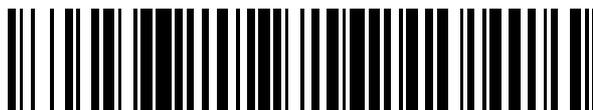


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 143**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/557** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007 E 13179876 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2712610**

54 Título: **Procedimientos para la fabricación 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:

**01.03.2018**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine CA 92623-9534, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 657 143 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).

5

**DESCRIPCIÓN**

Procedimientos para la fabricación de implantes lipídicos cíclicos para uso intraocular

**Antecedentes de la invención**

10

La presente invención se refiere procedimientos de fabricación de un implante intraocular y a los implantes fabricados de esa manera. En particular, se refiere la presente invención a los procedimientos a baja temperatura para la fabricación de implantes adecuados para el uso intraocular.

15

Es conocido cómo se fabrican sistemas de administración de fármacos adecuados para el uso intraocular ("implantes"). Un implante puede comprender uno o más agentes terapéuticos así como uno o más vehículos biodegradables o vehículos no biodegradables (tales como vehículos poliméricos o no poliméricos). Normalmente, el vehículo comprende la mayoría (es decir más del 50 %) del peso del implante y puede tener la función de retener (la función de vehículo) y después liberar el agente terapéutico *in vivo*, , por ejemplo, debido a que un vehículo biodegradable o bioerodible se degrada in situ o cerca del punto deseado del tejido diana ocular. Los implantes biocompatibles para la inserción en el ojo han sido descritos en varias patentes, tales como las patentes estadounidenses 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.

20

25

En la solicitud estadounidense 2005/244464 A1 se describen implantes intraoculares biocompatibles que incluyen un componente de prostamida y un polímero biodegradable que es eficaz a la hora de facilitar la liberación del componente de prostamida dentro del ojo durante un periodo prolongado de tiempo. El componente de prostamida puede estar asociado con una matriz polimérica biodegradable, tal como una matriz de dos polímeros biodegradables. Los implantes se pueden colocar en un ojo para tratar o reducir al menos un síntoma de una afección ocular, tal como el glaucoma.

30

Los implantes adecuados para el uso intraocular se han fabricado mediante diversos procedimientos que incluyen compresión, evaporación del disolvente y procedimientos de extrusión. Un procedimiento de extrusión para fabricar un implante intraocular se puede llevar a cabo mezclando primero un agente terapéutico con uno o más polímeros. Normalmente, se mezclan las formas sólidas (es decir, polvos) del agente terapéutico y de los polímeros hasta lograr una mezcla homogénea de los polvos. Como se ha señalado antes,, el polímero puede actuar como un vehículo para el agente terapéutico. Por lo tanto, si se usa un polímero biodegradable, el agente terapéutico puede difundirse fuera del polímero tras la inserción intraocular o la implantación del implante, a medida que el polímero se degrada. Aunque la mezcla agente terapéutico-polímero se puede comprimir para formar un comprimido, un implante extrudido puede exhibir un perfil de liberación más conveniente para el agente terapéutico. Por lo tanto, se puede fabricar un implante con características superiores calentando la mezcla agente terapéutico-polímero a la temperatura a la que el polímero se funde, seguido de la extrusión de un implante con las dimensiones deseadas. La fusión del polímero ayuda a asegurar una distribución uniforme del agente activo dentro de la matriz polimérica y tras el enfriamiento proporciona un implante de forma sólida. Es conocido cómo se fabrican implantes extrudidos para uso intraocular en los que la mezcla agente terapéutico-polímero se calienta hasta aproximadamente 90 °C hasta aproximadamente 115 °C antes de ser extrudido. Véase la solicitud de patente estadounidense con el número 2005/0048099.

35

40

45

50

Desafortunadamente, calentar la mezcla agente terapéutico-polímero a una temperatura a la que el polímero se funde puede tener efectos no deseados o de desestabilización. Por ejemplo, calentar el polímero a su temperatura de fusión puede dar como resultado la formación de productos de degradación y/o agregados de uno o de ambos, el agente terapéutico y el polímero. Esto puede dar como resultado materiales potencialmente tóxicos o inmunogénicos para tejidos oculares sensibles y/o puede interferir con la obtención de un perfil de liberación deseado del agente terapéutico del implante extrudido. Además, calentar el agente terapéutico a la temperatura de fusión del vehículo polimérico (para proporcionar una dispersión homogénea del agente terapéutico en la matriz polimérica) puede reducir la potencia de un agente terapéutico sensible al calor, reduciendo de esta manera la eficacia terapéutica del implante resultante.

55

60

Otro problema con los implantes existentes puede surgir de 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 en una estructura cristalina diferente (por ejemplo, diamante y grafito). Los diferentes polimorfos de una sustancia pueden tener diferentes estabildades, solubilidades y, para un agente terapéutico, diferentes potencias o eficacias terapéuticas. Con los implantes conocidos, un agente terapéutico cristalino normalmente se funde con su matriz polimérica y puede volver a cristalizarse tras la formación del implante sólido. De forma alternativa, se puede mezclar el agente terapéutico cristalino con el polímero sin fundir el agente terapéutico. En cualquier caso, el agente terapéutico está presente en el implante final en forma de cristales (es decir, como partículas) del agente terapéutico dispersado por toda la matriz polimérica. Por lo tanto, con cualquiera de los procedimientos conocidos para fabricar un implante, el agente terapéutico está presente en formas polimórficas, y cualquiera de los polimorfos del agente terapéutico puede tener diferentes eficacias terapéuticas.

65

70

5 Los agentes hipotensores terapéuticos son útiles en el tratamiento de varias afecciones hipertensivas oculares, tales como episodios de hipertensión ocular postquirúrgica y posterior a la trabeculectomía con láser, glaucoma y como adjuntos prequirúrgicos. El glaucoma es una enfermedad del ojo que se caracteriza por un aumento de la presión intraocular. Sobre la base de 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 por cierre angular. El glaucoma secundario es el resultado de enfermedades oculares preexistentes como la uveítis, un tumor intraocular o una catarata aumentada.

10 El aumento de la presión intraocular característica del glaucoma puede deberse a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En un glaucoma crónico de ángulo abierto, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está obstaculizado. En un glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración es angosto 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 adelante contra el ángulo, y puede producir un bloqueo pupilar y, por tanto, precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado de diversos grados de severidad.

15 El glaucoma secundario es causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y, posteriormente, al canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede evitar el escape acuoso al causar una sinequia posterior completa en el iris bombe y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas aumentadas, oclusión de la vena central de la retina, traumatismo en el ojo, procedimientos quirúrgicos y hemorragia intraocular.

20 Teniendo en cuenta todos los tipos en conjunto, el glaucoma se produce en aproximadamente el 2 % de todas las personas mayores de 40 años y puede ser asintótico durante años antes de progresar hacia una pérdida de visión rápida. En los casos en los que la cirugía no está indicada, los antagonistas beta-adrenérgicos tópicos han sido tradicionalmente los fármacos de elección para el tratamiento del glaucoma.

25 Algunas prostaglandinas son útiles como agentes oculares hipotensivos, incluyendo  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGE}_2$ , y ciertos ésteres liposolubles, tales como los ésteres alquílicos de  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_5$ , p.ej. el 1-isopropil éster, de dichos compuestos. Desafortunadamente, se ha asociado sistemáticamente la hiperemia de la superficie ocular (conjuntiva) y la sensación de cuerpo extraño con el uso tópico ocular de prostaglandinas como agentes anti-hipertensivos (es decir, para tratar el glaucoma), incluidas la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y sus profármacos, p.ej., su éster 1-isopropílico. El latanoprost, derivado de la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , se vende bajo la marca comercial Xalatan® para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma. El uso tópico de latanoprost puede conllevar como efecto secundario no deseado un cambio de color a marrón en el iris.

30 En Laedwif M.S. y col., PROSTAGLANDINS LEUKOT. ESSENT. FATTY ACIDS 72:251-6 (Abril 2005), se describió que la infusión de un lípido cíclico (prostaglandina E1) en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) dio como resultado una mejora en la agudeza visual.

35 Bimatoprost es un análogo (que es un derivado estructural) de una prostamida natural. La fórmula de bimatoprost ( $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ ) es  $((Z)-7-[1R,2R,3R,5S]-3,5\text{-dihidoxi-2-[1E,3S]-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]ciclopentil]-5-N\text{-etilheptenamida}$ ). Su peso molecular es de 415,58. Bimatoprost es una molécula sensible al calor, lo que significa que puede degradarse si se calienta a una temperatura superior a 65 °C. En un ambiente de pH bajo, el bimatoprost puede degradarse a una temperatura más baja y a un ritmo más rápido. Bimatoprost tiene varias estructuras cristalinas polimórficas. No todos los polimorfos de bimatoprost tienen el mismo nivel de actividad biológica. El bimatoprost es ligeramente soluble en agua (por definición, se pueden disolver 3 mg de una sustancia soluble en agua en un ml de agua a 25 °C).

40 El bimatoprost puede usarse para reducir la presión intraocular. Véase, p.ej., Cantor, L., Bimatoprost: a member of a new class of agents, the prostamides for glaucoma management, Exp Opin Invest Drugs (2001); 10(4): 721-731, y; Woodward D., y col., The Pharmacology of Bimatoprost (Lumigan™), Surv Ophthalmol 2001 May; 45 (Suppl 4): S337-S345. Allergan (Irvine, California) comercializa una solución oftálmica de bimatoprost al 0,03 % bajo la marca comercial Lumigan®. Lumigan® es un tratamiento eficaz para la hipotensión ocular y el glaucoma, y se administra tópicamente al ojo afectado tópicamente una vez al día. Cada ml de Lumigan® contiene 0,3 mg de bimatoprost como agente 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.

45 Es conocido cómo se fabrican implantes que contienen bimatoprost para el uso intraocular. Véase, p.ej., los números de serie de las solicitudes de patentes estadounidenses 10/837,260 y 11/368,845.

#### 65 **Parámetros de solubilidad de polímeros**

Un parámetro de solubilidad para una sustancia es un valor numérico que indica el comportamiento relativo de solvencia de esa sustancia. El parámetro de solubilidad se deriva de la densidad de energía cohesiva de la sustancia, que a su vez se deriva del calor de vaporización. El calor de vaporización de una sustancia es la energía

- 5 necesaria para vaporizar la sustancia (convertirla en un gas). Desde el calor de vaporización (en calorías por centímetro cúbico de una sustancia líquida), se puede derivar la densidad de energía cohesiva (c):

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

- 10 donde: c = densidad de energía cohesiva;  $\Delta H_v$  = calor de vaporización; R= una constante de gas; T = temperatura, y  $V_m$  = volumen molar. La densidad de 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 unidas las moléculas del líquido. Como la solubilidad de dos materiales solo es posible cuando sus fuerzas de atracción intermoleculares son similares, los materiales con valores de densidad de energía cohesiva  
15 similares son miscibles entre sí.

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

$$20 \quad \delta = \sqrt{c} = \left[ \frac{\Delta H - RT}{V_m} \right]^{1/2} \quad (2)$$

- Este parámetro de solubilidad se puede representar como delta ( $\delta$ ).  $\delta$  puede expresarse en calorías/cc (el parámetro estándar o anterior) o en unidades internacionales estándar (unidades SI). La unidad SI está en pascales. Por lo tanto, un MPa es igual a un miliPascal. Los parámetros SI tienen aproximadamente el doble del valor de los  
25 parámetros de solubilidad estándar:

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

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

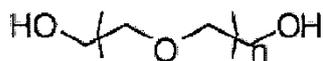
- Las unidades SI más recientes para el parámetro de solubilidad de una sustancia se designan habitualmente como  $\delta/\text{MPa}^{1/2}$  (a veces se muestra en una versión abreviada tal como  $\text{MPa}^{1/2}$ ) o  $\delta(\text{SI})$ .

- Dado que un polímero típicamente se descompone antes de que se pueda medir su calor de vaporización, es el comportamiento de hinchamiento una de las maneras en que se puede determinar un parámetro de solubilidad para un polímero. El término parámetro de cohesión se puede usar para referirse al parámetro de solubilidad de un material no líquido. Los parámetros de solubilidad para polímeros biodegradables se pueden determinar. 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 indicó anteriormente,  $\text{MPa}^{1/2}$  es una unidad estándar para el parámetro de solubilidad. El parámetro de solubilidad  $\delta$  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 de Gibbs:  $[\Delta G]$  que define la energía libre de una reacción, donde  $\Delta H$  es el cambio en entalpía en un procedimiento a presión constante y  $\Delta S$  es el cambio en la entropía).  $\Delta S$  siempre es positivo para realizar la mezcla, pero  $\Delta H$  depende en gran medida de  $\Delta H \sim V_m \phi_1 \phi_2 (\delta_1 - \delta_2)^{1/2}$  donde "1" y "2" son los dos componentes. Cuanto más cerca estén los  $\delta$  uno del otro, más se aproximará  $\Delta H$  a cero y la combinación será más favorable desde el punto de vista energético.

- 45 Una solución sólida es una solución en estado sólido de uno o más solutos en un solvente. Un soluto inicialmente en forma cristalina que entra en una solución sólida ya no está en forma cristalina, dado que está en una solución, aunque en este caso en una solución en estado sólido. Algunas mezclas formarán fácilmente soluciones sólidas en un intervalo de concentraciones, mientras que otras mezclas no formarán soluciones sólidas. La propensión de dos sustancias para formar una solución sólida es una cuestión complicada que involucra las propiedades químicas, cristalográficas y cuánticas de las sustancias en cuestión. Por ejemplo, se pueden formar soluciones sólidas si el soluto y el disolvente tienen radios atómicos similares (una diferencia del 15 % o menos), la misma estructura cristalina, electronegatividades similares y/o una valencia similar. Se sabe que se pueden comparar los parámetros de solubilidad de un fármaco soluble en agua y de un único excipiente polimérico para determinar si son miscibles entre sí, de modo que se formará una solución de vidrio tras la extrusión por fusión. Forster, A., y col., 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 para funcionar como un codisolvente (es decir, para 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 codisolvente para actuar como un plastificante del polímero y/o de las similitudes relativas de sus parámetros de solubilidad.

## 60 Polietilenglicol

Polietilenglicol ("PEG") tiene la fórmula general  $C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$ , que se puede representar como:



5

Al ser un polímero, un polietilenglicol tiene una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) (que puede ser la igual o diferente al punto de reblandecimiento o a la temperatura de fusión del polímero), a diferencia de un verdadero punto de fusión. Dentro de un cierto intervalo, la temperatura de transición vítrea de un polietilenglicol aumenta a medida que aumenta su peso molecular. Por ejemplo, PEG 400 tiene una  $T_g$  de 4-8 °C, PEG 600 tiene una  $T_g$  de 20-25 °C, PEG 1500 tiene una  $T_g$  de 44-48 °C, PEG 4000 tiene una  $T_g$  de 54-58 °C, y PEG 6000 tiene una  $T_g$  de 56-63 °C. El poli(etilenglicol) es un polímero no tóxico soluble en agua que se usa en una variedad de productos. Por ejemplo, se usa en laxantes, cremas para la piel y cremas dentales.

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

Por lo tanto, lo que se necesita es un procedimiento para fabricar un implante intraocular de un agente terapéutico y un polímero que no dé lugar a o que reduzca la aparición de agentes terapéuticos no deseados y/o productos finales poliméricos o formas cristalinas del agente terapéutico en el implante.

20

### **RESUMEN**

La presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, satisface esta necesidad y proporciona un procedimiento para fabricar un implante intraocular que comprende un agente terapéutico y un polímero cuyo procedimiento no da lugar a o reduce la aparición de un agente terapéutico no deseado y/o productos finales poliméricos en el implante. Además, el agente terapéutico no está presente en el implante en una forma cristalina, por lo que no hay polimorfos del agente terapéutico presentes en el implante. La presente invención puede satisfacer esta necesidad proporcionando un procedimiento de extrusión por fusión a baja temperatura para fabricar un implante adecuado para el uso intraocular, que comprende el implante un agente terapéutico y un polímero adecuado.

30

Los presentes procedimientos 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 ha colocado el implante recibe una cantidad terapéutica de un agente terapéutico lipídico cíclico durante un período de tiempo relativamente largo o prolongado sin requerir administraciones adicionales del agente o de agentes. Por lo tanto, el paciente tiene un agente terapéuticamente activo disponible para el tratamiento del ojo durante un período de tiempo relativamente largo, por ejemplo, del orden de al menos aproximadamente una semana, tal como entre aproximadamente dos y aproximadamente seis meses después de la administración del implante. Dichos tiempos de liberación prolongados facilitan la obtención de un tratamiento satisfactorio de las afecciones oculares. Además, la administración de tales implantes, preferentemente de forma subconjuntival, puede reducir la aparición y/o gravedad de al menos un efecto secundario, por ejemplo, hiperemia, en relación con la administración al ojo de una cantidad idéntica del agente terapéutico lipídico cíclico 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 a la retina para tratar una enfermedad o afección retiniana. Como la administración subconjuntival de un implante que contiene un agente terapéutico lipídico cíclico da como resultado la administración particularmente eficaz de tales agentes a la retina, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente ventajoso para administrar un agente terapéutico lipídico cíclico a los tejidos oculares sin los efectos secundarios que pueden resultar de una administración sistémica.

35

40

45

Los implantes de acuerdo con la presente invención comprenden un agente terapéutico lipídico cíclico y un componente de mantenimiento de la liberación de fármacos (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 prostaglandina, un derivado de prostaglandina, prostamida, un análogo de prostamida y un derivado de prostamida que es eficaz para el tratamiento de una afección ocular, como por ejemplo, reducir o mantener 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. El polímero está asociado con el agente terapéutico lipídico cíclico para mantener la liberación de una cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico en un ojo en el que se coloca el implante. El agente terapéutico lipídico cíclico se libera en el ojo durante un período de tiempo prolongado después de que se administra el implante, por ejemplo, de forma subconjuntival y es eficaz para tratar o reducir al menos un síntoma de una afección ocular. Los presentes implantes pueden aliviar la hipertensión ocular reduciendo la presión intraocular del ojo o manteniendo la presión intraocular a un nivel reducido sin una cuantía sustancial de hiperemia ocular. De forma alternativa, los presentes implantes pueden aliviar trastornos del segmento posterior del ojo, en particular, un trastorno de la retina, como la degeneración macular exudativa o no exudativa relacionada con la edad, administrando un agente terapéutico lipídico cíclico a través de la esclerótica a los tejidos del segmento posterior, en particular, la retina.

60

65

En un modo de realización, la invención se refiere a un procedimiento para fabricar un implante intraocular, y el procedimiento comprende las etapas de:

- 5
- (a) combinar:
- (i) un agente terapéutico lipídico cíclico que es una prostaglandina, un análogo de prostaglandina, una prostamida o un análogo de prostamida;
- 10 (ii) un primer polímero biodegradable, y;
- (iii) un segundo polímero biodegradable para formar una mezcla, donde;
- (α) el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable son polímeros diferentes;
- (P) las solubilidades del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable, y del segundo
- 15 polímero biodegradable se sitúan dentro de un rango de 10 MPa<sup>1/2</sup> unos de otros, y;
- (γ) la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable se sitúa entre 50 °C y 80 °C y es inferior a la temperatura de transición de fusión del primer polímero biodegradable,
- (b) calentar la mezcla a la temperatura de fusión más baja del segundo polímero biodegradable, de manera que el
- 20 segundo polímero biodegradable pueda actuar como disolvente para el agente terapéutico lipídico cíclico y para el primer polímero biodegradable, donde la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable es inferior a la temperatura a la que el agente terapéutico lipídico cíclico exhibe una pérdida sustancial de potencia, y; (c) extruir la mezcla calentada, produciendo de este manera un implante adecuado para el uso intraocular.
- 25 El procedimiento proporciona implantes que 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 un fármaco a una tasa eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico del implante eficaz para tratar una afección ocular. Los implantes son biodegradables o bioerosionables y proporcionan una liberación sostenida del agente terapéutico lipídico cíclico a uno o ambos
- 30 segmentos, anterior y posterior, del ojo durante períodos de tiempo prolongados, tal como durante más de una semana, por ejemplo, durante aproximadamente tres meses o más y hasta aproximadamente seis meses o más.
- El componente de polímero biodegradable de los implantes puede ser una mezcla de polímeros biodegradables que
- 35 tienen un peso molecular de entre aproximadamente 1000 kiloDalton (kD) y aproximadamente 10 kD. Por ejemplo, el polímero biodegradable puede comprender un polímero de ácido poliláctico que tiene un peso molecular entre aproximadamente 500 kD y aproximadamente 50 kD, y preferentemente menos de aproximadamente 64 kiloDalton. De forma adicional o alternativa, los implantes pueden comprender un primer polímero biodegradable de un ácido poliláctico y un segundo polímero biodegradable diferente de un ácido poliláctico. Además, los implantes pueden comprender una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una
- 40 viscosidad inherente en un intervalo de aproximadamente 0,2 decilitros/gramo (dl/g) a aproximadamente 1,0 dl/g.
- El agente terapéutico lipídico cíclico de los implantes descritos en el presente documento puede incluir una prostaglandina, un análogo de prostaglandina, una prostamida o un análogo de prostamida que sea eficaz en el
- 45 tratamiento de afecciones oculares. Un ejemplo de un derivado de prostamida adecuado es bimatoprost. Una realización de la presente invención es un implante de bimatoprost de liberación sostenida, preferentemente implantado en la subconjuntiva del ojo, para eliminar así la necesidad de la administración diaria del bimatoprost. El implante de liberación sostenida puede proporcionar una liberación controlada de este agente hipotensor durante un período de tiempo prolongado.
- 50 Otros ejemplos del agente terapéutico lipídico cíclico dentro del alcance de la presente invención incluyen, sin limitación, latanoprost, travoprost y unoprostona y derivados de sales, y análogos de estos. Además, se puede formular el implante con un agente terapéutico lipídico cíclico así como con uno o más agentes terapéuticos adicionales y diferentes que pueden ser eficaces para tratar una afección ocular.
- 55 El procedimiento para fabricar los presentes implantes implica combinar o mezclar el agente terapéutico lipídico cíclico con un polímero o polímeros biodegradables. La mezcla puede luego extruirse, comprimirse o fundirse con disolvente para formar una composición única. La composición única puede procesarse luego para formar un implante adecuado para la colocación en una ubicación ocular, tal como, por ejemplo, en una localización subconjuntival, subtenoniana, intravítrea o intraescleral.
- 60 El implante puede colocarse en una región ocular tal como, sin limitación, subconjuntivalmente, para tratar una variedad 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 para reducir al menos un síntoma de una afección ocular asociada con una presión
- 65 intraocular incrementada. De forma alternativa, la administración subconjuntival del implante de la presente invención puede ser eficaz para administrar el agente terapéutico lipídico cíclico a la retina y a otros tejidos del segmento posterior para el tratamiento de afecciones neurodegenerativas tales como la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), tal como la DMAE "húmeda" o "seca".
- 70 La presente invención también abarca el implante intraocular obtenible por el procedimiento de la invención, así

5 como su uso en un procedimiento para tratar una afección ocular.

### Procedimientos de extrusión a baja temperatura

10 En general, la invención se refiere a un procedimiento a baja temperatura para fabricar un implante intraocular. El procedimiento, que se define en las reivindicaciones, se lleva a cabo combinando un agente terapéutico lipídico cíclico y un polímero para formar una mezcla. La mezcla se calienta luego a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C, seguido de la extrusión de la mezcla calentada para fabricar de esta manera un implante adecuado para el uso intraocular. Por procedimiento de "baja temperatura" se entiende un procedimiento que se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C. El implante fabricado mediante este procedimiento es un implante intraocular, lo que significa que el implante está estructurado y configurado para ser apto para la inserción o implantación dentro de un tejido ocular o dentro de un espacio ocular o espacio ocular virtual. Por lo tanto, un implante fabricado por el presente procedimiento es adecuado para la inserción o implantación en, por ejemplo, la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, el espacio subretiniano, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula, la retina y las localizaciones subtenonianas. Cuando el implante contiene un agente terapéutico antihipertensivo (como un análogo de prostaglandina, un agonista de receptor alfa adrenérgico o un betabloqueante), se implanta o se inserta el implante de forma preferente subconjuntivalmente para colocarlo en un lugar próximo al cuerpo ciliar, un tejido diana para un agente terapéutico antihipertensivo.

25 Dado que el presente procedimiento a baja temperatura da como resultado un implante adecuado para el uso intraocular, por lo tanto, las rutas tópicas (es decir, como gotas oculares) y sistémicas de administración están fuera del alcance de nuestra invención. Además, los implantes fabricados mediante un procedimiento dentro del alcance de la presente invención no son micropartículas o microesferas (una micropartícula o microesfera tiene un diámetro de aproximadamente 0,1  $\mu$  a aproximadamente 5 micrómetros) de diámetro, sino que son implantes discretos de cuerpo sólido (de aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 10 mm de diámetro) destinados a la administración intraocular como implantes individuales, o como un número pequeño (es decir, cinco o menos) de implantes, en lugar de la administración de una población de cientos o miles de micropartículas o microesferas.

35 En un procedimiento a baja temperatura para fabricar un implante intraocular con el alcance de la presente invención, el agente terapéutico lipídico cíclico puede ser una prostaglandina, un análogo de prostaglandina, o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, el agente terapéutico lipídico cíclico puede ser bimatoprost, un análogo de bimatoprost, latanoprost, un análogo de latanoprost, travoprost, un análogo de travoprost, unoprostone, un análogo de unoprostone, prostaglandina E1, un análogo de prostaglandina E1, prostaglandina E2, un análogo de prostaglandina E2, y mezclas de los mismos. Un agente terapéutico lipídico cíclico preferente dentro del alcance de la presente invención es bimatoprost, un análogo de bimatoprost y mezclas de los mismos.

45 La matriz de polímero es un polímero biodegradable. El polímero biodegradable puede ser, por ejemplo, un ácido poliláctico, un ácido poliglicólico, un poliláctido-co-glucólido, un copolímero poli(poliláctido-co-glucólido) [PLGA], así como derivados de estos polímeros. Otros polímeros adecuados para usar pueden incluir policaprolactonas, polímeros dibloque o tribloque PLGA-PEG o PLA-PEG.

50 En el presente procedimiento a baja temperatura para fabricar un implante intraocular, el polímero puede comprender desde aproximadamente un 30 % hasta aproximadamente un 95 % en peso del implante y el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 70 % en peso del implante. En particular, la potencia del agente terapéutico lipídico cíclico liberado del implante puede ser de al menos aproximadamente el 50 % de su potencia máxima.

55 Más específicamente, la invención es un procedimiento para fabricar un implante intraocular combinando primero 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 se sitúan dentro de un rango de 10 MPa<sup>1/2</sup> unas de otras y, la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable se sitúa entre 50 °C y 80 °C y es inferior a la temperatura de fusión del primer polímero biodegradable. El siguiente paso en este procedimiento es calentar la mezcla preparada combinando el agente terapéutico lipídico cíclico, el primer polímero biodegradable y un segundo polímero biodegradable. La mezcla se calienta a la temperatura de fusión más baja del segundo polímero biodegradable. De forma ventajosa, la temperatura a la que se calienta la mezcla también es inferior a la temperatura a la que el agente terapéutico lipídico cíclico exhibe una degradación sustancial. La tercera etapa en este procedimiento es extruir la mezcla calentada, produciendo de este manera un implante adecuado para el uso intraocular.

70 En esta realización alternativa de la presente invención, el primer polímero biodegradable puede ser, por ejemplo, un ácido poliláctico, un ácido poliglicólico, un poliláctido-co-glucólido, un copolímero poli(poliláctido-co-glucólido), y copolímeros de los mismos. Además, el segundo polímero biodegradable puede ser cualquier poliláctido sustituido, poliglicólido o poli(láctido-co-glucólido), cualquier poli(caprolactona) o derivado sustituido o cualquiera de los

5 anteriores, así como cualquiera de los polímeros anteriores en los que el poliéter de bajo peso molecular se incorpora como un bloque con el polímero.

Significativamente, el segundo polímero biodegradable actúa como un codisolvente para el primer polímero biodegradable y para el agente terapéutico lipídico cíclico. Esto permite que se forme una solución sólida de estos tres componentes cuando se calienta la mezcla a la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable. El segundo polímero biodegradable tiene una temperatura de fusión baja (es decir, entre aproximadamente 50 °C y 80 °C) y 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, los segundos polímeros biodegradables adecuados pueden incluir:

15

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

20

así como otros polímeros, ceras e hidrocarburos de cadena larga de bajo peso molecular que tienen puntos de ablandamiento por debajo de aproximadamente 80 °C y parámetros de solubilidad desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 28 (MPa)<sup>1/2</sup>.

25

Las solubilidades del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable, y del segundo polímero biodegradable se sitúan todas ellas dentro de un rango de 10 Mpa<sup>1/2</sup> unas de otras. Adicionalmente, los parámetros de solubilidad (solubilidades) del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable y del segundo polímero biodegradable se sitúan en un intervalo de 15 a 30 Mpa<sup>1/2</sup>.

30

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.

35

Un modo de realización detallado de esta realización alternativa de la presente invención es un procedimiento para fabricar un implante intraocular, el proceso comprende las etapas de:

(a) combinar:

40

(i) un análogo de prostaglandina, donde el análogo de prostaglandina comprende de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 30 % (y hasta un 70 %) en peso del implante;

(ii) un copolímero poli(láctido-co-glucólido), donde el poli(láctido-co-glucólido) comprende desde aproximadamente un 30 % hasta aproximadamente un 90 % en peso del implante, y;

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

45

(α) el copolímero poli(láctido-co-glucólido) y el segundo polímero biodegradable son polímeros diferentes;

(β) las solubilidades del análogo de prostaglandina, del copolímero poli(láctido-co-glucólido), y del segundo polímero biodegradable se sitúan todas ellas en un intervalo de 10 Mpa<sup>1/2</sup> unas de otras y;

(γ) la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable es inferior a la temperatura de fusión del copolímero poli(láctido-co-glucólido), y también es inferior a la temperatura a la que el análogo de prostaglandina exhibe una degradación sustancial, o exhibe una potencia menor que aproximadamente el 50 % de su fuerza en el etiquetado;

50

(b) calentar la mezcla a la temperatura de fusión más baja del segundo polímero biodegradable, de forma que el segundo polímero biodegradable pueda actuar como un disolvente para el análogo de prostaglandina y para el copolímero poli(láctido-co-glucólido), y;

55

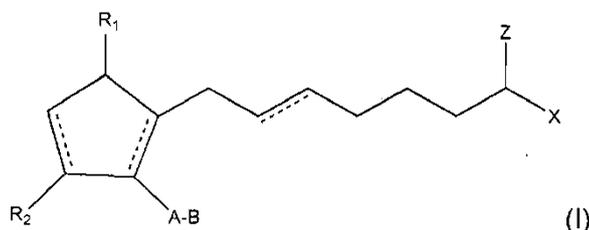
(c) extruir la mezcla calentada, produciendo de este manera un implante adecuado para el uso intraocular.

60

La presente invención también abarca el implante intraocular que comprende un agente terapéutico para uso en un procedimiento para el tratamiento de una afección ocular como se expone en el presente documento. 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 localización intraocular. El agente terapéutico lipídico cíclico puede ser un agente terapéutico lipídico cíclico no ácido.

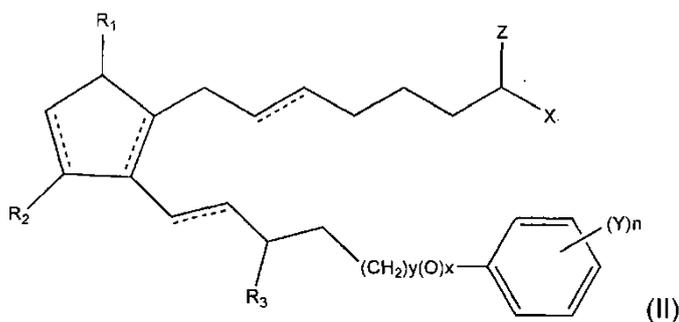
5 De manera importante, el implante puede tener una dimensión máxima media en un intervalo de aproximadamente 0,4 mm a aproximadamente 12 mm.

10 El agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I)



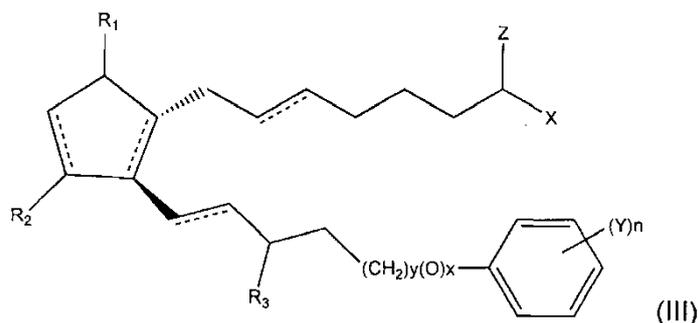
15 donde los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede tener la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileno que tiene de dos a seis átomos de carbono, dicho radical puede estar interrumpido por uno o más radicales de óxido y sustituido por uno o más grupos hidroxilo, oxo, alcoxi o alquilcarboxilo, en los que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbilo-arilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono, donde se selecciona el heteroátomo del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y átomos de azufre; X es un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,  $R^5-C(=O)-$  o  $R^5-O-C(=O)-$  donde  $R^5$  es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O o representa 2 radicales de 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, donde  $R^6$  es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o  $-(CH_2)_mR^7$  donde m es 0-10, y  $R^7$  es un radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo-arilo o heteroarilo, como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando B no está sustituido con un radical que contiene un heteroátomo colgante y Z es =O, entonces X no es  $-OR^4$ .

20 De forma alternativa, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (II)



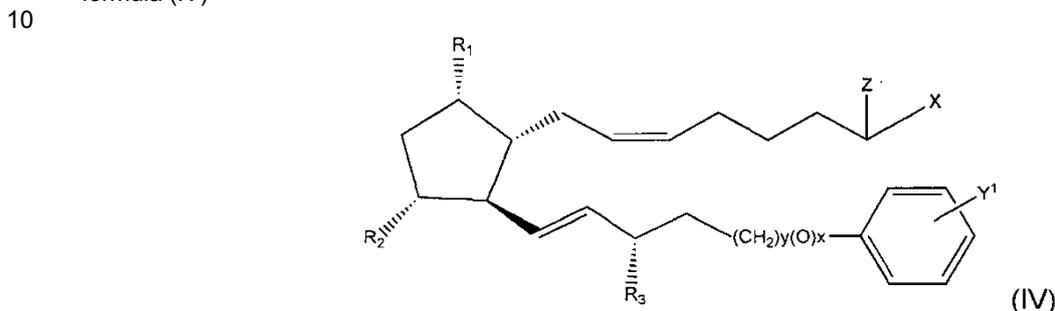
35 donde y es 0 o 1, x es 0 o 1 y de x + y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halo, nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquiloxi, alquilcarboxi y alquilo sustituido con halo, donde dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono, n es 0 o un número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

40 De forma alternativa, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (III)



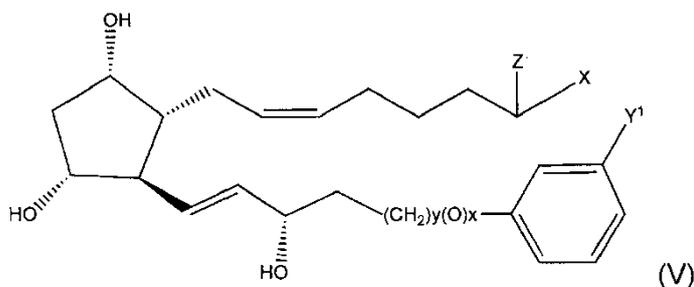
5 donde las líneas sombreadas indican la configuración  $\alpha$  y los triángulos sólidos comprenden la configuración  $\beta$ .

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



donde  $Y^1$  es Cl o trifluorometilo.

15 De forma alternativa, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (V)

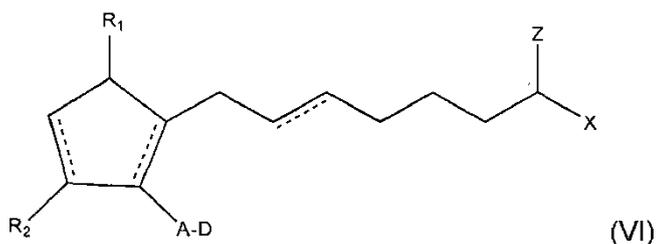


20 y los ésteres 9- y/o 11- y/o 15-, del mismo. Z puede ser O y X se puede seleccionar del grupo que consiste en  $NH_2$  o  $OCH_3$ . De forma alternativa, Y puede ser O, Z puede ser O y X se puede seleccionar del grupo que consiste en radicales alcoxi y amido.

25 De forma alternativa, el agente terapéutico lipídico cíclico comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

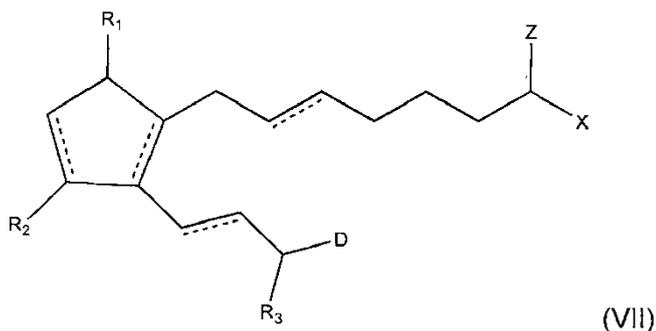
- a) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenol, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- b) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenamida, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- c) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentano-N,N-dimetilheptenamida, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- d) metóxido de 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenilo, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- e) etóxido de 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-4-meta-cloro-fenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenilo, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- f) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-4-meta-cloro-fenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenamida, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- g) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-4-meta-cloro-fenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenilamida, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- h) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentano-N-isopropilheptenamida, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- i) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentano-N-etil heptenamida, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- j) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentano-N-metil heptenamida, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- k) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenol, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ];
- l) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenamida, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]; y
- a) 5-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenilpentil)-3,5-dihidroxi-ciclopentanoheptenol, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ].

De forma alternativa, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VI)

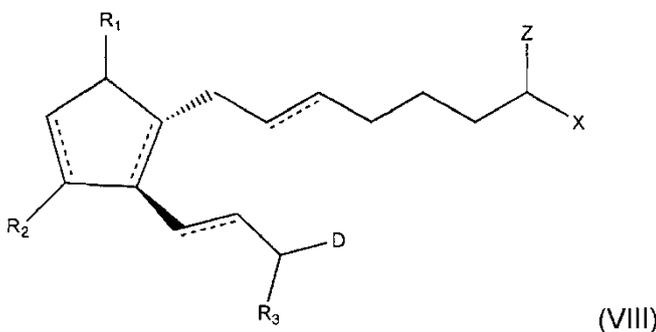


10 donde los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede tener la configuración cis o trans, A es un radical alqueno o alquenileno que tiene de dos a seis átomos de carbono, dicho radical puede estar interrumpido por uno o más radicales de óxido y sustituido por uno o más grupos hidroxilo, oxo, alcoxi o alquilcarboxilo en los que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; D es un radical alquilo o heteroalquilo ramificado o no ramificado de dos a 10 átomos de carbono, un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbilo-arilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono, donde se selecciona el heteroátomo del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y átomos de azufre; X es un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,  $R^5-C(=O)-$  o  $R^5-O-C(=O)-$  donde  $R^5$  es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O o representa 2 radicales de 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, donde  $R^6$  es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o  $-(CH_2)_mR^7$  donde m es 0-10, y  $R^7$  es un radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo-arilo o heteroarilo, como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



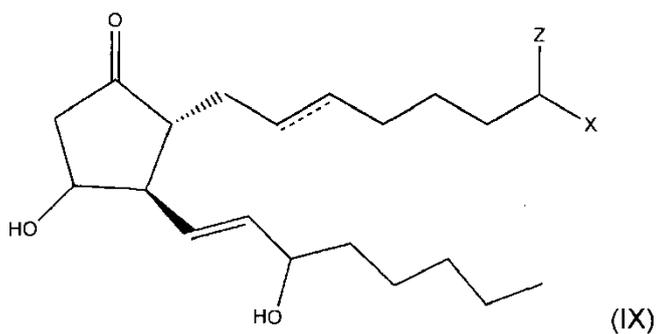
De forma alternativa, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (VIII)



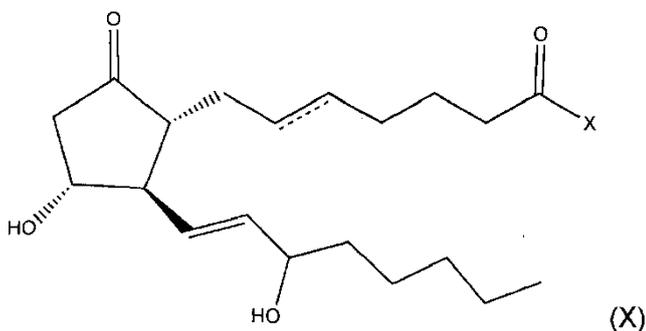
donde las líneas sombreadas indican la configuración  $\alpha$  y los triángulos sólidos comprenden la configuración  $\beta$ .

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

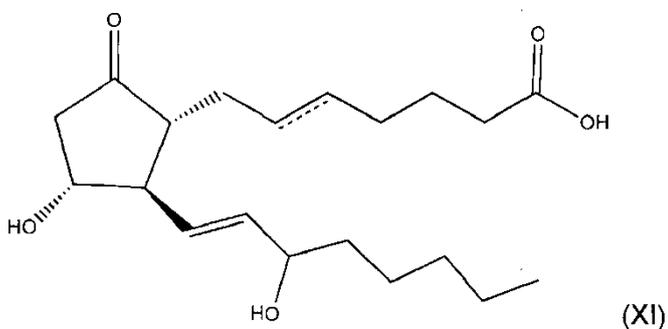
35



5 De forma alternativa, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (X)



10 De forma alternativa, el agente terapéutico lipídico cíclico puede comprender un compuesto que tiene la siguiente fórmula (XI).



15 En la siguiente descripción y reivindicaciones, se explican aspectos y ventajas adicionales de la presente invención, particularmente cuando se consideran junto con los dibujos adjuntos.

20 **DIBUJOS**

Los siguientes dibujos ilustran las características y aspectos de la presente invención.

25 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 de los implantes extrudidos fabricados a diferentes temperaturas.  
 La Figura 2 es un gráfico que muestra la cantidad total de bimatoprost liberado (el eje y) durante un período de cincuenta días (el eje x) del implante extrudido de la Figura 1 fabricado a 57 °C.  
 La Figura 3 es un gráfico que muestra la cantidad diaria de bimatoprost liberado (el eje y) del implante de la Figura 2 durante un periodo de 50 días (el eje x).

30 **DESCRIPCIÓN**

35 La presente invención se basa en el descubrimiento de un nuevo procedimiento para fabricar implantes intraoculares de liberación sostenida. Los implantes fabricados por el presente procedimiento nuevo pueden comprender un agente terapéutico y un polímero. El polímero actúa como un vehículo desde el cual se libera el agente terapéutico *in vivo*. El agente terapéutico y el polímero se calientan y se extruyen para formar un implante adecuado para el uso intraocular. Preferentemente, el polímero tiene una T<sub>g</sub> que está por debajo de la temperatura a la que el agente

5 terapéutico pierde una cantidad sustancial (es decir, el 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 que el agente terapéutico pierde una cantidad sustancial de su potencia, el implante puede prepararse mediante un procedimiento que implica la adición de un codisolvente a una mezcla no calentada del agente terapéutico y el primer polímero. En la presente invención, el  
10 segundo polímero biodegradable actúa como un codisolvente.

10 El codisolvente debe presentar dos propiedades importantes. En primer lugar, el codisolvente 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. Sin duda, esto requiere que la solubilidad del agente terapéutico sea similar a la solubilidad del primer polímero. Tras la selección del agente terapéutico, del  
15 primer polímero y del codisolvente con solubilidades similares, el calentamiento de estos tres constituyentes del implante para fundir el codisolvente dará como resultado la solubilización del agente terapéutico y del primer polímero en el codisolvente.

20 La segunda propiedad importante del codisolvente es que el codisolvente tenga un punto de reblandecimiento que esté por debajo de la temperatura a la que el agente terapéutico pierde una cantidad sustancial de su potencia. Por lo tanto, cuando el agente terapéutico, el primer polímero y el codisolvente, de acuerdo con el presente procedimiento, se mezclan y luego se calientan a la temperatura de fusión del codisolvente, el codisolvente solubiliza el agente terapéutico y el primer polímero y lo hace sin una pérdida excesiva de potencia del agente terapéutico. Cuando el codisolvente es por sí mismo un polímero (el segundo polímero), el codisolvente solubiliza el agente  
25 terapéutico y el primer polímero en forma de una solución sólida.

Un implante de liberación sostenida (implantado, por ejemplo, en la subconjuntiva del ojo) puede eliminar la necesidad de la administración diaria de un agente activo antihipertensivo al proporcionar una liberación controlada del agente hipotensor durante un período prolongado de tiempo. El agente antihipertensivo puede ser un análogo de prostaglandina, tal como un bimatoprost. Un implante polimérico que contenga bimatoprost puede ser un  
30 procedimiento eficaz para administrar una dosis controlada de bimatoprost al ojo durante un tiempo prolongado. Como se describe en el presente documento, la administración controlada y sostenida de un agente terapéutico a través de la administración subconjuntival de uno o más implantes se puede usar para tratar 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 otro agente reductor de la presión intraocular o neuroprotector, durante un período prolongado de tiempo. Los implantes son eficaces para proporcionar una dosificación terapéuticamente eficaz del agente o de los agentes en una región del ojo para tratar o prevenir una o más afecciones oculares no deseadas. Por lo tanto, con una  
35 administración única del implante, los agentes terapéuticos pueden estar disponibles en el sitio donde se necesitan y se mantendrán durante un período de tiempo prolongado, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o a la administración repetida de gotas tópicas.

Los implantes de la presente invención comprenden un componente terapéutico y un componente que mantiene la liberación del fármaco asociado con el componente terapéutico. De acuerdo con la presente invención, el  
45 componente terapéutico comprende, consiste esencialmente en, o consiste en un agente terapéutico lipídico cíclico. El componente que mantiene la liberación del fármaco está asociado con el componente terapéutico para mantener la liberación de una cantidad eficiente del agente terapéutico lipídico cíclico en un ojo en el que se coloca el implante. La cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico se libera en el ojo durante un período de tiempo superior a aproximadamente una semana después de implantar o insertar el implante en el ojo de un paciente, y es eficiente  
50 para tratar o reducir un síntoma de una afección ocular, tal como la hipertensión ocular o una degeneración retiniana.

### Definiciones

55 "Aproximadamente" significa que el número, intervalo, valor o parámetro matizado de esta manera abarca un diez por ciento más y un diez por ciento menos del número, intervalo, valor o parámetro.

"Componente terapéutico" se refiere a la parte de un implante diferente de la matriz polimérica que comprende uno o más agentes terapéuticos o sustancias usadas para tratar una afección ocular. El componente terapéutico puede ser  
60 una región discreta de un implante, o puede distribuirse de forma homogénea por todo el implante. Los agentes terapéuticos del componente terapéutico comprenden al menos un lípido cíclico y normalmente son aceptables oftálmicamente, y se proporcionan en una forma que no causa reacciones adversas significativas cuando el implante se coloca en un ojo.

65 "Agente terapéutico lipídico cíclico" significa la parte de un implante intraocular que comprende uno o más lípidos cíclicos que tienen actividad terapéutica ocular, que incluyen, sin limitación, una prostaglandina, un análogo de prostaglandina, un derivado de prostaglandina, prostamida, un análogo de prostamida y un derivado de prostamida que es eficaz para proporcionar un efecto terapéutico oftálmico, tal como, sin limitación, reducir o mantener 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 tenga actividades neuroprotectoras. Los lípidos cíclicos que tienen actividad  
70

5 antiglaucoma se pueden identificar aplicando el lípido cíclico a un ojo con presión intraocular aumentada y evaluando si la presión intraocular disminuye después de la aplicación. Los lípidos cíclicos que tienen actividad neuroprotectora pueden identificarse, por ejemplo, mediante la administración intravítrea del lípido cíclico a un ojo que tiene un trastorno neurodegenerativo tal como DMAE, y la evaluación de si la neurodegeneración se ralentiza o se detiene, o si la agudeza visual ha aumentado.

10 "Componente de mantenimiento de la liberación de fármacos" se refiere a la parte de un implante que es eficaz para proporcionar una liberación sostenida de los agentes terapéuticos del implante. Un componente de mantenimiento de la liberación de fármacos puede ser una matriz de polímero biodegradable, o puede ser un revestimiento que cubre una zona central del implante que comprende un componente terapéutico.

15 "Asociado con" significa mezclado con, disperso dentro de, acoplado a, que cubre o que rodea.

20 "Región ocular" o "sitio ocular" significa cualquier área del globo ocular, incluidos el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, entre otros, tejidos funcionales (por ejemplo, para la visión) o estructurales que se encuentran en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que recubren parcial o completamente el interior o el exterior del globo ocular. Ejemplos específicos de áreas del globo ocular en una región ocular incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

25 "Afección ocular" significa una enfermedad, una dolencia o afección que afecta o involucra el ojo o una de las partes o regiones del ojo. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (como los músculos oblicuos y rectos) y la parte del nervio óptico que se encuentra dentro o cerca del globo ocular. Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o que involucra una región o sitio ocular anterior (es decir, la parte frontal del ojo), como un músculo periorbital, un párpado o un tejido o fluido ocular ubicado anteriormente a la pared posterior de la cápsula del cristalino o de los músculos ciliares. Por lo tanto, una afección ocular anterior afecta o involucra principalmente a la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina pero delante de la pared posterior de la cápsula del cristalino), la lente o la cápsula del cristalino y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior.

35 Por lo tanto, una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como, por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmos; cataratas; enfermedades conjuntivales; conjuntivitis; enfermedades corneales; 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. También se puede considerar que el glaucoma es una afección ocular anterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

45 Una afección ocular posterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o involucra principalmente a una región o sitio ocular posterior, como coroides o esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, el disco óptico) y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior. Por lo tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección, tal como, por ejemplo, neuroretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovascularización corooidal; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, tales como infecciones causadas por hongos o virus; degeneración macular, como la degeneración macular aguda, la degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y la degeneración macular asociada a la edad exudativa; edema, como edema macular, edema macular cistoide y edema macular diabético; coroiditis multifocal; trauma ocular que afecta un sitio o localización ocular posterior; tumores oculares; trastornos de la retina, como la oclusión de la vena central de la retina, retinopatía diabética (incluida la retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (PVR), enfermedad oclusiva arterial de la retina, desprendimiento de retina, enfermedad de la retina uveítica; oftalmía simpática; síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveal; una afección ocular posterior causada o influenciada por un tratamiento con láser ocular; afecciones oculares posteriores causadas o influenciadas por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de la ramificación de la vena retiniana, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética no retinopática, retinitis pigmentaria y glaucoma. El glaucoma se puede considerar una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es evitar la pérdida o la reducción de la pérdida de visión debido al daño o la pérdida de las células retinianas o las células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

65 "Polímero biodegradable" se refiere a un polímero o polímeros que se degradan in vivo, y donde la erosión del polímero o de los polímeros se produce simultáneamente con o después de la liberación del agente terapéutico. Específicamente, los hidrogeles tales como la metilcelulosa que actúan para liberar el fármaco a través del hinchamiento del polímero se excluyen específicamente del término "polímero biodegradable". Los términos "biodegradable" y "bioerosionable" son equivalentes y se usan indistintamente en el presente documento. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos

5 unidades poliméricas diferentes.

"Tratar", "tratando" o "tratamiento" significa una reducción o resolución o prevención de una afección ocular, lesión o daño ocular, o se refiere a la promoción de la cicatrización del tejido ocular lesionado o dañado. Un tratamiento generalmente es eficaz para reducir al menos un síntoma de una afección, lesión o daño ocular.

10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere al nivel o la cantidad de agente necesario para tratar una afección ocular, o reducir o prevenir lesiones o daños oculares 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 para reducir al menos un síntoma de una afección ocular.

15 Se han desarrollado implantes que pueden liberar cargas de fármacos durante varios períodos de tiempo. Estos implantes cuando se insertan en el espacio subconjuntival de un ojo proporcionan niveles terapéuticos de un lípido cíclico durante períodos de tiempo prolongados (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 presión intraocular elevada, y más específicamente en la reducción de al menos un síntoma de glaucoma.

20 También se han desarrollado procedimientos para fabricar implantes. Por ejemplo, la presente invención abarca implantes poliméricos terapéuticos y procedimientos para fabricar y usar tales implantes. En una realización de la presente invención, un implante comprende una matriz de polímero biodegradable. La matriz de polímero biodegradable es un tipo de componente de mantenimiento de la liberación de fármacos. La matriz del polímero biodegradable es eficaz para formar 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 mantener la liberación de una cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico durante un tiempo superior a aproximadamente una semana desde el momento en que se coloca el implante en la región ocular o el sitio ocular, como el espacio subconjuntival de un ojo.

25 La prostamida que lleva el nombre N-etil heptenamida-5-cis2-cis-2-(3 $\alpha$ -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi ciclopentano, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ] , y derivados, análogos y/o ésteres de la misma, es particularmente preferente en este aspecto de la invención. Este compuesto también se conoce como bimatoprost y está disponible en una solución oftálmica tópica con el nombre comercial de Lumigan® (Allergan, Inc., CA).

30 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 presente en forma líquida, derivatizada, particulada o en polvo y puede quedar atrapado por la matriz polimérica biodegradable. Habitualmente, las partículas de lípidos cíclicos pueden tener un tamaño efectivo promedio de menos de aproximadamente 3000 nanómetros. En ciertos implantes, las partículas pueden tener un tamaño efectivo de partícula promedio aproximadamente un orden de magnitud inferior a 3000 nanómetros. Por ejemplo, las partículas pueden tener un tamaño efectivo de partícula promedio de menos de aproximadamente 500 nanómetros. En implantes adicionales, las partículas pueden tener un tamaño efectivo de partícula promedio de menos de aproximadamente 400 nanómetros, y en otras realizaciones adicionales, un tamaño inferior a aproximadamente 200 nanómetros.

35 Preferentemente, el agente terapéutico lipídico cíclico del implante es de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 % en peso del implante. Más preferentemente, el agente terapéutico lipídico cíclico del implante es de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % en peso del implante. En una realización preferente, el agente terapéutico lipídico cíclico comprende aproximadamente el 20 % en peso del implante (p.ej., 15 %-25 %). En otra realización preferente, el agente terapéutico lipídico cíclico comprende aproximadamente el 50 % en peso del implante.

40 Los materiales o composiciones poliméricos adecuados para el uso en el implante incluyen aquellos materiales que son biocompatibles con el ojo para no causar interferencias sustanciales con el funcionamiento o la fisiología del ojo. Dichos materiales son preferentemente al menos parcialmente y más preferentemente en gran medida biodegradables o bioerosionables en su totalidad.

45 Los ejemplos de materiales poliméricos útiles incluyen, sin limitación, dichos materiales derivados de y/o que incluyen ésteres orgánicos y éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables, que incluyen los monómeros. Además, los materiales poliméricos derivados de y/o que incluyen anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, por sí mismos o en combinación con otros monómeros, también pueden encontrar un uso. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros de adición o condensación, de forma ventajosa polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden estar reticulados o sin reticular, por ejemplo, no más que ligeramente reticulados, tal como menos de aproximadamente un 5 %, o menos de aproximadamente un 1 % del material polimérico que se está reticulando. En su mayor parte, los polímeros incluirán, además de carbono e hidrógeno, al menos uno de oxígeno y nitrógeno, de forma ventajosa oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, p.ej., hidroxi o éter, carbonilo, p.ej. nonoxo-carbonilo, tal como

- 5 éster de ácido carboxílico, y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino. Los polímeros que se presentan en Heller, *Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery*, En: *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, pp 39-90, que describe la encapsulación para el suministro controlado de fármacos, puede encontrar uso en el presente implante.
- 10 De interés adicional son los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, bien homopolímeros o copolímeros, y polisacáridos. Los poliésteres de interés incluyen polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona y combinaciones de los mismos. En general, al emplear L-lactato o D-lactato, se logra un polímero o material polimérico que se erosiona lentamente, mientras que la erosión se potencia básicamente con el racemato de lactato.
- 15 Entre los polisacáridos útiles se incluyen, sin limitación, alginato cálcico y celulosas funcionalizadas, particularmente ésteres de carboximetilcelulosa caracterizados por ser insolubles en agua, con un peso molecular de aproximadamente 5 kD a 500 kD, por ejemplo.
- 20 Otros polímeros de interés incluyen, sin limitación, polialcohol vinílico, poliésteres, poliéteres y combinaciones de los mismos que son biocompatibles y pueden ser biodegradables y/o bioerosionables.
- Algunas características preferentes de los polímeros o materiales poliméricos para uso en la presente invención pueden incluir la biocompatibilidad, la compatibilidad con el componente terapéutico, la facilidad de uso del polímero en la fabricación de los sistemas de administración de fármacos de la presente invención, una vida media en el entorno fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferentemente más de aproximadamente un día, e insolubilidad en agua.
- 25 Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz están convenientemente sujetos a inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros solubles en agua pueden estar reticulados con enlaces reticulados inestables hidrolíticos o biodegradables para proporcionar polímeros útiles e insolubles en agua. El grado de estabilidad puede variar ampliamente, dependiendo de la elección del monómero, si se emplea un homopolímero o copolímero, si se emplean mezclas de polímeros y si el polímero incluye grupos ácidos terminales.
- 30 Igualmente importante para controlar la biodegradación del polímero y, por lo tanto, el perfil de liberación prolongada del implante es el peso molecular medio relativo de la composición polimérica empleada en el implante. Se pueden incluir diferentes pesos moleculares de las mismas o diferentes composiciones poliméricas en el implante para modular el perfil de liberación. En ciertos implantes, el peso molecular medio relativo del polímero variará de aproximadamente 9 a aproximadamente 500 kD, habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 kD, y más habitualmente de aproximadamente 12 a aproximadamente 100 kD.
- 35 En algunos implantes se usan copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico, donde la tasa de biodegradación está controlada por la relación entre ácido glicólico y ácido láctico. El copolímero que se degrada más rápidamente presenta cantidades aproximadamente iguales de ácido glicólico y ácido láctico. Los homopolímeros o copolímeros que tienen proporciones distintas a la igualdad son más resistentes a la degradación. La proporción de ácido glicólico a ácido láctico también afectará la fragilidad del implante. El porcentaje de ácido poliláctico en el copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico (PLGA) puede ser del 0 al 100 %, preferentemente aproximadamente del 15 al 85 %, más preferentemente aproximadamente del 35 al 65 %. En algunos implantes se usa un copolímero de PLGA al 50/50.
- 40 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 ácidos terminales.
- 45 La liberación de un fármaco de un polímero erosionable es la consecuencia de varios mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen la desorción de la superficie del implante, la disolución, la difusión a través de canales porosos del polímero hidratado y la erosión. La erosión puede ser en la mayor parte o superficial o una combinación de ambos. Tal como se analiza en el presente documento, la matriz del implante puede liberar fármaco a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del componente de prostamida durante más de una semana después de la implantación en un ojo. En determinados implantes, las cantidades terapéuticas del agente terapéutico lipídico cíclico se liberan durante no más de aproximadamente 30 a 35 días después de la administración al espacio subconjuntival. Por ejemplo, un implante puede comprender bimatoprost, y la matriz del implante se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost durante aproximadamente un mes después de su colocación bajo la conjuntiva. Como ejemplo adicional, un implante puede comprender bimatoprost, y la matriz del implante se degrada a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost durante más de cuarenta días, tal como durante aproximadamente seis meses.
- 50 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
- 70

5 polímeros biodegradables es una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 63,3 kD. Un segundo polímero biodegradable es una polilactida que tiene un peso molecular de aproximadamente 14 kD. Dicha mezcla es eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico lipídico cíclico durante un período de tiempo superior a aproximadamente un mes desde el momento en que se coloca el implante administrado bajo la conjuntiva.

10 Otro ejemplo de un implante biodegradable comprende un agente terapéutico lipídico cíclico asociado con una matriz de polímero biodegradable, que comprende una mezcla de diferentes polímeros biodegradables, teniendo cada polímero biodegradable una viscosidad inherente de aproximadamente 0,16 dl/g a aproximadamente 1,0 dl/g. Por ejemplo, uno de los polímeros biodegradables puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g. Un segundo polímero biodegradable puede tener una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dl/g. Un implante adicional puede comprender polímeros biodegradables que tienen una viscosidad inherente entre aproximadamente 0,2 dl/g y 0,5 dl/g. Las viscosidades inherentes identificadas anteriormente se pueden determinar en cloroformo, al 0,1 % a 25 °C.

20 Una formulación de implante 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 relación 1:1. Dicho implante puede ser eficaz para liberar el bimatoprost durante más de dos meses.

30 La liberación del agente terapéutico lipídico cíclico del implante a la subconjuntiva puede incluir un impulso inicial de liberación seguido de un aumento gradual en la cantidad del 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 se degrada sustancialmente por completo, el porcentaje del agente terapéutico lipídico cíclico que se ha liberado es aproximadamente del cien por cien. El implante que se divulga en el presente documento no libera por completo, es decir, no libera aproximadamente el 100 % del agente terapéutico lipídico cíclico, hasta después de aproximadamente una semana de haberse colocado en un ojo.

35 Puede ser conveniente proporcionar una velocidad de liberación relativamente constante del agente terapéutico lipídico cíclico del implante durante la vida del implante. Por ejemplo, puede ser conveniente que el agente terapéutico lipídico cíclico se libere en cantidades de aproximadamente 0,01 µg a aproximadamente 2 µg por día durante la vida del agente terapéutico lipídico cíclico. Sin embargo, la tasa 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 partes lineales y/o una o más partes no lineales. Preferentemente, la tasa de liberación es mayor que cero una vez que el implante haya comenzado a degradarse o erosionarse.

45 El implante puede ser monolítico, es decir, tener el agente o los agentes activos distribuidos de forma homogénea por la matriz polimérica, o encapsulado, donde un depósito del agente activo es encapsulado por la matriz polimérica. Debido a la facilidad de fabricación, generalmente se prefieren los implantes monolíticos sobre las formas encapsuladas. Sin embargo, en algunas circunstancias, el mayor control que proporciona el implante encapsulado puede ser beneficioso, cuando el nivel terapéutico del fármaco cae dentro de una ventana estrecha. Además, el componente terapéutico, que incluye el agente terapéutico lipídico cíclico, se puede distribuir en un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, el implante puede incluir una parte que presente una mayor concentración del agente terapéutico lipídico cíclico con respecto a una segunda parte del implante.

55 Los implantes descritos en el presente documento pueden presentar un tamaño de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 12 mm. Para el implante inyectado con aguja (jeringa), el implante puede presentar cualquier dimensión apropiada siempre que la dimensión más larga del implante permita que el implante se mueva a través de una cánula de la aguja. Esto generalmente no supone ningún problema en la administración del implante. El espacio subconjuntival en humanos puede acomodar volúmenes relativamente grandes de implantes.

60 El peso total de un implante es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg. Por ejemplo, un implante subconjuntival individual (paciente humano) puede pesar entre 0,1 y 2 mg, incluido el componente terapéutico incorporado. La dosificación del componente terapéutico en el implante se sitúa generalmente en el intervalo de aproximadamente un 55 % a aproximadamente un 95 % en peso del peso del implante. Por lo tanto, se puede preparar un implante en el que el centro puede ser de un material y la superficie puede tener una o más capas de la misma composición o una composición diferente, en el que las capas pueden estar reticuladas, o de diferente peso molecular, diferente densidad o porosidad, o similar. Por ejemplo, cuando es conveniente liberar un bolo inicial de fármaco de forma rápida, el centro del implante puede ser un polilactato recubierto con un copolímero depolilactato y poliglicolato, a fin de aumentar la tasa de degradación inicial. De forma alternativa, el centro puede ser alcohol polivinílico recubierto con polilactato, de modo que tras la degradación del exterior de polilactato, el centro se disolvería y se eliminaría rápidamente del ojo.

70

5 El implante puede ser de cualquier geometría (excluyendo microesferas y micropartículas). El límite superior para el tamaño del implante estará determinado por factores como la tolerancia del implante, limitaciones de tamaño en la inserción, la tasa de liberación deseada, facilidad de manejo, etc. El tamaño y la forma del implante también se pueden usar para controlar la tasa de liberación, el período de tratamiento y la concentración del fármaco en el lugar de la implantación. Los implantes más grandes proporcionarán una dosis proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la relación superficie/masa, pueden tener una tasa de liberación más lenta. El tamaño y la geometría particular del implante se eligen para adaptarse a la actividad del agente activo y la ubicación de su tejido diana.

15 Las proporciones del agente terapéutico lipídico cíclico, el polímero y cualquier otro modificador se pueden determinar empíricamente formulando varios implantes con proporciones medias diferentes. Para medir la tasa de liberación puede usarse un procedimiento aprobado por la USP para la prueba de disolución o liberación. Por ejemplo, utilizando un procedimiento de pozo de potencial infinito, se agrega una muestra pesada del implante a un volumen medido de una solución que contiene solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01 M, pH 7,4 a 37 °C, donde el volumen de la solución será tal que la concentración del fármaco después de la liberación será inferior a un 5 % de saturación. La mezcla se mantiene a 37 °C y se agita lentamente para mantener el implante en suspensión. El aspecto del fármaco disuelto en función del tiempo puede seguirse por diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como espectrofotometría, HPLC, espectroscopía de masas, etc. hasta que la absorbancia se vuelva constante o hasta que se haya liberado más del 90 % del fármaco.

25 Además del agente terapéutico lipídico cíclico incluido en el implante descrito en el presente documento, el implante también puede incluir uno o más agentes terapéuticos oftálmicamente aceptables adicionales. 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 antivirales, uno o más agentes antioxidantes y mezclas de los mismos. Agentes farmacológicos o terapéuticos adicionales que pueden encontrar uso en los presentes sistemas, incluyen, sin limitación, los que se describen en las patentes estadounidenses con los números 4,474,451, columnas 4-6 y 4,327,725, columnas 7-8.

35 Los ejemplos de antihistamínicos incluyen, pero sin limitación, loradatina, hidroxizina, difenidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripeleennamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilazina y trimprazina doxilamina, feniramina, pirilamina, quiorciclizina, toncilamina, y derivados de los mismos.

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

50 Los ejemplos de betabloqueantes incluyen acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propanolol, timolol y derivados de los mismos. Los ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides, tales como cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, hexacetonida de riamcinolona, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

55 Los 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, taxotera y derivados del mismo, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, pipsulfan, ciclofosfamida y flutamida, y derivados de los mismos.

60 Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen ciclosporina, azatioprina, tacrolimus y derivados de los mismos. Los ejemplos de agentes antivirales incluyen interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, didesoxicidina, ácido fosfonórmico, ganciclovir y derivados de los mismos.

65 Los ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, diversos carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criptoxantina, astaxantina, licopeno, N-acetil-cisteína, 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, retinil palmitato y derivados de los mismos.

70 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 de agentes

5 activos empleados en el implante, de forma individual o en combinación, variará ampliamente en función de la dosis eficaz requerida y de la tasa de liberación del implante deseada. Habitualmente, el agente será al menos aproximadamente de un 1, más habitualmente al menos aproximadamente de un 10 por ciento en peso del implante, y habitualmente no más de aproximadamente un 80, más habitualmente no más de aproximadamente un 40 por ciento en peso del implante.

10 Algunos de los presentes implantes pueden comprender un agente terapéutico lipídico cíclico que comprenda una combinación de dos o más derivados lipídicos cíclicos diferentes. Un implante o dosificación de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y latanoprost. Otro implante o dosificación de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y travoprost.

15 Tal como se analiza en el presente documento, el presente implante puede comprender agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un implante o dosificación de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y un antagonista de los receptores beta-adrenérgicos. Más específicamente, el implante o dosificación de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y Timolol®. O, un implante o dosificación de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Por ejemplo, el implante o dosificación de implante puede comprender una combinación de bimatoprost y dorzolamida (Trusopt®).

25 Además del componente terapéutico, el implante descrito en el presente documento puede incluir o puede proporcionarse en composiciones que incluyen cantidades eficaces de agentes tamponadores, conservantes y similares. Los agentes tamponadores solubles en agua adecuados incluyen, sin limitación, carbonatos alcalinos y alcalinotérricos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos y similares, tales como fosfato sódico, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato y similares. De forma ventajosa, estos agentes están presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9 y más preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8. Como tal, el agente tamponador puede ser de hasta aproximadamente un 5 % en peso del implante total. Los conservantes solubles en agua adecuados incluyen bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio, borato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, parabenos, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol bencílico, feniletanol y similares y mezclas de los mismos. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 % en peso y preferentemente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % en peso. En al menos uno de los implantes presentes, se proporciona un conservante de cloruro de benzalconio en el implante, tal como cuando el agente terapéutico lipídico cíclico consiste esencialmente en bimatoprost.

40 En algunas situaciones, se pueden implantar o insertar varios implantes, y cada uno emplea los mismos o diferentes agentes farmacológicos. De esta manera, se logra un cóctel de perfiles de liberación, que proporciona una liberación bifásica o trifásica con una sola administración, en la que el patrón de liberación puede variar enormemente.

45 Adicionalmente, se pueden incluir moduladores de liberación tales como aquellos que se describen en la patente estadounidense n.º 5,869,079 en el implante. La cantidad de modulador de liberación que se emplee dependerá del perfil de liberación deseado, la actividad del modulador y del perfil de liberación del agente terapéutico lipídico cíclico en ausencia de modulador. También se pueden incluir en el implante electrolitos como el cloruro de sodio y el cloruro de potasio. Cuando el agente tamponador o potenciador es hidrófilo, también puede actuar como un acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las tasas de liberación a través de una disolución más rápida del material que rodea el fármaco en el implante, lo que aumenta el área superficial del fármaco expuesto, aumentando así la tasa de bioerosión del fármaco. De forma similar, un agente tamponador o potenciador hidrofóbico se disuelve más lentamente, ralentizando la exposición del fármaco, y por lo tanto, ralentizando la tasa de bioerosión del fármaco.

55 En ciertos implantes con la combinación de bimatoprost y una matriz polimérica biodegradable, se libera o se administra una cantidad de bimatoprost entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 0,5 mg durante un período de aproximadamente 3 a 6 meses después de la implantación en el ojo. Se pueden emplear diversas técnicas para producir los implantes descritos en el presente documento. Las técnicas convenientes incluyen, pero no se limitan necesariamente a, procedimientos de molienda, procedimientos de compresión, procedimientos de extrusión, procedimientos interfaciales, procedimientos de moldeo, procedimientos de moldeo por inyección, combinaciones de los mismos y similares.

60 Para fabricar los implantes, se pueden usar procedimientos de compresión y normalmente se producen implantes con tasas de liberación más rápidas que los procedimientos de extrusión. Los procedimientos de compresión pueden usar presiones de aproximadamente 50-150 psi, de forma más preferente aproximadamente 70-80 psi, incluso más de forma más preferente aproximadamente 76 psi, y usan temperaturas de aproximadamente 0 grados centígrados a aproximadamente 115 grados centígrados, de forma más preferente aproximadamente 25 grados centígrados.

65 En una realización, un procedimiento para producir un implante polimérico terapéutico comprende encapsular un agente terapéutico lipídico cíclico con un componente polimérico para formar un implante encapsulado con lípidos cíclicos. Dicho implante es eficaz en el tratamiento de una o más afecciones oculares, como se describe en el

70

5 presente documento, y es adecuado para la 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 atribuirse a la forma encapsulada particular del implante.

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

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

20 Los presentes procedimientos son eficaces para producir un implante con un agente terapéutico de lípidos cíclicos encapsulado que mantiene o conserva una parte sustancial, si no toda la actividad terapéutica después de un procedimiento de esterilización terminal. Puede entenderse que los presentes procedimientos también pueden comprender una etapa de esterilización terminal del implante. El implante se puede esterilizar antes del envasado o en su envase. A menudo se prefiere la esterilización de los envases que contienen el presente implante o implantes. El procedimiento puede comprender exponer el presente implante o implantes a cantidades esterilizantes de radiación gamma, radiación de haz de electrones y otros productos de esterilización terminal. En una realización, un procedimiento puede comprender una etapa de exposición del presente implante a radiación gamma a una dosis de aproximadamente 25 kGy.

30 Como se analiza en el presente documento, el componente polimérico utilizado en el presente procedimiento puede comprender un polímero biodegradable o un copolímero biodegradable. En al menos una realización, el componente polimérico comprende un copolímero poli(poliláctido-co-glucólido) de PLGA. En una realización adicional, el copolímero de PLGA tiene una relación láctido/glucólido de 75/25. En otra realización adicional, el copolímero de PLGA tiene al menos uno de un peso molecular de aproximadamente 63 kilodalton y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,6 dL/g.

35 Los presentes procedimientos también pueden comprender una etapa de formar una primera composición que comprende un agente terapéutico lipídico cíclico, un componente polimérico y un disolvente orgánico, y una etapa de formar una segunda composición que contiene aceite, y mezclar la primera composición y la segunda composición que contiene aceite.

40 La velocidad a la que se degrada un implante puede variar, tal como se analiza en el presente documento, y por lo tanto, el presente implante puede liberar el agente terapéutico lipídico cíclico durante diferentes periodos de tiempo en función de la configuración particular 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 tasa de liberación de aproximadamente un 0,7 % por día cuando se mide *in vitro*. Por lo tanto, durante un período de aproximadamente 40 días, puede haberse liberado aproximadamente el 30 % del agente terapéutico lipídico cíclico.

45 Tal como se analiza en el presente documento, la cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico presente en el implante puede variar. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico lipídico cíclico suma aproximadamente el 50 % peso/peso del implante. En realizaciones adicionales, el agente terapéutico lipídico cíclico constituye aproximadamente el 40% peso/peso del implante.

55 El implante de la presente invención se puede insertar en el espacio subconjuntival de un ojo mediante una variedad de procedimientos. El procedimiento de colocación puede influir en el componente terapéutico o en la cinética de liberación de fármaco. Una forma de administración preferente del implante de la presente invención es mediante inyección subconjuntival. La ubicación del sitio de inyección del implante puede influir en los gradientes de concentración del componente terapéutico o fármaco que rodea el elemento, y así influir en la velocidad de administración a un determinado tejido del ojo. Por ejemplo, una inyección en la conjuntiva hacia la parte posterior del ojo dirigirá el fármaco más eficientemente a 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 medicamento de manera más eficiente al segmento anterior.

60 El implante se puede administrar a pacientes administrando una composición oftálmicamente aceptable que comprende el implante para el paciente. Por ejemplo, el implante puede proporcionarse en una composición líquida, una suspensión, una emulsión y similares, y administrarse mediante inyección o implantación en el espacio subconjuntival del ojo.

65 Los presentes implantes o implante están configurados para liberar una cantidad de agente terapéutico lipídico cíclico eficaz para tratar una afección ocular, tal como mediante la reducción de al menos un síntoma de la afección ocular. Más específicamente, el implante se puede usar en un procedimiento para tratar el glaucoma, tal como

5 glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular, glaucoma crónico de ángulo cerrado, con iridotomía patente, glaucoma pseudoexfoliativo y glaucoma pigmentario. Se cree que inyectando el implante que contiene el agente terapéutico lipídico cíclico en el espacio subconjuntival de un ojo, el agente terapéutico lipídico cíclico es eficaz para potenciar el flujo de humor acuoso, reduciendo así la presión intraocular. Además, la administración subconjuntival de un implante que contiene un agente terapéutico lipídico cíclico puede proporcionar concentraciones terapéuticas del agente terapéutico a la retina del ojo.

Los implantes que se describen en el presente documento se pueden usar para prevenir o tratar diversas enfermedades o afecciones oculares, que incluyen las siguientes: maculopatías/degeneración retiniana, tales como la degeneración macular, incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), tal como la degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y la degeneración macular relacionada con la edad exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía, incluida la retinopatía diabética, la neuroretinopatía macular aguda y crónica, la coriorretinopatía serosa central y el edema macular, incluido el edema macular cistoide y el edema macular diabético. Uveítis/retinitis/coroiditis: Epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis, incluida la uveítis intermedia (pars planitis) y la uveítis anterior, coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpenosa, fibrosis subretiniana, síndrome uveítico y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial retiniana, obstrucción de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la rama venosa retiniana, cambios de fondo de ojo con hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemi-retiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la rama arterial retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angiitis de rama helada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, vetas angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales. Traumáticas/ quirúrgicas: oftalmia simpática, enfermedad de la retina uveítica, desprendimiento de retina, trauma, láser, TFD, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía de trasplante de médula ósea. Trastornos proliferativos: retinopatía vitrea proliferativa y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa. Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, presunto síndrome de histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con la infección por VIH, enfermedad coroidal asociada con la infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con la infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miiasis. Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias asociadas de la retina, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia patrón del epitelio pigmentado retiniano, retinosquiasis ligada a X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico. Desgarros/huecos retinianos: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarró gigante de retina. Tumores: Enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del RPE, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentado retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares. Varios: coroidopatía interna punteada, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda y similares.

En al menos una realización, un procedimiento para reducir la presión intraocular en un ojo de un paciente comprende administrar un implante que contiene un agente terapéutico lipídico cíclico, como se describe en el presente documento, a un paciente mediante inyección subconjuntival. Un aparato de jeringa que incluye una aguja de tamaño apropiado, por ejemplo, una aguja de calibre 22, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, se puede usar eficazmente para inyectar la composición en el espacio subconjuntival de un ojo de un ser humano o animal. Debido a la liberación prolongada del agente terapéutico lipídico cíclico del implante, a menudo no se requieren inyecciones repetidas frecuentes.

En ciertos implantes, la preparación del implante comprende un componente terapéutico que consiste esencialmente en bimatoprost, sales del mismo, y mezclas de las mismas, y una matriz de polímero biodegradable. La matriz polimérica biodegradable puede consistir esencialmente en PLA, PLGA o una combinación de los mismos. Cuando se coloca en el ojo, la preparación libera aproximadamente del 40 % a aproximadamente el 60 % del bimatoprost para proporcionar una dosis de carga de bimatoprost en aproximadamente un día después de la administración subconjuntival. Posteriormente, el implante libera de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 2 % del bimatoprost por día para proporcionar un efecto terapéutico sostenido. Dichas preparaciones de implantes pueden ser eficaces para reducir y mantener 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 el presente documento pueden configurarse de manera que la cantidad del agente terapéutico lipídico cíclico que se libera del implante dentro de los dos días a partir de la inyección subconjuntival es menor que aproximadamente el 40 % de la cantidad total del agente terapéutico lipídico cíclico en el implante. En ciertas formulaciones, el 40 % del agente terapéutico lipídico cíclico no se libera hasta después de aproximadamente una semana de la inyección. En determinadas formulaciones de implantes, se libera menos de aproximadamente un 30 % del agente terapéutico lipídico cíclico en el plazo de aproximadamente un día desde la colocación en el ojo, y

5 aproximadamente un 2 % del resto se libera durante aproximadamente 1 mes después de ser insertado en el ojo. En otro implantes, se libera menos de aproximadamente un 20 % del agente terapéutico lipídico cíclico en el plazo de aproximadamente un día desde la administración subconjuntival, y aproximadamente un 1 % se libera durante aproximadamente 2 meses después de dicha administración.

## 10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

### 15 Ejemplo de referencia 1

#### Procedimiento para preparar micropartículas de bimatoprost

20 Se prepararon micropartículas biodegradables (microesferas) adecuadas para el uso intraocular combinando 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. A continuación, se colocó la mezcla en un vacío a 45 °C durante la noche para evaporar el diclorometano. La mezcla resultante tenía la forma de una lámina colada. La lámina colada se cortó y se trituró en una trituradora de alto cizallamiento con hielo seco hasta que las partículas pudieron pasar a través de un tamiz que tenía un tamaño de poro de aproximadamente 125 µm. El porcentaje de bimatoprost presente en las micropartículas se analizó mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). El porcentaje de liberación de bimatoprost a partir de las micropartículas se perfiló mediante diálisis. El porcentaje de bimatoprost restante en las partículas recuperadas se analizó mediante HPLC.

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

30

Tabla 1

Punto de tiempo	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

El porcentaje de carga de bimatoprost fue del 14,93 %. El porcentaje de bimatoprost restante en las partículas de liberación recuperadas fue del 4,94 %.

### 35 Ejemplo de referencia 2

#### Procedimientos de extrusión y compresión para fabricar implantes de bimatoprost

40 En un mortero, se combina bimatoprost con una composición de polímero biodegradable. La combinación se mezcla con un agitador ajustado en aproximadamente 96 RPM durante aproximadamente 15 minutos. La combinación de polvos se raspa de la pared del mortero y luego se vuelve a mezclar durante 15 minutos adicionales. La combinación de polvos mezclada se calienta a un estado semifundido a la temperatura especificada durante un total de 30 minutos, formando una masa fundida de polímero/fármaco.

45 Las varillas se fabrican mediante peletizado del polímero/fármaco fundido usando un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) de calibre 9, cargando el gránulo en el barril y extruyendo el material a la temperatura de extrusión del núcleo especificada en filamentos. Los filamentos se cortan luego en implantes de un tamaño de aproximadamente 1 mg o en sistemas de administración de fármacos. Las varillas pueden tener dimensiones de aproximadamente 2 mm de largo x 0,72 mm de diámetro. Los implantes de varillas pesan entre aproximadamente 900 µg y 1100 µg.

50 Las obleas se forman aplanando la masa fundida del polímero con una prensa Carver a una temperatura específica y cortando el material aplanado en obleas, cada una con un peso de aproximadamente 1 mg. Las obleas tienen un diámetro de aproximadamente 2,5 mm y un espesor de aproximadamente 0,13 mm. Los implantes de obleas pesan entre aproximadamente 900 µg y 1100 µg.

55 La prueba de liberación in vitro se realiza colocando cada uno de los implantes en un vial con tapa de rosca de 24 ml con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato a 37 °C. Se retiran alícuotas de 1 ml y se reemplazan por un volumen igual de medio fresco en los días 1, 4, 7, 14, 28 y cada dos semanas a partir de entonces.

60 Los ensayos de fármacos se realizan por HPLC, que consiste en un módulo de separación Waters 2690 (o 2695) y un detector de arreglos de fotodiodos Waters 996. Una ultrasfera, C-18 (2), 5 µm; se usa una columna de 4,6 x 50 mm a 30 °C para la separación y el detector se ajusta a aproximadamente 264 nm. La fase móvil es MeOH - fase

5 móvil tamponada (10:90) con un caudal de 1 ml/min y un tiempo de funcionamiento total de 12 min por muestra. La fase móvil tamponada puede comprender ácido heptano-1-sulfónico 13 mM, sal sódica - ácido acético glacial - trietilamina - metanol (68: 0,75: 0,25: 31). Las tasas de liberación se determinan calculando la cantidad de fármaco liberado en un volumen dado de medio a lo largo del tiempo en µg/día.

10 Los polímeros que se pueden usar en los implantes se pueden obtener de Boehringer Ingelheim. Los ejemplos de polímeros incluyen: RG502, RG502H, RG752, R202H, R203 y R206, y Purac PDLG (50/50). RG502 y RG502H son (50:50) poli(D, L-láctido-co-glicólido) con RG502 que tiene un grupo de extremo éster y RG502H que tiene un grupo de extremo ácido, RG752 es (75:25) poli(D,L-poliláctido-co-glucólido), R202H es poli(D, L-láctido) al 100 % con un grupo ácido terminal o grupos ácido terminales, R203 y R206 son ambos poli(D, L-láctido) al 100 %. Purac PDLG (50/50) es (50:50) poli(D,L-poliláctido-co-glucólido). La viscosidad inherente de RG502, RG502H, RG752, R202H, R203, R206, y Purac PDLG es de 0,2, 0,2, 0,2, 0,2, 0,3, 1,0, y 0,2 dl/g, respectivamente. El peso molecular medio de RG502, RG502H, RG752, R202H, R203, R206, y Purac PDLG es de 11 700, 11 200, 11 200, 6500, 14 000, 63 300, y 9700 daltons, respectivamente. Los implantes fabricados pueden ser adecuados para el uso intraocular para tratar una afección ocular.

20

### **Ejemplo 3**

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

25 Una mujer de 72 años que padece glaucoma en ambos ojos recibe un implante intraocular que contiene bimatoprost y una combinación de PLA y PLGA en cada ojo. Los implantes pesan aproximadamente 1 mg y contienen aproximadamente 500 mg de bimatoprost. Se coloca un implante en el vítreo de cada ojo con una jeringa. En aproximadamente dos días, la paciente informa de un alivio sustancial en el confort ocular. El examen revela que la presión intraocular ha disminuido: la presión intraocular promedio medida a las 8:00 de la mañana ha disminuido de 30 28 mm Hg a 14,3 mm Hg. La paciente es monitoreada mensualmente durante aproximadamente 6 meses. Los niveles de presión intraocular permanecen por debajo de 15 mm Hg durante seis meses, y la paciente informa de una incomodidad ocular reducida.

### **Ejemplo de referencia 4**

35

#### **Implantes intraoculares de bimatoprost/PLA/ para tratar el glaucoma**

Un varón de 62 años se presenta con una presión intraocular en su ojo izquierdo de 33 mm Hg. Se inserta un implante que contiene 400 mg de bimatoprost y 600 mg de PLA en el vítreo del ojo izquierdo con un trocar. La presión intraocular del paciente se controla diariamente durante una semana, y luego, a partir de entonces, mensualmente. Un día después de la implantación, se reduce la presión intraocular a 18 mm Hg. Al séptimo día, después de la implantación, se reduce la presión intraocular a 14 mm Hg. El paciente no experimenta ningún otro signo de presión intraocular elevada durante 2 años.

### **Ejemplo de referencia 5**

#### **Procedimiento de extrusión por fusión a baja temperatura para fabricar implantes de bimatoprost**

50 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) se incorporó en implantes poliméricos de liberación sostenida fabricados mediante un procedimiento de extrusión por fusión a baja temperatura (de 65 °C a 71 °C). Los implantes fabricados 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-poliláctido-co-glucólido) (un PLGA).

55 Los implantes se fabricaron a una temperatura lo suficientemente alta como para fundir el bimatoprost y ablandar el polímero, pero lo suficientemente baja como para evitar una pérdida de la potencia sustancial de bimatoprost. Los parámetros de solubilidad del bimatoprost y del polímero de PLGA usados fueron similares, de modo que el bimatoprost era soluble en el polímero, dando como resultado una solución sólida a la temperatura usada. Un implante extrudido fabricado a partir de una solución sólida de un agente terapéutico y un vehículo polimérico puede proporcionar un perfil de liberación más uniforme y reproducible del agente terapéutico, en comparación con un implante extrudido donde el bimatoprost está presente como una dispersión sólida en el vehículo polimérico.

60 Los implantes de polímero se fabricaron mediante extrusión por fusión en un extrusor accionado por pistón o extrusor/microcompactador Daka. Los implantes tienen forma de varilla, pero se pueden fabricar en cualquier forma geométrica simplemente cambiando el troquel de extrusión.

65 Los polímeros se usaron tal como se recibieron de Boehringer Ingelheim y el bimatoprost se usó tal como se recibió de Torcan Chemical (Aurora, Ontario, Canadá). Para fabricar un implante, el polímero y el bimatoprost se combinaron (véase en la Tabla 2) en una cápsula de molino de bolas Retsch con una bola de acero inoxidable de ¼ ", y, la cápsula se colocó en el molino Retsch (Tipo MM200) durante 5 min a 20 ciclos/min. A continuación, se retiró

70

5 la cápsula del molino y la combinación de polvos se agitó con una espátula. La cápsula con la combinación de polvos se mezcló durante 5 minutos en un mezclador Turbula. La combinación de polvos se inspeccionó para determinar la homogeneidad, y el procedimiento de mezclado se repite si es necesario.

10 Se utilizó un embudo de polvo de acero y una espátula para transferir la combinación de polvos a un cilindro de extrusión montado en una prensa de compactación neumática. Se añadió una pequeña cantidad de la combinación de polvos al cilindro del extrusor y se compactó el polvo con la presión ajustada a 50 psi.

15 El barril cargado con la combinación de polvos se colocó en el extrusor y se dejó equilibrar a una temperatura de 65 a 71 °C. Los filamentos se extruyeron a 0,0025"/seg a través de una matriz circular de 720 micras para formar el implante en forma de varilla. Los filamentos extrudidos eran lisos y tenían un diámetro consistente. Las formulaciones de los implantes fabricados se muestran en la Tabla 2.

20 Los filamentos se cortaron en varillas de un miligramo (aproximadamente 2 mm de longitud) y la liberación del fármaco a lo largo del tiempo se controló en una solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4.

Tabla 2. Formulaciones de implantes de bimatoprost por extrusión por fusión

<b>Formulaciones de implantes</b>		
<b>Bimatoprost peso %</b>	<b>Polímero 1</b>	<b>Polímero 1 peso %</b>
30	RG502	70
50	RG502	50
30	RG752	30
50	RG752	50
30	RG504	30
50	RG504	50
30	RG755	30
50	RG755	50

25 Se puede usar un implante de polímero que contenga bimatoprost para administrar una dosis controlada de bimatoprost a una región ocular para tratar una afección ocular durante un período prolongado de tiempo.

También se puede realizar un implante de bimatoprost usando un polímero de bajo punto de fusión, tal como una policaprolactona. Además, en lugar de un método de extrusión, se puede usar la compresión directa del polímero(s) con bimatoprost para fabricar un comprimido para implantación adecuado para el uso intraocular.

30 **Ejemplo 6**

**Procedimientos a temperatura ultra baja para fabricar implantes de bimatoprost**

35 En este experimento, se fabricaron implantes poliméricos adicionales de liberación sostenida que contienen bimatoprost adecuados para la administración intraocular. Los implantes se fabricaron mediante un procedimiento de extrusión por fusión que se desarrolló para llevarlo a cabo a temperaturas tan bajas como aproximadamente 57 °C. Los ejemplos de implantes fabricados contenían un 15 % de bimatoprost (el agente terapéutico), un 10 % de polietilenglicol (PEG 3350) (el codisolvente o segundo polímero) y un 75 % del polímero poli(D, L,-poliláctido-co-glucólido) (Resomer ® RG752S, un PLGA) (el transportador polimérico o primer polímero).

40 Las temperaturas de extrusión típicas para un implante de PLGA son de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 110 °C. Se determinó que a una temperatura de extrusión de aproximadamente 80 °C o más, el 50 % del bimatoprost o menos es terapéuticamente inactivo (pérdida de potencia). Véase la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, se prepararon implantes de liberación sostenida o sistemas de administración de fármacos ("DDS") con cinco formulaciones diferentes que contenían bimatoprost. Procediendo de izquierda a derecha a izquierda a lo largo del eje x de la Figura 1, estas cinco formulaciones fueron:

Tabla 3 Formulaciones de los DDS (Implantes) de bimatoprost que se muestran en la Figura 1

Nombre de formulación	8092-096G	8092-102G	8092-097G	8092-103G	8092-108G
Bimatoprost peso %	15	15	15	15	15
Tipo de polímero	RG504	RG504	RG504	RG752S	RG752S
peso %	75	70	65	70	75
PEG3350 peso %	10	15	20	15	10

50 RG504 es un resómero del polímero poli(D, L-láctido-co-glucólido) (es decir, un PLGA) que tiene una relación molar de 48:52 a 52:48 (es decir, aproximadamente 50:50) de D, L-láctido: glucólido. RG504 tiene una viscosidad inherente de 0,45 a 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).

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

10 La potencia teórica máxima del bimatoprost es por definición igual a la fuerza en el etiquetado ("LS") del bimatoprost. Por ejemplo, la fuerza en el etiquetado de un implante de un miligramo que comprende 150 µg de bimatoprost es de 150 µg. Por lo tanto, si se analiza y se determina que ese implante libera los 150 µg del bimatoprost que contiene durante un cierto período de tiempo, se puede decir que el implante tenía una potencia del 100 %. La potencia del bimatoprost liberado de los implantes se determinó como porcentaje de la fuerza en el etiquetado mediante HPLC (cromatografía líquida de alta presión). Por lo tanto, los implantes de bimatoprost (cada uno con un peso de aproximadamente 1 mg) se disolvieron en 0,5 ml de acetonitrilo en un matraz volumétrico de 10 ml y se sometieron a ultrasonidos durante 5 minutos. A continuación, se llenó el volumen del matraz con diluyente (72:18:10 de agua: acetonitrilo: metanol); se mezcló bien y se transfirió a un vial de HPLC para su análisis.

20 El análisis por HPLC se realizó usando un sistema Waters Alliance 2695 HPLC, columna de fase inversa Waters Symmetry®C18 4,6mmX75mm y un detector UV Waters 2487. Las condiciones para el análisis fueron: caudal de 1,5 ml/minuto, longitud de onda UV de 210 nm, temperatura de la columna de 30 °C y fase móvil de 72:18:10 (agua:acetonitrilo:metanol, v/v/v) con ácido trifluoroacético al 0,03 % (p/v). El volumen de inyección de las muestras y de los estándares analizados fue de 75 µl con un tiempo de ciclo de 45 minutos.

25 Como se muestra en la Figura 1, la potencia del bimatoprost liberado del sistema de liberación de fármacos (DDS, por sus siglas en inglés) se incrementó desde aproximadamente el 40 % cuando el DDS se fabricó mediante un procedimiento de extrusión por fusión llevado a cabo a 85 °C, hasta más del 90% de potencia cuando se fabricó el DDS mediante un procedimiento de extrusión por función llevado a cabo a 57 °C. Por lo tanto, la potencia del bimatoprost fue inversamente proporcional a la temperatura a la que se llevó a cabo el procedimiento de extrusión por fusión usado para fabricar el DDS. El uso de diferentes resómeros y la presencia de PEG 3350 en las formulaciones de DDS no tiene relevancia para este hallazgo de una mayor temperatura que se correlaciona con una menor potencia del bimatoprost. En otras palabras, el uso de un resómero diferente, el uso de un resómero diferente en una cantidad diferente y la inclusión de un PEG 3350 en la formulación del DDS no afectaron la temperatura a la que se expuso el bimatoprost.

30 Por lo tanto, sabiendo que el bimatoprost es un agente terapéutico sensible al calor, se desarrolló un procedimiento de extrusión por fusión a muy baja temperatura para fabricar implantes que contienen bimatoprost. Para fabricar un DDS mediante un procedimiento de extrusión por fusión en el que al menos aproximadamente un 50 % del bimatoprost es biológicamente activo (es decir, tiene una potencia de al menos un 50 % de la LS), es necesario reducir la temperatura de extrusión a menos de aproximadamente 80 °C. Dado que el punto de fusión de la mayoría de los resómeros, incluidos los PLGA usados para hacer que un DDS exceda aproximadamente 80 °C, no es suficiente simplemente para bajar la temperatura de extrusión, ya que hacerlo proporcionaría simplemente un polímero parcialmente o mal fundido en el que el agente activo está lejos de ser distribuido homogéneamente. Una distribución no homogénea del agente activo en el polímero del DDS puede dar como resultado un efecto de liberación repentina seguida a continuación de amplias oscilaciones en la cantidad y velocidad de liberación del agente activo del polímero. Dicho DDS deficiente no tendría utilidad terapéutica.

45 El objetivo, por lo tanto, era fabricar un implante de PLGA-bimatoprost extrudido mediante un procedimiento que redujera la temperatura de extrusión y, al mismo tiempo, mantuviera una mezcla homogénea del bimatoprost (preferentemente no cristalina) dentro de la matriz polimérica del DDS (implante).

50 De acuerdo con un análisis de los parámetros de solubilidad, se determinó que el bimatoprost es soluble en los polímeros de PLGA (los portadores de polímero o los primeros polímeros) usados. Por lo tanto, se puede formar una solución sólida del bimatoprost y los polímeros usados a medida que se calientan los polímeros. La formación de una solución sólida del bimatoprost y un PLGA a baja temperatura puede evitar la pérdida sustancial de bimatoprost. Además, formar una solución sólida de bimatoprost y un PLGA con un parámetro de solubilidad similar (mediante el uso de un codisolvente adecuado) tiene la ventaja adicional de que el bimatoprost no se vuelve a cristalizar en el implante extrudido final, ya que el implante es una solución sólida del bimatoprost y el PLGA en el codisolvente. Por lo tanto, no hay polimorfos de bimatoprost presentes en el implante. Finalmente, el bimatoprost se distribuye homogéneamente por todo el polímero, en comparación con la distribución del bimatoprost en la dispersión sólida que se produce cuando se mezcla el bimatoprost con un PLGA, se funde el polímero y se extruye la mezcla fundida para formar un DDS. En un implante de dispersión sólida, el bimatoprost está presente en forma de cristales o partículas de bimatoprost.

65 Como se indicó, los polímeros de PLGA no se funden suficientemente a las temperaturas de extrusión más bajas necesarias para retener la potencia del bimatoprost por encima de aproximadamente el 50 % de la LS. Se descubrió que mediante la adición de un codisolvente polimérico de bajo punto de fusión (como un PEG) con el mismo (o sustancialmente el mismo) parámetro de solubilidad, el bimatoprost y el polímero usado permitieron que la temperatura de extrusión se redujera hasta 57 °C. De esa manera, se ha preservado la potencia del bimatoprost.

70

5 Además, se descubrió que las formulaciones de DDS que contienen PEG que se desarrollaron presentan una liberación "repentina" reducida, normalmente asociada con fármacos tan solubles en agua como el bimatoprost. Las Figuras 2 y 3 muestran respectivamente el porcentaje total de liberación de bimatoprost y el microgramo diario de bimatoprost liberado a partir de una formulación de DDS a modo de ejemplo que se preparó: en las Figuras 2 y 3, la formulación observada fue la formulación 8092-108G de la Tabla 3.

10 La Figura 2 muestra la cantidad total del bimatoprost liberado del DDS 8092-108G durante un período de cincuenta días. Desde aproximadamente el día 8 hasta aproximadamente el día 40 (un período de 32 días), la tasa de liberación fue lineal. La Figura 3 muestra la cantidad diaria del bimatoprost liberado del DDS 8092-108G durante un período de cincuenta días. Desde aproximadamente el día 13 hasta aproximadamente el día 42 (un período de 29 días), la tasa de liberación diaria estuvo entre aproximadamente 3,3 µg de bimatoprost por día y 2,5 µg de bimatoprost por día, lo que significa que durante ese período de 29 días, la tasa de liberación diaria no varió en más de aproximadamente un 32 %. Desde aproximadamente el día 13 hasta aproximadamente el día 38 (un período de 25 días) la tasa de liberación diaria estuvo entre aproximadamente 3,3 µg de bimatoprost por día y 3,0 µg de bimatoprost por día, lo que significa que durante ese período de 25 días la tasa diaria de liberación no varió en más de aproximadamente un 10 %.

La selección de un PEG como un codisolvente para el bimatoprost y el PLGA se basó en el análisis y comparación de los parámetros de solubilidad de los tres componentes (PEG, bimatoprost y PLGAS) del DDS. Por lo tanto, los parámetros de solubilidad que se exponen en la Tabla 4 muestran que se puede predecir que el bimatoprost es soluble tanto en el polímero de PLGA como en el PEG 3350. Además, la comparación de los parámetros de solubilidad respectivos muestra que se puede predecir que el PEG 3350 es soluble en el PLGA. Por lo tanto, se puede predecir que al fundir el PEG 3350 a su baja temperatura de fusión, el PEG 3350 puede efectivamente plastificar el PLGA y permitir que se extruya a la temperatura de fusión más baja del PEG 3350. Este mismo principio se puede aplicar generalmente a otros polímeros de bajo punto de fusión, como las policaprolactonas, siempre que su parámetro de solubilidad no difiera del fármaco y del PLGA en más de 10 (MPa)<sup>1/2</sup>. Se pueden usar otros polímeros para proporcionar diferentes características de mezcla y liberación. Nuestro procedimiento de formulación preferente es la extrusión por fusión, pero también se puede fabricar un implante adecuado mediante compresión directa o moldeo con disolvente del (de los) polímero(s) con bimatoprost. Los implantes que se fabricaron en este experimento tenían forma cilíndrica, pero también se puede fabricar un implante adecuado con otras formas de sección transversal cambiando el troquel de extrusión.

Los implantes de polímero que se fabricaron en este experimento se fabricaron por extrusión por fusión a temperaturas tan bajas como 57 °C usando un extrusor/microcompactador Daca (Daca Instruments, Inc., Goleta, CA). Los resómeros PLGA (polímeros) se usaron tal como se recibieron de Boehringer Ingelheim. PEG 3350 y el bimatoprost se usaron tal como se recibieron de Sigma Aldrich y Torcan Chemical, respectivamente. Los polímeros (PLGA y PEG 3350) y bimatoprost se combinaron en un recipiente de acero inoxidable con dos bolas de acero inoxidable de ¼" y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 15 minutos. El recipiente se retiró y el contenido se agitó con una espátula. Luego se devolvió al mezclador Turbula durante 15 minutos adicionales, y después de eso se inspeccionó la homogeneidad de la combinación de polvos y se repitió el procedimiento de mezclado en caso de ser necesario.

La combinación de polvos se introdujo al extrusor a una velocidad controlada. El filamento del DDS se extruyó a través de un troquel circular de 720 micras de diámetro formando un implante de forma cilíndrica. Los filamentos extrudidos tenían una superficie lisa con un diámetro consistente. Los filamentos se cortan en varillas de un miligramo (aproximadamente 2 mm de largo) y luego se colocan en solución salina tamponada con fosfato pH 7,4 (0,01 M) donde se controla la liberación del fármaco *in vivo* a lo largo del tiempo mediante HPLC.

Tabla 4 Parámetros de solubilidad para componentes de DDS

Componente	Parámetros de solubilidad, MPa <sup>1/2</sup>
Bimatoprost (192024)	17-19
Resomer® RG752s	21
Polietilenglicol 3350	20 <sup>c</sup>

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

5

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de fabricación de un implante intraocular y el procedimiento comprende las etapas de:

(a) combinar:

- (i) un agente terapéutico lipídico cíclico que es una prostaglandina, un análogo de prostaglandina, una prostamida o un análogo de prostamida;
- (ii) un primer polímero biodegradable, y;
- (iii) un segundo polímero biodegradable para formar una mezcla, donde;

- (α) el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable son polímeros diferentes;
- (β) las solubilidades del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable, y del segundo polímero biodegradable se sitúan en un intervalo de  $10 \text{ MPa}^{1/2}$  unas de otras, y;
- (γ) la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable se sitúa entre  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  y es inferior a la temperatura de transición de fusión del primer polímero biodegradable,

(b) calentar la mezcla a la temperatura de fusión más baja del segundo polímero biodegradable, de manera que el segundo polímero biodegradable pueda actuar como disolvente para el agente terapéutico lipídico cíclico y para el primer polímero biodegradable, donde la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable es inferior a la temperatura a la que el agente terapéutico lipídico cíclico exhibe una pérdida sustancial de potencia, y;

(c) extruir la mezcla calentada, produciendo de este manera un implante adecuado para el uso intraocular.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el componente del agente terapéutico lipídico cíclico se selecciona del grupo que consiste en prostaglandinas, análogos de prostaglandina y mezclas de los mismos.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el agente terapéutico lipídico cíclico se selecciona del grupo que consiste en bimatoprost, análogos de bimatoprost y mezclas de los mismos.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el componente del agente terapéutico lipídico cíclico se selecciona del grupo es latanoprost, travoprost, unoproston, prostaglandina E1, prostaglandina E2 y mezclas de los mismos.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el primer polímero biodegradable se selecciona del grupo que consiste en policaprolactonas; polímeros dibloque o tribloque PLGA -PEG o PLA-PEG; ácido poliláctico, ácido poliglicólico, poliláctido-co-glucólido y copolímeros de los mismos.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el segundo polímero biodegradable se selecciona del grupo que consiste en decafluorobutano, poli(isobutileno), poli(adipamida hexametilénica), polipropileno, polietileno y polietilenglicol.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, donde las solubilidades del agente terapéutico lipídico cíclico, del primer polímero biodegradable y del segundo polímero biodegradable se sitúan en un intervalo de  $15$  a  $30 \text{ MPa}^{1/2}$ .

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

(a) combinar:

- (i) un análogo de prostaglandina, donde el análogo de prostaglandina comprende desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 30 % en peso del implante;
- (ii) un primer polímero biodegradable seleccionado del grupo que consiste en policaprolactonas; polímeros dibloque o tribloque PLGA -PEG o PLA-PEG, donde el primer polímero comprende desde aproximadamente un 30 % hasta aproximadamente un 90 % en peso del implante, y;
- (iii) un segundo polímero biodegradable para formar una mezcla, donde el segundo polímero biodegradable comprende desde aproximadamente un 5 % hasta aproximadamente un 40 % en peso del implante, y donde;

- (α) el primer polímero biodegradable y el segundo polímero biodegradable son polímeros diferentes;
- (β) las solubilidades del análogo de prostaglandina, del primer polímero biodegradable, y del segundo polímero biodegradable se sitúan todas ellas dentro de un rango de aproximadamente  $10 \text{ MPa}^{1/2}$  unas de otras, y;
- (γ) la temperatura de fusión del segundo polímero biodegradable se sitúa entre  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  y es inferior a

- 5 la temperatura de fusión del primer polímero biodegradable, (b) calentar la mezcla a la temperatura de fusión más baja del segundo polímero biodegradable, de manera que el segundo polímero biodegradable pueda actuar como disolvente para el análogo de prostaglandina y el primer polímero biodegradable, y; (c) extruir la mezcla calentada, produciendo de este manera un implante adecuado para el uso intraocular, donde el análogo de prostaglandina liberado del implante tiene una potencia de al menos aproximadamente el 50 %.
- 10
9. Un implante intraocular obtenible por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 15 10. Un implante intraocular para su uso en un procedimiento de tratamiento de una afección ocular, y el procedimiento comprende la etapa de la administración intraocular del implante fabricado por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 20 11. El implante intraocular para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la afección ocular es glaucoma, glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular, glaucoma crónico de ángulo cerrado, iridotomía patente, glaucoma pseudoexfoliativo, o glaucoma pigmentario.
- 25 12. El implante intraocular para el uso en un procedimiento según la reivindicación 10 u 11, donde se selecciona la administración intraocular de una ubicación seleccionada del grupo que consiste en la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroideo, el espacio subretiniano, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio epiescleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula, la retina y las localizaciones subtenonianas.

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

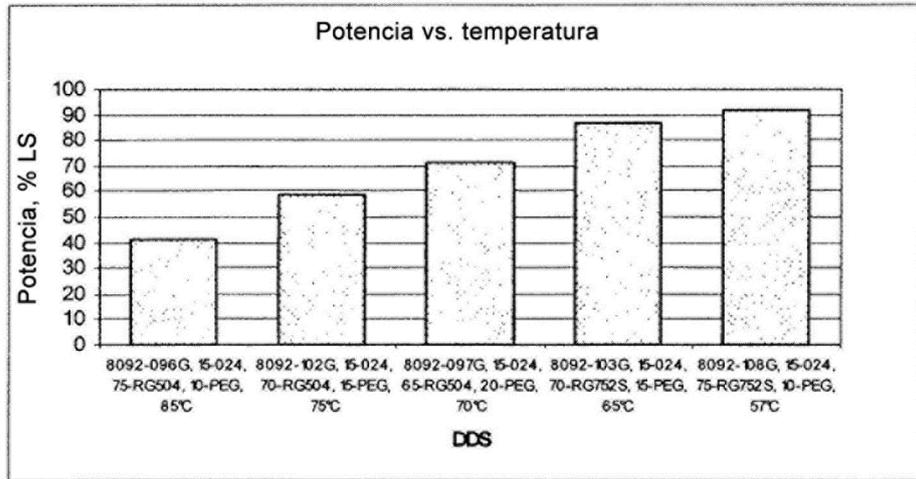


Figura 2. Porcentaje total de liberación de bimatoprost en PBS, pH 7,4 a 37 °C

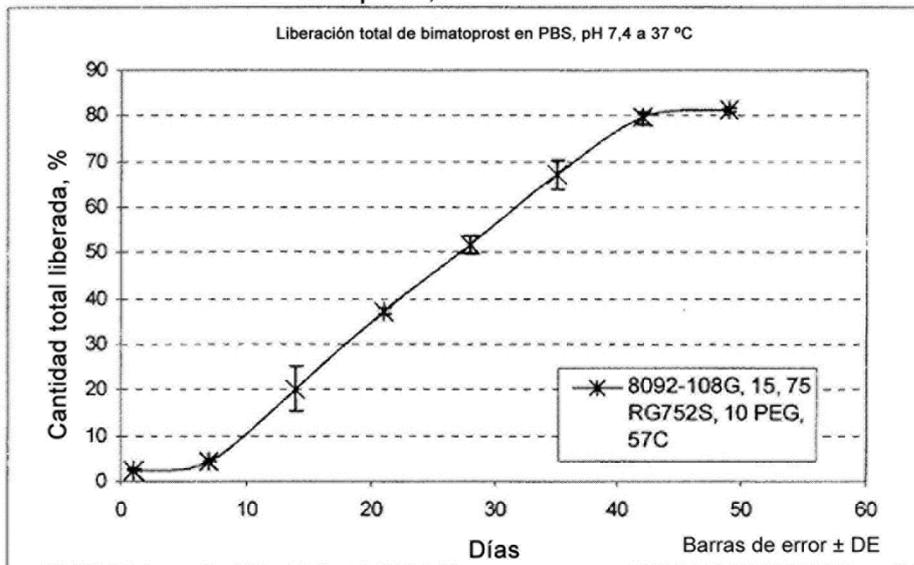


Figura 3. Tasa de liberación diaria de bimatoprost durante un período de 50 días

