5.443.505; 5.501.856; 5.766.242; 5.824.072; 5.869.079; 6.074.661; 6.331.313; 6.369.116; y 6.699.493.

Los implantes adecuados para uso intraocular se han elaborado mediante diversos métodos que incluyen compresión, evaporación con disolvente y métodos por extrusión. Un método de extrusión para la elaboración de un implante intraocular puede llevarse a cabo mezclando en primer lugar un agente terapéutico con un polímero o polímeros. Normalmente, las formas sólidas (es decir, los polvos) del agente terapéutico y de los polímeros se mezclan entre sí para conseguir una mezcla homogénea de los polvos. Como se ha indicado, el polímero puede funcionar como portador para el agente terapéutico. Por lo tanto, si se usa un polímero biodegradable, el agente terapéutico puede difundir fuera del polímero tras la inserción o implantación intraocular del implante, según se degrada el polímero. Aunque la mezcla del agente terapéutico y el polímero puede comprimirse para formar un comprimido, un implante extruido puede mostrar un perfil de liberación más deseable para el agente terapéutico. Por lo tanto, puede elaborarse un implante con unas características superiores mediante el calentamiento de la mezcla del agente terapéutico y el polímero a una temperatura a la cual el polímero se funde, seguido de la extrusión del implante con el tamaño deseado. La fusión del polímero ayuda a asegurar una distribución uniforme del principio activo en la matriz polimérica, y después de enfriar proporciona un implante en forma sólida. Se conoce la elaboración de implantes extruidos para uso intraocular donde la mezcla del agente terapéutico y el polímero se calienta hasta entre aproximadamente 90 °C y aproximadamente 115 °C antes de ser extruida. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente publicada de EE.UU. número 20050 048099.

Desafortunadamente, el calentamiento de la mezcla del agente terapéutico y el polímero hasta una temperatura a la que se funde el polímero puede tener unos efectos indeseables o de desestabilización. Por ejemplo, el calentamiento del polímero hasta su temperatura de fusión puede dar como resultado la formación de productos de degradación y/o de agregados tanto del agente terapéutico como del polímero, o de ambos. Esto puede dar como resultado que los materiales sean potencialmente tóxicos o inmunógenos para los tejidos oculares sensibles y/o que puede interferir con la obtención de un perfil de liberación deseado del agente terapéutico desde el implante extruido. Adicionalmente, el calentamiento del agente terapéutico hasta la temperatura de fusión del portador polimérico (de forma que se proporcione una dispersión homogénea del agente terapéutico en la matriz polimérica) puede reducir la potencia de un agente terapéutico termosensible, reduciendo por tanto la eficacia terapéutica del implante resultante.

Otro problema de los implantes existentes puede surgir debido a la presencia de polimorfos del agente terapéutico. Un polimorfo es una sustancia que tiene una composición química idéntica a la de otra sustancia pero que existe con una estructura cristalina diferente (por ejemplo, diamante y grafito). Los diferentes polimorfos de una sustancia pueden tener diferentes estabilidades, solubilidades, y para un agente terapéutico, diferentes potencias o eficacias terapéuticas. Con los implantes conocidos normalmente se funde un agente terapéutico cristalino junto con su matriz polimérica, y puede recristalizar tras la formación del implante sólido. De forma alternativa, pueden mezclarse el agente terapéutico cristalino con el polímero sin la fusión del agente terapéutico. En cualquier caso, el agente terapéutico está presente en el implante final en forma de cristales (es decir, en forma de partículas) del agente terapéutico dispersado por toda la matriz polimérica. Por lo tanto, con cualquiera de los métodos conocidos para la elaboración de un implante, el agente terapéutico está presente en formas polimorfas, cada uno de los polimorfos del agente terapéutico puede tener una eficacia terapéutica diferente.

Los agentes terapéuticos hipotensores son útiles en el tratamiento de diversas afecciones oculares hipertensivas, tales como episodios hipertensivos postquirúrgicos y post-láser de trabeculectomía ocular, glaucoma y como coadyuvantes prequirúrgicos. El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por un aumento en la presión intraocular. Basándose en su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o agudo, o crónico de ángulo cerrado. El glaucoma secundario es el resultado de enfermedades oculares preexistentes tales como una uveítis, un tumor intraocular o una catarata agrandada.

5 La elevada presión intraocular característica del glaucoma puede ser debida a la obstrucción de la salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma agudo o crónico de ángulo cerrado, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración es estrecho y el iris puede obstruir la red trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia delante contra el ángulo, y puede producir un bloqueo de la pupila y por lo tanto precipitar un ataque agudo. Los ojos con unos ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado de diversos grados de gravedad.

10 El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia en el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior, y subsiguientemente, hacia el canal de Schlemm. Una enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir la salida acuosa, causando una sinequia posterior completa en iris abombado y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas habituales son los tumores intraoculares, las cataratas agrandadas, una oclusión de la vena central de la retina, un traumatismo en el ojo, procedimientos operatorios y una hemorragia intraocular.

15 Considerando todos los tipos en conjunto, el glaucoma se produce en aproximadamente el 2 % de todas las personas mayores de 40 años y puede ser asintomático durante años antes de que progrese a una rápida pérdida de la visión. En los casos en los que no está indicada la cirugía, los antagonistas tópicos de los adrenorreceptores beta han sido tradicionalmente los fármacos de elección para el tratamiento del glaucoma.

20 Algunas prostaglandinas son de utilidad como agentes hipotensores oculares, incluyendo la PGF_{2α}, la PGF_{1α}, la PGE₂ y algunos ésteres liposolubles, tales como ésteres de alquilo C₁ a C₅, por ejemplo, el éster de 1-isopropilo, de dichos compuestos. Desafortunadamente, la hiperemia de la superficie ocular (conjuntival) y la sensación de cuerpos extraños se han asociado coherentemente con el uso tópico ocular de las prostaglandinas como agente antihipertensor (es decir, para el tratamiento del glaucoma), incluyendo la PGF_{2α} y sus profármacos, por ejemplo, su éster de 1-isopropilo. El derivado de la PGF_{2α} latanoprost se comercializa con nombre comercial de Xalatan® para el tratamiento de la hipertensión ocular y del glaucoma. El uso tópico de latanoprost puede tener el efecto secundario indeseable de provocar que el iris del usuario se vuelva de color marrón.

25 En Laedwif M.S. et al., PROSTAGLANDINS LEUKOT. ESSENT. FATTY ACIDS 72: 251-6 (abril de 2005), se ha descrito que la infusión de con un lípido cíclico (prostaglandina E1) en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) dio como resultado una mejora en la agudeza visual.

30 El bimatoprost es un análogo (esto es, un derivado estructural) de una prostamida natural. La fórmula del bimatoprost (C₂₅H₃₇NO₄) es ((Z)-7-[1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidoxi-2-[1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]ciclopentil]-5-N-etilheptenamida. Su peso molecular es de 415,58. El bimatoprost es una molécula termosensible, lo que significa que puede degradarse si se calienta a una temperatura mayor de aproximadamente 65 °C. En un entorno con un pH bajo, el bimatoprost puede degradarse a una temperatura más baja y a una velocidad más rápida. El bimatoprost tiene varias estructuras cristalinas polimorfas. No todos los polimorfos del bimatoprost tienen el mismo nivel de actividad biológica. El bimatoprost es ligeramente soluble en agua (por definición, 3 mg de una sustancia soluble en agua puede disolverse en un ml de agua a 25 °C).

35 El bimatoprost puede usarse para reducir la presión intraocular. Véase, por ejemplo, Cantor, L., Bimatoprost: a member of a new class of agents, the prostamidas for glaucoma management, Exp Opin Invest Drugs (2001); 10 (4): 721-731, y; Woodward D., et al., The Pharmacology of Bimatoprost (Lumigan™), Surv Ophthalmol., mayo de 2001; 45 (Supl. 4): S337-S345. Una solución oftálmica al 0,03 % de bimatoprost es comercializada por Allergan (Irvine, California) con el nombre comercial Lumigan®. Lumigan® es un tratamiento eficaz para la hipotensión ocular y el glaucoma, y se administra tópicamente sobre el ojo afectado una vez al día. Cada ml de Lumigan® contiene 0,3 mg de bimatoprost como principio activo, 0,05 mg de cloruro de benzalconio (BAK) como conservante, y cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico; ácido cítrico; y agua purificada como agentes inactivos.

40 Se conoce la elaboración de implantes para uso intraocular que contienen bimatoprost. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patentes de EE.UU. con los números de serie 10/837.260 y 11/368.845.

Parámetros de solubilidad del polímero

50 Un parámetro de solubilidad para una sustancia es un valor numérico que indica el comportamiento de solvencia relativo de esa sustancia. El parámetro de solubilidad deriva de la densidad de energía cohesiva de la sustancia, lo que a su vez deriva del calor de vaporización. El calor de vaporización de la sustancia es la energía necesaria para vaporizar (convertir en gas) la sustancia. A partir del calor de vaporización (en calorías por centímetro cúbico de una sustancia líquida), se puede derivar la densidad de energía cohesiva (c):

$$c = \frac{\Delta H - RT}{V_m} \quad (1)$$

55

donde: c = densidad de energía cohesiva; ΔH_v = calor de vaporización; R = constante de los gases; T = temperatura, y V_m = volumen molar. La densidad de la energía cohesiva (c) de un líquido es un valor numérico que indica la energía de vaporización en calorías por centímetro cúbico, y es un reflejo directo del grado de las fuerzas de van der Waals que mantienen las moléculas del líquido unidas. Dado que la solubilidad de dos materiales sólo es posible cuando sus fuerzas de atracción intermoleculares son similares, los materiales con unos valores similares de la densidad de energía cohesiva son miscibles entre sí.

La raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva (c) proporciona un parámetro de solubilidad para una sustancia:

$$\delta = \sqrt{c} = \left[\frac{\Delta H - RT}{V_m} \right]^{1/2} \quad (2)$$

- 10 Este parámetro de solubilidad puede ser representado como delta (δ). δ puede expresarse en calorías/cc (el parámetro patrón o más antiguo) o en unidades internacionales estándar (unidades del SI). La unidad del SI es en pascuales. Por lo tanto, un MPa es un miliPascal. Los parámetros del SI son aproximadamente dos veces el valor de las unidades del parámetro de solubilidad estándar:

$$\delta/\text{cal}^{1/2}\text{cm}^{-3/2} = 0,48888 \times \delta/\text{MPa}^{1/2} \quad (3)$$

$$\delta/\text{MPa}^{1/2} = 2,0455 \times \delta/\text{cal}^{1/2}\text{cm}^{-3/2} \quad (4)$$

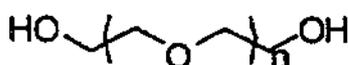
- 15 Las unidades del SI más recientes para el parámetro de solubilidad de una sustancia se designan usualmente como $\text{MPa}^{1/2}$ (en ocasiones mostrada como una versión abreviada simplemente como $\text{MPa}^{1/2}$) o δ (SI).

Dado que normalmente un polímero se descompondrá antes de que se pueda medir su calor de vaporización, el comportamiento de hinchamiento es una de las formas de determinación del parámetro de solubilidad de un polímero. El término parámetro de cohesión puede usarse para indicar el parámetro de solubilidad de un material no líquido. Los parámetros de solubilidad de los polímeros biodegradables pueden ser determinados. Véase, por ejemplo, Siemann U., Densitometric determination of the solubility parameters of biodegradable polyesters, Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater 12 (1985): 53-54. Como se ha mencionado anteriormente, el $\text{MPa}^{1/2}$ es una unidad estándar para el parámetro de solubilidad. El parámetro de solubilidad δ es igual a $c^{1/2}$, donde $c = (\Delta E/V_m)^{1/2}$. En resumen, dos materiales se mezclarán si su $\Delta G < 0$, y $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ (esta es la fórmula de la energía libre de Gibbs [ΔG] que define la energía libre de una reacción, donde ΔH es el cambio en la entalpía en un proceso a una presión constante, y ΔS es el cambio en la entropía). El ΔS siempre es positivo para la mezcla, pero ΔH depende más o menos del $\Delta H \sim V_m \phi_1 \phi_2 (\delta_1 - \delta_2)^{1/2}$ donde "1" y "2" son los dos componentes. Cuanto más cercanas estén las δ entre sí, más cerca estará el ΔH de cero, y la combinación será más favorable energéticamente.

Una solución sólida es una solución en estado sólido de uno o más solutos en un disolvente. Un soluto que inicialmente está en una forma cristalina que entra en una solución sólida ya no está en una forma cristalina, ya que está en una solución, si bien en este caso en una solución en estado sólido. Algunas mezclas formarán fácilmente soluciones sólidas a lo largo de un intervalo de concentraciones, mientras que otras mezclas no formarán soluciones sólidas en ningún caso. La propensión de dos sustancias cualesquiera a formar una solución sólida es una cuestión complicada que implica las propiedades químicas, cristalográficas y cuánticas de las sustancias en cuestión. Por ejemplo, pueden formarse soluciones sólidas si el soluto y el disolvente tienen un radio atómico similar (una diferencia del 15 % o menos), la misma estructura cristalina, una electronegatividad similar y/o una valencia similar. Se conoce la comparación de los parámetros de solubilidad de un fármaco soluble en agua y un excipiente polimérico individual para determinar si son miscibles entre sí, de forma que se formará una solución vítrea tras una extrusión en fundido. Forster, A., et al., Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis, Int J Pharmaceutics 226 (2001) 147-161. La capacidad de un sólido de funcionar como cosolvente (es decir, de solubilizar) de otro sólido (es decir, un polímero) tras la formación de una solución sólida de los dos sólidos puede depender de la capacidad del cosolvente para funcionar como un plastificante del polímero y/o debido a las similitudes relativas de sus parámetros de solubilidad.

Polietilenglicol

- 45 El polietilenglicol ("PEG") tiene la fórmula general $C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$, que puede representarse como:



Al ser un polímero, un polietilenglicol tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) (que puede ser la misma o diferente del punto de reblandecimiento o de la temperatura de fusión del polímero), por oposición al punto de fusión verdadero. Dentro de un determinado intervalo, la temperatura de transición vítrea de un polietilenglicol aumenta al aumentar su peso molecular. Por ejemplo, el PEG 400 tiene una T_g de 4-8 °C, el PEG 600 tiene una T_g de 20-25 °C, el PEG 1500 tiene una T_g de 44-48 °C, el PEG 4000 tiene una T_g de 54-58 °C y el PEG 6000 tiene una T_g de 56-63 °C. El poli (etilenglicol) es un polímero no tóxico soluble en agua usado en una diversidad de productos. Por ejemplo, se usa en laxantes, cremas para la piel y pastas dentífricas.

El PEG-3350 [$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$] es un poliglicol sintético que tiene un peso molecular medio de 3.350.

Por lo tanto, lo que se necesita es un proceso para la elaboración de un implante intraocular a partir de un agente terapéutico y un polímero que no dé como resultado, o que reduzca la aparición de, productos finales o formas cristalinas indeseables del agente terapéutico y/o del polímero del agente terapéutico en el implante.

Compendio

La presente invención satisface esta necesidad y proporciona un proceso según se define en las reivindicaciones para la elaboración de un implante intraocular que comprende un agente terapéutico y un polímero, proceso que no da como resultado, o que reduce la aparición de, productos finales indeseables del agente terapéutico y/o del polímero en el implante. Adicionalmente, el agente terapéutico no está presente en el implante en una forma cristalina, por lo que no hay presentes polimorfos del agente terapéutico en el implante. La presente invención puede satisfacer estas necesidad proporcionando un método de extrusión en fundido a baja temperatura para la elaboración del implante adecuado para uso intraocular, comprendiendo el implante un agente terapéutico y un polímero adecuado.

Los presentes procesos proporcionan implantes de liberación prolongada y sostenida que comprenden uno o más agentes terapéuticos lipídicos cíclicos oftálmicamente activos. Por lo tanto, el paciente en cuyo ojo se va a colocar el implante recibe una cantidad terapéutica de un agente terapéutico lipídico cíclico durante un periodo de tiempo prolongado relativamente largo sin requerir administraciones adicionales del agente o agentes. Por lo tanto, el paciente tiene un agente terapéuticamente activo disponible para el tratamiento del ojo durante un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo, del orden de al menos aproximadamente una semana, tal como de entre aproximadamente dos y aproximadamente seis meses, después de la administración del implante. Dichos periodos de liberación prolongados facilitan la obtención de un tratamiento exitoso de las afecciones oculares. Además, la administración de dichos implantes preferiblemente subconjuntivalmente puede reducir la aparición y/o la gravedad de al menos un efecto secundario, por ejemplo, hiperemia, con respecto a la administración de una cantidad idéntica del agente terapéutico lipídico cíclico en el ojo en forma de una composición tópica. Además, la administración subconjuntival de un implante que comprende un agente terapéutico lipídico cíclico puede ser eficaz para proporcionar un agente terapéutico lipídico cíclico en la retina para el tratamiento de una enfermedad o de una afección de la retina. Dado que la administración subconjuntival de un implante que contiene un agente terapéutico lipídico cíclico da como resultado una administración particularmente eficaz de dichos agentes en la retina, la presente invención proporciona un método particularmente ventajoso para la administración de un agente terapéutico lipídico cíclico en los tejidos oculares sin los efectos secundarios que pueden aparecer tras una administración sistémica.

Los implantes de acuerdo con nuestra invención comprenden un agente terapéutico lipídico cíclico y un componente que sostiene la liberación del fármaco (tal como un polímero adecuado) asociado con el agente terapéutico lipídico cíclico. De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender, consiste esencialmente en, o consiste en, una prostaglandina, un análogo de una prostaglandina, un derivado de una prostaglandina, una prostamida, un análogo de una prostamida y un derivado de una prostamida, que es eficaz en el tratamiento de una afección ocular, tal como, por ejemplo, para reducir o mantener una presión intraocular reducida en un ojo hipertenso, o para proporcionar a la retina de un ojo una cantidad eficaz de un agente terapéutico lipídico cíclico que tiene una actividad neuroprotectora. El polímero está asociado con el agente terapéutico lipídico cíclico para sostener la liberación de una cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico en un ojo en el que se ha colocado el implante. El agente terapéutico lipídico cíclico es liberado en el ojo durante un periodo prolongado de tiempo después de la administración del implante, por ejemplo, subconjuntivalmente, y es eficaz en el tratamiento o la reducción de al menos un síntoma de una afección ocular. Los presentes implantes pueden aliviar la hipertensión ocular al reducir la presión intraocular del ojo, o mantener la presión intraocular a un nivel reducido sin una cantidad sustancial de hiperemia ocular. Alternativamente, los presentes implantes pueden aliviar trastornos del segmento posterior del ojo, particularmente, una afección de la retina tal como una degeneración macular relacionada con la edad exudativa o no exudativa, mediante la administración de un agente terapéutico lipídico cíclico a través de la esclerótica a los tejidos del segmento posterior, en particular, a la retina.

En una realización, los implantes comprenden un agente terapéutico lipídico cíclico y una matriz polimérica biodegradable. El agente terapéutico lipídico cíclico está asociado con una matriz polimérica biodegradable que libera el fármaco a una velocidad eficaz para sostener la liberación de una cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico desde el implante eficaz para el tratamiento de una afección ocular. Los implantes pueden ser biodegradables o bioerosionables, y proporcionan una liberación sostenida del agente terapéutico lipídico cíclico a uno o a ambos de

los segmentos anterior y posterior del ojo durante periodos prolongados de tiempo, tal como durante más de una semana, por ejemplo, durante aproximadamente tres meses o más, y hasta aproximadamente seis meses o más.

5 El componente del polímero biodegradable de los implantes puede ser una mezcla de polímeros biodegradables que tienen un peso molecular de entre aproximadamente 1.000 kiloDaltons (kD) y aproximadamente 10 kD. Por ejemplo, el polímero biodegradable puede comprender un polímero de ácido poliláctico que tiene un peso molecular de entre aproximadamente 500 kD y aproximadamente 50 kD, y preferiblemente menor de aproximadamente 64 kiloDaltons. Adicionalmente o como alternativa, los implantes pueden comprender un primer polímero biodegradable de un ácido poliláctico y un segundo polímero biodegradable diferente de un ácido poliláctico. Adicionalmente, los implantes pueden comprender una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente en un intervalo de desde aproximadamente 0,2 decilitros/gramo (dUg) hasta aproximadamente 1,0 dl/g.

15 El agente terapéutico lipídico cíclico de los implantes descritos en la presente memoria es una prostaglandina, un análogo de una prostaglandina, un derivado de una prostaglandina, una prostamida, un análogo de una prostamida o un derivado de una prostamida, que es eficaz en el tratamiento de afecciones oculares. Un ejemplo de un derivado de una prostamida adecuado es bimatoprost. Una realización de nuestra invención es un implante de liberación sostenida de bimatoprost, implantado preferiblemente en la subconjuntiva del ojo, para eliminar así la necesidad de una administración diaria del bimatoprost. El implante de liberación sostenida puede proporcionar una liberación controlada de este agente hipotensor durante un periodo prolongado de tiempo.

20 Otros ejemplos de un agente terapéutico lipídico cíclico en el alcance de nuestra invención incluyen, sin limitación, latanoprost, travoprost y unoprostone, y los derivados salinos y los análogos de estos. Además, el implante puede estar formulado con un terapéutico lipídico cíclico, así como con uno o más agentes terapéuticos adicionales y diferentes que pueden ser eficaces en el tratamiento de una afección ocular.

25 Un proceso para la elaboración de los presentes implantes implica la combinación o la mezcla del agente terapéutico lipídico cíclico con un polímero o polímeros biodegradables. Después la mezcla puede ser extruida, comprimida o moldeada con disolvente para formar una composición individual. La composición individual puede procesarse después para formar un implante adecuado para su colocación en una ubicación ocular, tal como, por ejemplo en una ubicación subconjuntival, subtendinosa, intravítrea o intraesclerótica.

30 El implante puede ubicarse en una región ocular tal como, sin limitación, subconjuntivalmente, para el tratamiento de una diversidad de afecciones oculares del segmento anterior o posterior. Por ejemplo, el implante puede administrar un agente terapéutico lipídico cíclico a los tejidos del segmento anterior, reduciendo así la hipertensión ocular, y por lo tanto puede ser eficaz en la reducción de al menos un síntoma de una afección ocular asociada con una presión intraocular elevada. Alternativamente, la administración subconjuntival del implante de la presente invención puede ser eficaz para la administración del agente terapéutico lipídico cíclico en la retina y en otros tejidos del segmento posterior para el tratamiento de afecciones neurodegenerativas tales como la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), tales como la ARMD "húmeda" o "seca".

35 Nuestra invención también incluye un implante intraocular elaborado mediante los procesos de la invención, para su uso en un método para el tratamiento de una afección ocular, método que comprende la etapa de la administración intraocular del implante.

40 Nuestra invención es un proceso para la elaboración de un implante intraocular mediante la combinación, en primer lugar, de un agente terapéutico lipídico cíclico, un primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable, para formar una mezcla. El primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable son polímeros diferentes, las solubilidades del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable y del segundo polímero biodegradable, están todas en los $10 \text{ Mpa}^{1/2}$ entre sí, y el punto de fusión del segundo polímero biodegradable es menor que la temperatura de fusión del primer polímero biodegradable. La siguiente etapa de este proceso es el calentamiento de la mezcla elaborada mediante la combinación del agente terapéutico lipídico cíclico, el primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable. La mezcla se calienta a una temperatura que es inferior a la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable. Ventajosamente, la temperatura a la que se calienta la mezcla también es inferior a la temperatura a la cual el agente terapéutico lipídico cíclico muestra una degradación sustancial. La tercera etapa de este proceso es la extrusión de la mezcla caliente para elaborar así un implante adecuado para su uso intraocular.

45 El primer polímero biodegradable se selecciona entre el grupo que consiste en ácido poliláctico, ácido poliglicólico, polilactida-co-glicólido, un copolímero de poli (polilactida-co-glicólido), y copolímeros de los mismos.

55 De forma significativa, el segundo polímero biodegradable funciona como un cosolvente para el primer polímero biodegradable y para el agente terapéutico lipídico cíclico. Esto permite la formación de una solución sólida de estos tres componentes cuando la mezcla se calienta a la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable. El segundo polímero biodegradable tiene una temperatura de fusión baja (es decir, de entre aproximadamente $50 \text{ }^\circ\text{C}$ y aproximadamente $80 \text{ }^\circ\text{C}$), y de forma importante, tiene un parámetro de solubilidad que es similar a los parámetros de solubilidad tanto del agente terapéutico lipídico cíclico como del primer polímero biodegradable. En particular,

algunos segundos polímeros biodegradables adecuados pueden incluir:

Polímero	Parámetro de solubilidad (δ)
decafluorobutano	10,6
Poli(isobutileno)	16,2
Poli(hexemetilén adipamida)	13,6
Polipropileno	18,0
Polietileno	18,1
Cloruro de polivinilo	21,4,

5 así como otros polímeros de bajo peso molecular, ceras e hidrocarburos de cadena larga que tienen unos puntos de reblandecimiento por debajo de aproximadamente 80 °C y unos parámetros de solubilidad de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 28 (MPa)^{1/2}.

Las solubilidades del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable y del segundo polímero biodegradable están todas entre aproximadamente 10 Mpa^{1/2} entre sí. Adicionalmente, los parámetros de solubilidad (solubilidades) del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable y del segundo polímero biodegradable también están todas preferiblemente entre aproximadamente 15 y 30 Mpa^{1/2}.

10 El primer polímero biodegradable puede comprender desde aproximadamente un 30 % hasta aproximadamente un 90 % en peso del implante, el segundo polímero biodegradable puede comprender desde aproximadamente un 50 % hasta aproximadamente un 30 % en peso del implante, y el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 30 % en peso del implante.

15 Una realización detallada de esta realización alternativa de nuestra invención es un proceso para la elaboración de un implante intraocular, proceso que comprende las etapas de:

(a) combinar:

20 (i) un análogo de una prostaglandina, en donde el análogo de la prostaglandina comprende desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 30 % (y hasta tanto como un 70 %) en peso del implante;

(ii) un copolímero de poli (lactida-co-glicólido), en donde el poli (lactida-co-glicólido) comprende desde aproximadamente un 30 % hasta aproximadamente un 90 % en peso del implante.

25 y;
(ii) un segundo polímero biodegradable para formar una mezcla, en donde el segundo polímero biodegradable comprende desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 40 % en peso del implante, y en donde;

(α) el copolímero de poli (lactida-co-glicólido) y el segundo polímero biodegradable son polímeros diferentes;

30 (β) las solubilidades del análogo de la prostaglandina, del copolímero de poli (lactida-co-glicólido) y del segundo polímero biodegradable están todas en aproximadamente 10 Mpa^{1/2} entre sí, y;

(γ) la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable es menor que la temperatura de fusión del copolímero de poli (lactida-co-glicólido), y también es menor que la temperatura a la cual el análogo de prostaglandina muestra una degradación sustancial o muestra una potencia menor de aproximadamente un 50 % de su fuerza nominal;

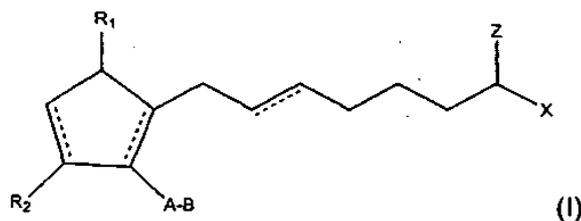
35 (b) calentar la mezcla a la temperatura de fusión menor del segundo polímero biodegradable, de forma que el segundo polímero biodegradable pueda funcionar como un disolvente para el análogo de prostaglandina y para el copolímero de poli (lactida-co-glicólido), y;

(c) extruir la mezcla caliente, elaborando así un implante adecuado para su uso intraocular.

40 Una afección ocular puede ser tratada mediante el uso de un implante elaborado según se establece en la presente memoria. El implante puede liberar (tal como liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de) el agente terapéutico lipídico cíclico durante al menos aproximadamente una semana después de su inserción o implantación en una ubicación intraocular. El agente terapéutico lipídico cíclico puede ser un agente terapéutico lipídico cíclico no ácido.

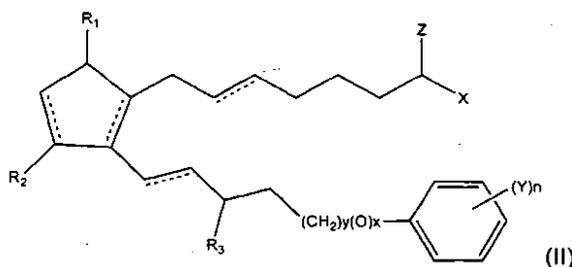
De forma importante, el implante puede tener una dimensión mayor promedio en un intervalo de desde aproximadamente 0,4 mm hasta aproximadamente 12 mm.

El agente terapéutico lipídico cíclico puede tener la siguiente fórmula (I)



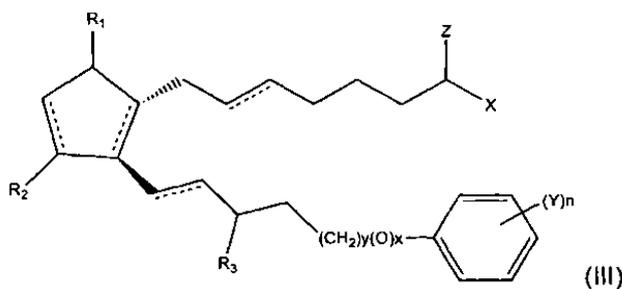
5 en donde los enlaces de puntos representan enlaces simples o dobles que pueden estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileo que tiene entre dos y seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituido con uno o más grupos hidroxilo, oxo, alcoxi o alquicarboxilo en donde dicho radical alquilo comprende entre uno y seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene entre tres y siete átomos de carbono, o un radical arilo seleccionado entre el grupo que consiste en los radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tienen entre cuatro y diez átomos de carbono en donde el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, de oxígeno y de azufre; X es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene entre uno y seis átomos de carbono, $R^5-C(=O)-$ o $R^5-O-C(=O)-$ en donde R^5 es un radical alquilo inferior que tiene entre uno y seis átomos de carbono; Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R_1 y R^2 es =O, -OH o un grupo $-O-C(=O)-R^6$, y el otro es -OH o $-O-C(=O)-R^6$, o R^1 es =O y R^2 es H, en donde R^6 es un grupo hidrocarbonado acíclico saturado o insaturado que tiene entre 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR^7$ en donde m es 0-10, y R^7 es un radical cicloalquilo, que tiene entre tres y siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, siempre que, sin embargo, cuando B no esté sustituido con un radical pendiente que contenga un heteroátomo y Z sea =O, entonces X no es $-OR^4$.

Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede tener la siguiente fórmula (II)



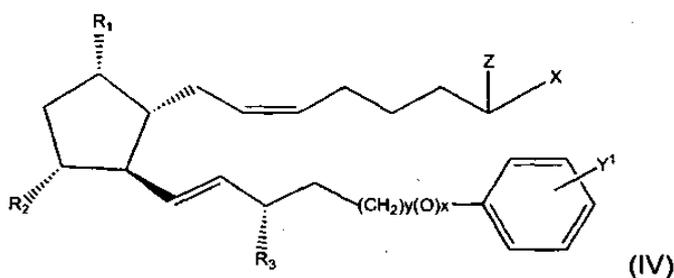
20 en donde y es 0 o 1, x es 0 o 1 y x + y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, halo, nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquiloxi, alquicarboxilo y haloalquilo sustituido, en donde dicho radical alquilo comprende entre uno y seis átomos de carbono, n es 0 o un número entero entre 1 y 3, y R_3 es =O, -OH u $-O-C(=O)R^6$.

Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (III)



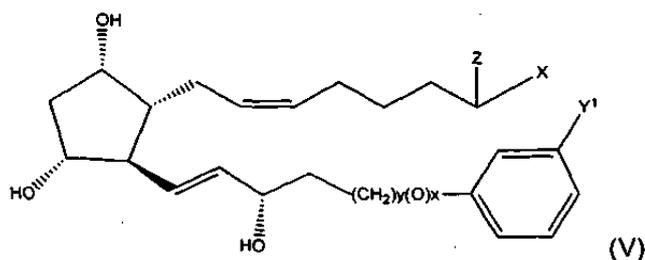
25 en donde las líneas discontinuas indican la configuración α y los triángulos oscuros indican la configuración β .

Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (IV)



en donde Y¹ es Cl o trifluorometilo.

Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (V)



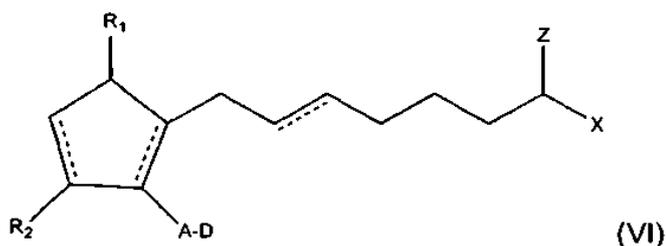
5

y los ésteres 9 y/o 11 y/o 15 del mismo. Z puede ser O, y X puede seleccionarse entre el grupo que consiste en NH₂ u OCH₃. Alternativamente, Y puede ser O, Z puede ser O, y X puede seleccionarse entre el grupo que consiste en los radicales alcoxi y amido.

10 Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

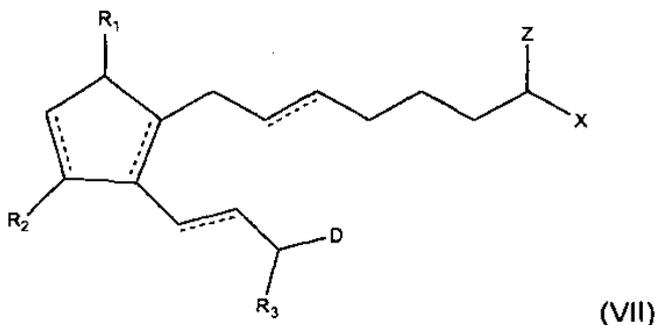
- a) heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] ciclopentano;
- b) heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- c) N,N-dimetilheptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- 15 d) heptenil metóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- e) heptenil etóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-cloro-fenoxi-1-trans-butenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- f) heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-cloro-fenoxi-1-trans-butenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- 20 g) heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-trifluorometil-fenoxi-1-trans-butenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- h) N-isopropil heptenoamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- i) N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- 25 j) N-metil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano;
- k) heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] ciclopentano;
- l) heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] de ciclopentano; y
- m) heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenilpentil)3, 5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] ciclopentano.

30 Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VI)

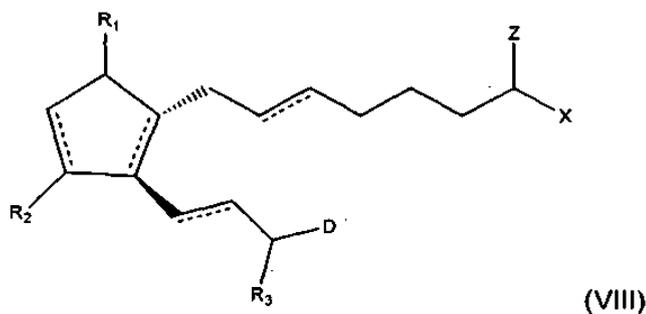


5 en donde los enlaces de puntos representan enlaces simples o dobles que pueden estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileno que tiene entre dos y seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituido con uno o más grupos hidroxilo, oxo, alcoxi o alquicarboxilo, en donde dicho radical alquilo comprende entre uno y seis átomos de carbono; D es un radical alquilo ramificado o no ramificado o un radical heteroalquilo de entre dos y 10 átomos de carbono, un radical cicloalquilo que tiene entre tres y siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado entre el grupo que consiste en radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tienen entre cuatro y diez átomos de carbono, en donde el heteroátomo se selecciona entre el grupo que consiste en átomos de nitrógeno, de oxígeno y de azufre; X es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene entre uno y seis átomos de carbono, $R^5-C(=O)-$ o $R^5-O-C(=O)-$ en donde R^5 es un radical alquilo inferior que tiene entre uno y seis átomos de carbono; Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R_1 y R_2 es =O, -OH o un grupo $-O-C(=O)-R^6$, y el otro es -OH o $-O-C(=O)-R^6$, o R_1 es =O y R_2 es H, en donde R^6 es un grupo hidrocarbonado acíclico saturado o insaturado que tiene entre 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR^7$ en donde m es 0-10, y R^7 es un radical cicloalquilo que tiene entre tres y siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VII)

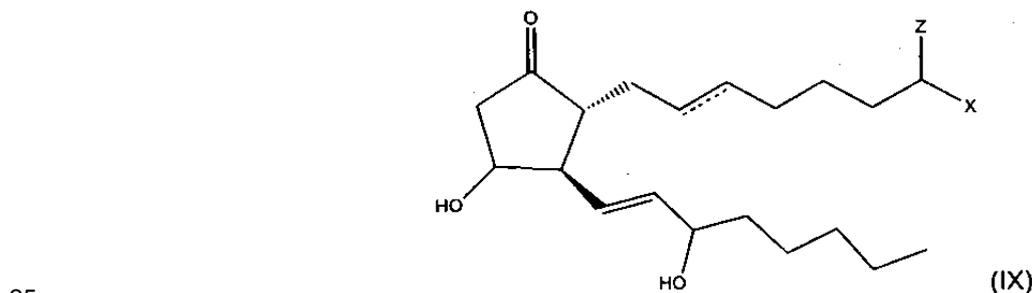


20 Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VIII)

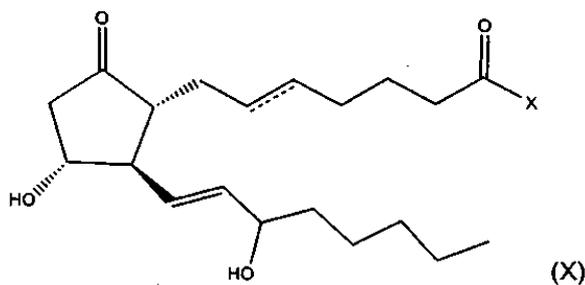


en donde las líneas discontinuas indican la configuración α y los triángulos oscuros comprenden la configuración β .

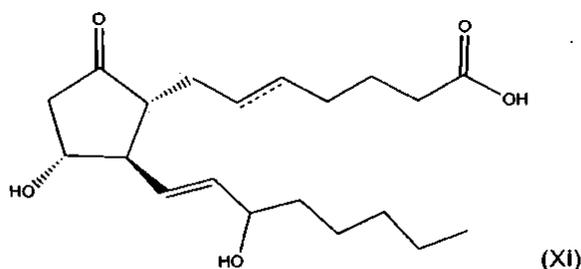
Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (IX)



25 Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (X)



Alternativamente, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (XI).



- 5 Los aspectos y ventajas adicionales de la presente invención se establecen en la siguiente descripción y en las reivindicaciones, particularmente cuando se consideran junto con los dibujos anexos.

Dibujos

Los siguientes dibujos ilustran las características y los aspectos de nuestra invención.

- 10 La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el efecto de la disminución de la temperatura (el eje x) sobre la potencia (el eje y) del bimatoprost liberado desde los implantes extruidos elaborados a diferentes temperaturas.

La Figura 2 es un gráfico de barras que muestra la cantidad total de bimatoprost liberada (el eje y) durante un periodo de cincuenta días (el eje x) del implante extruido de la Figura 1 elaborado a 57 °C.

La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra la cantidad diaria de bimatoprost liberada (el eje y) del implante de la Figura 2 durante un periodo de 50 días (el eje x).

15 Descripción

Nuestra invención se basa en el descubrimiento de un nuevo proceso para la elaboración de implantes intraoculares de liberación sostenida. Los implantes elaborados mediante nuestro nuevo proceso comprenden un agente terapéutico y un polímero. El polímero funciona como un portador a partir del cual el agente terapéutico es liberado *in vivo*. El agente terapéutico y el polímero se calientan y se extruyen para formar un implante adecuado para su uso intraocular. El polímero tiene una T_g que está por debajo de la temperatura a la cual el agente terapéutico pierde una cantidad sustancial (es decir, un 50 % o más) de su potencia. Si el polímero (el primer polímero) tiene una T_g que está por encima de la temperatura a la cual el agente terapéutico pierde una cantidad sustancial de su potencia, el implante puede ser elaborado mediante un proceso que implica la adición de un cosolvente a una mezcla no calentada del agente terapéutico y el primer polímero. El cosolvente también puede ser un polímero (el segundo polímero).

El cosolvente debe tener dos propiedades importantes. En primer lugar, el cosolvente debe tener una solubilidad (es decir, un parámetro de solubilidad) que sea similar a las solubilidades (es decir, los parámetros de solubilidad) tanto del agente terapéutico como del primer polímero. Claramente, esto requiere que la solubilidad del agente terapéutico sea similar a la solubilidad del primer polímero. Tras la selección del agente terapéutico, el primer polímero y el cosolvente con unas solubilidades similares, se calientan estos tres constituyentes del implante de forma que se funda el cosolvente, lo que dará como resultado la solubilización del agente terapéutico y del primer polímero en el cosolvente.

La segunda propiedad importante del cosolvente es que el cosolvente tenga un punto de reblandecimiento que esté por debajo de la temperatura a la cual el agente terapéutico pierde una cantidad sustancial de su potencia. Por lo tanto, cuando, según nuestro proceso, se mezclan el agente terapéutico, el primer polímero y el cosolvente y después se calientan a la temperatura de fusión del cosolvente, el cosolvente solubiliza el agente terapéutico y el

primer polímero y lo hace sin una pérdida excesiva de potencia del agente terapéutico. Cuando el propio cosolvente es un polímero (el segundo polímero), el cosolvente solubiliza el agente terapéutico y el primer polímero en forma de una solución sólida.

5 Un implante de liberación sostenida (implantado, por ejemplo, en la subconjuntiva del ojo) puede eliminar la necesidad de la administración diaria de un agente antihipertensivo activo al proporcionar una liberación controlada del agente hipotensor durante un periodo prolongado de tiempo. El agente antihipertensivo puede ser un análogo de una prostaglandina, tal como un bimatoprost. Un implante polimérico que contiene bimatoprost puede ser un método eficaz para la administración de una dosis controlada de bimatoprost en el ojo durante un periodo prolongado. Según se describe en la presente memoria, la administración controlada y sostenida de un agente terapéutico a través de la administración subconjuntival de uno o más implantes puede usarse para el tratamiento de afecciones oculares del segmento anterior y/o posterior del ojo. Los implantes comprenden una composición polimérica farmacéuticamente aceptable y están formulados para liberar uno o más agentes farmacéuticamente activos, tales como un lípido cíclico u otros agentes reductores de la presión intraocular o neuroprotectores, durante un periodo prolongado de tiempo. Los implantes son eficaces para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz del agente o de los agentes en una región del ojo para tratar o prevenir una o más afecciones oculares indeseables. Por lo tanto, con un único implante puede hacerse disponible la administración de agentes terapéuticos lipídicos cíclicos en el lugar en el que son necesarios, y se mantendrá durante un periodo prolongado de tiempo, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o administraciones repetidas de gotas tópicas.

20 Los implantes de la presente invención comprenden un componente terapéutico y un componente de liberación sostenida del fármaco asociado con un componente terapéutico. De acuerdo con la presente invención, el componente terapéutico comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, un agente terapéutico lipídico cíclico. El componente de liberación sostenida del fármaco está asociado con el componente terapéutico para sostener la liberación de una cantidad eficaz del agente terapéutico lipídico cíclico en un ojo en el que se ha colocado el implante. La cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico es liberada en el ojo durante un periodo de tiempo mayor de aproximadamente una semana después de que el implante se ha implantado o insertado en el ojo de un paciente, y es eficaz en el tratamiento o la reducción de un síntoma de una afección ocular, tal como la hipertensión ocular o la degeneración de la retina.

Definiciones

30 "Aproximadamente" significa que el número, el intervalo, el valor o el parámetro así calificado engloba un diez por ciento más y un diez por ciento menos del número, el intervalo, el valor o el parámetro.

35 "Componente terapéutico" significa la porción de un implante distinta a la matriz polimérica que comprende uno o más agentes terapéuticos o sustancias usados para el tratamiento de una afección ocular. El componente terapéutico puede ser una región determinada de un implante, o puede estar distribuido homogéneamente por todo el implante. Los agentes terapéuticos del componente terapéutico comprenden al menos un lípido cíclico y normalmente son oftálmicamente aceptables, y se proporcionan en una forma que no provoque reacciones adversas significativas cuando se coloca el implante en un ojo.

40 "Agente terapéutico lipídico cíclico" significa aquella porción de un implante intraocular que comprende uno o más lípidos cíclicos que tienen actividad terapéutica ocular, incluyendo, sin limitación, una prostaglandina, un análogo de una prostaglandina, un derivado de una prostaglandina, una prostamida, un análogo de una prostamida y un derivado de una prostamida, que sea eficaz para proporcionar un efecto terapéutico oftálmico, tal como, sin limitación, la reducción o el mantenimiento de una presión intraocular reducida en un ojo hipertenso, o proporcionar a la retina de un ojo una cantidad eficaz de un agente terapéutico lipídico cíclico que tiene actividades neuroprotectoras. Los lípidos cíclicos que tienen una actividad anti-glaucoma pueden ser identificados mediante la aplicación del lípido cíclico en un ojo con una presión intraocular elevada, y evaluando si la presión intraocular disminuye después de la aplicación. Los lípidos cíclicos que tienen una actividad neuroprotectora pueden ser identificados mediante, por ejemplo, la administración intravítrea del lípido cíclico en un ojo que tiene un trastorno neurodegenerativo tal como una ARMD, y evaluando si la neurodegeneración se ralentiza o se detiene, o si ha aumentado la agudeza visual.

50 "Componente de liberación sostenida del fármaco" significa aquella porción de un implante que es eficaz para proporcionar una liberación sostenida de los agentes terapéuticos a partir del implante. Un componente de liberación sostenida de un fármaco puede ser una matriz polimérica biodegradable, o puede ser un recubrimiento que recubre una región de núcleo del implante que comprende un componente terapéutico.

"Asociado con" significa mezclado con, dispersado con, acoplado a, que recubre o que rodea.

55 "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, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para la visión) o estructural que se encuentra en el globo ocular, o los tejidos o las capas de células que revisten parcial o completamente el interior o el exterior del globo ocular. Algunos 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 epiesclerótico, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la parte plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

"Afección ocular" significa una enfermedad, una dolencia o una afección que afecta o implica al ojo o a una de las partes o regiones del ojo. Hablando ampliamente, 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 en el interior o adyacente al globo ocular. Una afección ocular anterior es una enfermedad, una dolencia o una afección que afecta o implica a una región o sitio ocular anterior (es decir, la parte frontal del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado o un tejido o un fluido del globo ocular que está ubicado anterior a la pared posterior de la cápsula de la lente o de los 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 (por detrás de la retina pero por delante de la pared posterior de la cápsula de la lente), la lente o la cápsula de la lente 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, una dolencia o una afección tales como, por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmo; catarata; enfermedades de la conjuntiva; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlcera corneal; síndromes de ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos refractivos y estrabismo. El glaucoma también puede ser considerado como una afección ocular anterior debido a que el objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser la reducción de una hipertensión del fluido acuoso de la cámara anterior del ojo (es decir, una reducción de la presión intraocular).

Una afección ocular posterior es una enfermedad, una dolencia o una afección que afecta o implica principalmente a una región o sitio ocular posterior, tal como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula de la lente), el vítreo, la cámara vítrea, la retina, el nervio óptico (es decir, el disco óptico), y los vasos sanguíneos y los nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior. Por lo tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, una dolencia o una afección tales como, por ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovascularización coroidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones causadas por hongos o por virus; degeneración macular, tal como degeneración macular aguda, degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa; edema, tal como edema macular, edema macular quistoide y edema macular diabético; coroiditis multifocal; un traumatismo ocular que afecte a un sitio o una ubicación ocular posterior; tumores oculares; trastornos de la retina, tales como oclusión de la vena central de la retina, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (PVR), enfermedad conclusiva de la arteria de la retina, desprendimiento de retina, enfermedad uveítica de la retina; oftalmía simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una afección ocular posterior causada o relacionada con un tratamiento de láser ocular; afecciones oculares posteriores causadas o relacionadas con una terapia fotodinámica posterior ocular, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretinal, oclusión de la ramificación de la vena de la retina, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción de la retina que no es una retinopatía diabética, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma también puede ser considerado como una afección ocular posterior debido a que el objetivo terapéutico es la prevención de la pérdida o la reducción de la aparición de una pérdida de visión debido a un daño o a una pérdida de las células de la retina o de las células del nervio óptico (es decir, una neuroprotección).

"Polímero biodegradable" significa un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en los que la erosión del polímero o de los polímeros se produce junto con, o posterior a, la liberación del agente terapéutico. De forma específica, los hidrogeles tales como metil celulosa, que actúan para liberar el fármaco mediante el hinchamiento del polímero, están excluidos específicamente del término "polímero biodegradable". Los términos "biodegradable" y "bioerosionable" son equivalentes y se usan de forma intercambiable en la presente memoria. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes.

"Tratar" o "tratamiento" significa una reducción o una resolución o una prevención de una afección ocular, una lesión o un daño ocular, una promoción de la curación de un tejido ocular lesionado o dañado. Un tratamiento usualmente eficaz para reducir al menos un síntoma de una afección ocular, una lesión o un daño ocular.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa el nivel o la cantidad de agente el necesario para el tratamiento de una afección ocular, o para reducir o prevenir una lesión o un daño ocular sin causar 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 un lípido cíclico, es una cantidad que es eficaz en la reducción de al menos un síntoma de una afección ocular.

Se han desarrollado implantes que pueden liberar cargas de fármaco durante diversos periodos de tiempo. Cuando estos implantes se insertan en el espacio subconjuntival de un ojo, proporcionan unos niveles terapéuticos de un lípido cíclico durante periodos prolongados de tiempo (por ejemplo, durante aproximadamente 1 semana o más). Los implantes descritos son eficaces en el tratamiento de afecciones oculares, tales como afecciones oculares asociadas con una presión intraocular elevada, y más específicamente en la reducción de al menos un síntoma del glaucoma.

- También se han desarrollado procesos para la elaboración de implantes. Por ejemplo, la presente invención engloba implantes poliméricos terapéuticos y los procesos para la elaboración y el uso de dichos implantes. En una realización de la presente invención, un implante comprende una matriz polimérica biodegradable. La matriz polimérica biodegradable es un tipo de un componente de liberación sostenida de fármaco. La matriz polimérica biodegradable es eficaz en la formación de un implante biodegradable. El implante biodegradable comprende un agente terapéutico lipídico cíclico asociado con la matriz polimérica biodegradable. La matriz se degrada a una velocidad eficaz para sostener la liberación de una cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico durante un tiempo mayor de aproximadamente una semana desde el momento en el que el implante se coloca en una región ocular o en un sitio ocular, tal como en el espacio subconjuntival de un ojo.
- La prostamida que tiene el nombre de N-etil heptenamida-5-cis-2-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α] de ciclopentano, y los derivados, los análogos y/o los ésteres de la misma, es particularmente preferida en este aspecto de la invención. Este compuesto también se conoce como bimatoprost y está disponible en una solución tópica oftálmica con el nombre comercial de Lumigan® (Allergan, Inc., CA).
- El implante puede comprender un componente terapéutico que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, bimatoprost, una sal del mismo o mezclas de los mismos. El agente terapéutico lipídico cíclico puede estar en un estado líquido, derivatizado, particulado o en forma de polvo, y puede estar atrapado por la matriz polimérica biodegradable. Usualmente, las partículas del lípido cíclico tendrán un tamaño promedio eficaz menor de aproximadamente 3.000 nanómetros. En algunos implantes, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de aproximadamente un orden de magnitud menor de 3.000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 500 nanómetros. En algunos implantes adicionales, las partículas pueden tener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 400 nanómetros, y en otras realizaciones adicionales, un tamaño de menos de aproximadamente 200 nanómetros.
- El agente terapéutico lipídico cíclico del implante es preferiblemente aproximadamente entre el 10 % y el 90 % en peso del implante. Más preferiblemente, el agente terapéutico lipídico cíclico es entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 80 % en peso del implante. En una realización preferida, el agente terapéutico lipídico cíclico comprende aproximadamente el 20 % en peso del implante (por ejemplo, el 15 % - 25 %). En otra realización, el agente terapéutico lipídico cíclico comprende aproximadamente el 50 % en peso del implante.
- Los materiales o las composiciones poliméricas adecuadas para su uso en el implante incluyen aquellos materiales que sean biocompatibles con los ojos, de forma que no causen una interferencia sustancial con el funcionamiento o la fisiología del ojo. Dichos materiales son preferiblemente al menos parcialmente, y preferiblemente sustancialmente completamente, biodegradables o bioerosionables.
- Algunos ejemplos de materiales poliméricos útiles incluyen, sin limitación, materiales tales como los derivados de, y/o que incluyen, ésteres orgánicos y éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado unos productos de degradación fisiológicamente aceptables, incluyendo los monómeros. También, los materiales poliméricos derivados de, y/o que incluyen, anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o junto con otros monómeros, también pueden hallar uso. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros de adición o de condensación, ventajosamente polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden estar reticulados o no estar reticulados, por ejemplo, no más de ligeramente reticulados, tal como estando reticulado el material polimérico en menos de aproximadamente un 5 %, o en menos de aproximadamente un 1 %. En su mayor parte, además de carbono y de hidrógeno, los polímeros incluirán al menos uno de oxígeno y nitrógeno, ventajosamente oxígeno. El oxígeno puede estar presente en forma de oxi, por ejemplo, hidroxilo o éter, carbonilo, por ejemplo, carbonilo no oxo, tal como un éster de un ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente en forma de amida, ciano y amino. Los polímeros recogidos en Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, en: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Ratón, FL 1987, págs. 39-90, que describe la encapsulación para la administración controlada de fármacos, pueden hallar uso en el presente implante.
- Tienen un interés adicional los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, tanto homopolímeros como copolímeros, y los polisacáridos. Algunos poliésteres de interés incluyen polímeros de ácido D-láctico, de ácido L-láctico, de ácido láctico racémico, de ácido glicólico, de policaprolactona y combinaciones de los mismos. Generalmente, mediante el empleo de L-lactato o de D-lactato se consigue un polímero o un material polimérico de erosión lenta, mientras que la erosión se mejora sustancialmente con el racemato de lactato.
- Entre algunos polisacáridos útiles están, sin limitación, alginato de calcio y celulosas funcionalizadas, particularmente ésteres de carboximetil celulosa caracterizados por ser insolubles en agua, con un peso molecular de entre aproximadamente 5 kD y 500 kD, por ejemplo. Otros polímeros de interés incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico, poliésteres, poliéteres y combinaciones de los mismos que son biocompatibles y pueden ser biodegradables y/o bioerosionables.
- Algunas características preferidas de los polímeros o de los materiales poliméricos para su uso en la presente invención pueden incluir biocompatibilidad, compatibilidad con el componente terapéutico, facilidad de uso del

polímero en la elaboración de los sistemas de administración del fármaco de la presente invención, una semivida en el entorno fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferiblemente mayor de aproximadamente un día, e insolubilidad en agua.

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

10 Igualmente importante para el control de la biodegradación del polímero, y por lo tanto del perfil de liberación prolongada del implante, es el peso molecular promedio relativo de la composición polimérica empleada en el implante. En el implante pueden incluirse diferentes pesos moleculares de composiciones poliméricas iguales o diferentes para modular el perfil de liberación. En algunos implantes, el peso molecular promedio relativo del polímero variará entre aproximadamente 9 y aproximadamente 500 kD, usualmente entre aproximadamente 10 y
15 aproximadamente 300 kD, y más usualmente entre aproximadamente 12 y aproximadamente 100 kD.

En algunos implantes se usan copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, cuando la velocidad de biodegradación está controlada por la proporción entre el ácido glicólico y el ácido láctico. El copolímero que se degrada más rápidamente tiene aproximadamente unas cantidades equivalentes de ácido glicólico y de ácido láctico. Los homopolímeros, o los copolímeros que tienen unas proporciones distintas a iguales, son más resistentes a la
20 degradación. La proporción entre el ácido glicólico y el ácido láctico también afectará a la fragilidad del implante. El porcentaje de ácido poliláctico en el copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) puede ser del 0-100 %, preferiblemente de aproximadamente el 15-85 %, más preferiblemente de aproximadamente el 35-65 %. En algunos implantes se usa un copolímero de PLGA 50/50.

25 La matriz polimérica biodegradable del implante subconjuntival 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 terminales ácidos.

La liberación de un fármaco desde un polímero erosionable es la consecuencia de diversos mecanismos o de combinaciones de los mismos. Algunos de estos mecanismos incluyen la desorción desde la superficie del implante, la disolución, la difusión a través de canales porosos del polímero hidratado y la erosión. La erosión puede ser en masa o superficial, o una combinación de ambas. Como se analiza en la presente memoria, la matriz del implante puede liberar el fármaco a una velocidad eficaz para sostener la liberación de una cantidad del componente de prostamida durante más de una semana después de la implantación en un ojo. En algunos implantes se liberan
30 cantidades terapéuticas del agente terapéutico lipídico cíclico durante no más de aproximadamente 30-35 días después de la administración en el espacio subconjuntival. Por ejemplo, un implante puede comprender bimatoprost, y la matriz del implante se degrada a una velocidad eficaz para sostener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost durante aproximadamente un mes después de haber sido colocado bajo la conjuntiva. Como otro ejemplo, el implante puede comprender bimatoprost, y la matriz libera el fármaco a una
35 velocidad eficaz para sostener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost durante más de cuarenta días, tal como durante aproximadamente seis meses.

Un ejemplo del implante biodegradable comprende un agente terapéutico lipídico cíclico asociado con una matriz polimérica 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
45 eficaz en la liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico lipídico cíclico durante un periodo de tiempo mayor de aproximadamente un mes desde el momento en el que se coloca el implante administrado bajo la conjuntiva.

Otro ejemplo de un implante biodegradable comprende un agente terapéutico lipídico cíclico asociado con una matriz polimérica biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de entre aproximadamente 0,16 dUg y 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. Un implante adicional puede comprender polímeros biodegradables que tienen una viscosidad inherente de entre
50 aproximadamente 0,2 dl/g y 0,5 dl/g. Las viscosidades inherentes identificadas anteriormente pueden ser determinadas en cloroformo, al 0,1 % a 25 °C.

Una formulación de implante en particular comprende bimatoprost asociado con 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 proporción de 1:1. Dicho implante puede ser eficaz en la liberación de bimatoprost durante más de dos meses.

5 La liberación del agente terapéutico lipídico cíclico desde el implante en la subconjuntiva puede incluir una explosión de liberación inicial seguida de un aumento gradual en la cantidad de agente terapéutico lipídico cíclico liberado, 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 está sustancialmente completamente degradado, el porcentaje del agente terapéutico lipídico cíclico que ha sido liberado es de aproximadamente cien. El implante descrito en la presente memoria no libera completamente, o libera aproximadamente un 100 % del agente terapéutico lipídico cíclico, hasta después de aproximadamente una semana de ser colocado en un ojo.

10 Puede ser deseable proporcionar una velocidad relativamente constante de liberación del agente terapéutico lipídico cíclico de este el implante durante la vida del implante. Por ejemplo, puede ser deseable para el agente terapéutico lipídico cíclico sea liberado en unas cantidades de entre aproximadamente 0,01 µg y aproximadamente 2 µg por día durante la vida del implante. Sin embargo, la velocidad de liberación puede cambiar para aumentar o disminuir dependiendo de la formulación de la matriz polimérica biodegradable. Además, el perfil de liberación del componente de prostamida puede incluir una o más porciones lineales y/o una o más porciones no lineales. Preferiblemente, la velocidad de liberación es mayor de cero una vez que el implante ha comenzado a degradarse o a erosionarse.

15 El implante puede ser monolítico, es decir, que tiene el agente o agentes activos distribuidos homogéneamente por toda la matriz polimérica, o encapsulado, donde un depósito del agente activo está encapsulado por la matriz polimérica. Debido a la facilidad de elaboración, usualmente se prefieren los implantes monolíticos con respecto a las formas encapsuladas. Sin embargo, el mayor control proporcionado por el implante encapsulado puede ser beneficioso en algunas circunstancias, cuando el nivel terapéutico del fármaco está en una ventana estrecha. Además, el componente terapéutico, incluyendo el agente terapéutico lipídico cíclico, puede estar distribuido con un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, el implante puede incluir una porción que tenga una mayor concentración del agente terapéutico lipídico cíclico con respecto a una segunda porción del implante.

20 Los implantes descritos en la presente memoria pueden tener un tamaño de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 12 mm. Para un implante inyectado con aguja (jeringa), el implante puede tener cualquier tamaño apropiado siempre que la dimensión mayor del implante permita que el implante se mueva a través de una cánula de la aguja. Esto generalmente no es un problema en la administración del implante. El espacio subconjuntival en los seres humanos es capaz de acomodar unos volúmenes relativamente grandes de un implante.

25 El peso total del implante es de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 5 mg. Por ejemplo, un implante subconjuntival individual (paciente humano) puede pesar entre 0,1 y 2 mg, incluyendo el componente terapéutico incorporado. La dosis del componente terapéutico en el implante está generalmente en el intervalo de entre aproximadamente el 55 % y aproximadamente el 95 % en peso del peso del implante. Por lo tanto, el implante puede prepararse de forma que el centro puede ser de un material y la superficie puede tener una o más capas con una composición igual o diferente, donde las capas pueden estar reticuladas o tener un peso molecular diferente, una densidad o una porosidad diferente, o similares. Por ejemplo, cuando es deseable liberar rápidamente un bolo inicial del fármaco, el centro del implante puede ser un polilactato recubierto con un copolímero de polilactato-poliglicolato, de forma que se mejore la velocidad de degradación inicial. Alternativamente, el centro puede ser un alcohol polivinílico recubierto con un polilactato, de forma que tras la degradación del polilactato exterior, el centro se disolvería y sería rápidamente eliminado del ojo.

30 El implante puede tener cualquier geometría (excluyendo microesferas y micropartículas). El límite superior para el tamaño del implante estará determinado por factores tales como la tolerancia al implante, las limitaciones de tamaño en la inserción, la velocidad de liberación deseada, la facilidad de manipulación, etc. El tamaño y la forma del implante también pueden usarse para controlar la velocidad de liberación, el periodo de tratamiento y la concentración de fármaco en el sitio de implantación. Los implantes más grandes administrarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la proporción entre superficie y masa, pueden tener una velocidad de liberación más lenta. El tamaño y la geometría particulares del implante se eligen para que se adecúen a la actividad del agente activo y a la ubicación de su tejido objetivo.

35 Las proporciones entre el agente terapéutico lipídico cíclico, el polímero y cualquier otro modificador pueden determinarse empíricamente mediante la formulación de varios implantes con unas proporciones promedio variables. Puede usarse un método aprobado por la USP para el ensayo de disolución o de liberación para la medición de la velocidad de liberación. Por ejemplo, mediante el uso de un método de sumidero ilimitado, se añade una muestra pesada del implante a un volumen medido de una solución que contiene solución salina tamponada con fosfato 0,01 M (PBS) a un pH de 7,4 a 37 °C, donde el volumen de la solución será tal que la concentración de fármaco después de la liberación es menor del 5 % de la saturación. La mezcla se mantiene a 37 °C y se agita lentamente para mantener el implante en suspensión. La aparición de fármaco disuelto en función del tiempo puede controlarse a través de diversos métodos conocidos en la materia, tales como espectrofotométricamente, una HPLC, una espectroscopía de masas, etc. hasta que la absorbancia sea constante o hasta que se haya liberado más del 90 % del fármaco.

- Además del agente terapéutico lipídico cíclico incluido en el implante descrito en la presente memoria, el implante también puede incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales oftálmicamente aceptables. Por ejemplo, el implante puede incluir uno o más antihistamínicos, uno o más antibióticos, uno o más betabloqueantes, uno o más esteroides, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunosupresores, uno o más agentes antivíricos, uno o más agentes antioxidantes, y mezclas de los mismos. Algunos agentes farmacológicos o terapéuticos adicionales que pueden hallar uso en los presentes sistemas incluyen, sin limitación, los descritos en las patentes de EE.UU. n° 4.474.451, columnas 4-6 y 4.327.725, columnas 7-8.
- Algunos ejemplos de antihistamínicos incluyen, y no se limitan a, loradatina, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripelenamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilazina, y trimprazina doxilamina, feniramina, pirilamina, clorciclizina, tonzilamina, y derivados de los mismos.
- Algunos ejemplos de antibióticos incluyen sin limitación, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetán, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, ceftioxitina, cefonicid, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloramfenicol, clorhidrato de ciprofloxacino, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimatato, colistina, azitromicina, augmentine, sulfametoxazol, trimatoprim, y derivados de los mismos.
- Algunos ejemplos de betabloqueantes incluyen acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol, y derivados de los mismos. Algunos ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides, tales como cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, hexacetónido de riamcinolona, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.
- Algunos ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, taxotere y derivados del mismo, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, piposulfano, ciclofosfamida y flutamida, y derivados de los mismos.
- Algunos ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, y derivados de los mismos. Algunos ejemplos de agentes antivíricos incluyen interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, didasoxicitidina, ácido fosfonórmico, ganciclovir, y derivados de los mismos.
- Algunos ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, varios carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, dismutasa de superóxido, luteína, zeaxantina, criotpxantina, astazantina, licopeno, N-acetilcisteína, carnosina, gamma-glutamilcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de *Ginkgo biloba*, catequinas del té, extracto de arándano, vitaminas E o ésteres de vitamina E, palmitato de retinilo, y derivados de los mismos.
- Otros agentes terapéuticos incluyen escualamina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas del receptor adrenérgico alfa-2, antiparasitarios, antifúngicos, y derivados de los mismos. La cantidad de agente o agentes activos empleados en el implante, individualmente o en combinación, variará ampliamente dependiendo de la dosis eficaz requerida y de la velocidad de liberación deseada desde el implante. Usualmente el agente supondrá al menos aproximadamente el 1, más usualmente al menos aproximadamente el 10 por ciento en peso del implante, y usualmente no más de aproximadamente el 80, más usualmente no más de aproximadamente el 40 por ciento en peso del implante.
- Algunos de los presentes implantes pueden comprender un agente terapéutico lipídico cíclico que comprende una combinación de dos o más derivados diferentes del lípido cíclico. Un implante o dosis de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y latanoprost. Otro implante o dosis de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y travoprost.
- Como se ha analizado en la presente memoria, el presente implante puede comprender agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un implante o dosis de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y un antagonista de un receptor beta-adrenérgico. Más específicamente, el implante o dosis de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y Timolol®. O, un implante o dosis de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Por ejemplo, el implante o dosis de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y dorzolamida (Trusopt®).
- Además del componente terapéutico, el implante descrito en la presente memoria puede incluir o puede ser proporcionado en composiciones que incluyen unas cantidades eficaces de agentes tamponantes, conservantes y similares. Algunos agentes tamponantes solubles en agua adecuados incluyen, sin limitación, carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos y similares de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como

fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato de sodio y similares. Estos agentes están presentes ventajosamente en unas cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9, y más preferiblemente de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8. Como tal, el agente tamponante puede suponer como mucho aproximadamente el 5 % en peso del implante total. Algunos conservantes solubles en agua adecuados incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol bencílico, feniletanol y similares, y mezclas de los mismos. Estos agentes pueden estar presentes en unas cantidades de entre aproximadamente el 0,001 % y aproximadamente el 5 % en peso, y preferiblemente de entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 2 % en peso. En al menos uno de los presentes implantes se proporciona un conservante de cloruro de bencalconio en el implante, tal como cuando el agente terapéutico lipídico cíclico consiste esencialmente en bimatoprost.

En algunas situaciones pueden implantarse o insertarse varios implantes, empleando cada uno unos agentes farmacológicos iguales o diferentes. De esta forma se consigue un cóctel de perfiles de liberación, proporcionando una liberación bifásica o trifásica con una única administración, donde el patrón de liberación puede variar ampliamente.

Adicionalmente, en el implante pueden incluirse moduladores de la liberación tales como los descritos en la patente de EE.UU. nº 5.869.079. La cantidad de modulador de la liberación empleada dependerá del perfil de liberación deseado, de la actividad del modulador y del perfil de liberación del agente terapéutico lipídico cíclico en ausencia del modulador. En el implante también pueden incluirse electrolitos, tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio. Cuando el agente tamponante o el potenciador es hidrófilo, también puede actuar como acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las velocidades de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea al implante, que aumenta el área superficial expuesta del fármaco, aumentando así la velocidad de bioerosión del fármaco. De forma análoga, un agente tamponante o potenciador hidrófobo se disuelve más lentamente, ralentizando la exposición del fármaco, y reduciendo así la velocidad de bioerosión del fármaco.

En algunos implantes, la combinación de bimatoprost y una matriz polimérica biodegradable es liberada o administrada una cantidad de bimatoprost de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 0,5 mg durante aproximadamente 3-6 meses después de la implantación en el ojo. Pueden emplearse diversas técnicas para la producción de los implantes descritos en la presente memoria. Algunas técnicas útiles incluyen, pero no se limitan necesariamente a, métodos de molienda, métodos de compresión, métodos de extrusión, métodos interfaciales, métodos de moldeo, métodos de moldeo por inyección, combinaciones de los mismos y similares.

Pueden usarse métodos de compresión para la elaboración de los implantes, y normalmente producen unos implantes con unas velocidades de liberación más rápidas que los métodos de extrusión. Los métodos de compresión pueden usar unas presiones de aproximadamente 50-150 psi, más preferiblemente de aproximadamente 70-80 psi, incluso más preferiblemente de aproximadamente 76 psi, y usar unas temperaturas de entre aproximadamente 0 grados C y aproximadamente 115 grados C, más preferiblemente de aproximadamente 25 grados C.

En una realización, un método para la producción de un implante polimérico terapéutico comprende la encapsulación de un agente terapéutico lipídico cíclico con un componente polimérico para formar un implante con un lípido cíclico encapsulado. Dichos implantes son eficaces en el tratamiento de una o más afecciones oculares, según se describe en la presente memoria, y son adecuados para su administración a un paciente en el espacio subconjuntival. La actividad terapéutica del agente terapéutico lipídico cíclico permanece estable durante el almacenamiento del implante, lo que puede ser atribuido a la forma encapsulada en particular del implante.

Como se analiza en la presente memoria, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un único tipo de derivado o derivados de lípidos cíclicos. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico lipídico cíclico comprende al menos un derivado de una prostamida seleccionado entre el grupo que consiste en bimatoprost, ésteres del mismo y mezclas de los mismos. En una realización adicional, el agente terapéutico lipídico cíclico consiste esencialmente en bimatoprost.

En algunas realizaciones adicionales, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender combinaciones de dos o más derivados de lípidos cíclicos diferentes, tales como una combinación de bimatoprost y latanoprost, de bimatoprost y travoprost, y similares.

Los presentes métodos son eficaces en la producción de un implante de un agente terapéutico lipídico cíclico encapsulado que mantiene o preserva una porción sustancial, si no toda, la actividad terapéutica después de un procedimiento de esterilización final. Puede entenderse que los presentes métodos también pueden comprender una etapa de esterilización final del implante. El implante puede ser esterilizado antes de su envasado o en su envase. A menudo se prefiere la esterilización de los envases que contienen el presente implante o implantes. El método puede comprender la exposición del presente implante o implantes a unas cantidades esterilizantes de radiación gamma, de radiación de haz de electrones y otros productos de esterilización final. En una realización, un método puede comprender una etapa de exponer el presente implante a una radiación gamma a una dosis de aproximadamente 25 kGy.

5 Como se analiza en la presente memoria, el componente polimérico usado en el presente método puede comprender un polímero biodegradable o un copolímero biodegradable. En al menos una realización, el componente polimérico comprende un copolímero de poli (lactida-co-glicólido) PLGA. En una realización adicional, el copolímero de PLGA tiene una proporción de lactida/glicólido de 75/25. En una realización adicional más, el copolímero de PLGA tiene al menos uno de un peso molecular de aproximadamente 63 kilodaltons y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,6 dl/g. Los presentes métodos también pueden comprender una etapa de formación de una primera composición que comprende un agente terapéutico lipídico cíclico, un componente polimérico y un disolvente orgánico, y una etapa de formación de una segunda composición que contiene un aceite, y la mezcla de la primera composición y la segunda composición que contiene un aceite.

10 La velocidad a la que se degrada un implante puede variar, según se analiza en la presente memoria, y por lo tanto, el presente implante puede liberar el agente terapéutico lipídico cíclico durante diferentes periodos de tiempo dependiendo de la configuración y de los materiales del implante. En al menos una realización, un implante puede liberar aproximadamente el 1 % del agente terapéutico lipídico cíclico del implante por día. En una realización adicional, el implante puede tener una velocidad de liberación de aproximadamente el 0,7 % por día cuando se mide *in vitro*. Por lo tanto, durante un periodo de aproximadamente 40 días, puede haber sido liberado aproximadamente el 30 % del agente terapéutico lipídico cíclico.

15 Como se analiza en la presente memoria, la cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico presente en el implante puede variar. En ciertas realizaciones, aproximadamente el 50 % p/p del implante es el agente terapéutico lipídico cíclico. En algunas formas de realización adicionales, el agente terapéutico lipídico cíclico constituye aproximadamente el 40 % p/p del implante.

20 El implante de la presente invención puede ser insertado en el espacio subconjuntival de un ojo mediante una diversidad de métodos. El método de colocación puede afectar a la cinética de liberación del componente terapéutico o del fármaco. Un medio de administración preferido del implante de la presente invención es mediante una inyección subconjuntival. La ubicación de sitio de inyección del implante puede afectar al gradiente de concentración del componente terapéutico o del fármaco que rodea el elemento, y afectar por lo tanto a la velocidad de administración a un tejido dado del ojo. Por ejemplo, una inyección en la conjuntiva hacia la parte posterior del ojo dirigirá el fármaco más eficazmente hacia los tejidos del segmento posterior, mientras que un sitio de inyección más cercano a la parte anterior del ojo (pero evitando la córnea) puede dirigir el fármaco más eficazmente hacia el segmento anterior.

25 El implante puede ser administrado a los pacientes mediante la administración de una composición oftálmicamente aceptable que comprende el implante al paciente. Por ejemplo, el implante puede ser proporcionado en una composición líquida, en una suspensión, en una emulsión, y similares, y administrado mediante una inyección o una implantación en el espacio subconjuntival del ojo.

30 Los presentes implantes o implante están configurados para liberar una cantidad de agente terapéutico lipídico cíclico eficaz para el tratamiento de una afección ocular, tal como mediante la reducción de al menos un síntoma de la afección ocular. Más específicamente, el implante puede usarse en un método para el tratamiento del glaucoma, tal como el glaucoma de ángulo abierto, la hipertensión ocular, el glaucoma de ángulo cerrado crónico, con una iridotomía patente, el glaucoma pseudoexfoliativo y el glaucoma pigmentario. Mediante la inyección del implante que contiene el agente terapéutico lipídico cíclico en el espacio subconjuntival de un ojo, se cree que el agente terapéutico lipídico cíclico es eficaz para mejorar el flujo del humor acuoso, reduciendo así la presión intraocular. Adicionalmente, la administración subconjuntival del implante que contiene un agente terapéutico lipídico cíclico puede proporcionar unas concentraciones terapéuticas del agente terapéutico en la retina del ojo.

35 Los implantes descritos en la presente memoria pueden usarse para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones oculares, incluyendo las siguientes: maculopatías/degeneración de la retina: degeneración macular, incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), tal como la degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y la degeneración macular relacionada con la edad exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central y edema macular, incluyendo edema macular quistoide y edema macular diabético. Uveítis/retinitis/coroiditis: epitelopatía del pigmento placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, uveítis infecciosa (sífilis, lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), incluyendo uveítis intermedia (pars planitis) y uveítis anterior, coroiditis multifocal, síndrome del punto blanco evanescente múltiple (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínea, fibrosis subretinal, síndrome de uveítis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: enfermedad conclusiva de la arteria de la retina, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la ramificación de la vena de la retina, cambios hipertensivos del fundus, síndrome isquémico ocular, microaneurismas de la arteria de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena media de la retina, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la ramificación de la arteria de la retina, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angitis ramificada congelada, retinopatía drepanocítica y otras hemoglobinopatías, líneas angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales.

45 50 55 60 Traumáticas/quirúrgicas: oftalmía simpática, enfermedad uveítica de la retina, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante una cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía

por trasplante de médula ósea. Trastornos proliferativos: retinopatía vítrea proliferativa y de las membranas epirretinales, retinopatía diabética proliferativa. Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas a una infección por el VIH, enfermedad de la coroides asociada a una infección por el VIH, enfermedad uveítica asociada a una infección por el VIH, retinitis vírica, necrosis aguda de la retina, necrosis de la retina externa progresiva, enfermedades fúngicas de la retina, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis. Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos asociados con distrofias de la retina, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de los conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentado de la retina, retinosquiasis relacionada con el cromosoma X, distrofia del fundus de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico. Rasgados/perforaciones de la retina: desprendimiento de retina, perforación macular, rasgado gigante de la retina. Tumores: enfermedad de la retina asociada a tumores, hipertrofia congénita del RPE, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y del epitelio pigmento de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo de ojo, astrocitoma de la retina, tumores linfoides intraoculares. Misceláneos: coroidopatía interna punteada, epitelopatía del pigmento placoide multifocal posterior aguda, degeneración miope de la retina, epitelitis del pigmento de la retina aguda y similares.

En al menos una realización, un método para la reducción de la presión intraocular en un ojo de un paciente comprende la administración del implante que contiene un agente terapéutico lipídico cíclico, según se describe en la presente memoria, a un paciente mediante una inyección subconjuntival. Puede usarse eficazmente un aparato de jeringa que incluya una aguja de un tamaño apropiado, por ejemplo, un aguja del calibre 22, un aguja del calibre 27 o un aguja del calibre 30, para inyectar eficazmente la composición en el espacio subconjuntival de un ojo de un ser humano o de un animal. Las inyecciones repetidas y frecuentes no son a menudo necesarias debido a la liberación prolongada del agente terapéutico lipídico cíclico desde el implante.

En algunos implantes, la preparación del implante comprende un componente terapéutico que consiste esencialmente en bimatoprost, sales del mismo y mezclas de los mismos, y una matriz polimérica biodegradable. La matriz polimérica biodegradable puede consistir esencialmente en PLA, en PLGA o en una combinación de los mismos. Cuando se coloca en el ojo, la preparación libera entre aproximadamente un 40 % y aproximadamente un 60 % del bimatoprost para proporcionar una dosis de carga del bimatoprost en aproximadamente un día después de la administración subconjuntival. Posteriormente, el implante libera entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 2 % del bimatoprost por día para proporcionar un efecto terapéutico sostenido. Dichas preparaciones de implante pueden ser eficaces en la reducción y el mantenimiento de una presión intraocular reducida, tal como por debajo de aproximadamente 15 mm de Hg durante varios meses, y potencialmente durante uno o dos años.

Otros implantes descritos en la presente memoria pueden ser configurados de forma que la cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico que se libera desde el implante en los dos días posteriores a la inyección subconjuntival sea menor de aproximadamente un 40 % de la cantidad total del agente terapéutico lipídico cíclico del implante. En algunas formulaciones, no se libera el 40 % del agente terapéutico lipídico cíclico hasta después de aproximadamente una semana tras la inyección. En algunas formulaciones de implantes, se libera menos de aproximadamente el 30 % del agente terapéutico lipídico cíclico en aproximadamente un día desde la colocación en el ojo, y aproximadamente el 2 % del resto se libera durante aproximadamente 1 mes después de haber sido colocado en el ojo. En otro implante, se libera menos de aproximadamente el 20 % del agente terapéutico lipídico cíclico en aproximadamente un día después de la administración subconjuntival, y aproximadamente el 1 % se libera durante aproximadamente 2 meses después de dicha administración.

45 Ejemplos

Los siguientes son ejemplos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de nuestra invención.

Ejemplo de referencia 1

Método para la elaboración de micropartículas de bimatoprost

Se elaboraron micropartículas (microesferas) biodegradables adecuadas para su uso intraocular mediante la combinación de bimatoprost con un polímero biodegradable. Por lo tanto, se combinaron 800 mg de ácido poliláctico (PLA) con 200 mg de bimatoprost. La combinación se disolvió en 25 mililitros de diclorometano. La mezcla se puso después a vacío a 45 °C durante una noche para evaporar el diclorometano. La mezcla resultante estaba en forma de una lámina moldeada. La lámina moldeada se cortó y se molió en un molino de alto cizallamiento con hielo seco hasta que las partículas pudieron pasar a través de un tamiz que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 125 μm. El porcentaje de bimatoprost presente en las micropartículas se analizó mediante el uso de una cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC). El porcentaje de liberación del bimatoprost desde las micropartículas se analizó mediante el uso de una diálisis. El porcentaje de bimatoprost restante en las partículas recuperadas se analizó mediante una HPLC.

El perfil de liberación obtenido es según se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

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

- 5 La carga porcentual de bimatoprost era del 14,93 %. El porcentaje de bimatoprost restante en las partículas liberadas recuperadas era del 4,94 %.

Ejemplo de referencia 2

Procesos de extrusión y compresión para la elaboración de implantes de bimatoprost

- 10 El bimatoprost se combina con una composición de un polímero biodegradable en un mortero. La combinación se mezcla con un agitador establecido a aproximadamente 96 RPM durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla pulverulenta se raspa de la pared del mortero y después se mezcla de nuevo durante 15 minutos adicionales. La mezcla pulverulenta mezclada se calienta hasta un estado semifundido a una temperatura específica durante un total de 30 minutos, formándose un fundido de polímero/fármaco.

- 15 Las varillas se elaboran mediante la pelletización del fundido de polímero/fármaco mediante el uso de un tubo de calibre 9 de politetrafluoroetileno (PTFE), cargando el pellet en el barril y extruyendo el material a la temperatura específica de extrusión del núcleo en filamentos. Después los filamentos se cortan en implantes o sistemas de administración de fármaco con un tamaño de aproximadamente 1 mg. Las varillas tienen un tamaño de aproximadamente 2 mm de largo x 0,72 mm de diámetro. Los implantes de varilla pesan entre aproximadamente 900 µg y 1.100 µg.

- 20 Se forman obleas aplanando el polímero fundido con una prensa Carver a una temperatura específica y cortando el material aplanado en obleas, que pesa cada una aproximadamente 1 mg. Las obleas tienen un diámetro de aproximadamente 2,5 mm y un espesor de aproximadamente 0,13 mm. Los implantes de oblea pesan entre aproximadamente 900 µg y 1.100 µg.

- 25 El ensayo de liberación *in vitro* se realiza colocando cada implante en un vial con un tapón de rosca de 24 ml con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a 37 °C. Se recogen alícuotas de 1 ml y se sustituyen por un volumen igual de medio reciente los días 1, 4, 7, 14, 28 y cada dos semanas a continuación.

- 30 Los ensayos farmacológicos se llevan a cabo mediante una HPLC, que consiste en un módulo de separación Waters 2690 (o 2695), y un detector de matriz de fotodiodos Waters 996. Se usa una columna Ultrasphere, C-18 (2), 5 µm; de 4,6 x 150 mm a 30 °C para la separación, y el detector se establece aproximadamente a 264 nm. La fase móvil es (10:90) de MeOH - fase móvil tamponada con un caudal de 1 ml/min, y el tiempo de análisis total es de 12 min por muestra. La fase móvil tamponada puede comprender (68:0,75:0,25:31) de la sal sódica del ácido 1-heptansulfónico - ácido acético glacial - trietilamina - metanol 13 mM. Las velocidades de liberación se determinan mediante el cálculo de la cantidad de fármaco que se libera en un volumen dado de medio con el tiempo, en µg/día.

- 35 Los polímeros que pueden usarse en los implantes pueden obtenerse en Boehringer Ingelheim. Algunos ejemplos de polímeros incluyen: RG502, RG502H, RG752, R202H, R203 y R206, y Purac PDLG (50/50). Los RG502 y RG502H son (50:50) de poli (D,L-lactida-co-glicólido), teniendo RG502 un grupo terminal éster y teniendo RG502H un grupo terminal ácido, el RG752 es (75:25) de poli (D,L-lactida-co-glicólido), el R202H es un 100 % de poli (D, L-lactida) con un grupo terminal ácido o grupos terminales ácidos, R203 y R206 son ambos un 100 % de poli (D, L-lactida). Purac PDLG (50/50) es (50:50) de poli (D,L-lactida-co-glicólido). La viscosidad inherente de RG502, de RG502H, de RG752, de R202H, de R203, de R206 y de Purac PDLG es de 0,2, de 0,2, de 0,2, de 0,2, de 0,3, de 1,0 y de 0,2 dl/g, respectivamente. El peso molecular promedio de RG502, de RG502H, de RG752, de R202H, de R203, de R206 y de Purac PDLG es de 11.700, de 11.200, de 11.200, de 6.500, de 14.000, de 63.300 y de 9.700 daltons, respectivamente. Los implantes elaborados pueden ser adecuados para su uso intraocular para el tratamiento de una afección ocular.
- 40

Ejemplo de referencia 3

Implantes intraoculares de bimatoprost/PLA/PLGA para el tratamiento del glaucoma

Una hembra de 72 años de edad que padece glaucoma en ambos ojos recibe un implante intraocular que contiene bimatoprost y una combinación de un PLA y un PLGA en cada ojo. Los implantes pesan aproximadamente 1 mg, y contienen aproximadamente 500 mg de bimatoprost. Se coloca un implante en el vítreo de cada ojo mediante el uso de una jeringa. En aproximadamente dos días la paciente refiere un alivio sustancial en la comodidad ocular. Un análisis revela que la presión intraocular ha disminuido: la presión intraocular promedio medida a las 8:00 AM ha disminuido desde 28 mm de Hg hasta 14,3 mm de Hg. La paciente se controla cada mes durante aproximadamente 6 meses. Los niveles de presión intraocular permanecen por debajo de 15 mm de Hg durante seis meses, y la paciente refiere una reducción en la incomodidad ocular.

Ejemplo de referencia 4

Implantes intraoculares de bimatoprost/PLA para el tratamiento de la hipertensión ocular

Un varón de 62 años de edad presenta una presión intraocular en su ojo izquierdo de 33 mm de Hg. Se inserta un implante que contiene 400 mg de bimatoprost y 600 mg de PLA en el vítreo del ojo izquierdo mediante el uso de un trocar. La presión intraocular del paciente se controla diariamente durante una semana, y después cada mes a continuación. Un día después de la implantación, la presión intraocular se reduce hasta 18 mm de Hg. El día 7 después de la implantación, la presión intraocular está relativamente estable a 14 mm de Hg. El paciente no experimenta ningún signo adicional de presión intraocular elevada durante 2 años.

Ejemplo de referencia 5

20 Proceso de extrusión en fundido a baja temperatura para la elaboración de implantes de bimatoprost

Se incorporó el análogo de prostamida bimatoprost ((Z)-7-[1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidoxi-2-[1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]ciclopentil]-5-N-etilheptenamida) en implantes poliméricos de liberación sostenida elaborados mediante un proceso de extrusión en fundido a baja temperatura (desde 65 hasta 71 °C). Los implantes elaborados comprendían desde un 30 % en peso hasta un 50 % en peso de bimatoprost, y desde un 50 % en peso hasta un 70 % en peso de polímero de poli (D,L-lactida-co-glicólido) (un PLGA).

Los implantes se elaboraron a una temperatura lo suficientemente alta como para fundir el bimatoprost y ablandar el polímero, pero lo suficientemente baja como para evitar una pérdida sustancial de la potencia del bimatoprost. Los parámetros de solubilidad del bimatoprost y del polímero de PLGA polímero usado eran similares, de forma que el bimatoprost era soluble en el polímero, dando así como resultado una solución sólida a la temperatura usada. Un implante extruido elaborado a partir de una solución sólida de un agente terapéutico y un portador polimérico puede proporcionar un perfil de liberación más uniforme y reproducible del agente terapéutico, en comparación con un implante extruido en el que el bimatoprost está presente en forma de una dispersión sólida en el portador polimérico.

Los implantes de polímero se elaboraron mediante una extrusión en fundido en una extrusora de pistón o una extrusora/micromezcladora Daka. Los implantes tienen forma de varilla, pero pueden ser elaborados con cualquier forma geométrica simplemente modificando el troquel de extrusión.

Los polímeros se usaron según se recibieron de Boehringer Ingelheim y el bimatoprost se usó según se recibió de Torcan Chemical (Aurora, Ontario, Canadá). Para elaborar un implante, se combinaron el polímero y el bimatoprost (véase la Tabla 2) en una cápsula de molienda con esferas Retsch con una esfera de acero inoxidable de ¼", y después la cápsula se puso en el molino Retsch (de tipo MM200) durante 5 min a 20 ciclos/min. Después la cápsula se extrajo del molino y la mezcla pulverulenta se agitó con una espátula. La cápsula con la mezcla pulverulenta se mezcló durante 5 minutos con una mezcladora Turbula. La mezcla pulverulenta fue inspeccionada para comprobar la homogeneidad, y si fue necesario se repitió el procedimiento de mezcla.

Se usaron un embudo de acero para polvo y una espátula para transferir la mezcla pulverulenta a un barril extrusor montado en una prensa de compactación neumática. Se añadió una pequeña cantidad de la mezcla pulverulenta al barril extrusor y el polvo se compactó con la prensa establecida a 50 psi.

El barril cargado con la mezcla pulverulenta se puso en el extrusor y se dejó equilibrar hasta una temperatura de 65-71 °C. Los filamentos se extruyeron a 0,0025 "/s a través de un troquel circular de 720 micrómetros para formar el implante con forma de varilla. Los filamentos extruidos eran lisos y tenían un diámetro coherente. Las formulaciones de implante elaboradas se muestran en la Tabla 2.

Los filamentos se cortaron en varillas de un miligramo (de aproximadamente 2 mm de largo) y se controló su liberación de fármaco con el tiempo en solución salina tamponada con fosfato a un pH de 7,4.

Tabla 2. Formulaciones por extrusión en fundido de un implante de bimatoprost

Formulaciones de implante		
Bimatoprost, % en peso	Polímero 1	Polímero 1, % en peso
30	RG502	70
50	RG502	50
30	RG752	30
50	RG752	50
30	RG504	30
50	RG504	50
30	RG755	30
50	RG755	50

Un implante de un polímero que contiene bimatoprost puede usarse para la administración de una dosis controlada de bimatoprost a una región ocular para el tratamiento de una afección ocular durante un periodo prolongado de tiempo.

Un implante de bimatoprost también puede elaborarse mediante el uso de un polímero de fusión baja, tal como una policaprolactona. Adicionalmente, en lugar de un método de extrusión, puede usarse la compresión directa del (los) polímero(s) con bimatoprost para elaborar un implante comprimido adecuado para su uso intraocular.

Ejemplo 6

Procesos a una temperatura ultra baja para la elaboración de implantes de bimatoprost

En este experimento elaboramos implantes poliméricos de liberación sostenida que contienen bimatoprost adicionales adecuados para su administración intraocular. Los implantes se elaboraron mediante un proceso de extrusión en fundido que desarrollamos para llevarlos a cabo a unas temperaturas tan bajas como de aproximadamente 57 °C. Los implantes ejemplares elaborados contenían un 15 % de bimatoprost (el agente terapéutico), un 10 % de polietilenglicol (PEG 3350) (el cosolvente o segundo polímero) y un 75 % de polímero de poli (D,L,-lactida-co-glicólido) (Resomer® RG752S, un PLGA) (el portador polimérico o primer polímero).

Las temperaturas de extrusión típicas para un implante de PLGA son de entre aproximadamente 85 °C y aproximadamente 110 °C. Determinamos que a una temperatura de extrusión de aproximadamente 80 °C o mayor, el 50 % o menos del bimatoprost es terapéuticamente inactivo (pérdida de potencia). Véase la Figura 1. Según se muestra en la Figura 1, elaboramos cinco formulaciones diferentes de implantes de liberación sostenida o sistemas de administración de fármaco ("DDS") que contienen bimatoprost. De izquierda a derecha a lo largo del eje x de la Figura 1, estas cinco formulaciones eran:

Tabla 3 Formulaciones de bimatoprost DDS (implante) mostradas en la Figura 1

Nombre de la formulación	8092-096G	8092-102G	8092-097G	8092-103G	8092-108G
Bimatoprost, % en peso	15	15	15	15	15
Tipo de polímero	RG504	RG504	RG504	RG752S	RG752S
% en peso	75	70	65	70	75
PEG 3350, % en peso	10	15	20	15	10

El RG504 es un polímero resómero de poli (D,L-lactida-co-glicólido) (es decir, un PLGA) que tiene una proporción molar de entre 48:52 y 52:48 (es decir, de aproximadamente 50:50) de D,L-lactida:glicólido. El RG504 tiene una viscosidad inherente de entre 0,45 y 0,60 dl/g en cloroformo al 0,1 % a 25 °C (es decir, un peso molecular promedio de aproximadamente 60.000), y está disponible en Boehringer Ingelheim (Ridgefield, Connecticut).

El RG752S también es un polímero resómero de poli (D,L-lactida-co-glicólido) (es decir, un PLGA), pero comprende una proporción molar de entre 73:27 y 77:23 (es decir, de aproximadamente 75:25) de D,L-lactida:glicólido. El RG752S tiene una viscosidad inherente de entre 0,16 y 0,24 dl/g, al 0,1 % de concentración en peso en cloroformo a 25 °C, y también está disponible en Boehringer Ingelheim (Ridgefield, Connecticut).

La potencia teórica máxima del bimatoprost es por definición igual a la fuerza nominal ("LS") del bimatoprost. Por ejemplo, la fuerza nominal de un implante de un miligramo que comprende 150 µg de bimatoprost es de 150 µg. Por lo tanto, si ese implante se ensaya y se determina que libera la totalidad de los 150 µg de bimatoprost que contiene

a lo largo de un cierto periodo de tiempo, puede decirse que el implante tenía una potencia del 100 %. Determinamos la potencia del bimatoprost liberado desde los implantes elaborados como un porcentaje de su fuerza nominal mediante el uso de una HPLC (cromatografía de líquidos a alta presión). Por lo tanto, los implantes de bimatoprost elaborados (con un peso cada uno de aproximadamente 1 mg) se disolvieron en 0,5 ml de acetonitrilo en un matraz volumétrico de 10 ml y se les aplicaron ultrasonidos durante 5 min. El matraz se llenó después hasta volumen con diluyente (72:18:10 de agua:acetonitrilo:metanol); se mezcló bien y se transfirió a un vial de HPLC para su análisis.

El análisis mediante HPLC se llevó a cabo mediante el uso de un sistema Waters Alliance 2695 HPLC, una columna de fase inversa Waters Symmetry®C18 de 4,6 mm x 75 mm, y un detector UV Waters 2487. Las condiciones del análisis eran un caudal de 1,5 ml/minuto, una longitud de onda UV de 210 nm, una temperatura de la columna de 30 °C y una fase móvil de 72:18:10 (agua:acetonitrilo:metanol, v/v/v) con un 0,03 % (p/v) de ácido trifluoroacético. El volumen de inyección de las muestras y los patrones ensayados era de 75 µl, con un tiempo de ciclo de 45 min.

Según se muestra en la Figura 1, la potencia del bimatoprost liberado desde los DDS elaborados aumentó desde aproximadamente un 40 % cuando el DDS se elaboraba mediante un proceso de extrusión en fundido llevado a cabo a 85 °C, hasta más de aproximadamente un 90 % de potencia cuando el DDS se elaboraba mediante un proceso de extrusión en fundido llevado a cabo a 57 °C. Por lo tanto, la potencia del bimatoprost era inversamente proporcional a la temperatura a la cual se llevó a cabo el proceso de extrusión en fundido para la elaboración del DDS. El uso de diferentes resómeros y la presencia de PEG 3350 en las formulaciones de DDS no tenían relevancia para este hallazgo de que una mayor temperatura se correlaciona con una menor potencia del bimatoprost. En otras palabras, el uso de un resómero diferente en una cantidad diferente y la inclusión de un a PEG 3350 en la formulación del DDS no afecta a la temperatura a la que se expuso el bimatoprost.

Por lo tanto, sabiendo que el bimatoprost es un agente terapéutico termosensible, desarrollamos un proceso de extrusión en fundido a una temperatura muy baja para la elaboración de implantes que contienen bimatoprost. Para la elaboración de un DDS mediante un proceso de extrusión en fundido en donde al menos aproximadamente un 50 % del bimatoprost es biológicamente activo (es decir, tiene una potencia de al menos el 50 % de la LS) se requiere una reducción en la temperatura de extrusión hasta menos de aproximadamente 80 °C. Y dado que el punto de fusión de la mayoría de los resómeros, incluyendo los PLGA, usados para la elaboración de un DDS exceden aproximadamente los 80 °C, no es suficiente con simplemente reducir la temperatura de extrusión, ya que al hacerlo simplemente se proporcionaría un polímero parcialmente o mal fundido en el que el agente activo está lejos de estar distribuido homogéneamente. Una distribución no homogénea del agente activo en el polímero del DDS puede dar como resultado un efecto de liberación explosivo seguido a continuación por amplias oscilaciones en la cantidad y en la velocidad de liberación del agente activo desde el polímero. Dicho DDS deficiente no tendría ninguna utilidad terapéutica.

El objetivo era por lo tanto elaborar un implante extruido de PLGA-bimatoprost mediante un proceso que reduzca la temperatura de extrusión y todavía mantenga una mezcla homogénea (preferiblemente no cristalina) de bimatoprost en la matriz polimérica del DDS (implante).

Determinamos, basándonos en un análisis de los parámetros de solubilidad, que el bimatoprost es soluble en los polímeros de PLGA (los polímero portadores o primeros polímeros) usados. Por lo tanto, puede formarse una solución sólida del bimatoprost y los polímeros usados al calentar los polímeros. La formación de una solución sólida de un bimatoprost y de un PLGA a una temperatura baja puede evitar la aparición de una pérdida sustancial de potencia del bimatoprost. Adicionalmente, la formación de una solución sólida del bimatoprost y un PLGA con un parámetro de solubilidad similar (a través del uso de un cosolvente adecuado) tiene la ventaja adicional de que se evita que el bimatoprost recristalice en el implante extruido final, dado que el implante es una solución sólida del bimatoprost y el PLGA en el cosolvente. Por lo tanto, no hay presentes polimorfos del bimatoprost en el implante. Finalmente, el bimatoprost está distribuido homogéneamente por todo el polímero, en comparación con la distribución del bimatoprost en la dispersión sólida que se forma cuando se mezclan entre sí el bimatoprost y un PLGA, el polímero fundido y la mezcla fundida extruida para la elaboración de un DDS. En un implante de dispersión sólida, el bimatoprost está presente en forma de cristales o de partículas de bimatoprost.

Como se ha indicado, los polímeros de PLGA no están lo suficientemente fundidos a las bajas temperaturas de extrusión requeridas para conservar la potencia del bimatoprost por encima de aproximadamente un 50 % de la LS. Descubrimos que mediante la adición de un cosolvente polimérico de fusión baja (tal como un PEG) con el mismo (o sustancialmente el mismo) parámetro de solubilidad que el bimatoprost y el polímero usado, permitía que la temperatura de extrusión pudiera reducirse hasta tan baja como de 57 °C. Así se preservaba la potencia del bimatoprost. Adicionalmente, encontramos que las formulaciones de DDS que contienen PEG que desarrollamos tenían una reducida liberación "explosiva" que se asocia normalmente con los fármacos tan solubles en agua como el bimatoprost. Las Figuras 2 y 3 muestran respectivamente el porcentaje total de bimatoprost liberado y los microgramos diarios de bimatoprost liberados desde una formulación ejemplar de DDS que elaboramos: en ambas Figuras 2 y 3, la formulación observada era la formulación 8092-108G de la Tabla 3.

La Figura 2 muestra la cantidad total de bimatoprost liberada desde el DDS 8092-108G durante un período de cincuenta días. Desde aproximadamente el día 8 hasta aproximadamente el día 40 (un periodo de 32 días), la

velocidad de liberación era lineal. La Figura 3 muestra la cantidad diaria de bimatoprost liberada desde el DDS 8092-108G durante un período de cincuenta días. Desde aproximadamente el día 13 hasta aproximadamente el día 42 (un periodo de 29 días), la velocidad de liberación diaria era de entre aproximadamente 3,3 µg de bimatoprost por día y 2,5 µg de bimatoprost por día, lo que significa que durante el periodo de 29 días, la velocidad diaria de liberación no varió en más de aproximadamente un 32 %. Desde aproximadamente el día 13 hasta aproximadamente el día 38 (un periodo de 25 días), la velocidad de liberación diaria era de entre aproximadamente 3,3 µg de bimatoprost por día y 3,0 µg de bimatoprost por día, lo que significa que durante el periodo de 25 días, la velocidad diaria de liberación no varió en más de aproximadamente un 10 %.

Nuestra selección de un PEG como cosolvente para el bimatoprost y el PLGA se basó en nuestro análisis y comparación de los parámetros de solubilidad de los tres componentes (el PEG, el bimatoprost y los PLGA) del DDS. Por lo tanto, los parámetros de solubilidad establecidos en la Tabla 4 demuestran que puede predecirse que el bimatoprost es soluble tanto en el polímero de PLGA como en el PEG 3350. Adicionalmente, la comparación de los respectivos parámetros de solubilidad demuestra que puede predecirse que el PEG 3350 es soluble en el PLGA. Por lo tanto, puede predecirse que tras la fusión del PEG 3350 a su baja temperatura de fusión, el PEG 3350 puede plastificar eficazmente el PLGA y permitir que sea extruido a la menor temperatura de fusión del PEG 3350. Este mismo principio puede ser aplicado de forma general a otros polímeros de fusión baja, tales como policaprolactonas, siempre que su parámetro de solubilidad no difiera del parámetro del fármaco y del PLGA en más de 10 (MPa)^{1/2}. Pueden usarse otros polímeros para proporcionar diferentes mezclas y características de liberación. Nuestro método de formulación preferido es la extrusión en fundido, pero un implante adecuado también puede elaborarse mediante una compresión directa o un moldeo con disolvente del (los) polímero(s) con bimatoprost. Los implantes que elaboramos en este experimento tenían una forma cilíndrica, pero también pueden elaborarse implantes adecuados con otras formas transversales modificando el troquel de extrusión.

Los implantes poliméricos que hicimos en este experimento se elaboraron mediante una extrusión en fundido a unas temperaturas tan bajas como de 57 °C mediante el uso de una extrusora/micromezcladora Daga (Daga Instruments, Inc., Goleta, CA). Los resómeros del PLGA (polímeros) se usaron según se recibieron de Boehringer Ingelheim. El PEG 3350 y el bimatoprost se usaron según se recibieron de Sigma Aldrich y de Torcan Chemical, respectivamente. Los polímeros (PLGA y PEG 3350) y el bimatoprost se combinaron en un recipiente de acero inoxidable con dos esferas de acero inoxidable de ¼ ", y se mezclaron en una mezcladora Turbula durante 15 minutos. El recipiente se retiró y el contenido se agitó con una espátula. Después se devolvió a la mezcladora Turbula durante 15 minutos adicionales, tras lo cual se inspeccionó la mezcla pulverulenta para comprobar la homogeneidad, y si fue necesario, se repitió el procedimiento de mezcla.

La mezcla pulverulenta se introdujo en la extrusora a una velocidad controlada. El filamento del DDS se extruyó a través de un troquel circular de 720 micrómetros de diámetro, formando un implante con una forma cilíndrica. Los filamentos extruidos tenían una superficie con un diámetro coherente. Los filamentos se cortan en varillas de un miligramo (de aproximadamente 2 mm de largo) y después se ponen en una solución salina tamponada con fosfato a un pH de 7,4 (0,01 M), en donde se controla la liberación del fármaco *in vivo* con el tiempo mediante una HPLC.

Tabla 4 Parámetros de solubilidad de los componentes del DDS

Componente	Parámetro de solubilidad, MPa ^{1/2}
Bimatoprost (192024)	17-19
Resomer® RG752s	21
Polietilenglicol 3350	20 ^c

En la Tabla 4, MPa es una abreviatura de mili-Pascales.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la elaboración de un implante intraocular, proceso que comprende las etapas de:

(a) combinar:

(i) un agente terapéutico lipídico cíclico que es una prostaglandina, un análogo de una prostaglandina, un derivado de una prostaglandina, una prostamida, un análogo de una prostamida o un derivado de una prostamida

(ii) un primer polímero biodegradable seleccionado entre el grupo que consiste en ácido poliláctico, ácido poliglicólico, polilactida-co-glicólido, y copolímeros de los mismos, y;

(iii) un segundo polímero biodegradable seleccionado entre el grupo que consiste en decafluorobutano, poli(isobutileno), poli(hexametilén adipamida), polipropileno, polietileno y polietilenglicol para formar una mezcla, en donde;

(β) las solubilidades del agente terapéutico lipídico cíclico, el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable están todas en aproximadamente $10 \text{ Mpa}^{1/2}$ entre sí, y;

(γ) la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable es menor que la temperatura de transición de fusión del primer polímero biodegradable,

(b) calentar la mezcla a la temperatura de fusión menor del segundo polímero biodegradable, de forma que el segundo polímero biodegradable pueda funcionar como un disolvente para el agente terapéutico lipídico cíclico y para el primer polímero biodegradable, en donde la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable es menor que la temperatura a la cual el agente terapéutico lipídico cíclico pierde un 50 % o más de su potencia, y;

(c) extruir la mezcla caliente, elaborando así un implante adecuado para su uso intraocular.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico lipídico cíclico es bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoprostone, prostaglandina E1, prostaglandina E2, y mezclas de los mismos.

3. El proceso de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico lipídico cíclico es bimatoprost.

4. El proceso de la reivindicación 1, en donde las solubilidades del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable y del segundo polímero biodegradable están todas entre 15 y $30 \text{ Mpa}^{1/2}$.

5. El proceso de la reivindicación 1, en donde el primer polímero comprende desde el 30 % hasta el 90 % en peso del implante.

6. El proceso de la reivindicación 1, en donde el segundo polímero comprende desde el 50 % hasta el 30 % en peso del implante.

7. El proceso de la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico lipídico cíclico comprende desde el 5 % hasta el 30 % en peso del implante.

8. El proceso de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(a) combinar:

(i) una prostaglandina, en donde la prostaglandina comprende desde el 5 % hasta el 30 % en peso del implante;

(ii) un copolímero de poli (lactida-co-glicólido), en donde el poli (lactida-co-glicólido) comprende desde el 30 % hasta el 90 % en peso del implante;

y;

(ii) un segundo polímero biodegradable para formar una mezcla, en donde el segundo polímero biodegradable comprende desde el 5 % hasta el 40 % en peso del implante, y en donde;

(β) las solubilidades del análogo de la prostaglandina, del copolímero de poli (lactida-co-glicólido) y del segundo polímero biodegradable están todas en aproximadamente $10 \text{ Mpa}^{1/2}$ entre sí, y;

(γ) la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable es menor que la temperatura de fusión de un copolímero de poli (lactida-co-glicólido),

(b) calentar la mezcla a la temperatura de fusión menor del segundo polímero biodegradable, de forma que el segundo polímero biodegradable pueda funcionar como un disolvente para el análogo de prostaglandina y para el copolímero de poli (lactida-co-glicólido), y;

(c) extruir la mezcla caliente, elaborando así un implante adecuado para su uso intraocular, en donde el análogo de la prostaglandina liberado desde el implante tiene una potencia de al menos el 50 %.

9. Un implante intraocular elaborado mediante el proceso de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método para el tratamiento de una afección ocular, método que comprende la etapa de la administración intraocular del

implante.

10. El implante intraocular para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la afección ocular es glaucoma, glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular, glaucoma de ángulo cerrado crónico, iridotomía patente, glaucoma psuedoexfoliativo o glaucoma pigmentario.

- 5 11. El implante intraocular para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde la administración intraocular se selecciona entre una ubicación seleccionada entre el grupo de ubicaciones que consiste en la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, el espacio subretinal, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio epiesclerótico, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la parte plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula, la retina y la
- 10 subtendinosa.

Figura 1. Efecto de la temperatura sobre la potencia del bimatoprost

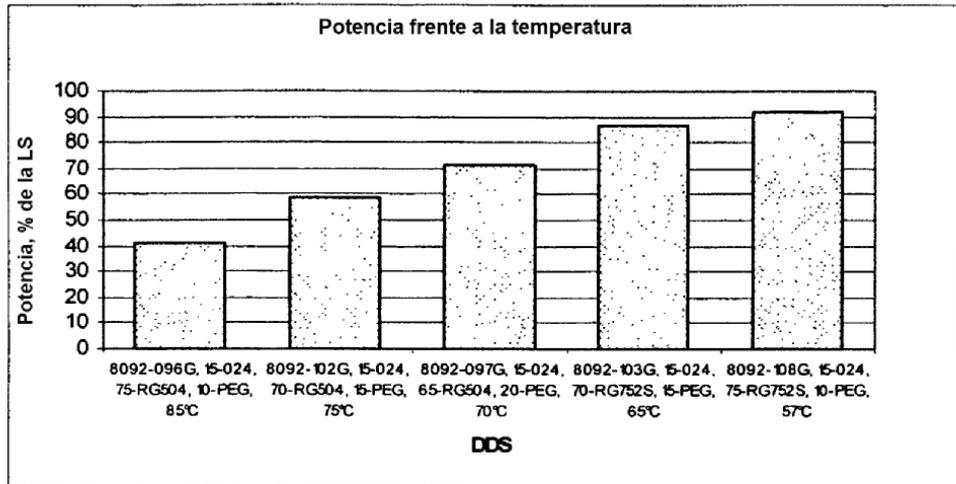


Figura 2. Porcentaje total de bimatoprost liberado en PBS a un pH de 7,4 a 37 °C

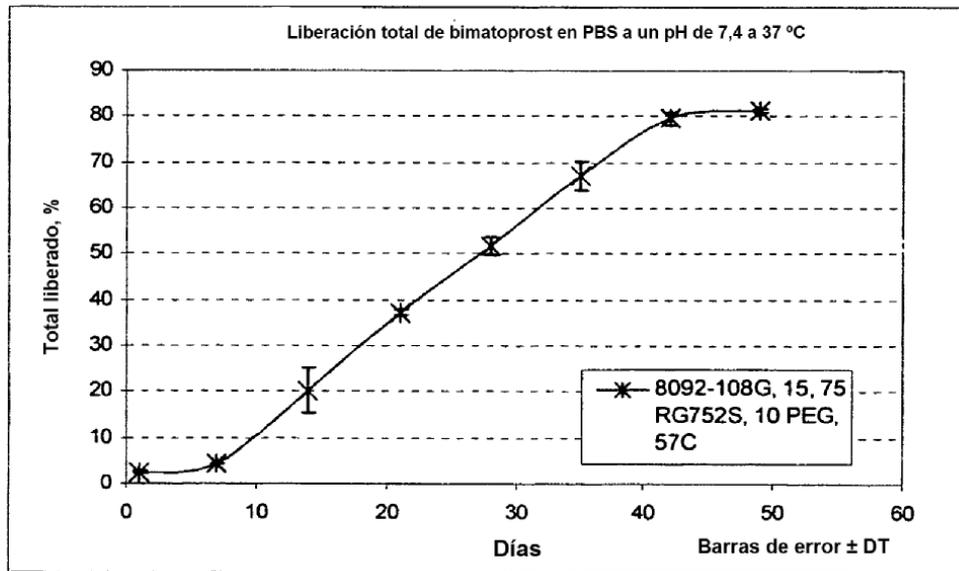


Figura 3. Velocidad de liberación diaria de bimatoprost durante un período de 50 días

