

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 175**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011 E 15191632 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 3085358**

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

30 Prioridad:

22.01.2010 US 297660 P

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

08.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 658 175 T3

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

DESCRIPCIÓN

Implantes intracamerales de agentes terapéuticos de liberación sostenida

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a unos implantes intracamerales de liberación sostenida tal como se describe en las reivindicaciones. También se dan a conocer procedimientos para la fabricación y uso de los mismos.

10 RESUMEN

En esta solicitud se describen sistemas intraoculares y procedimientos para el tratamiento de patologías oculares. En particular, se describe la administración local de un sistema de liberación sostenida de un agente terapéutico en la cámara anterior y/o la cámara vítrea anterior del ojo para el tratamiento de la presión intraocular de la cámara del humor acuoso.

Además, en esta solicitud se describen procedimientos para el tratamiento de una patología ocular que comprende las etapas de: proporcionar por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida que contienen por lo menos un agente terapéutico; la implantación de por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida en la cámara anterior del ojo; y el tratamiento de la patología ocular, donde los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida liberan aproximadamente 100 ng por día de por lo menos un agente bioactivo durante un periodo superior a aproximadamente 1 mes.

Además, en esta solicitud se describen procedimientos para el tratamiento de glaucoma en el ojo que comprende las etapas de: proporcionar por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida que contienen por lo menos un agente terapéutico; la implantación de por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida en la cámara anterior del ojo; dejar pasar un tiempo necesario para que los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida se fijen correctamente en el ángulo inferior; dejar pasar un tiempo necesario para que los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida liberen por lo menos un agente terapéutico; y el tratamiento del glaucoma, donde por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida liberan aproximadamente 100 ng por día de por lo menos un agente bioactivo durante un periodo superior a aproximadamente 1 mes.

En una forma de realización, la patología ocular es glaucoma y/o presión intraocular. Los implantes de liberación sostenida pueden liberar aproximadamente un 70% de por lo menos un agente terapéutico durante el primer mes. En algunas formas de realización, el por lo menos un agente terapéutico puede comprender aproximadamente un 30% de por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida que se selecciona de entre el grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost y travoprost y sus sales, ésteres y profármacos.

En otra forma de realización, los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida comprenden aproximadamente entre un 5% a aproximadamente un 70% de poli(D,L-lactida). En otras formas de realización, los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida comprenden aproximadamente entre un 5% a aproximadamente un 40% de poli(DL-lactida-co-glicolida). En otra forma de realización, los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida comprenden aproximadamente entre un 5% a aproximadamente un 40% de polietilenglicol.

En otro ejemplo de formas de realización, los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida comprenden aproximadamente un 30% del agente terapéutico, un 65% de poli(D,L-lactida) y un 5% de polietilenglicol o aproximadamente un 20% de agente terapéutico, un 55% poli(D,L-lactida), un 10% de poli(DL-lactida-co-glicolida) y un 5% de polietilenglicol.

Los implantes se pueden insertar en el tejido ocular utilizando un aplicador adecuado. Una vez implantados, los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida se pueden asentar en el ángulo inferior durante las siguientes 24 horas después la implantación en la cámara anterior.

En una forma de realización, el tiempo suficiente para que los por lo menos dos implantes biodegradables de liberación sostenida liberen el por lo menos un agente biodegradable es superior a aproximadamente 42 días. La patente de EE.UU. nº 2008/0145403 a conocer implantes intraoculares, útiles para reducir la presión intraocular o para el tratamiento del glaucoma, que comprende un agente terapéutico lípido cíclico como bimatoprost, travoprost y sus análogos, y polímeros biodegradables como polilactida, poli(D,L-lactida-co-glicolida) y sus mezclas.

La patente de EE.UU. n° 2008/0292679 describe sistemas de liberación de fármacos útiles para el tratamiento de una patología ocular como el glaucoma, que comprende un implante bioerosionable que contiene agentes activos (cortisona, metotrexato, bimatoprost) y un polímero bioerosionable, por ejemplo, poli(D,L-lactida-co-glicolida), polilactida y sus mezclas; además los implantes pueden contener excipientes como polímeros de polietilenglicol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

La Figura 2 ilustra la colocación de un implante como el descrito en esta solicitud situado en el flujo de salida del humor acuoso de cámara anterior.

La Figura 3 ilustra las corrientes situadas en la cámara anterior de un ojo así como la posible localización de un implante como el descrito en esta solicitud.

La Figura 4 ilustra de forma gráfica un perfil de liberación de los implantes de la presente invención.

La Figura 5 ilustra de forma gráfica un perfil de liberación de los implantes de la presente invención.

La Figura 6 ilustra la colocación de un implante de acuerdo con la presente invención.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

""Aproximadamente" significa más o menos un diez por ciento del número, parámetro o característica así cualificado.

"Polímero biodegradable" significa un polímero que se degrada *in vivo* y donde la erosión del polímero o polímeros tiene lugar conforme avanza el tiempo de forma simultánea con o posterior a la liberación del agente terapéutico. En esta solicitud, los términos "biodegradable" y "bioerosionable" se utilizan de forma intercambiable. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes. El polímero puede ser un polímero de tipo gel o hidrogel, ácido poliláctico o ácido poli(láctico-co-glicólico) o un polímero de polietilenglicol o sus mezclas y derivados.

"Patología ocular" significa una enfermedad, dolencia o estado que afecta a o en la que está implicada la región ocular. 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 rectos y oblicuos) y la porción de nervio óptico que se encuentra en el interior o adyacente al globo ocular.

Una patología ocular anterior es una enfermedad, dolencia o estado que afecta o en la que está implicada una región o zona ocular anterior (es decir, la parte frontal del ojo), como un músculo periorbital, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está situado anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o los músculos ciliares. Por consiguiente, una patología ocular anterior afecta o implica principalmente la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina pero frente a la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y los vasos sanguíneos y el nervio que vascularizan o inerva la región o zona ocular anterior.

Por consiguiente, una patología ocular anterior puede incluir una enfermedad, dolencia o estado, como por ejemplo, la afaquia, pseudofaquia, blefaroespasma, astigmatismo, blefaroespasma, cataratas, enfermedades de la conjuntiva, conjuntivitis, enfermedades de la córnea, úlcera de la córnea, síndromes de ojo seco, enfermedades de los párpados, enfermedades del aparato lacrimal, obstrucción del tracto lacrimal, miopía, presbiopía; trastornos de la pupila; trastornos refractivos y estrabismo. El glaucoma también se puede considerar una patología ocular anterior ya que un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma es el de reducir la hipertensión del humor acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

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

Por consiguiente, una patología ocular posterior puede incluir una patología, dolencia o estado, como por ejemplo, la neuroretinopatía macular aguda; la enfermedad de Behcet; neovascularización coroidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones, como infecciones provocadas por hongos o virus; degeneración macular; como la degeneración macular aguda, degeneración macular no exudativa asociada con la edad y la degeneración macular exudativa relacionada con la edad; edema, como el edema macular, el edema macular cistoide y el edema macular

diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta una región o zona ocular posterior; tumores oculares como la oclusión de la vena central de la retina, retinopatía diabética (incluyendo la retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (VRP), enfermedad oclusiva arterial de la retina, desprendimiento de la retina, enfermedad uveorretiniana; oftalmía simpática; enfermedad de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); efusión uveal; una patología ocular posterior causada o influenciada por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de la rama venosa de la retina, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética no retinopática, retinosis pigmentaria y glaucoma. El glaucoma se puede considerar una patología ocular posterior ya que un objetivo del tratamiento del glaucoma es el de prevenir la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debido a daños o pérdida de células de la retina o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

"Región ocular" o "zona ocular" significa cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, que generalmente incluye, pero no se limita a, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para la visión) o estructural que se encuentra en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que se alinean parcial o completamente en el interior o exterior del globo ocular. Ejemplos específicos de áreas del globo ocular en una región ocular incluyen la cámara anterior (humor acuoso), la cámara posterior, la cavidad vítrea, la coroides, el espacio supracoroidal, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclera, la pars plana, las regiones avasculares provocadas por la cirugía, la mácula y la retina.

"Liberación sostenida" o "liberación controlada" se refiere a la liberación de por lo menos un agente terapéutico bioactivo, o fármaco, de un implante a una tasa determinada. La liberación sostenida significa que el agente bioactivo no es liberado por el implante esporádicamente de forma impredecible y no "brot" del implante al entrar en contacto con un entorno biológico (también denominado en esta solicitud como cinética de primer orden) a no ser que específicamente se tenga la intención de hacerlo. Sin embargo, el término "liberación sostenida", tal y como se utiliza en esta solicitud, no excluye un "fenómeno de brote" asociado al despliegue. En algunos ejemplos de formas de realización de acuerdo con la presente descripción, un brote inicial de por lo menos un agente terapéutico puede ser deseable seguido de una liberación posterior más gradual. La tasa de liberación puede ser regular (denominada normalmente como "liberación controlada" o de cinéticas de orden cero), es decir, el por lo menos un agente terapéutico se libera en cantidades iguales durante un tiempo predeterminado (con o sin una fase inicial de brote) o puede ser una liberación gradual. Por ejemplo, la liberación sostenida puede no presentar sustancialmente ninguna fluctuación en la liberación de un agente terapéutico en comparación con la administración por vía tópica.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa el nivel o la cantidad de agente necesario para tratar una patología ocular, o reducir o prevenir lesiones o daños oculares sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos al ojo o a región del ojo. Teniendo esto en cuenta, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico, como latanoprost, es una cantidad eficaz para reducir por lo menos un síntoma de una patología ocular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En esta solicitud se describen implantes intracamerales que incluyen por lo menos un agente terapéutico, tal y como se define en las reivindicaciones. Los implantes descritos en esta solicitud se colocan en la cámara anterior del ojo, pero no se fijan fijados al tejido ocular. Más bien, los implantes se mantienen en su lugar mediante las corrientes y la gravedad presentes en la cámara anterior del ojo. Los implantes son preferentemente poliméricos, biodegradables y proporcionan una liberación sostenida de por lo menos un agente terapéutico a la red trabecular (RT) y a los tejidos oculares asociados y a los fluidos en el interior de la cámara anterior del ojo donde se encuentra el implante.

La administración directa intracameral o anterior intravítrea de implantes de liberación sostenida o sistemas de liberación de agentes terapéuticos, tal y como se describe en esta solicitud, son eficaces para el tratamiento de diversas patologías oculares indicadas en esta solicitud. En esta patología el glaucoma se caracteriza por una presión intraocular elevada que se puede tratar como se describe en el esta solicitud puenteando los robustos mecanismos de aclaramiento de fármacos de la esclera (por ejemplo, gotas tópicas).

La variación de la presión intraocular (PIO) parece ser un factor de riesgo independiente para las lesiones glaucomatosas. La terapia convencional utilizada para el tratamiento de la hipertensión ocular o glaucoma es el uso de gotas tópicas oftalmológicas antihipertensivas para hacer disminuir la presión intraocular. Lamentablemente, la dosis de bolo con gotas oftalmológicas tópicas resulta en niveles del agente terapéutico en la cámara anterior con picos de niveles máximos y mínimos que tiene como resultado la variabilidad del control de la PIO en el tiempo. Esta fluctuación en la PIO puede dar como resultado una progresión del campo glaucomatoso, especialmente en pacientes con glaucoma avanzado. Los implantes intracamerales de liberación sostenida descritos en esta solicitud afrontan esta necesidad que tienen los pacientes con hipertensión ocular o glaucoma que requieren terapia médica.

Los implantes pueden afianzar bajas fluctuaciones de la PIO durante el día y la noche cuando las gotas tópicas representan un inconveniente. Por la noche tiene lugar un pico en la PIO entre las 11 PM y las 6 AM en pacientes con glaucoma de ángulo abierto y esto puede contribuir a la pérdida progresiva del campo visual en algunos pacientes. La limitación adicional de la terapia tópica es la falta de concentraciones regulares de fármaco en la cámara anterior con las dosis de bolo que no controlan las elevaciones nocturnas de PIO en un número de pacientes. Los implantes descritos en esta solicitud establecen también fluctuaciones bajas de la PIO durante la noche y, por consiguiente, atenúan las complicaciones de una administración tópica durante la noche.

En más de un 50% de pacientes ocurre un incumplimiento de un régimen médico que contiene una o más gotas tópicas para el ojo para tratar la hipertensión ocular o glaucoma y esto puede contribuir a la fluctuación de la PIO durante el día cuando las gotas no se utilizan de forma regular. Los implantes descritos en esta solicitud no requieren este cuidado y, por consiguiente, son más fáciles de uso para el paciente.

En esta solicitud se describen implantes con agente terapéutico de liberación sostenida que proporcionan una liberación continuada del agente terapéutico evitando así los niveles máximos y mínimos del agente terapéutico que tienen lugar en el humor acuoso con una dosis tópica. Las concentraciones de fármaco en estado de equilibrio conseguidas en el humor acuoso con los implantes descritos en esta solicitud pueden hacer disminuir la fluctuación de la PIO durante el día y la noche a diferencia de la administración tópica convencional de fármacos.

Las cámaras anterior y posterior del ojo están llenas de humor acuoso, un fluido secretado principalmente por el cuerpo ciliar con una composición iónica similar a la de la sangre. La función del humor acuoso es doble: 1) suministrar nutrientes a las estructuras avasculares del ojo, como el cristalino y la córnea, 2) mantener la PIO dentro de su rango fisiológico. El mantenimiento de la PIO y el suministro de nutrientes al segmento anterior son factores fundamentales para mantener una agudeza visual normal.

El humor acuoso es secretado principalmente a la cámara posterior del ojo por de procesos ciliares del cuerpo ciliar y por un mecanismo menor de producción de humor acuoso a través de la ultrafiltración de sangre arterial (Figura 1). A continuación, el humor acuoso llega a la cámara anterior cruzando la pupila y existen corrientes de convección en los lugares en los que el flujo acuoso adyacente al iris es hacia arriba, y el flujo acuoso adyacente a la córnea fluye hacia abajo (Figura 2).

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

El humor acuoso drena 360 grados hacia la red trabecular que inicialmente presenta tamaños de diámetros de los poros que van de 10 hasta algo menos de 30 micras en humanos. El humor acuoso drena a través del canal de Schlemm y sale del ojo a través de 25 a 30 canales de recolección a las venas acuosas y, finalmente, a la vascularización episcleral y venas de la cavidad orbitaria (ver Figura 3). La Figura 3 es un dibujo esquemático en el que las flechas indican las corrientes de convección del humor acuoso en la cámara anterior de un ojo. Se muestra un implante como el descrito en esta solicitud que libera por lo menos un agente terapéutico. Los agentes terapéuticos libres liberados a partir del implante entran en la corriente de convección del humor acuoso (flechas). Después, los agentes terapéuticos se dispersan a través de la cámara anterior y entran en los tejidos diana, como la red trabecular y la región del cuerpo ciliar, a través de la región de la raíz del iris.

Una ventaja de la inyección intracameral y la colocación del implante biodegradable descrito en esta solicitud es que la cámara anterior es lugar inmune privilegiado en el cuerpo y es menos probable que reaccione a un material extraño como los sistemas de liberación de agente terapéutico polimérico. Este no es el caso en el espacio sub-Tenon, donde son habituales las reacciones inflamatorias a materiales extraños. Además del hecho de que la cámara anterior contiene factores inmunoreguladores que le otorgan privilegios inmunológicos, las partículas con diámetros superiores a 30 micras son menos inmunogénicas y presentan menos tendencia a causar una inflamación ocular. Los macrófagos que residen en el ojo son la primera línea de defensa a cuerpos extraños o agentes infecciosos, sin embargo, las partículas de un tamaño superior a 30 micras son difíciles de fagocitar. Por consiguiente, las partículas de un tamaño superior a 30 micras son menos propensas a la activación macrófaga y la consiguiente cascada inflamatoria. Esta reducción de la respuesta inflamatoria es beneficiosa para el paciente.

La eficacia de liberar agentes terapéuticos o fármacos al humor acuoso con un sistema de liberación polimérica es

5 muy superior con una colocación intracameral en comparación con una aplicación en el sub-Tenon. Así, menos de un 1% del agente terapéutico liberado en el espacio sub-Tenon entrará en el humor acuoso mientras que un 100% del fármaco liberado intracameramente entrará en el humor acuoso. Por consiguiente, en los sistemas de liberación de fármacos intracamerales se necesita menos carga de agente terapéutico descritos en esta solicitud en comparación con las aplicaciones en el sub-Tenon.

10 Por lo tanto, la conjuntiva estará menos expuesta a los agentes terapéuticos y como resultado, se reducirá la tendencia a desarrollar hiperemia conjuntival cuando se liberen agentes terapéuticos tópicos, como las prostaglandinas y prostaminas. Finalmente, el o los agente terapéuticos entrarán en el vaso sanguíneo conjuntival/epiescleral a través de las venas acuosas directamente después de la implantación intracameral. Esto minimiza la hiperemia conjuntival con, por ejemplo, análogos de las prostaglandinas en comparación con la inyección en el sub-Tenon donde muchos vasos corren el riesgo de dilatación con una concentración elevada del agente terapéutico presente difusamente en el espacio extravascular de la conjuntiva. La implantación intracameral directa también elimina la necesidad de conservantes, que cuando se utilizan en gotas tópicas, pueden irritar la superficie ocular.

15 Los implantes descritos en esta solicitud están preparados con materiales poliméricos para proporcionar una mayor aproximación del implante al ángulo iridocorneal. Además, el tamaño del implante, que oscila entre un diámetro, grosor o sección transversal de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1 mm, y de longitudes de entre aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 6 mm, permite que el implante se inserte en la cámara anterior utilizando un aplicador con una aguja de bajo calibre que oscila entre aproximadamente 22G a aproximadamente 30G.

20 Los materiales del polímero utilizados para formar los implantes descritos en esta solicitud pueden ser cualquier combinación de ácido poliláctico, ácido glicólico y/o polietilenglicol que proporcionan una liberación sostenida del agente terapéutico en el sistema de flujo de salida del ojo durante el transcurso del tiempo. También se pueden utilizar intracameramente otros sistemas de liberación sostenida del agente terapéutico de base polimérica para lípidos hipotensores para reducir la PI.

25 Los implantes intracamerales descritos en esta solicitud pueden liberar cargas del agente terapéutico durante varios periodos de tiempo. Los implantes, cuando se insertan intracameramente o en el vítreo anterior, proporcionan niveles terapéuticos de por lo menos un agente terapéutico durante periodos de tiempo prolongados. Los periodos de tiempo prolongados pueden ser de aproximadamente 1 semana, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 1 año o más tiempo.

30 Materiales o composiciones poliméricas adecuadas para su uso en los implantes incluyen materiales que son compatibles, es decir, biocompatibles, con el ojo de forma que no causen ninguna interferencia sustancial con el funcionamiento o la fisiología del ojo. Preferentemente dichos materiales son por lo menos parcialmente, y más preferentemente, sustancialmente biodegradables o bioerosionables.

35 En una forma de realización, ejemplos de materiales poliméricos útiles incluyen, sin carácter limitativo, los materiales derivados de y/o que incluyen ésteres orgánicos y éteres orgánicos, que cuando se degradan dan como resultado productos que presentan una degradación fisiológica aceptable, incluyendo monómeros. Además, también se pueden utilizar materiales poliméricos derivados de y/o que incluyen anhídridos, amidas, ortoésteres y similares, solos o en combinación con otros monómeros. Los materiales poliméricos pueden ser polímeros por adición o por condensación, preferentemente polímeros de condensación. Los materiales poliméricos pueden ser reticulados o no reticulados, por ejemplo sólo ligeramente reticulados, tanto como menos de aproximadamente el 5% o menos de aproximadamente el 1% del material polimérico que se va a reticular. En su mayoría, además de carbono e hidrógeno, los polímeros pueden incluir por lo menos uno de oxígeno y nitrógeno, preferentemente oxígeno. El oxígeno puede estar presente como oxi, por ejemplo, hidroxilo o éter, carbonilo, por ejemplo, no-oxo-carbonilo, tal como el éster de ácido carboxílico y similares. El nitrógeno puede estar presente como amida, ciano y amino.

40 En una forma de realización, los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, tanto homopolímeros como copolímeros y polisacáridos, son útiles en los implantes. Los poliésteres pueden incluir polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, poliprolactona y sus combinaciones. Generalmente, utilizando L-lactato o el D-lactato, se consigue una erosión lenta del material polimérico, mientras que con el lactato racemato la erosión aumenta sustancialmente. Polisacáridos y poliésteres útiles pueden incluir, sin carácter limitativo, polietilenglicol (PEG), alginato de calcio y celulosas funcionales, particularmente ésteres de carboximetilcelulosa que se caracterizan por ser insolubles en agua y presentar un peso molecular de aproximadamente 5 kD a aproximadamente 500 kD, por ejemplo.

Otros polímeros de interés incluyen, sin carácter limitativo, alcohol polivinílico, poliésteres y sus combinaciones, que son biocompatibles y que pueden ser biodegradables y/o bioerosionables. Algunas características preferidas de los polímeros o materiales poliméricos para su uso en los presentes implantes pueden incluir biocompatibilidad, compatibilidad con el agente terapéutico seleccionado, facilidad de uso del polímero a la hora de preparar los sistemas de liberación del agente terapéutico descritos en esta solicitud, una vida media deseable en el entorno fisiológico e insolubilidad en agua.

En una forma de realización, un implante intracameral de acuerdo con la presente descripción presenta una fórmula de un 30% de agente terapéutico, un 45% de R203S poli(D,L-lactida) un 20% de R202H poli(D,L-lactida) y un 5% de PEG 3350. En una forma de realización, un implante intracameral de acuerdo con la presente invención presenta una fórmula de un 20% de agente terapéutico, un 45% de R203S poli(D,L-lactida) un 10% de R202H poli(D,L-lactida), un 20% de R203S poli(DL-lactida-co-glicolida) y un 5% de PEG 3350. El intervalo de concentraciones de los constituyentes que se pueden utilizar de acuerdo con la invención son de aproximadamente 5% a aproximadamente un 40% de agente terapéutico, aproximadamente entre un 10% a aproximadamente un 60% de R203S, aproximadamente entre un 5% a aproximadamente un 20% de R202H, aproximadamente entre un 5% a aproximadamente un 40% de RG752S y entre 0 a aproximadamente un 15% de PEG 3350. Se pueden omitir polímeros específicos y añadirse de otros tipos para ajustar las tasas de liberación del agente terapéutico. Los polímeros utilizados están comercialmente disponibles.

Los polímeros utilizados para formar el implante presentan propiedades independientes asociadas a ellos que cuando se combinan proporcionan las propiedades necesarias para una liberación sostenida de por lo menos un agente terapéutico una vez implantado. Por ejemplo, la R203S poli(D,L-lactida) presenta una viscosidad inherente, o viscosidad media, de entre aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,35 dl/g, mientras que la R202H poli(D,L-lactida) presenta una viscosidad inherente más baja de entre aproximadamente 0,16 a aproximadamente 0,24 dl/g. Por lo tanto, las composiciones poliméricas descritas en esta solicitud pueden presentar una mezcla de peso molecular superior o inferior de poli(D,L-lactida). Asimismo, la RG752S poli(DL-lactida-co-glicolida) presenta una proporción molar de D,L-lactida:glicolida de entre aproximadamente 73:27 a aproximadamente 77:23 y una viscosidad inherente de entre aproximadamente 0,16 a aproximadamente 0,24 dl/g. El polietilenglicol usado en esta solicitud puede tener un peso molecular de por ejemplo aproximadamente 3.000 hasta aproximadamente 3.500 g/mol, preferentemente aproximadamente 3.350 g/mol. Los polímeros que presentan viscosidades inherentes y/o pesos moleculares diferentes se pueden combinar para obtener una composición polimérica adecuada para la liberación sostenida de un agente o agentes terapéuticos particulares.

Los materiales poliméricos biodegradables que se incluyen para formar la matriz polimérica del implante se someten preferentemente a una inestabilidad enzimática o hidrolítica. Los polímeros solubles en agua pueden ser reticulados con unos reticulados inestables hidrolíticos o biodegradables para proporcionar unos polímeros insolubles en agua útiles. El grado de estabilidad puede variar ampliamente, en función de la selección del monómero, independientemente de si se emplea un homopolímero o un copolímero, si se emplean mezclas de polímeros y si el polímero incluye grupos ácidos terminales.

El peso molecular medio relativo de la composición polimérica empleada en los implantes tiene igual importancia en el control de la biodegradación del polímero y por consiguiente el perfil de liberación prolongado del implante. Se pueden incluir pesos moleculares diferentes de las mismas o diferentes composiciones poliméricas para modular el perfil de liberación de por lo menos un agente terapéutico.

Los implantes descritos en esta solicitud pueden ser monolítico, es decir que presentan por lo menos un agente terapéutico homogéneamente distribuidos a través de la matriz polimérica, o encapsulado, en el que un reservorio del agente terapéutico es encapsulado por la matriz polimérica. Además, el agente terapéutico se puede distribuir siguiendo un patrón no homogéneo en la matriz. Por ejemplo, los implantes pueden incluir una porción que presenta una concentración superior del agente terapéutico en relación con una segunda porción que puede tener menos.

El peso total del implante depende del volumen de la cámara anterior y la actividad o solubilidad del agente terapéutico. A menudo, la dosis del agente terapéutico es generalmente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 200 mg de implante por dosis. Por ejemplo, un implante puede pesar aproximadamente 1 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 100 mg aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, o aproximadamente 200 mg, incluyendo el agente terapéutico incorporado.

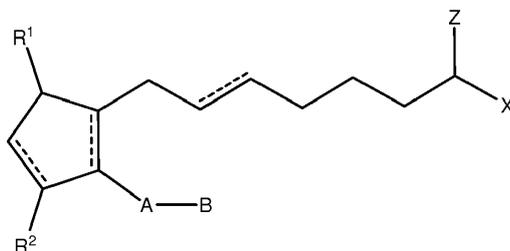
Una carga de agente terapéutico asociada con un implante tendrá una propiedad o perfil de liberación sostenida

asociada con la misma. Por ejemplo, durante los primeros 30 días después de la implantación, los implantes descritos en esta solicitud pueden liberar aproximadamente 1 µg/día hasta aproximadamente 20 µg/día. Durante la vida útil de un implante, se puede liberar desde aproximadamente 100 ng/día hasta aproximadamente 900 ng/día. En otras formas de realización, se liberan aproximadamente 300 ng/día, aproximadamente 675 ng/día o aproximadamente 700 ng/día de agente terapéutico.

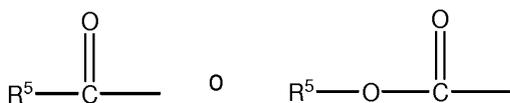
Las proporciones del agente terapéutico, polímero y cualquier otro modificador se pueden determinar empíricamente mediante la formulación de diversos lotes de implantes con unas proporciones medias variadas. Las velocidades de liberación se pueden calcular, por ejemplo, usando el método de sumidero infinito, se añade una muestra pesada de los implantes a un volumen medido de una solución que contiene NaCl al 0,9% en agua, donde el volumen de la solución será tal que la concentración del agente terapéutico después de la liberación sea inferior al 5% de saturación. La mezcla se mantiene a una temperatura de 37°C y se agita suavemente. Se puede seguir la aparición del agente terapéutico disuelto en una función del tiempo usando varios métodos conocidos en la técnica, como espectrofotométricamente, espectroscopia de masas, HPLC, y similares hasta que la absorbancia se haga constante o hasta que más del 90% del agente terapéutico haya sido liberado.

Los agentes terapéuticos que se pueden usar en los implantes descritos y reivindicados en esta solicitud son prostaglandinas, análogos de las prostaglandinas y prostamidas. Los ejemplos incluyen agonistas del receptor prostaglandina que incluyen prostaglandina E₁ (alprostadilo), prostaglandina E₂ (dinoprostona), latanoprost y travoprost. Latanoprost y travoprost son profármacos de prostaglandinas (es decir, l-ésteres isopropílicos de una prostaglandina); sin embargo se hace referencia a ellas como prostaglandinas porque actúan sobre el receptor de la prostaglandina F, después de ser hidrolizado en ácido 1-carboxílico. Una prostamida (también denominada una prostaglandin-etanolamida) es un análogo de prostaglandina, que es farmacológicamente único a partir de una prostaglandina (es decir, porque las prostamidas actúan en un receptor celular diferente [el receptor de prostamida], del que lo hacen las prostaglandinas), y es un lípido neutro formado como producto de la oxigenación por la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) de un endocannabinoide (como una anandamida). Además, las prostamidas no hidrolizan in situ el ácido 1-carboxílico. Ejemplos de prostamidas son bimatoprost (la etilamida de la 17-fenilprostaglandina F_{2α} fabricada sintéticamente) y la prostamida F_{2α}. Otros análogos de prostaglandinas que se pueden usar como agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, unoprostona y los agonistas de receptores EP₂/EP₄.

Las prostaglandinas tal como se usan en esta solicitud incluyen uno o más tipos derivados de prostaglandinas, análogos de prostaglandinas que incluyen prostamidas y derivados de prostamidas, profármacos, sus sales y sus mezclas. En ciertos implantes, la prostaglandina comprende un compuesto que tiene la estructura



donde los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede estar en configuración *cis* o *trans*; A es un radical alqueno o alqueniлено que presenta de dos a seis átomos de carbono, cuyo radical puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituido por uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloilo o aquilcarboxilo donde el radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que presenta de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado de entre radicales hidrocarbilo arilo o heteroarilo que presentan de cuatro a diez átomos de carbono donde el heteroátomo se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y átomos sulfuro; X es OR⁴ o -N(R⁴)₂ donde R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, una radical alquilo inferior que presenta de uno a seis átomos de carbono,

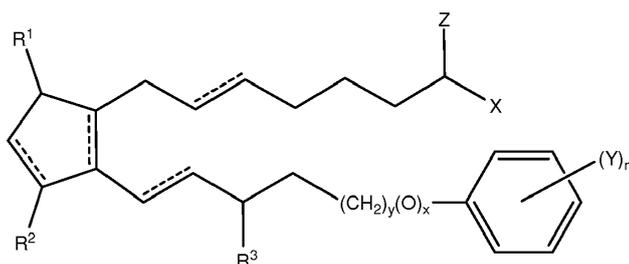


donde R⁵ es un radical alquilo inferior que presenta de uno a seis átomos de carbono; Z es =O o representa dos radicales hidrógeno; uno de R¹ y R² es =O, -OH o un grupo -O(CO)R⁶, y el otro es -OH o -O(CO)R⁶, o R¹ es =O y R²

es hidrógeno, donde R^6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que presenta de 1 a 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR^7$ donde m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R^7 es un radical cicloalquilo que presenta de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

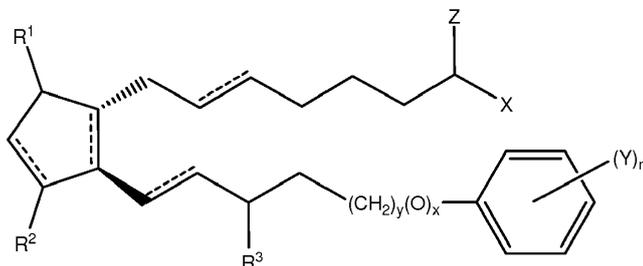
5 Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos son las formadas a partir de ácidos que forman unas sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, como sales clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o ácido fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-tolueno sulfonato.

10 En un ejemplo de forma de realización, los implantes incluyen una prostaglandina que presenta la estructura



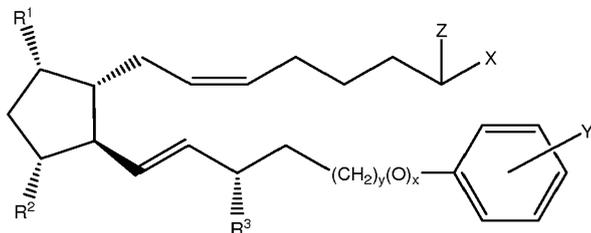
15 donde y es 0 ó 1, x es 0 ó 1 y x e y no son ambos 1, Y se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquioxilo, alquilcarboxilo y alquilo sustituido por halógeno, donde dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono, n es 0 o un número entero de 1 a 3 y R^3 es =0, -OH o $O(CO)R^6$.

20 En otro ejemplo de formas de realización, la prostaglandina presenta la fórmula



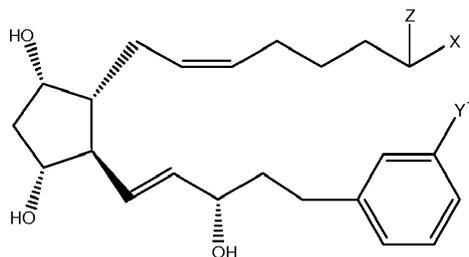
25 donde las líneas de rayas indican la configuración *alfa* y los triángulos sólidos indican la configuración *beta*.

En algunos implantes descritos en esta solicitud, la prostaglandina presenta la fórmula



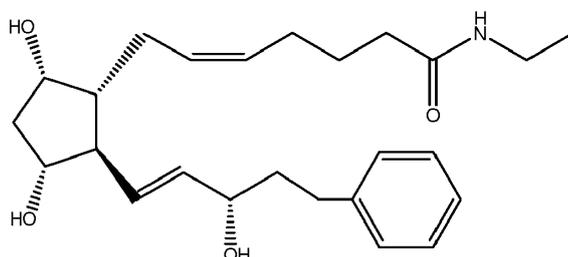
30 donde Y^1 es Cl o trifluorometilo.

Otras prostaglandinas pueden presentar la fórmula siguiente



y sus 9-, 11- y/o 15 ésteres.

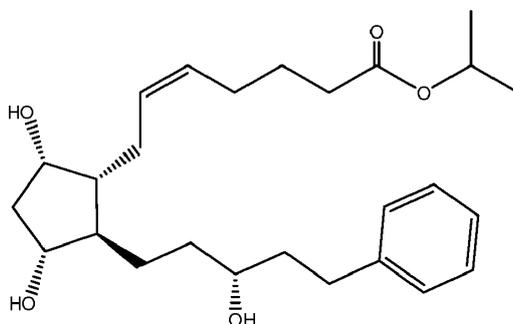
- 5 En un ejemplo de forma de realización, el componente de prostaglandina comprende un compuesto que presenta la fórmula



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

En otro ejemplo de forma de realización de un implante intraocular, la prostaglandina comprende un compuesto que presenta la estructura

15



- 20 Esta prostaglandina es también conocida como latanoprost y está disponible públicamente como una solución oftálmica tópica bajo el nombre comercial, XALATAN®. De este modo, los implantes pueden comprender por lo menos un agente terapéutico bioactivo que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en latanoprost, o sus sal, su isómero, profármaco o sus mezclas.

25 El componente prostaglandina puede estar en forma de partículas o polvo y puede estar atrapado en una matriz polimérica biodegradable. Generalmente, las partículas de prostaglandina tendrán un tamaño medio efectivo inferior a aproximadamente 3000 nanómetros. En ciertos implantes, las partículas pueden tener un tamaño de partícula medio efectivo aproximadamente de un orden de magnitud inferior a 3000 nanómetros. Generalmente, las partículas pueden tener un tamaño medio efectivo inferior a aproximadamente 500 nanómetros. En otros implantes, las partículas pueden tener un tamaño medio efectivo inferior a aproximadamente 400 nanómetros, e incluso en otras formas de realización, un tamaño inferior a aproximadamente 200 nanómetros.

30 Otros agentes terapéuticos útiles en los implantes intracamerales descritos y reivindicados en esta solicitud, incluyen, pero no se limitan a los antagonistas del receptor beta-adrenérgico (como timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol y propranolol, que disminuyen la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar); agonistas

del receptor alfa adrenérgico como brimonidina y apraclonidina (lopidine) (que actúan mediante un mecanismo dual, disminuyendo la producción de humor acuoso e incrementando el flujo uveoescleral); simpaticomiméticos menos selectivos como la epinefrina y la dipivefrina (actúan incrementando el flujo del humor acuoso a través de la red trabecular y posiblemente a través de la vía del flujo uveoescleral, probablemente por acción agonista beta-2);
 5 inhibidores de la anhidrasa carbónica como dorzolamida, brinzolamida, acetazolamida (disminuyen la secreción del humor acuoso por inhibición de la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar); inhibidores rho-quinasa (disminuyen la PIO por rotura del citoesqueleto de actina de la red trabecular); vaptanos (antagonistas de receptor de vasopresina); acetato de anecortave y análogos; ácido etacrínico; cannabinoides; agonistas colinérgicos incluyendo agonistas colinérgicos de acción directa (agentes mióticos, parasimpaticomiméticos) como carbacol, clorhidrato de pilocarpina;
 10 nitrato de pilocarpina y pilocarpina (actúan por contracción del músculo ciliar, lo que presiona la red trabecular y permite un aumento del flujo de salida del humor acuoso); inhibidores de la colinesterasa como demecario, ecotiofato y fisostigmina; antagonistas del glutamato; bloqueadores de los canales de calcio incluyendo memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofano, detrometorfano, dihidropiridinas, verapamilo, emopamilo, benzotiazepinas, bepridilo, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperacinas, fluspirileno, eliprodilo, ifenprodilo, tibalosina, flunarizina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, barnidipino, verapamilo, lidoflazina, prenilamina lactato y amilorida;
 15 prostamidas como bimatoprost, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus profármacos; y prostaglandinas incluyendo travoprost, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihidro-cloprostenol, isopropilo unoprostono, y latanoprost; AR-I 02 (un agonista de la prostaglandina FP disponible en Aerie Pharmaceuticals, Inc.); AL-3789 (acetato de anecortave un esteroide angiostático disponible en Alcon); AL-6221 (travaprost, Travatan) un agonista de la prostaglandina FP; PF-03187207 (una prostaglandina donante de óxido nítrico disponible en Pfizer), PF-04217329 (también disponible en Pfizer); INS1 15644 (un compuesto de lantrunculin B disponible en Inspire Pharmaceuticals), y; INS1 17548 (inhibidor de Rho-quinasa también disponible en inspire Pharmaceuticals).

En los sistemas de liberación descritos y reivindicados en esta solicitud también se pueden utilizar combinaciones de antihipertensivos oculares, tales como un bloqueador beta y un análogo de la prostaglandina/prostamida. Estos incluyen bimatoprost/timolol, travoprost/timolol, latanoprost/timolol, brimonidina/timolol y dorzolamida/timolol. En combinación con un agente terapéutico que disminuye la PIO, también se puede colocar en el sistema de liberación un agente que confiera neuroprotección e incluye memantina y serotoninérgicos [por ej., agonistas sub-2 del 5-HT, como, pero no se limitan a, S-(+)-l-(2-aminopropil)-indazol-6-01].

Se pueden usar en los implantes intracamerales otros agentes terapéuticos que no pertenecen a la clase de agentes hipotensores oculares para tratar varias patologías oculares. Por ejemplo, el anti-VEGF y otros compuestos anti-angiogénesis se pueden usar para tratar el glaucoma neovascular. Otro ejemplo es el uso de corticoesteroides o inhibidores de calcineurina que se pueden usar para tratar enfermedades como la uveítis o el rechazo del trasplante corneal. Estos implantes también se pueden colocar en el espacio subconjuntival y en el vítreo.

Adicionalmente, en esta solicitud se describen nuevos procedimientos para preparar los implantes. El agente terapéutico de los presentes implantes es preferentemente entre aproximadamente un 1% a aproximadamente un 90% en peso del implante. Más preferentemente, el agente terapéutico es entre aproximadamente un 5% a aproximadamente un 30% en peso del implante. En una forma de realización preferida, el agente terapéutico es un agente antihipertensivo y comprende aproximadamente un 15% en peso del implante (por ejemplo, un 5%-30% en peso). En otra forma de realización, el agente antihipertensivo comprende entre aproximadamente un 20% a aproximadamente un 30% en peso del implante.

Además del agente terapéutico, los implantes descritos y reivindicados en esta solicitud pueden incluir o pueden encontrarse en composiciones que incluyen cantidades efectivas de agentes tampón, conservantes y similares. Los agentes tampón solubles en agua adecuados incluyen, sin carácter limitativo, carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos y similares, como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato de sodio y similares. Estos agentes puede estar presentes en cantidades suficientes para mantener el pH del sistema entre aproximadamente 2 hasta aproximadamente 9, más preferentemente aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8. De modo que el agente tampón puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso del implante total. Los conservantes solubles en agua adecuados incluyen bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, alcohol polivinílico, alcohol bencílico, feniletanol y similares y sus mezclas. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades desde aproximadamente 0,001% hasta aproximadamente 5% en peso y preferentemente aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 2% en peso del implante.

En una forma de realización, se proporciona en el implante un conservante como cloruro de benzalconio. En otra forma de realización, el implante puede incluir tanto cloruro de benzalconio como bimatoprost. En otra forma de

realización adicional, el bimatoprost se sustituyó por latanoprost.

Se pueden utilizar varias técnicas para preparar los implantes descritos y reivindicados en esta solicitud. Técnicas útiles incluyen, pero no se limitan necesariamente a, procedimientos de autoemulsificación, procedimientos con fluidos supercríticos, procedimientos de evaporación de solvente, procedimientos de separación de fase, procedimientos de secado por atomización, procedimientos de moltura, procedimientos de interfases, procedimientos de moldeado, procedimientos de moldeado por inyección, sus combinaciones y similares.

En una forma de realización, los procedimientos para preparar los implantes implican la dilución de los polímeros adecuados y agentes terapéuticos en un solvente. La selección del solvente dependerá de los polímeros y agentes terapéuticos escogidos. Para los implantes descritos en esta solicitud, incluyendo un agente terapéutico como el latanoprost, el diclorometano (DCM) es un solvente adecuado. Una vez que los polímeros y el o los agentes terapéuticos se han disuelto, la mezcla resultante se moldea en un troquel con una forma adecuada.

Después, una vez moldeado, el solvente utilizado para disolver los polímeros y el o los agente(s) terapéutico(s) se evapora a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C, preferentemente a aproximadamente 25 °C. El polímero se puede secar a temperatura ambiente o incluso al vacío. Por ejemplo, los polímeros moldeados que incluyen los agentes terapéuticos se pueden secar mediante evaporación al vacío.

Las etapas de disolución y moldeado forman los implantes ya que la disolución de los polímeros y los agentes terapéuticos permiten que el sistema se divida de forma natural y se forme con su configuración más natural en base a propiedades como la viscosidad del polímero, y por lo tanto su peso molecular, hidrofobia/hidrofilia del polímero, peso molecular del agente terapéutico, hidrofobia/hidrofilia del agente terapéutico y similares.

Una vez que los polímeros moldeados se han secado, se pueden procesar en un implante utilizando cualquier procedimiento conocido en la técnica para hacerlo. En un ejemplo de forma de realización, el polímero moldeado seco se puede cortar en piezas pequeñas y extruirlo en estructuras en forma de varillas redondas o cuadradas a una temperatura de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 120 °C, preferentemente aproximadamente 90 °C. En otras formas de realización, las películas se pueden moldear simplemente sin extrusión.

Otros procedimientos implican la extrusión de polvos de polímero seco y agentes terapéuticos secos o líquidos. Los implantes se extruden y se forman usando una orientación aleatoria en función de la mezcla del polvo seco en sí mismo y no en base a las propiedades de los componentes. Las prostaglandinas como el latanoprost son muy difíciles de incorporar en implantes extruidos en caliente ya que, generalmente, exudan la prostaglandina cuando se calientan. Por consiguiente, la temperatura de extrusión se mantiene lo más baja posible para evitar la pérdida y degradación de la prostaglandina. Esto se puede conseguir utilizando una combinación seleccionada de polímeros con un peso molecular adecuado y un plastificador como (polietilenglicol) PEG que son compatibles con la prostaglandina. La prostaglandina y el PEG plastifican los polímeros a un grado que permite que la mezcla se extruya a una temperatura en la que la prostaglandina no se degrada o se pierde.

El agente terapéutico que contiene los implantes descritos en esta solicitud se pueden usar para tratar otras patologías oculares además del glaucoma y/o elevación de la PIO, como las siguientes: maculopatías/degeneración de la retina: degeneración macular, incluyendo degeneración macular asociada con la edad (DMAE), como la degeneración macular no exudativa asociada con la edad y la degeneración macular exudativa asociada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía, incluyendo la retinopatía diabética, la neurorretinopatía macular crónica y aguda, coriorretinopatía serosa central, y edema macular, incluyendo edema macular cistoide y edema macular diabético. Uveítis/retinitis/coroiditis: epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behçet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosas (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis, incluyendo la uveítis intermedia (pars planitis) y la uveítis anterior, coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome uveítico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial de la retina, obstrucción de la vena central de la retina, coagulación intravascular diseminada, oclusión de una rama venosa de la retina, cambios de fondo de ojo hipertensivos, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemi-retiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de una rama arterial de la retina, patología arterial carotídea, angéitís escarchada de rama, retinopatía de la anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías, vetas angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales. Traumatismos/cirugía: oftalmia simpática, patología retiniana por uveítis, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, TFD, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía del trasplante de médula ósea. Trastornos proliferativos: retinopatía vítrea proliferativa y membranas epiretinales, retinopatía diabética

proliferativa. Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas con la infección por VIH, enfermedad coroidea 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, neurorretinitis subaguda unilateral difusa, miasis. Trastornos genéticos: retinosis pigmentaria, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Bests, distrofia reticular del epitelio pigmentado de la retina, retinosquiasis ligada a X, distrofia de Sorsby del fondo de ojo, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico. Desgarros/perforaciones retinianas: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro gigante de retina. Tumores: enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentado retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares. Miscelánea: coroidopatía punteada interna, epitelopatía pigmentaria placoide posterior multifocal aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis retiniana pigmentaria aguda y similares.

En un ejemplo de forma de realización, se utiliza un implante que comprende PLA, PEG y PLGA y que incluye un agente antihipertensivo ya que los implantes con dicha composición producen una inflamación significativamente menor (por ejemplo, menos hiperemia en la córnea) en una administración vítrea intracameral o anterior. Otra forma de realización puede comprender un sistema de liberación del agente terapéutico con varios agentes antihipertensivos contenidos en diferentes segmentos del mismo implante. Por ejemplo, un segmento de un implante puede contener un agente antihipertensivo muscarínico, un segundo segmento del implante puede contener una prostaglandina antihipertensiva y un tercer segmento del implante puede contener un beta bloqueante antihipertensivo. Este implante se puede inyectar para mejorar el flujo acuoso a través de la red trabecular para mejorar el flujo uveoescleral y reducir la producción de humor acuoso. El uso de múltiples agentes hipotensores con diferentes mecanismos de acción pueden ser más eficaces para disminuir la PIO que la monoterapia, es decir, el uso de un solo tipo de un agente antihipertensivo. Un implante de segmentación múltiple presenta la ventaja de permitir disminuir las dosis de cada agente terapéutico separado utilizado respecto a la dosis necesaria con la monoterapia y, por consiguiente, reducir los efectos secundarios de cada agente terapéutico utilizado.

En una forma de realización, cuando se utiliza un implante de segmentación múltiple, cada segmento presenta una longitud preferentemente no superior a aproximadamente 2 mm. Preferentemente, el número total de segmentos administrados a través de una jeringa de un diámetro de 22G a 25G es de aproximadamente cuatro. Con una aguja de 27G de diámetro, la longitud total de los segmentos dentro del calibre de la aguja o lumen puede ser de hasta aproximadamente 12 mm.

La acción de captación de fluido de la RT se puede utilizar para evitar que los implantes que presentan una geometría adecuada floten por la cámara anterior provocando oscurecimiento de la visión. La gravedad hace descender estos implantes aproximadamente hasta la posición de las seis en punto, por ejemplo, desde aproximadamente 20 grados más o menos, y los implantes permanecen estables (inmóviles) en esta posición. Los implantes que se pueden aplicar intraocularmente mediante una aguja de 22G a 30G con longitudes en total no superiores a aproximadamente entre 6 a 8 mm son los preferidos para aprovechar el mecanismo de captación de fluido de la RT que tiene como resultado la inmovilidad del implante intraocular y ausencia de oscurecimiento de la visión. Por consiguiente, a pesar de estar firmemente colocados en la posición de las seis en punto en la cámara anterior debido al efecto de la captación de fluido de la RT, los implantes pueden presentar tasas de liberación que sobrepasan la tasa de aclaramiento de la RT y esto permite que el/los agente(s) terapéutico(s) liberados por los implantes llenen rápidamente la cámara anterior y se distribuya correctamente en los tejidos diana a lo largo de un patrón de distribución de 360 grados. El examen de los implantes en el ángulo de la cámara anterior mediante gonioscopia demuestra que no existe encapsulación de tejido inflamatorio en las proximidades de los implantes.

La liberación de agentes terapéuticos en la parte frontal del ojo (cámara anterior) pueden hacer disminuir la presión intraocular (PIO) y evitar un aclaramiento agresivo de las barreras tranesclerales. Las inyecciones intracamerales (es decir, inyección directa en la cámara anterior) de implantes tal como se describen en esta solicitud y las inyecciones en el vítreo anterior de los mismos a través de la pars plana evitan de forma eficaz las barreras tranesclerales y mejoran la eficacia de los compuestos antihipertensivos oculares. De manera importante, los presentes implantes requieren el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de agentes terapéuticos de liberación sostenida con características físicas particulares y requieren eficacia terapéutica debido a la singular anatomía de la cámara anterior.

En un ejemplo de forma de realización, el bimatoprost se puede utilizar en los implantes descritos y reivindicados en

esta solicitud. El bimatoprost puede mejorar el flujo de salida del humor acuoso a través de la red trabecular (RT) mediada a través de un receptor de la prostamida. En el ojo humano, la vía principal del flujo de salida es la red trabecular o vía convencional de flujo de salida. El tejido contiene tres capas diferenciadas. Desde la parte interna a la parte más externa, la capa de tejido más próxima a la cámara anterior es la red uveal, formada por prolongaciones de tejido conectivo que provienen del iris y los estromas del cuerpo ciliar y está recubierta por células endoteliales. Esta capa no ofrece mucha resistencia al flujo de salida del humor acuoso ya que los espacios intercelulares son amplios. La siguiente capa, conocida como la red corneoescleral, se caracteriza por la presencia de láminas recubiertas por células similares a las endoteliales sobre una membrana basal. Las láminas están formadas por glicoproteínas, colágeno, ácido hialurónico y fibras elásticas. La mayor organización de la red corneoescleral, en relación con la red uveal, así como sus espacios intercelulares más estrechos, son los responsables de aumento de la resistencia al flujo. La tercera capa, que está en contacto directo con la pared interna de las células endoteliales del canal de Schlemm, es la red yuxtacanalicular. Está formada por células integradas en una densa matriz extracelular, y se postula que la mayoría de la resistencia del tejido al flujo del humor acuoso se encuentra en esta capa, debido a sus estrechos espacios intercelulares. La capa de células endoteliales del canal de Schlemm presenta poros expandibles que transfieren el humor acuoso al canal y representa aproximadamente el 10% de la resistencia total. Se cree que el humor acuoso cruza la pared interna del endotelio del canal de Schlemm mediante dos mecanismos distintos: una vía paracelular a través de las uniones formadas entre las células endoteliales y una vía transcelular a través de los poros intracelulares expandibles de las mismas células. Una vez ha entrado al canal de Schlemm (Figura 2), el humor acuoso drena directamente en los conductos colectores y las venas acuosas que se anastomosan con los plexos de vasos episclerales y conjuntivales. El flujo de salida del humor acuoso a través de la vía trabecular es dependiente de la PIO, generalmente se mide como facilidad de salida de flujo, y se expresa en microlitros por minuto por milímetro de mercurio.

La presión venosa episcleral controla el flujo de salida a través de los canales colectores y es un factor que contribuye a la presión intraocular. Los incrementos de la presión venosa episcleral como los que se observan en las fístulas del seno carótido-cavernoso, varices orbitarias y el síndrome Sturge-Weber, pueden conducir a dificultades para el tratamiento del glaucoma. La reducción de la presión venosa episcleral en los estados patológicos, como mediante el tratamiento de las fístulas del seno carótido-cavernoso, pueden normalizar la presión venosa episcleral y reducen la presión intraocular. Dirigirse a los vasos y canales del flujo de salida para reducir la presión venosa episcleral con farmacoterapia puede reducir la PIO.

Ejemplo 1

Se realizó una serie de tres experimentos comparando las fluctuaciones de la PIO a lo largo del tiempo en grupos de animales tratados con gotas oftálmicas de bimatoprost o bien con implantes intracamerales de liberación sostenida de bimatoprost como se ha descrito en esta solicitud. La PIO se registró a lo largo del tiempo y se calculó la media de las PIO de cada animal después de la dosis. Se utilizó la desviación estándar (DE) de media para comparar la variabilidad de la PIO de control para cada animal y se calculó el promedio de todas las medias de la DE. Un número bajo, por ejemplo, se correspondería con menos fluctuación de la PIO. Este valor final de la DE se calculó para todos los animales en el grupo de la dosis tópica y también se calculó para todos los animales que recibían un implante intracameral, y se compararon los valores para determinar si los implantes intracamerales fueron más eficaces para conseguir una reducción de la fluctuación de la PIO.

Ejemplo comparativo 1: Se instiló una gota de una solución oftalmológica de bimatoprost al 0,03% (LUMIGAN®) a seis perros de raza beagle normales en el ojo izquierdo diariamente. Se realizaron registros de la PIO con un pneumómetro a aproximadamente las 10 AM La Tabla 1 muestra los registros de la PIO en mmHg a intervalos semanales durante 1 mes en 6 perros que recibían gotas oculares de bimatoprost diariamente. El promedio de la media de la DE para cada animal es de 1,38 mmHg.

Tabla 1: Gotas oftalmológicas de bimatoprost al 0,03%: Resultados de PIO

	Perro A	Perro B	Perro C	Perro D	Perro E	Perro F
PIO de referencia (mmHg)	15,7	20,2	16,5	20,7	12,7	20,7
Día 8	8,3	8,0	9,7	10,0	10,0	7,5
Día 15	7,2	6,2	8,8	9,0	6,8	10,3
Día 22	8,5	7,8	12,8	9,2	7,5	14,5
Día 29	9,0	7,7	11,7	9,3	9,5	11,3

	Perro A	Perro B	Perro C	Perro D	Perro E	Perro F
Media	8,3	7,4	10,8	9,4	8,5	10,9
DE	0,76	0,83	1,83	0,43	1,54	2,89

5 Experimento 2: Se preparó un implante de bimatoprost con una formulación que contenía un 30% de agente terapéutico, un 45% de R203S, un 20% de R202H y un 5% de PEG 3350, con un peso total del implante de 900 µg (carga de fármaco de 270 µg). Las tasas de liberación *in vitro* de este implante se ilustran gráficamente en la Figura 4. Este implante liberó aproximadamente un 70% durante los primeros 30 días. Un implante con una carga de fármaco de 270 µg liberaría 189 µg durante los primeros 30 días ó 6,3 µg por día. El resto del implante (81 µg) se libera durante los siguientes cuatro meses (por ejemplo, 675 ng por día).

10 Se administró anestesia general a los perros de raza beagle normales y se utilizó una hoja de queratotomo de 3 mm de ancho para entrar en la cámara anterior de los ojos derechos. Se colocó un implante de bimatoprost en la cámara anterior que se asentó en el ángulo inferior durante las siguientes 24 horas. Los resultados de la PIO se muestran en la Tabla 2. El promedio de la media de la DE para cada animal es de 0,57 mmHg y el Perro #4 presentó una media de la DE en su primer mes de 0.

15 **Tabla 2: Implante intracameral de bimatoprost: Resultados de PIO**

	Perro #1 120 ug	Perro #2 120 ug	Perro #3 120 ug	Perro #4 270 ug
PIO de referencia (mmHg)	17,0	16,5	22,5	25,0
Día 7	11,5	9,0	14,0	9,0
Día 14	10,5	9,0	14,5	n/a
Día 21	11,5	11,0	13,5	n/a
Día 28	11,0	11,0	13,0	9,0
Media	11,1	10,0	13,8	9,0
DE	0,48	1,15	0,65	0

20 Experimento 3: Se preparó una formulación adicional del implante de bimatoprost con una formulación que contenía 20% de agente terapéutico, un 45% de R203S, un 10% de R202H, un 20% de RG752S y un 5% de PEG 3350 con un peso total del implante de aproximadamente 300 µg (carga de fármaco de aproximadamente 60 µg). Los pesos de los implantes se muestran en la Tabla 3: cada animal recibió dos implantes. Las tasas de liberación *in vitro* de este implante se muestran en la Figura 5. La Tabla 3 muestra los pesos de los implantes y las cargas del agente terapéutico utilizado en los perros para el Experimento 3. Cada animal recibió 2 implantes intracamerales en 1 ojo. Estos implantes liberaron aproximadamente un 15% de la carga del fármaco durante el primer mes. Un implante con una carga de fármaco de 60 µg liberaría 9 µg durante los primeros 30 días o 300 ng por día, después de ese momento. Dicho de otro modo, el implante libera aproximadamente 50 µg durante 60 días o aproximadamente 700 ng/día.

30 **Tabla 3 Pesos de implantes**

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

Los implantes se cargaron en aplicadores personalizados con agujas de 25G UTW. Bajo anestesia general, se

5 insertó el implante en los perros normales de raza beagle en la cámara anterior derecha a través de la córnea transparente y la herida se cerró por sí misma. Cada animal (n=3) recibió dos implantes en el ojo derecho. El implante no mostró inflamación clínicamente, y en la Figura 6 se ve una fotografía representativa de un implante en la cámara anterior. En la Tabla 2 se muestran los resultados de la PIO y las DE de la media a lo largo del primer mes. El promedio de la media de las DE en la Tabla 2 de los cuatro perros (total) de los experimentos 2 y 3 tratados con los implantes de bimatoprost fue de 0,57 mmHg.

10 La variabilidad de la PIO de los perros en el Experimento 1 que recibieron gotas de bimatoprost determinada mediante el valor de la DE final fue 1,38 mmHg. Por el contrario, el valor final de DE con los implantes de liberación sostenida de bimatoprost fue 0,57 mmHg. Se observó una reducción aproximadamente de tres veces en el valor final de DE que demuestra que el implante de liberación sostenida de bimatoprost descrito en esta solicitud es superior a la dosis en bolo de bimatoprost para reducir las fluctuaciones de la PIO a lo largo del tiempo.

15 A menos que se indique otra cosa, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como el peso molecular, las condiciones de reacción y demás utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenda obtener por la presente invención. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería al menos ser interpretado a la luz del número de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros que exponen el alcance amplio de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se reseñan lo más precisamente posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores necesariamente resultantes de la desviación estándar encontrada en sus medidas respectivas en el ensayo .

20 Los términos "un", "una", "el/la" y otros referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben ser interpretados para incluir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en esta solicitud o se contradiga claramente por el contexto. El recitado de los intervalos de valores en esta solicitud pretende simplemente servir como un compendio de referencia individual para cada valor por separado que no consigue estar dentro de este intervalo. A menos que se indique lo contrario en esta solicitud, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se recitara individualmente en esta solicitud. Todos los métodos descritos en esta solicitud pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en esta solicitud o que de otro modo se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o un lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en esta solicitud pretende simplemente aclarar la invención y no plantea una limitación en el alcance de ninguna reivindicación. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicando cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

30 El agrupamiento de elementos o formas de realización alternativos de la invención descritos en esta solicitud no se debe interpretar como limitaciones. Cada miembro de un grupo se puede referir a y reivindicar individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en esta solicitud. Se tiene previsto que uno o más miembros de un grupo se pueda incluir en, o eliminar de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se da cualquiera de esta inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva debe contener el grupo como modificado para cumplir con la descripción escrita en todos los grupos Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

40 Algunas formas de realización de esta invención se describen en esta descripción, incluyendo la mejor forma conocida por los inventores para llevar a cabo la invención. Evidentemente, las variaciones en estas formas de realización se harán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción anterior. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus posibles variaciones está incluida en la invención a menos que se indique lo contrario en esta invención o de otro modo se contradiga claramente por el contexto.

50 En resumen, debe entenderse que las realizaciones de la invención descritas en esta solicitud son ilustrativas de los principios de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Implante intracameral para su uso en un procedimiento para el tratamiento del glaucoma y cuyo procedimiento comprende las etapas de:
5 proporcionar por lo menos dos implantes biodegradables; e implantación de los implantes en la cámara anterior del ojo, donde cada uno de los por lo menos dos implantes biodegradables comprende:
10 (i) un 5-40% en peso de por lo menos un agente terapéutico;
(ii) un 10-60% en peso de una poli-(D,L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g;
(iii) un 5-20% en peso de una poli-(D,L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g;
(iv) un 5-40% en peso de una poli-(DL-lactida-co-glicolida) que presenta una proporción molar de D,L glicolida:lactida de 73:27 a 77:23 y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g; y
(v) un 0-15% en peso de polietilenglicol que presenta un peso molecular de 3.000-3.500 g/mol.
- 15 2. Implante intracameral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde cada uno de los por lo menos dos implantes biodegradables comprende:
(i) un 20% en peso de por lo menos un agente terapéutico;
(ii) un 45% en peso de una poli-(D,L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g;
20 (iii) un 10% en peso de una poli-(D,L-lactida) con una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g;
(iv) un 20% en peso de una poli-(DL-lactida-co-glicolida) que presenta una proporción molar de D,L glicolida:lactida de 73:27 a 77:23 y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g; y
(v) un 5% en peso de polietilenglicol que presenta un peso molecular de 3.000-3.500 g/mol.
- 25 3. Implante intracameral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde por lo menos un agente terapéutico se selecciona de entre el grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost y travoprost.
4. Implante intracameral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, el que por lo menos un agente terapéutico es una prostamida.
- 30 5. Implante intracameral para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la prostamida es bimatoprost.
6. Implante intracameral para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde cada uno de los por lo menos dos implantes se prepara mediante un procedimiento de extrusión.
- 35

FIG. 1

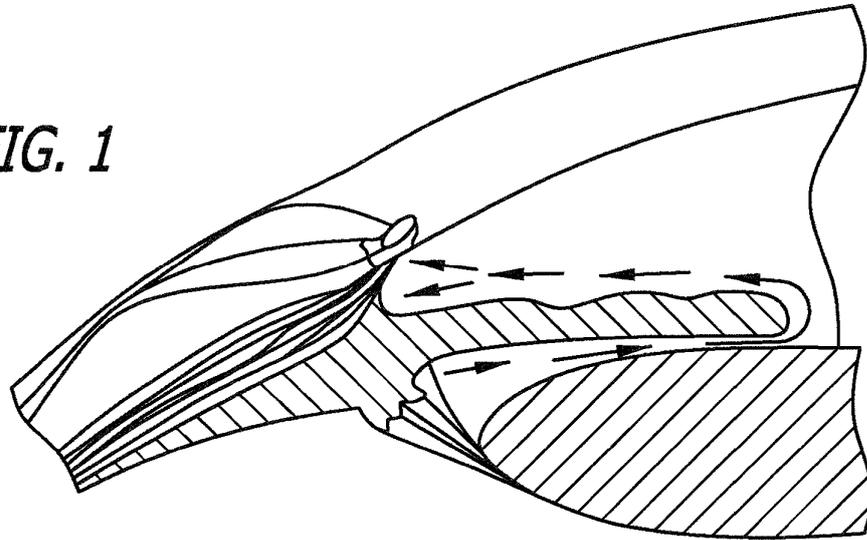
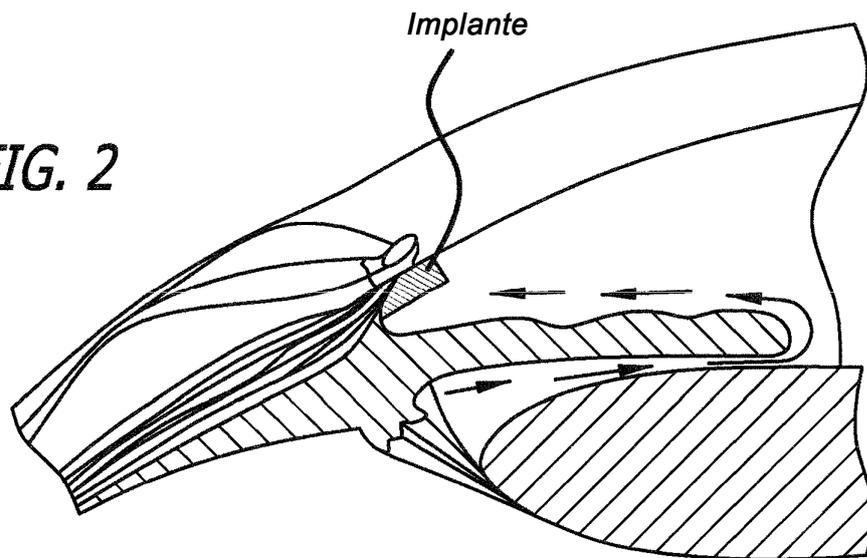


FIG. 2



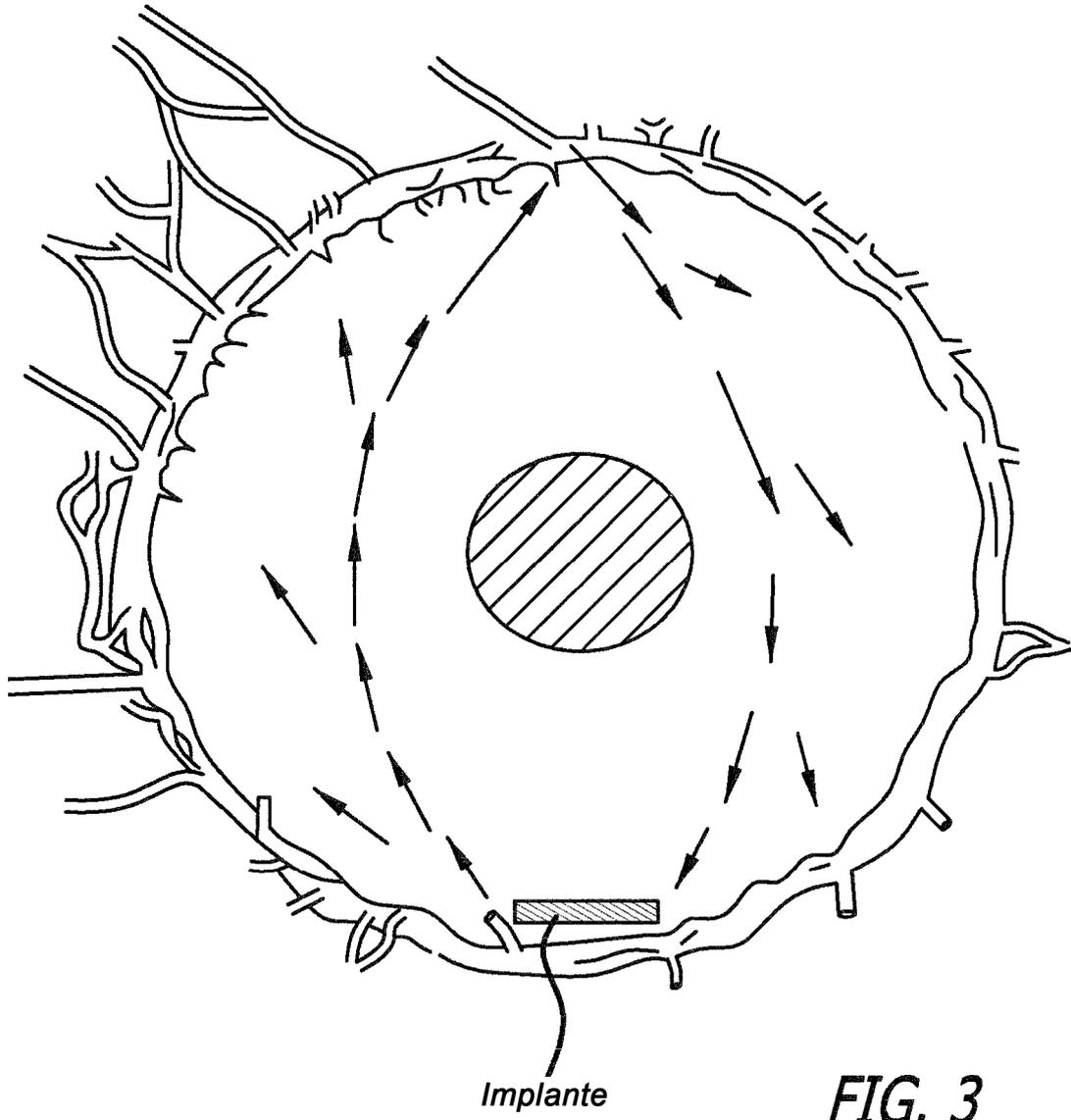


FIG. 3

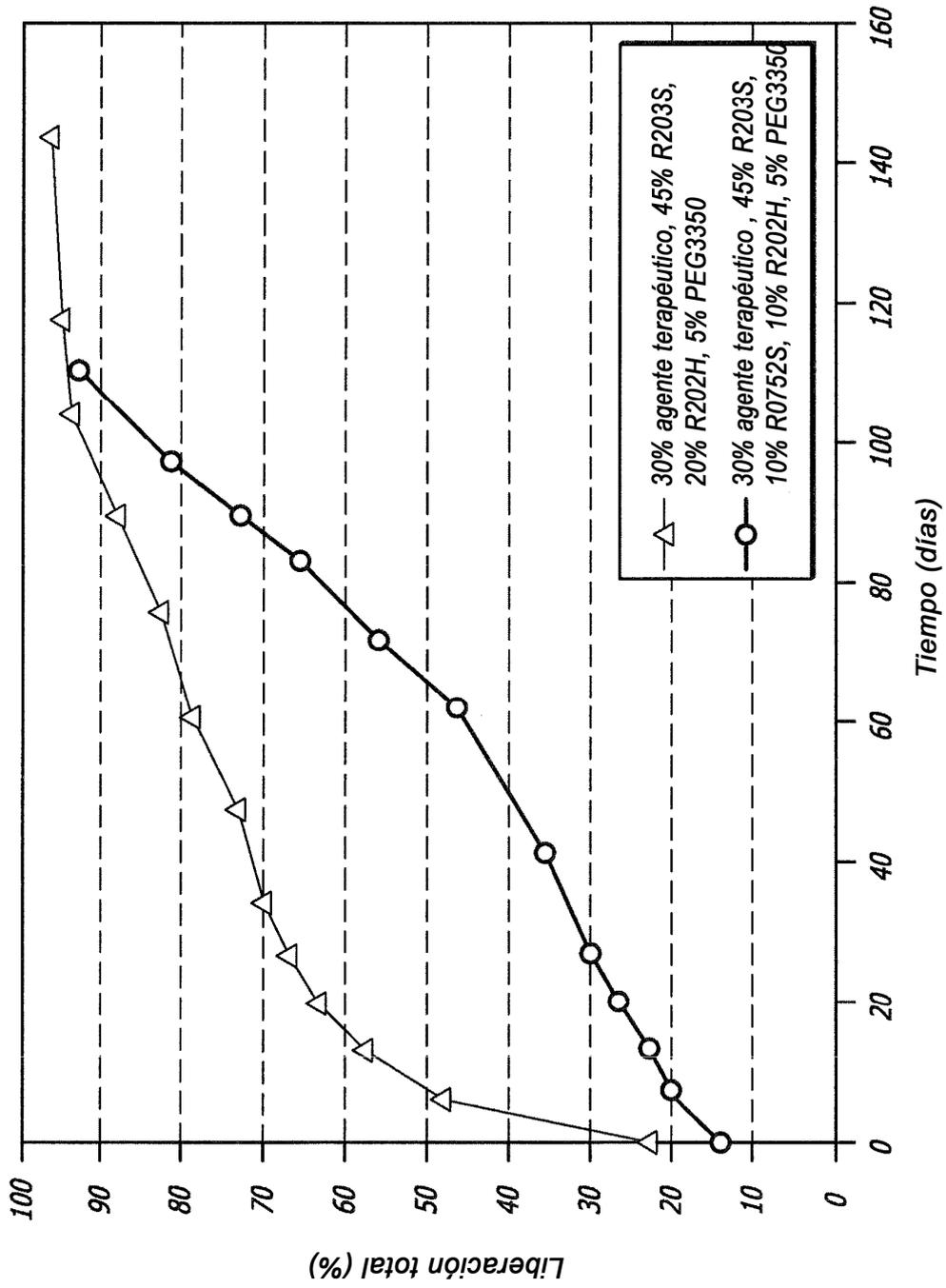


FIG. 4

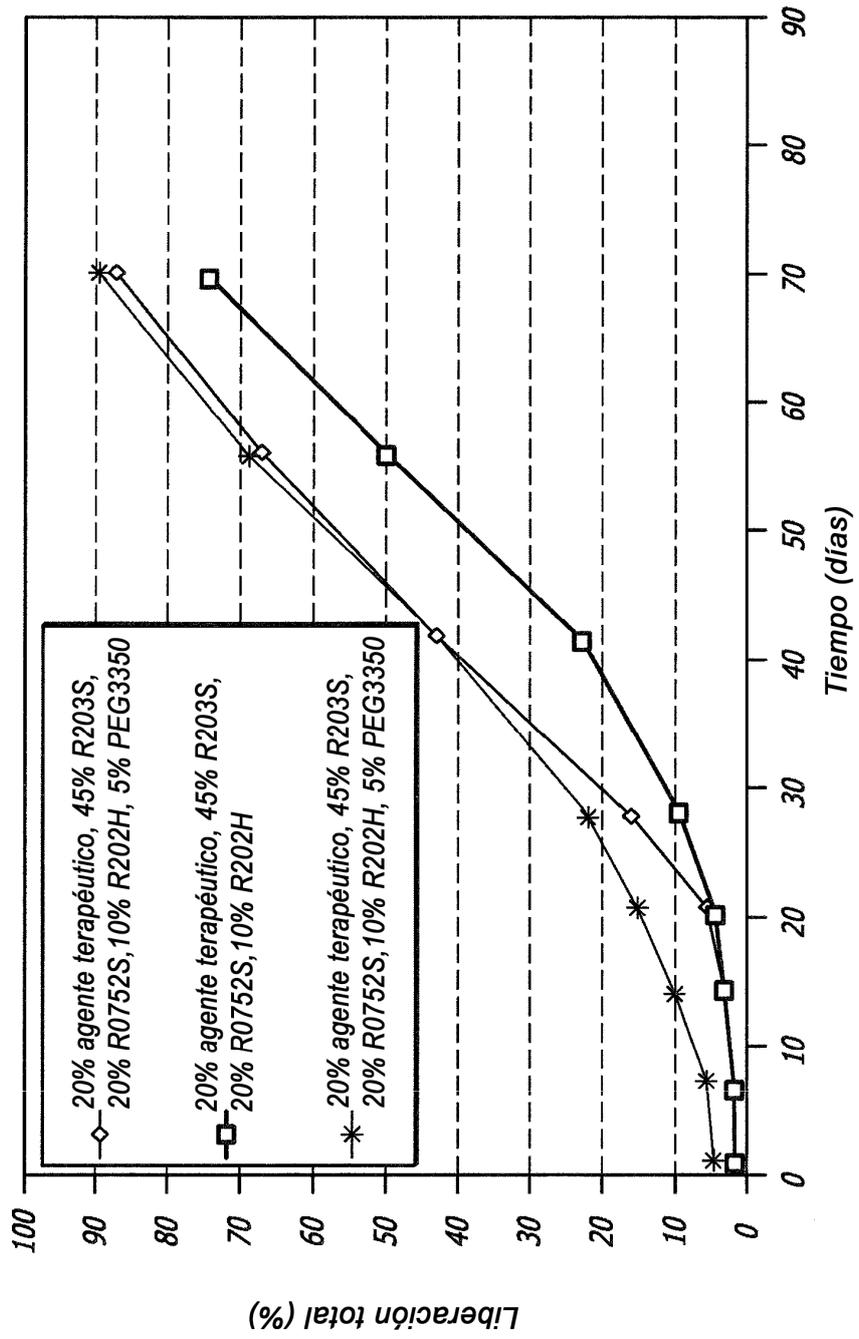


FIG. 5

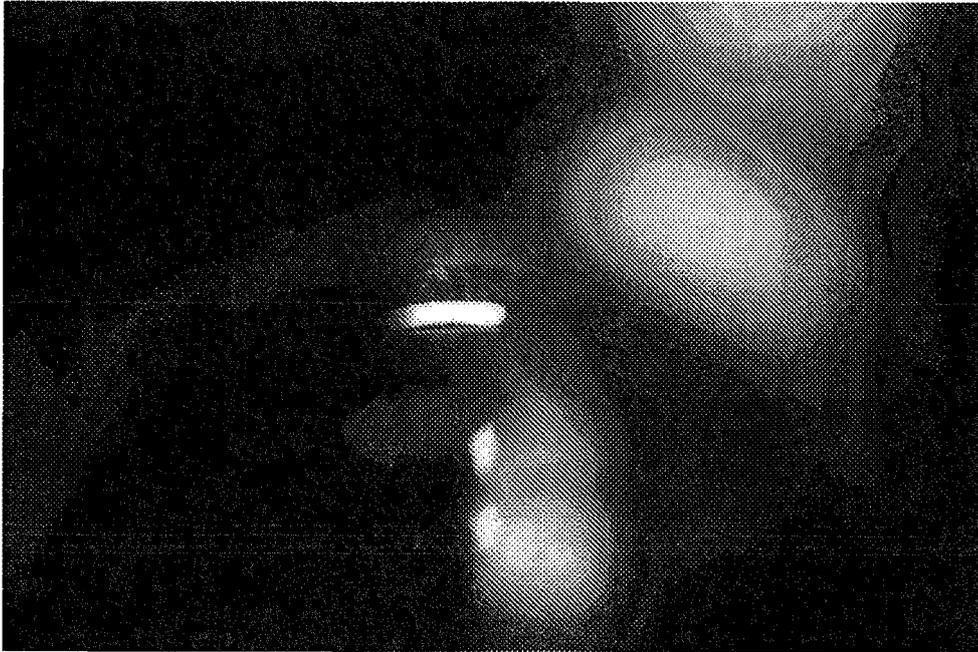


FIG. 6