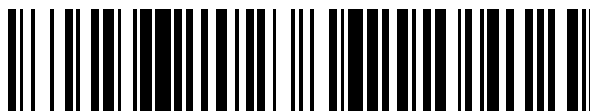


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 666**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2014** **PCT/US2014/063569**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015** **WO15066548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2014** **E 14802985 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017** **EP 3062775**

54 Título: **Implantes intraoculares que contienen prostamida y métodos de uso de éstos**

30 Prioridad:

31.10.2013 US 201361898241 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GHEBREMESKEL, ALAZAR N. y
ROBINSON, MICHAEL R.

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 661 666 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 intraoculares que contienen prostamida y métodos de uso de éstos

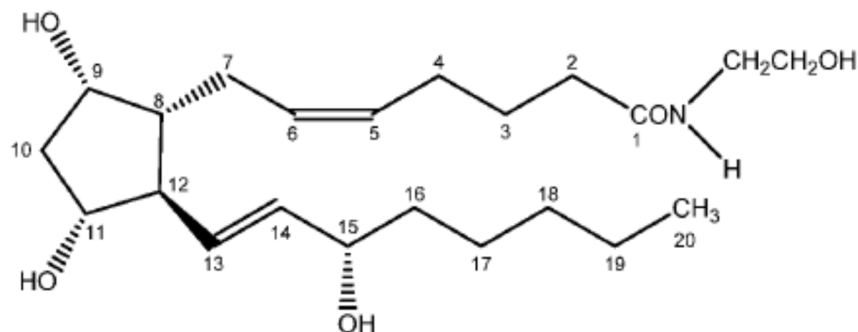
Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. No. 61/898.241 presentada el 31 de octubre, 2013, cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria por referencia.

Antecedentes

En la presente memoria se describen implantes intraoculares biodegradables que proporcionan la liberación prolongada de bimatoprost en una cantidad que es efectiva para tratar una afección ocular, particularmente glaucoma e hipertensión ocular, y afecciones asociadas con glaucoma tal como presión intraocular elevada. Los implantes, que pueden producirse por un proceso de extrusión, se dimensionan y configuran para posicionamiento en la cámara anterior del ojo donde el implante puede administrar la prostamida directamente a los tejidos que regulan la producción y flujo saliente de humor acuoso. De forma importante, los implantes intraoculares descritos aquí se diseñan no sólo para proporcionar a un paciente niveles de bimatoprost que disminuyen la presión intraocular durante un periodo sostenido que dura 2 meses o más, sino que también están dimensionados para ajustarse al ángulo de la cámara anterior (también denominado el ángulo iridocorneal) del ojo sin dañar el endotelio corneal y son obstruir la visión. Aunque se desarrollan para la administración de bimatoprost, los implantes según esta invención también pueden ser útiles para la administración sostenida de otras prostamidas. Se describen los métodos para preparar y usar estos implantes para tratar una afección ocular.

Las prostamidas son agentes hipotensores oculares potentes útiles en el tratamiento de un número de varias afecciones de hipertensión ocular tal como glaucoma, presión intraocular elevada, y otros episodios de hipertensión ocular, incluyendo episodios de hipertensión post-quirúrgicos y post-láser (1, 4). Pertenecen a una familia en expansión constante de prostaglandina $F_{2\alpha}$ C-1 amidas (1-5). La biosíntesis y farmacología de las prostamidas se ha descrito extensamente (1-3, 9). Por ejemplo, las prostamidas naturales, tal como prostamida $F_{2\alpha}$, se biosintetizan a partir de anandamida por una ruta que implica exclusivamente COX-2. COX-1 no está implicada (1, 2, 15).



Prostaglandina $F_{2\alpha}$ -etanolamida

(también conocida como Prostamida $F_{2\alpha}$)

Una prostamida que ha encontrado un uso extendido en la terapia ocular es bimatoprost. Como otras prostamidas, bimatoprost no presenta una interacción significativa con los receptores sensibles a prostaglandina (PG) (3, 10). No obstante, bimatoprost es un agente anti-hipertensor ocular potente y es altamente efectivo para reducir la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular (1, 6-8). Bimatoprost se prescribe típicamente para uso por pacientes en la forma de una disolución oftálmica conocida por el nombre comercial LUMIGAN®. En el curso habitual de la terapia, los pacientes se aplican una gota de disolución de LUMIGAN® una vez al día en la superficie del o de los ojos afectados para reducir la presión intraocular elevada. Se cree que bimatoprost disminuye la presión intraocular (IOP) mediante el incremento del flujo saliente del humor acuoso a través de la ruta uveoescleral (1, 3).

Aunque es altamente efectivo para reducir la presión intraocular, la instilación diaria regular de las gotas oculares de bimatoprost, no obstante, requiere la gestión diaria por el paciente. Sería ventajoso para algunos pacientes tener acceso a sistemas de administración de fármacos implantables, tal como implantes intraoculares, que sean capaces de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de bimatoprost en el ojo a una velocidad constante durante un periodo prolongado para reducir de esta manera la presión intraocular en un ojo hipertenso continuamente durante duraciones mayores tal como 2 meses o más. Un implante intraocular biodegradable, dimensionado y configurado para el posicionamiento confortable y

seguro en el ojo, y formulado apropiadamente para administrar una cantidad terapéutica de bimatoprost a los tejidos del ojo eliminaría efectivamente la necesidad de la observancia del paciente, ya que no sería ya necesario que un paciente se aplicara gotas oculares diariamente, y mediante el mantenimiento de la presión intraocular a o por debajo de los niveles obtenidos típicamente por la aplicación tópica continuamente durante un periodo prolongado (tal como 2 meses o más), un implante intraocular puede mejorar la terapia del glaucoma y dar lugar a mejores resultados terapéuticos en algunos pacientes. Se han descrito implantes intraoculares que incluyen un componente prostamida y un polímero biodegradable para la liberación prolongada de una prostamida tal como bimatoprost, para tratar una afección ocular tal como glaucoma (Ref. 4, por ejemplo).

El glaucoma es generalmente una enfermedad progresiva del ojo caracterizada por neuropatía óptica progresiva con pérdida de campo visual asociada. El glaucoma puede estar además asociado con una presión intraocular incrementada. Sobre la base de su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. El glaucoma primario en adultos puede ser bien glaucoma de ángulo abierto o glaucoma crónico de ángulo cerrado. El glaucoma secundario resulta de enfermedades oculares pre-existentes tal como uveítis, tumor intraocular o cataratas agrandadas.

Las causas subyacentes del glaucoma primario todavía no se conocen. Los factores de riesgo incluyen presión intraocular alta o elevada, edad avanzada, e historial familiar. La presión intraocular incrementada o elevada se debe a la obstrucción del flujo saliente del humor acuoso. En el glaucoma primario de ángulo abierto, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está dificultado. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado, y el iris puede obstruir la red trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris de frente hacia el ángulo, y puede producir bloqueo pupilar y precipitar así un ataque agudo. Los ojos con ángulos estrechos de la cámara anterior están predispuestos a ataques de glaucoma agudo de ángulo cerrado de varios grados de gravedad.

El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y posteriormente en el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede prevenir el escape acuoso causando sinequia posterior completa en el iris bombé y puede obstruir el movimiento del humor acuoso a través de la pupila dando lugar a presión intraocular elevada. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena retinal central, trauma en el ojo, procedimientos operatorios y hemorragia intraocular. Considerando todos los tipos conjuntamente, el glaucoma ocurre en aproximadamente el 2% de todas las personas con una edad superior a los 40 años y puede ser asintomático durante años antes de progresar a pérdida visual periférica notoria seguido de pérdida de visión central.

Puede considerarse que el glaucoma es potencialmente una afección ocular tanto anterior como posterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser no sólo reducir la presión intraocular elevada por el flujo saliente del humor acuoso obstruido desde la cámara anterior, sino también prevenir la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debido a daño en o pérdida de células retinales o células del nervio óptico (es decir, células ganglionales) en la parte posterior del ojo (es decir, neuroprotección). Los ensayos clínicos han mostrado que la reducción de IOP puede ayudar a retardar la progresión del glaucoma y la reducción consistente de IOP está asociada con riesgos reducidos de desarrollo y progresión de daño en el nervio óptico (11-13).

La falta de observancia de los pacientes a terapia tópica es uno de los retos principales para prevenir la pérdida de visión debida al glaucoma. Los pacientes que no toman medicación presentan el mayor riesgo de pérdida de visión por glaucoma; sin embargo, los pacientes que toman intermitentemente sus medicaciones también presentan riesgo ya que la fluctuación de la IOP también se ha identificado como un factor de riesgo posible para la progresión en algunos pacientes (14).

De acuerdo con esto, los sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida, tal como implantes intraoculares biodegradables, que pueden administrar continuamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco anti-hipertensor tal como bimatoprost directamente en la cámara anterior del ojo pueden ayudar a reducir la dependencia del paciente de anti-hipertensores oculares tópicos u otras medicaciones anti-glaucoma para controlar la presión intraocular y gestionar los síntomas asociados con el glaucoma.

La presente invención proporciona dichos sistemas de administración de fármacos y ofrece mejoras adicionales respecto a algunos implantes intraoculares biodegradables existentes. Hemos descubierto una formulación de implante biodegradable que se hincha menos y se biodegrada más rápido que algunos implantes intraoculares comparables, mientras libera una cantidad terapéuticamente efectiva de bimatoprost a una velocidad casi lineal o constante durante un periodo sostenido (por ejemplo, aproximadamente 60 días), proporcionando de esta manera a los pacientes un alivio duradero de hipertensión ocular y posiblemente protegiendo a los pacientes de algunos de los efectos adversos causados por la presión intraocular alta o elevada.

Dichos atributos son particularmente valiosos para implantes posicionados en la cámara anterior del ojo (el espacio lleno de fluido dentro del ojo entre el iris y la superficie corneal más interna, el endotelio corneal). Como la mayor parte de los implantes de la cámara anterior son más densos que el humor acuoso, tienden a situarse inferiormente en el ángulo de la

- cámara anterior (la unión entre la superficie frontal del iris y la superficie posterior de la córnea; también denominado el ángulo iridocorneal) después de la inyección en la cámara anterior, donde pueden ponerse en contacto y posiblemente dañar el endotelio corneal. Los implantes pequeños, con bajo hinchamiento, que se degradan rápidamente (es decir, implantes que se hinchan menos de 3 veces (<3X) el tamaño inicial cuando se posicionan en la cámara anterior), tal como los que describimos aquí, pueden reducir el riesgo de que un paciente desarrolle edema corneal debido a la irritación mecánica del endotelio corneal. Por el contrario, los implantes que se hinchan más de 3 veces (>3X) el tamaño inicial cuando se posicionan en la cámara anterior, tienen un riesgo mayor de tocar las células del endotelio corneal y formar edema corneal. El edema corneal puede dar lugar a la turbidez de una córnea normalmente transparente y puede resultar en pérdida de visión si se extiende a la córnea central. Además, un implante pequeño, con bajo hinchamiento, que permanece en un hinchamiento máximo durante un periodo menor antes de disminuir su tamaño puede permitir a los médicos administrar de forma segura el implante a una mayor población de pacientes, incluyendo aquellos con ángulos de la cámara anterior pequeños o estrechos. La rápida biodegradación de un implante después de que su carga de fármaco se haya administrado significa que un paciente puede recibir uno o más implantes adicionales según sea necesario como parte de su terapia continua sin tener que preocuparse de que los implantes residuales comprometan su visión o confort
- 5
- 10
- 15
- Todas estas consideraciones, incluyendo el tamaño óptimo del implante (por ejemplo, longitud, diámetro o anchura, y masa total) se han tenido en cuenta aquí en el desarrollo de los implantes descritos presentemente.

Referencias citadas:

1. Woodward et al. (2001) "The pharmacology of Bimatoprost (Lumigan®)" Survey of Ophthalmology Vol. 45, Suplemento 4, p. S337-S345.
- 20 2. Woodward et al. (2008) "Prostamides (prostaglandin ethanolamides) and their pharmacology" British J. Pharmacology 153:410-419.
3. Woodward et al. (2004) "Bimatoprost: A novel antiglaucoma agent" Cardiovascular Drug Reviews 22(2):103-120.
4. Patente U.S. 7.799.336
5. Patente U.S. 6.395.787
- 25 6. Coleman et al. (2003) "A 3-Month Randomized Controlled Trial of Bimatoprost (LUMIGAN®) versus Combined Timolol/Dorzolamide (Cosopt®) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension " Ophthalmology 110(12): 2362-8.
7. Laibovitz et al. (2001) "Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 with timolol. Dosing, efficacy and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management" Arch Ophthalmol 119:994-1000.
8. Cantor (2008) "An update on bimatoprost in glaucoma therapy" Expert Opin. Pharmacother. 3(12):1753-1762.
- 30 9. Brubaker et al. (2001) "Effects of AGN 19024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics" Am. J. Ophthalmol. 131:19-24.
10. Schuster et al. (2000) "Synthetic modification of prostaglandin F2α indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" Mol. Pharmacology 58:1511-1516.
11. Collaborative Normal-tension glaucoma study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am. J. Ophthalmology 1998; 126:498-505.
- 35 12. Heijl et al. (2002) "Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial." Arch. Ophthalmol. 120:1268-1279.
13. Kass et al. (2002) "The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma" Arch. Ophthalmol 120:701-713.
- 40 14. Caprioli et al. (2008) "Intraocular pressure fluctuation" Ophthalmology 115(7):1123-1129.
15. Yu et al. (1997) "Synthesis of prostaglandin E2 ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2" J. Biol. Chem. 272(34):21181-21186.

Resumen

- La presente memoria descriptiva proporciona un implante intraocular biodegradable que contiene bimatoprost para reducir la presión intraocular (IOP) en un ojo durante al menos 2 meses. El implante puede ser efectivo para mantener la presión intraocular en un ojo a un nivel reducido (respecto a la presión intraocular en el ojo antes de recibir el implante) durante 4
- 45

meses, durante 4-6 meses, o durante 6-12 meses o más de 12 meses después de su posicionamiento en el ojo. El porcentaje de reducción relativa de IOP en un ojo después de recibir el implante puede variar, dependiendo del tamaño del implante (y, por lo tanto, la carga de fármaco) y del paciente, pero puede ser de 10-20%, 20-30%, ó 10-50% menor que la IOP en la línea base (la presión intraocular en el ojo antes de recibir el implante) y puede, en algunos casos, permanecer en el 20-30% por debajo de la IOP en la línea base durante al menos 2 meses, 2-3 meses, durante 4 meses o más, y, en algunos casos, durante 6-12 meses o más después de la implantación de un único implante.

El implante puede posicionarse en una región ocular de un ojo de un paciente para reducir la presión intraocular en el ojo y de esta manera tratar la hipertensión ocular y afecciones oculares asociadas con presión intraocular elevada, incluyendo glaucoma. El implante que contiene bimatoprost descrito aquí está dimensionado y formulado específicamente para posicionamiento en la cámara anterior del ojo, pero puede adoptarse para uso en el cuerpo vítreo del ojo (mediante inyección intravítrea) si se desea y como puede ser necesario en algunos pacientes con un ángulo de la cámara anterior pequeño o estrecho o en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. Las anchuras del ángulo de la cámara anterior pueden clasificarse según el Sistema de Shaffer (Shaffer RN. (1960) "Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy, and perimetry" Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 64:112-127). Los ángulos de Grado 1 y Grado 2 de Shaffer pueden considerarse estrechos. Puede ser preferible tratar a los pacientes que tienen un ángulo bien de Grado 1 o Grado 2 de Shaffer posicionando el implante en el cuerpo vítreo del ojo en lugar de en la cámara anterior para reducir la posibilidad de toxicidad corneal. Los pacientes con ángulos abiertos, tal como pacientes con ángulos de Grado 3 y 4 de Shaffer, pueden ser candidatos bien para un implante intracameral o un implante intravítreo.

Aunque se desarrollaron inicialmente para la administración sostenida de bimatoprost, los implantes intraoculares, o sistemas de administración de fármacos, descritos aquí pueden ser útiles también para la administración de otras prostamidas, incluyendo, pero no limitado a, los compuestos que tienen la **Fórmula I**, mostrada más adelante.

En general, un implante intraocular según esta memoria descriptiva comprende o consiste en bimatoprost como el agente activo, una matriz de polímero biodegradable, y opcionalmente un polietilén glicol. El bimatoprost (u otra prostamida) puede comprender de 5% a 90% en peso del implante, o de 5% a 30% en peso del implante, o de 18-22% en peso del implante, pero es preferiblemente 20% en peso del implante. La matriz de polímero biodegradable comprenderá generalmente una mezcla de al menos tres diferentes polímeros biodegradables seleccionados independientemente del grupo que consiste en polímeros poli(D,L-láctido) (PLA) y polímeros poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA). Por ejemplo, la matriz de polímero biodegradable puede comprender o consistir en primer, segundo, y tercer polímeros biodegradables que se diferencian entre sí por su unidad de repetición, viscosidad inherente, o grupo terminal, o cualquier combinación de éstos. En algunos casos, la matriz de polímero biodegradable según la presente memoria descriptiva puede comprender primer, segundo, tercer, y cuarto polímeros biodegradables seleccionados independientemente del grupo que consiste en polímeros poli(D,L-láctido) (PLA) y polímeros poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA), en el que el primer, segundo, tercer, y cuarto polímeros se diferencian entre sí por su unidad de repetición, viscosidad inherente, o grupo terminal, o cualquier combinación de éstos. Dependiendo del agente terminador de la cadena usado durante la síntesis del polímero, un polímero PLA o PLGA puede tener un grupo terminal ácido carboxílico o grupo terminal éster de alquilo, y puede referirse en la presente memoria como un polímero PLA o PLGA con terminación ácido o terminación éster (o éster inactivado), respectivamente.

En una realización, la matriz de polímero biodegradable comprende o consiste en primer, segundo, y tercer polímeros biodegradables, en el que el primer polímero biodegradable es un polímero poli(D,L-láctido) con terminación éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dI/g, el segundo polímero es un polímero poli(D,L-láctido) con terminación ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dI/g, y el tercer polímero es un polímero poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster que tiene una relación molar D,L-láctido:glicólido de 73:27 a 77:23, o aproximadamente 75:25, y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dI/g, en el que la viscosidad inherente de cada polímero se determina para una disolución al 0,1% p/v del polímero en cloroformo a 25°C.

La prostamida contenida por el implante puede estar distribuida uniformemente o no uniformemente a lo largo de la matriz de polímero biodegradable. La prostamida puede estar dispersada en la matriz de polímero biodegradable.

Como se ha indicado anteriormente, el implante puede comprender además polietilén glicol. El polietilén glicol contenido por el implante puede tener un peso molécula promedio de 3.000 a 20.000 g/mol. En una realización, el implante contiene polietilén glicol 3350 (PEG 3350). El polietilén glicol generalmente estará asociado con la matriz de polímero biodegradable. Por ejemplo, el polietilén glicol puede estar dispersado en la matriz de polímero biodegradable.

Los implantes que contienen prostamida según esta memoria descriptiva se formulan para i) minimizar el hinchamiento del implante en el líquido que llena el interior del ojo, ii) acelerar la degradación del implante después de la depleción de la carga del fármaco, y iii) para liberar el fármaco a una velocidad sustancialmente constante (o casi lineal) durante un periodo prolongado, que puede ser durante 2 meses o más después del posicionamiento en el ojo. Dichos implantes se consideran muy adecuados para la reducción a largo plazo de la presión intraocular en un ojo hipertenso. Como se ha discutido previamente, el implante se dimensiona para ajustarse en el ángulo de la cámara anterior (también denominado el ángulo

iridocomeal) del ojo (particularmente un ojo humano) sin ponerse en contacto o sin dañar el endotelio corneal. La minimización del contacto entre el implante y el endotelio corneal puede disminuir o eliminar la posibilidad de que el paciente desarrolle edema comeal, una afección que puede alterar la visión y posiblemente dar lugar a pérdida de visión.

5 A este respecto, una realización es un implante intraocular biodegradable para reducir la presión intraocular o hipertensión ocular en un paciente, comprendiendo el implante una matriz de polímero biodegradable y una prostamida como el agente activo asociada con la matriz de polímero biodegradable, la matriz de polímero biodegradable comprendiendo o consistiendo en

a) **R203S**, que es un poli(D,L-láctido) con terminación éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g;

b) **R202H**, que es un poli(D,L-láctido) con terminación ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g;

10 c) **RG752S**, que es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster que tiene una relación molar D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 75:25 y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g; y

d) **polietilen glicol 3350**;

15 en el que la prostamida comprende 20% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación éster comprende 20% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación ácido comprende 15% del implante en peso, el poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster comprende 40% del implante en peso, y en el que el polietilen glicol (PEG) 3350 comprende 5% del implante en peso, en el que las viscosidades inherentes para cada uno de los polímeros poli(D,L-láctido) y poli(D,L-láctido-co-glicólido) se miden para una disolución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C.

En algunas realizaciones, la prostamida es un compuesto que tiene Fórmula I. En una realización, la prostamida es bimatoprost.

20 Los ejemplos de implantes intraoculares para uso en un método para tratar una afección ocular según esta memoria descriptiva incluyen los mostrados en las Tablas 1 y 2, siguientes. Por ejemplo, un implante intraocular para reducir la presión intraocular e hipertensión ocular en un paciente puede comprender 20% en peso de bimatoprost, 15% en peso de R203S, 20% en peso de RG858S, 40% en peso de RG752S, y 5% en peso de polietilen glicol 3350. RG858S es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster que tiene una viscosidad inherente de 1,3-1,7 dl/g y una relación D,L-láctido a glicólido de 83:17 a 87:13, o aproximadamente 85:15.

Otra realización es un implante intraocular biodegradable para tratar una afección ocular en un ojo de un paciente, comprendiendo el implante 18-22% en peso (p/p) de bimatoprost, 18-22% en peso de R203S, 13,5-16,5% en peso de R202H, 36-44% en peso de RG752S, y 3,5-6,5% en peso de polietilen glicol.

30 Una realización adicional es un implante intraocular biodegradable para tratar una afección ocular en un ojo de un paciente, comprendiendo el implante 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 20% en peso de R203S, 15% en peso de R202H, 40% en peso de RG752S, y 5% en peso de polietilen glicol.

35 Otra realización es un implante intraocular biodegradable para tratar una afección ocular en un ojo de un paciente, comprendiendo el implante 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 15% en peso de RG858S, 35% en peso de RG752S, 15% en peso de RG755S, y 15% en peso de RG502S. RG755S es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de aproximadamente 0,50-0,70 dl/g (según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una relación molar D,L-láctido:glicólido de 73:27 a 77:23, o aproximadamente 75:25. RG502S es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una relación D,L-láctido:glicólido de 48:52 a 52:48, o aproximadamente 50:50.

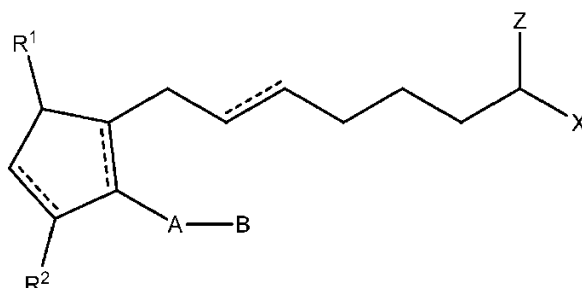
40 Otra realización es un implante intraocular biodegradable para tratar una afección ocular en un ojo de un paciente, comprendiendo el implante 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 30% en peso de RG858S, 40% en peso de RG752S, 5% en peso de RG502, y 5% en peso de RG502H. RG502H es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal ácido, una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una relación D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 50:50 (tal como por ejemplo RG502H).

45 Otra realización es un implante intraocular biodegradable que comprende 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 20% en peso de RG752S, 50% en peso de RG755S, 5% en peso de RG502, y 5% en peso de RG502H.

Otra realización es un implante intraocular biodegradable que comprende 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 25% en peso de RG752S, 50% en peso de RG755S, y 5% en peso de RG502.

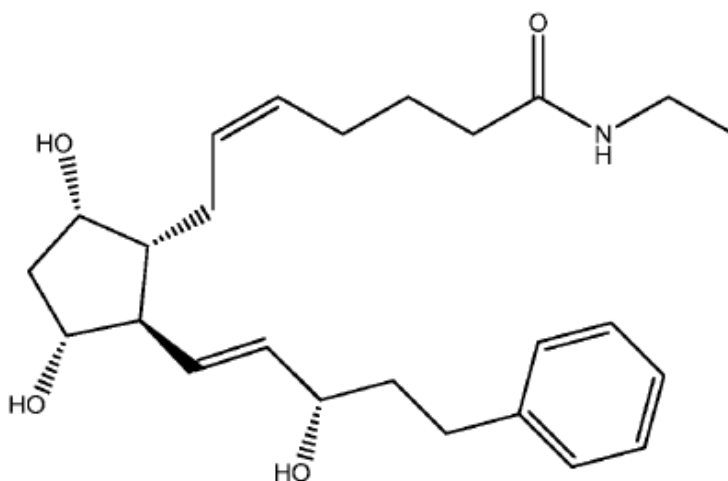
Otra realización es un implante intraocular biodegradable que comprende 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 30% en peso de RG752S, 20% en peso de RG502, y 30% en peso de RG858S.

Como se ha mostrado anteriormente, una formulación de implante según esta memoria descriptiva puede contener bimatoprost u otra prostamida. En algunas realizaciones, la prostamida contenida por el implante comprende un compuesto que tiene la **Fórmula (I)**



5 en el que los enlaces discontinuos representan un enlace sencillo o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileo que tiene de dos a seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloxi o alquilarboxi en el que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tiene de cuatro a diez átomos de carbono en el que el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es $-N(R^4)_2$ en el que R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O; uno de R^1 y R^2 es =O, -OH o un grupo $-O(CO)R^6$, y el otro es -OH o $-O(CO)R^6$, o R^1 es =O y R^2 es H, en el que R^6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR^7$ en el que m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R^7 es radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente.

En una realización más específica, la prostamida contenida por el implante es bimatoprost, que tiene la estructura química siguiente:



Bimatoprost

No. de Registro CAS 155206-00-1

Otros ejemplos de prostamidas (prostaglandina F_{2α} amidas) pueden incluir, pero no están limitados a, las prostaglandina F_{2α} amidas descritas en Woodward et al. (2008) "Prostamides (prostaglandin ethanolamides) and their pharmacology" British J. Pharmacology 153:410-419; y Schuster et al. (2000) "Synthetic modification of prostaglandin F_{2α} indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" Molecular Pharmacology 58:1511-1516; y las prostaglandina F_{2α} amidas descritas en las Patentes U.S. 5.688.819 y 5.834.498.

La matriz de polímero biodegradable de un implante según esta memoria descriptiva puede liberar una prostamida a una velocidad para la liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente efectiva de la prostamida del implante durante un

- periodo de dos meses desde el momento en el que el implante se posiciona en una región ocular de un ojo. En algunos casos, el implante puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en un ojo durante al menos 4 meses, durante 4-6 meses o más, durante 6-12 meses, o durante 12 a 24 meses después del posicionamiento del implante en un ojo. El implante se diseña específicamente para el posicionamiento en la cámara anterior del ojo, pero puede ser adecuado para el posicionamiento en otras regiones oculares para tratar afecciones tales como glaucoma e hipertensión ocular, o para reducir generalmente la IOP en un ojo. De acuerdo con esto, un implante según esta memoria descriptiva puede, por ejemplo, posicionarse en la cámara anterior, cámara posterior, o cuerpo vítreo del ojo. En algunos casos, un implante puede posicionarse en un espacio subconjuntival o subtenon en el ojo.
- El polietilén glicol (PEG) en cualquiera de las realizaciones anteriores puede tener una masa molecular promedio de 3.000 a 20.000 g/mol. En realizaciones preferidas, el polietilén glicol en el implante es PEG 3350. Por ejemplo, en una realización la presente invención proporciona un implante intraocular biodegradable que comprende 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 20% en peso de R203S, 15% en peso de R202H, 40% en peso de RG752S, y 5% en peso de polietilén glicol 3350 (Formulación 2). Más generalmente, el implante puede comprender 18-22% en peso (p/p) de bimatoprost, 18-22% en peso de R203S, 13,5-16,5% en peso de R202H, 36-44% en peso de RG752S, y 3,5-6,5% en peso de polietilén glicol.
- Los implantes intraoculares según esta memoria descriptiva pueden ser efectivos para reducir la presión intraocular en un ojo normotenso o hipertenso durante un periodo prolongado. En algunas realizaciones de los presentes métodos, un paciente puede tener glaucoma con tensión normal (NTG), con una presión intraocular que varía de 11 a 21 mm Hg. Dichos pacientes pueden requerir presiones oculares incluso más bajas para reducir el riesgo de daño progresivo en el nervio óptico y pérdida de campo visual, y pueden beneficiarse de la administración intraocular de un implante según esta memoria descriptiva. Así, un implante según esta memoria descriptiva puede ser efectivo para tratar glaucoma en todas sus formas, incluyendo glaucoma caracterizado por presión intraocular elevada, así como glaucoma con tensión baja o tensión normal, ya que estos pacientes, también, pueden beneficiarse potencialmente de una reducción adicional en la presión intraocular.
- El implante puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en un ojo un 10-20%, 20-30%, y posiblemente un 30-40% o más (con mayores velocidades de liberación de fármaco), respecto a la presión intraocular (IOP) en el ojo antes de recibir el implante, durante 2 meses o más, 4 meses o más, y potencialmente 6 meses o más, después del posicionamiento del implante en el ojo. Dichos implantes pueden ser efectivos además para reducir el riesgo de desarrollar, retardar el inicio de, o ralentizar la progresión de daño glaucomatoso en un ojo de un paciente. El daño glaucomatoso en el ojo puede incluir daño en la función y/o estructura del nervio óptico y muerte de las células ganglionares, lo que puede dar lugar a pérdida de campos visuales periféricos y eventualmente pérdida de visión central dando lugar a ceguera total. La IOP elevada presenta un factor de riesgo principal para pérdida de campo glaucomatoso.
- De acuerdo con esto, los implantes descritos presentemente pueden ser efectivos para tratar a un paciente que padece o está diagnosticado con una afección ocular seleccionada de glaucoma, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado (algunas veces referido como glaucoma con cierre de ángulo), glaucoma con tensión normal, glaucoma con tensión baja, glaucoma pseudoexfoliativo, glaucoma del desarrollo, o glaucoma pigmentario. Uno o más de los presentes implantes también puede ser útil para reducir y de esta manera tratar la hipertensión ocular o presión intraocular elevada. Por ejemplo, un implante según esta memoria descriptiva puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en un paciente con glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado, o hipertensión ocular. El paciente puede ser un ser humano o un mamífero no humano. El método comprenderá generalmente la etapa de posicionar el implante en una región ocular del ojo afectado por la afección ocular.
- Debido a su capacidad de liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de bimatoprost durante un periodo prolongado (por ejemplo, 60 días o más), los implantes según esta memoria descriptiva se espera que sean capaces de reducir la presión intraocular en un paciente durante periodos largos (por ejemplo, durante 4 meses o más) sin la necesidad de inyecciones intraoculares frecuentes o instilación regular de gotas oculares en la superficie ocular como puede ser necesario con la terapia tópica. De acuerdo con esto, en algunas formas de la presente invención, los implantes descritos aquí se usan como monoterapia (es decir, se usan solos para controlar la IOP sin el uso de gotas oculares antihipertensoras adyuvantes) para reducir la presión intraocular en un paciente y de esta manera tratar una afección ocular como se describe en la presente memoria. No obstante, un implante según esta memoria descriptiva puede, si se desea, usarse en terapia dual en conjunción con el mismo agente terapéutico o uno diferente del que se aplica tópicamente.
- Así, una realización es un método para tratar una afección ocular en un paciente, comprendiendo el método posicionar un implante intraocular biodegradable según esta memoria descriptiva en el o los ojos afectados por la afección ocular, tratando de esta manera la afección ocular en el o los ojos. El implante se posiciona preferiblemente en la cámara anterior del ojo, pero puede posicionarse en la cámara posterior (es decir, la región del ojo inmediatamente detrás del iris en el surco ciliar) o cuerpo vítreo del ojo. El posicionamiento en el cuerpo vítreo (posicionamiento intravítreo) puede preferirse en pacientes con ángulos de la cámara anterior estrechos tal como aquellos pacientes con ángulos de Grado 1 ó 2 de Shaffer, en el que el iris está aproximado de cerca a la red trabecular cerca del umbral para empezar a obstruir el flujo saliente del humor acuoso resultando en una elevación de la presión intraocular. Los pacientes con Grado 1 y 2 de Shaffer deben recibir implantes

intravítreos en lugar de un implante intracameral para reducir la posibilidad de toxicidad corneal. Un grado Shaffer de 0 se considera un ángulo cerrado, en el que el iris ocluye completamente la red trabecular, dando lugar a alta presión intraocular y el potencial de daño en el nervio óptico y ceguera. Los pacientes que pueden ajustar o tolerar hinchamientos de implantes intracamerales con diámetros máximos de aproximadamente 400 μm o más tendrán generalmente ángulos de Grado 3 a 4 de Shaffer (abierto ampliamente), mientras los ángulos que son Grado 1 y 2 de Shaffer pueden sólo acomodar implantes con un hinchamiento de diámetro máximo de aproximadamente 200 μm a menos de aproximadamente 400 μm .

El implante proporcionará preferiblemente una dosis terapéuticamente efectiva de la prostamida al o a los ojos durante al menos dos meses después del posicionamiento en el ojo, y reducirá la afección ocular, o al menos un signo o síntoma, o factor de riesgo asociado con la afección ocular, durante al menos 1 mes, o durante al menos 2, ó 4 meses después del posicionamiento del implante en la cámara anterior del ojo. Si se desea, puede posicionarse más de un implante en el ojo. Por ejemplo, pueden posicionarse dos implantes en la cámara anterior o cuerpo vítreo del ojo para administrar una dosis mayor de la prostamida. Por ejemplo, en un método, un ojo puede dosificarse con 20 μg de bimatoprost, mediante el posicionamiento de dos implantes de 50- μg (conteniendo cada uno 20% de bimatoprost en peso) en la cámara anterior del ojo simultáneamente en lugar de usar un único implante de 100- μg . El uso de dos implantes menores puede mejorar posiblemente la tolerabilidad de los implantes en el ojo y reducir adicionalmente el riesgo de que un implante se ponga en contacto con el endotelio corneal, de esta manera disminuyendo o eliminando totalmente la posibilidad de que el ojo experimente una pérdida de densidad de células del endotelio corneal y el inicio de edema corneal.

Un ejemplo de un implante intraocular que contiene prostamida según esta memoria descriptiva es un implante intraocular extruido que comprende la Formulación 2, como se muestra en la Tabla 1, más adelante. En algunas realizaciones, un implante comprende cualquiera de las Formulaciones 2-8 y se dimensiona para posicionamiento en la cámara anterior del ojo. El implante en la cámara anterior se ajustará preferiblemente en el ángulo de la cámara anterior sin ponerse en contacto o friccionar frente al endotelio corneal después del posicionamiento en el ojo.

Como se ha mencionado previamente, los ejemplos de una afección ocular según este método incluyen presión intraocular elevada, hipertensión ocular, y glaucoma, incluyendo, por ejemplo, glaucoma de ángulo abierto o glaucoma de ángulo cerrado. Aunque pueden administrarse varias prostamidas con el presente método, los implantes descritos aquí son especialmente útiles para la administración de (y contendrán, por lo tanto, como el único agente activo) bimatoprost.

Una realización es un método para reducir la presión ocular en un ojo de un mamífero, comprendiendo el método posicionar un implante intraocular biodegradable según esta memoria descriptiva en un ojo del mamífero, mediante lo cual el implante proporciona una prostamida al ojo en una cantidad efectiva para reducir la presión ocular en el ojo. En algunas formas de este método, el mamífero es un paciente humano que tiene presión intraocular elevada, hipertensión ocular, o glaucoma, y el implante se posiciona en la cámara anterior del o de los ojos afectados del paciente. El implante puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en el ojo durante al menos dos meses después del posicionamiento en la cámara anterior del ojo. En algunos casos, el implante puede reducir la presión intraocular en el ojo durante 6-12 meses o más de 12 meses después del posicionamiento del implante en el ojo. En una realización, la prostamida proporcionada por el implante es bimatoprost. Preferiblemente, el implante se dimensiona y formula para posicionamiento en la cámara anterior del ojo y no se pone en contacto y/o no daña el endotelio corneal después del posicionamiento en la cámara anterior de un ojo, tal como por ejemplo, un ojo humano. La eliminación del contacto entre el implante y el endotelio corneal puede reducir el riesgo de reducción de la densidad de células del endotelio corneal y el inicio de edema corneal en el ojo.

La presente memoria descriptiva también proporciona un método para reducir o disminuir la presión intraocular en un paciente, comprendiendo el método posicionar un implante intraocular biodegradable en un ojo del paciente, de esta manera reduciendo la presión intraocular en el ojo durante un periodo prolongado tal como, por ejemplo, durante al menos un mes, dos meses, o durante al menos cuatro meses. En algunos casos, el paciente puede tener glaucoma de ángulo abierto, o más específicamente glaucoma primario de ángulo abierto, y/o hipertensión ocular. El implante usado en el método puede ser cualquiera de los implantes que contienen prostamida descritos en la presente memoria. En una realización preferida, el método comprende posicionar un implante intraocular extruido que comprende la Formulación 2 en un ojo del paciente. El implante puede posicionarse en la cámara anterior, cuerpo vítreo, o cámara posterior del ojo, por ejemplo. En algunos casos, el implante puede posicionarse específicamente en el ángulo de la cámara anterior (ángulo iridocorneal) del ojo, e incluso más específicamente en el ángulo iridocorneal inferior del ojo.

Los ejemplos de efectos médicamente beneficiosos que pueden producirse por los presentes métodos de tratamiento pueden incluir pero no están limitados a una reducción en la presión intraocular. En algunos casos, el método puede retardar o inhibir posiblemente la progresión de glaucoma o daño glaucomatoso en el ojo, y/o retardar o retrasar la pérdida de campo visual en un paciente, comparado con los pacientes que no reciben un implante.

Los implantes de la presente invención pueden insertarse en el ojo por una variedad de métodos usando un dispositivo de administración de implante ocular adecuado. Un ejemplo puede incluir el dispositivo descrito en la Patente U.S. 6.899.717.

En una realización, el implante se posiciona en el o los ojos usando un aparato de administración intraocular, comprendiendo el aparato una carcasa elongada y una cánula que se extiende longitudinalmente desde la carcasa, teniendo la cánula un extremo proximal y un extremo distal puntiagudo y teniendo un lumen que se extiende a su través, teniendo el lumen un diámetro interno suficiente para recibir el implante y permitir el paso del implante a través del lumen y en el ojo del paciente. El aparato puede comprender además una varilla de empuje o émbolo conectado de manera operativa con el varillaje accionado por el usuario para impulsar el implante a través del lumen en el ojo.

Otra realización de la presente invención es un aparato para administrar un implante intraocular biodegradable en el ojo de un paciente, comprendiendo el aparato un implante intraocular según cualquiera de los descritos en la presente memoria, una carcasa elongada y una cánula que se extiende longitudinalmente desde la carcasa, teniendo la cánula un extremo proximal, un extremo distal puntiagudo, y un lumen que se extiende a su través, teniendo el lumen un diámetro interno suficiente para recibir el implante intraocular y permitir la traslación del implante a través del lumen en el ojo del paciente. La cánula puede ser una aguja de calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, o calibre 30, o puede describirse de otra manera como que tiene diámetros interno y externo equivalentes a los de una aguja de calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, o calibre 30. La aguja, además, puede ser una aguja de pared fina o de pared ultra-fina.

La presente memoria descriptiva también proporciona métodos para preparar un implante intraocular biodegradable que contiene prostamida que liberará una cantidad terapéuticamente efectiva de una prostamida en un ojo durante al menos 60 días (dos meses). El método generalmente comprende combinar una prostamida, al menos tres polímeros biodegradables, y opcionalmente un polietilén glicol para formar una combinación de componentes, mezclar la combinación para formar una mezcla combinada, calentar la mezcla combinada, después extruir la mezcla calentada para formar un filamento, y después cortar el filamento para formar un implante adecuado para posicionamiento en una región ocular de un ojo de un paciente. Por ejemplo, el implante puede cortarse a una longitud adecuada (dimensionado) para posicionamiento en la cámara anterior o cuerpo vítreo del ojo del paciente. Cada uno de los componentes puede combinarse como polvos secos o como sólidos secos. La etapa de mezclado puede comprender por lo tanto mezclado de polvo seco. Los al menos tres polímeros biodegradables pueden seleccionarse del grupo que consiste en polímeros poli(D,L-láctido) (PLA) y polímeros poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA). Por ejemplo, los al menos tres polímeros biodegradables pueden consistir en primer, segundo, y tercer polímeros biodegradables que se diferencian entre sí por su unidad de repetición, viscosidad inherente, y/o grupo terminal. En algunos casos, los al menos tres polímeros biodegradables pueden consistir en primer, segundo, tercer, y cuarto polímeros biodegradables que se diferencian entre sí. El primer, segundo, tercer, y opcionalmente cuarto polímeros biodegradables pueden seleccionarse de polímeros PLA y PLGA con terminación ácido y terminación éster. Por ejemplo, el primer, segundo, tercer, y opcionalmente cuarto polímeros biodegradables usados para preparar los implantes según el método descrito anteriormente pueden seleccionarse del grupo que consiste en Polímeros Niodegradables RESOMER® R203S, R202H, RG502, RG502H, RG752S, RG755S, y RG858S, en el que RG502 es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dI/g y una relación D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 50:50, RG502H es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dI/g, y una relación D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 50:50, y RG755S es un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster, que tiene una viscosidad inherente de 0,50-0,70 dI/g y una relación D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 75:25. En una realización, el polietilén glicol es polietilén glicol 3350 (PEG 3350).

Así, una realización es un método para preparar un implante intraocular biodegradable que comprende mezclar una prostamida con a) un poli(D,L-láctido) con terminación éster, que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dI/g, b) un poli(D,L-láctido) con terminación ácido, que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dI/g, y c) un poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster, que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dI/g y una relación molar D,L-láctido a glicólido de aproximadamente 75:25, y con polietilén glicol 3350, extruir la mezcla para formar un filamento, seguido de cortar el filamento a una longitud adecuada para posicionamiento en la cámara anterior o cuerpo vítreo de un ojo para formar de esta manera un implante intraocular, en el que la prostamida comprende aproximadamente 20% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación éster comprende aproximadamente 20% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación ácido comprende aproximadamente 15% del implante en peso, el poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster comprende aproximadamente 40% del implante en peso, y el polietilén glicol 3350 comprende aproximadamente 5% del implante en peso.

Una realización adicional es un implante intraocular biodegradable preparado por cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

A no ser que se especifique otra cosa, la viscosidad inherente para los polímeros PLA y PLGA mostrada en la presente memoria se mide para una disolución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C.

Descripción breve de los dibujos

La FIG. 1 muestra la liberación acumulativa in vitro de bimatoprost (como un porcentaje de la cantidad total de bimatoprost cargada en el implante) con el tiempo desde un implante extruido que tiene bien la Formulación 1 o la Formulación 2 (véase

la Tabla 1), después del posicionamiento del implante en disolución salina tamponada con fosfato 0,01 M (pH 7,4) a 37°C. Cada punto de datos representa el promedio de 3 a 4 muestras replicadas. Los implantes en este estudio pesaron cada uno aproximadamente 50 µg y tenían una longitud de aproximadamente 1,05 mm y un diámetro de aproximadamente 200 µm.

5 Las FIG. 2A y B muestran el cambio de diámetro y longitud (es decir, el hinchamiento) de un implante extruido que tiene bien la Formulación 1 o la Formulación 2 con el tiempo en disolución salina tamponada con fosfato 0,01 M (pH 7,4) a 37°C. El peso de partida de los implantes fue aproximadamente 50 µg, y la longitud y diámetro iniciales de los implantes en estos estudios fueron aproximadamente 1,05 mm y aproximadamente 200 µm, respectivamente.

10 La FIG. 3 muestra el hinchamiento y degradación de implantes extruidos que tienen bien la Formulación 1 o la Formulación 2 in vitro con el tiempo después del posicionamiento de los implantes en disolución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) a 37°C. Se registraron imágenes de los implantes con un aumento de 150X a varios puntos de tiempo y las longitudes y diámetros se midieron. Cada implante tenía inicialmente 1,05 mm de longitud y 200 µm de diámetro y el peso total de partida de cada implante fue aproximadamente 50 µg.

La FIG. 4 muestra la reducción en IOP en el ojo de un perro después de la inyección intracameral de un implante que contiene bimatoprost.

15 La FIG. 5 muestra el cambio en el diámetro de la pupila en el ojo de un perro con el tiempo de la inyección intracameral de un implante que contiene bimatoprost.

20 La FIG. 6 muestra el cambio en la densidad media de células del endotelio corneal en un ojo después de recibir un implante extruido que contiene bimatoprost en la cámara anterior. Un implante se posicionó en el ojo derecho de cada perro en los Grupos 2, 3, 4, y 5. Cada implante comprendía la Formulación 1 y contenía 20, 30, 40, ó 50 µg de bimatoprost, como se muestra entre paréntesis. El peso total del implante inyectado fue aproximadamente 5 veces (5X) el peso de bimatoprost, ya que cada implante comprendía aproximadamente 20% de bimatoprost en peso (véase la Formulación 1 en la Tabla 1). De acuerdo con esto, los animales en los Grupos 2, 3, 4, y 5 recibieron implantes que pesaban aproximadamente 100, 150, 200, y 250 µg, respectivamente. El eje de las x muestra el tiempo desde la dosificación.

La FIG. 7 muestra una sección transversal del ojo de mamíferos.

25 Descripción detallada

Definiciones

Para los propósitos de esta memoria descriptiva, usamos los términos siguientes como se definen en esta sección, a no ser que el contexto de la palabra indique un significado diferente.

Los términos

30 Tal y como se usa en la presente memoria, un "implante intraocular" y "sistema de administración de fármacos intraocular" se refiere a un dispositivo o elemento que está estructurado, dimensionado, o configurado de otra manera para ser posicionado en un ojo y que es capaz de administrar un nivel terapéutico de un fármaco en el ojo. Los implantes intraoculares y sistemas de administración de fármacos según la presente memoria descriptiva son generalmente biocompatibles con condiciones fisiológicas de un ojo y no causan efectos secundarios adversos o reacción inmunológica.

35 Los implantes son preferiblemente completamente biodegradables. Los implantes intraoculares pueden posicionarse en un ojo sin interrumpir la visión del ojo. Los ejemplos no limitantes incluyen filamentos o varillas extruidos que comprenden una matriz de polímero biodegradable y un agente activo, tal como bimatoprost, asociado con la matriz de polímero, y que tiene un diámetro y está cortado a una longitud adecuada para posicionamiento en una región ocular del ojo, tal como la cámara anterior.

40 Un "implante intracameral" es un implante intraocular que está estructurado, dimensionado, o configurado de otra manera para ser posicionado en la cámara anterior de un ojo. La cámara anterior del ojo se refiere al espacio lleno de fluido en el interior del ojo entre el iris y la superficie corneal más interna (endotelio corneal). Un implante intracameral se ajustará preferiblemente en el ángulo de la cámara anterior, la unión de la superficie frontal del iris y la superficie posterior de la córnea, sin ponerse en contacto con el endotelio corneal y de esta manera sin causar trauma corneal, inflamación, o edema,

45 o rozamiento con el iris.

Un implante "intravítreo" es un implante intraocular que se dimensiona para posicionamiento en el cuerpo vítreo del ojo.

Tal y como se usa en la presente memoria, "asociado con la matriz de polímero biodegradable" puede significar uno cualquiera o más de mezclado con, dispersado en, acoplado a, que cubre, o rodea. Habitualmente, la prostamida está asociada no covalentemente con la matriz de polímero y está dispersada en y/o a lo largo de la matriz.

Tal y como se usa en la presente memoria, una "región ocular" o "sitio ocular" se refiere generalmente a cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, pero no está limitado a, cualesquiera tejidos funcionales (por ejemplo, para la visión) o estructurales encontrados en el globo ocular, o capas de tejidos o células que recubren parcialmente o completamente el interior o exterior del globo ocular. Los ejemplos específicos de regiones oculares en el ojo incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, el cuerpo vítreo, el corioide, el espacio supracoroidal, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio sub-tenon, el espacio episcleral, el espacio intracomeal, el espacio epicomeal, la esclera, la pars plana, regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula, y la retina.

Tal y como se usa en la presente memoria, una "afección ocular" es una enfermedad, dolencia o afección médica que afecta o implica el ojo o una de las partes o regiones del ojo. Una afección ocular puede clasificarse como una afección ocular anterior o posterior. Hablando generalmente el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tal como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está en o es adyacente al globo ocular. Los ejemplos de una afección ocular en el alcance de esta memoria descriptiva incluyen presión intraocular elevada, hipertensión ocular, y glaucoma. El glaucoma en un paciente puede clasificarse además como glaucoma de ángulo abierto o glaucoma de ángulo cerrado. Un paciente puede diagnosticarse específicamente con glaucoma primario de ángulo abierto.

Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o que implica una región o sitio ocular anterior (es decir, parte frontal del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está localizado anterior a la pared posterior de la cápsula de la lente o músculos ciliares. Así, una afección ocular anterior afecta o implica principalmente la conjuntiva, la cómea, la cámara anterior, el iris, el cuerpo ciliar, la cámara posterior, la lente o la cápsula de la lente y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o enervan una región o sitio ocular anterior. El glaucoma también puede considerarse que es una afección ocular anterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir una hipertensión de fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

Una afección ocular posterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o que implica principalmente una región o sitio ocular posterior tal como corioide o esclera (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula de la lente), vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, el disco óptico), y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o enervan una región o sitio ocular posterior. El glaucoma también puede considerarse que es una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debido a daño en o pérdida de células retinales o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

La presión intraocular se refiere la presión de fluido en el ojo y se determina por la diferencia en la velocidad de secreción y flujo saliente de humor acuoso. Aproximadamente el 90% del humor acuoso secretado sale a través de la red trabecular en la cámara anterior. La resistencia a flujo saliente puede dar lugar a presión intraocular elevada. Algunas poblaciones o grupos de pacientes con glaucoma de tensión normal (es decir, normotenso) pueden tener una IOP de aproximadamente 11 a 21 mm Hg. Algunos grupos de pacientes o pacientes con presión intraocular elevada o hipertensión ocular pueden tener una IOP de más de 20 ó 21 mm Hg, según se mide con un tonómetro. Los implantes de la presente memoria descriptiva se espera que sean capaces de reducir la presión intraocular tanto en pacientes con glaucoma normotenso como hipertenso.

El término "polímero biodegradable" e "implante intraocular biodegradable" se refiere a un polímero o implante intraocular que se degrada in vivo, y en el que la erosión del polímero o implante con el tiempo ocurre simultáneamente a o posteriormente a la liberación del agente terapéutico. Los términos "biodegradable" y "bioerosionable" son equivalentes y se usan indistintamente en la presente memoria. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero, o un polímero que comprende más de dos unidades poliméricas diferentes. Los ejemplos de polímeros biodegradables en el alcance de esta memoria descriptiva son polímeros poli(D,L-láctido) y copolímeros poli(D,L-láctido-co-glicólido).

Los términos "tratar," "tratando," o "tratamiento" tal y como se usan en la presente memoria, se refieren a la reducción o resolución o prevención de una afección ocular, lesión o daño ocular, o a estimular la cicatrización de tejido ocular lesionado o dañado. Un tratamiento puede ser efectivo para reducir al menos un signo o síntoma de la afección ocular o factor de riesgo asociado con una afección ocular.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere al nivel o cantidad de agente necesaria para tratar una afección ocular, o reducir o prevenir la lesión o daño ocular sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos en el ojo o una región del ojo.

"Agente activo," "fármaco," "agente terapéutico," "agente terapéuticamente activo," y "agente farmacéuticamente activo" se refieren al compuesto químico que produce un efecto terapéutico en el paciente al que se administra y que puede usarse para tratar la afección ocular en el paciente. Un ejemplo de un agente terapéuticamente activo y un agente terapéutico en el contexto de la presente invención es bimatoprost. En realizaciones preferidas, el efecto terapéutico es un efecto de

disminución de la presión intraocular (IOP), que puede identificarse aplicando el compuesto en un ojo y evaluando si la presión intraocular disminuye después de la aplicación.

A no ser que se especifique adicionalmente, un "paciente" se refiere a un sujeto humano o mamífero no humano que necesita tratamiento para la afección ocular. Por ejemplo, un paciente puede clasificarse además como un paciente humano. El término "mamífero" incluye tanto pacientes humanos como mamíferos no humanos. Los ejemplos no limitantes de mamíferos no humanos que pueden ser sujetos para cualquiera de los métodos descritos presentemente pueden incluir caballos, perros, monos, cerdos, conejos, y semejantes.

El término "biocompatible" y "compatible" significan compatible con tejido vivo o un sistema vivo. Los implantes y polímeros biocompatibles producen pocos o ningún efecto tóxico, no son dañinos, o reactivos fisiológicamente con tejido vivo y no causan una reacción inmunológica.

"Perfil de liberación acumulativa" significa el porcentaje total acumulativo de un agente activo (tal como bimatoprost) liberado de un implante en una región ocular *in vivo* con el tiempo o en un medio de liberación específico *in vitro* con el tiempo.

"Adecuado (o configurado) o dimensionado para inserción, implantación, o posicionamiento en (o dentro) de una región ocular" respecto a un implante, significa un implante que tiene un tamaño (dimensiones) tal que puede insertarse, implantarse, o posicionarse en un ojo sin causar daño tisular excesivo o alteración física de la visión existente del paciente en el que se implanta o inserta el implante.

Descripción

Los implantes intraoculares descritos presentemente pueden ser efectivos para tratar una afección ocular en un ojo de un paciente, incluyendo una afección ocular asociada con presión intraocular elevada, y más específicamente para reducir al menos un signo o síntoma de, o factor de riesgo para glaucoma. El método generalmente comprende posicionar un implante intraocular biodegradable en una región ocular del o de los ojos del paciente afectado por la afección ocular. Una realización es un método para reducir la presión intraocular en un paciente que padece presión intraocular elevada, hipertensión ocular, o glaucoma, que comprende posicionar un implante intraocular biodegradable que contiene prostamida según esta invención en un ojo del paciente para reducir de esta manera la presión intraocular en el ojo. La administración controlada y sostenida de una prostamida tal como bimatoprost en el ojo a través del uso de uno o más de los implantes intraoculares que contienen prostamida descritos aquí puede mejorar el tratamiento de glaucoma mediante la reducción de la presión intraocular en un paciente que padece glaucoma o hipertensión ocular durante un periodo prolongado de tiempo, tal como durante 4, 5, ó 6 meses o más después del posicionamiento del implante en el ojo. La inyección de uno o dos implantes de la presente memoria descriptiva en un ojo de un paciente puede reducir posiblemente la fluctuación diurna en la presión intraocular (IOP) en el ojo durante aproximadamente dos meses o más comparado con la fluctuación diurna en un ojo tratado con una administración tópica una vez al día de bimatoprost en un ojo.

Como se ha descrito anteriormente, los implantes comprenden o consisten en una prostamida y una matriz de polímero biodegradable que se formula para liberar la prostamida durante un periodo de tiempo prolongado, tal como 60 días o más. Un polietilén glicol, tal como PEG 3350, puede incluirse opcionalmente en el implante. La prostamida puede comprender un compuesto que tiene la Fórmula I. En una realización preferida, la prostamida es bimatoprost.

Se pretende que los implantes intraoculares proporcionen una cantidad terapéuticamente efectiva de la prostamida directamente en una región ocular del ojo, preferiblemente la cámara anterior, durante 2-4 meses o más. Así, con una única administración del implante, una cantidad terapéuticamente efectiva de una prostamida estará disponible en el sitio donde se necesita y se mantendrá durante un periodo prolongado de tiempo, en lugar de someter al paciente a inyecciones repetidas o, en el caso de gotas oculares auto-administradas, a la carga de la dosificación diaria.

El implante puede ser monolítico, es decir, que tiene el agente activo (por ejemplo, bimatoprost) distribuido homogéneamente a lo largo de la matriz polimérica. Alternativamente, el agente activo puede estar distribuido en un patrón no homogéneo en la matriz de polímero. Por ejemplo, un implante puede incluir una parte que tiene una mayor concentración del compuesto prostamida respecto a una segunda parte del implante.

Un ejemplo de un implante intraocular (es decir, sistema de administración de fármaco) en el alcance de la presente invención es un implante intraocular biodegradable extruido dimensionado para implantación en la cámara anterior de un ojo, el implante comprendiendo o consistiendo en 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 5% en peso de PEG 3350, 20% en peso de R203S, que es un polímero poli(D,L-láctido) con terminación éster, que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dI/g, 15% en peso de R202H, que es un polímero poli(D,L-láctido) con terminación ácido, que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dI/g, y 40% en peso de RG752S, que es un polímero poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster, que tiene una relación molar D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 75:25 y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dI/g, en el que la viscosidad inherente de cada polímero se mide para una disolución al 0,1% p/v en cloroformo a 25°C. El implante puede

liberar de forma sostenida una cantidad terapéuticamente efectiva del bimatoprost en un ojo durante un periodo de dos meses o más.

En algunas realizaciones, el implante intraocular se dimensiona y formula para posicionamiento en la cámara anterior del ojo (es decir, para administración intracameral). Un implante dimensionado para posicionamiento en la cámara anterior de un ojo y capaz de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de bimatoprost al ojo del mamífero durante un periodo prolongado según esta memoria descriptiva es generalmente de 20 µg a 200 µg en peso total, de 0,5 a aproximadamente 3,0 mm de longitud, y de 0,1 a 0,5 mm de diámetro (u otra dimensión más pequeña según puede ser apropiado para implantes no cilíndricos). En algunas realizaciones, un implante dimensionado para posicionamiento en la cámara anterior (un implante intracameral) puede pesar (por lo tanto, tener un peso total) de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 µg y contener de aproximadamente 6 µg a aproximadamente 30 µg de bimatoprost u otra prostamida. En una realización preferida, el implante intracameral tiene un peso total de 30 a 150 µg y de 150 µm a 300 µm de diámetro y 0,5 mm a 2,5 mm de longitud. En una realización más preferida, el implante intracameral biodegradable según esta memoria descriptiva tiene un peso total de 30 µg a 100 µg y 150 µm a 300 µm de diámetro y 0,5 mm a 2,5 mm de longitud. En algunas realizaciones, el implante tiene un diámetro o anchura de aproximadamente 150 a aproximadamente 300 µm, aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 2,5 mm de longitud, y aproximadamente 30 µg a aproximadamente 100 µg de peso total. En algunas realizaciones, el implante tiene un diámetro o anchura de 150 a aproximadamente 300 µm, 1,0 mm a 2,5 mm de longitud, y 30 µg a 75 µg, ó 30 a 90 µg de peso total. El implante puede ser un implante extruido (es decir, el implante puede producirse por un proceso de extrusión). En algunas realizaciones, el implante se forma por un proceso de extrusión y tiene un diámetro o anchura de 150 a 300 µm, 0,50 a 2,5 mm de longitud, y 30 a 100 µg de peso total.

Así, un implante intracameral según esta memoria descriptiva puede tener un peso total de 20-120 µg, 30-100 µg, 30-90 µg, 30-75 µg, ó 30-50 µg. Los ejemplos no limitantes incluyen implantes extruidos que contienen aproximadamente 6 µg, 10 µg, 15 µg, ó 20 µg (±5%) de bimatoprost y que tienen un peso total de aproximadamente 30 µg, 50 µg, 75 µg, ó 100 µg (±5%), respectivamente. En determinadas formas, el implante extruido puede tener un diámetro de aproximadamente 200 µm ó 250 µm (±5%) (antes del posicionamiento en el ojo u otro entorno líquido o fluido) y una longitud de aproximadamente 2,3 mm, 1,5 mm, ó 1,0 mm (±5%). Preferiblemente, el implante puede recibirse en, e inyectarse en el ojo a través de una aguja de pared ultra-fina de calibre 27, 28, ó 30. Las agujas con diámetro pequeño tal como éstas pueden ser deseables para la administración de implantes en la cámara anterior del ojo. Los implantes del tamaño particular descritos aquí pueden tener la ventaja adicional de ajustarse en el ángulo de la cámara anterior del ojo sin causar trauma corneal (por ejemplo, edema) y sin rozamiento con el iris. En una realización, el implante intracameral tiene un diámetro de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 300 µm, y una longitud de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,3 mm. Un implante dimensionado para posicionamiento en la cámara anterior de un ojo según esta memoria descriptiva y según cualquiera de las realizaciones anteriores, puede comprender 20% (p/p) de bimatoprost, 20% (p/p) de R203S, 15% (p/p) de R202H, 40% (p/p) de RG752S, y 5% (p/p) de polietilén glicol (PEG) 3350. Los implantes se dimensionan y formulan para posicionamiento en la cámara anterior según esta memoria descriptiva de manera que se evita el contacto con el endotelio corneal (es decir, de manera que el implante no se pone en contacto con el endotelio corneal) después del posicionamiento en la cámara anterior de un ojo. El contacto con el endotelio corneal puede resultar en una pérdida de células del endotelio corneal (reducción de densidad) y el inicio de edema corneal. El riesgo para dichos efectos adversos surge generalmente con tamaño creciente del implante. Con implantes mayores hay una mayor probabilidad de contacto con el endotelio corneal, por ejemplo, tocando el endotelio anterior a la línea de Schwalbe.

Una realización es un implante intraocular biodegradable extruido según esta memoria descriptiva que se dimensiona para posicionamiento en la cámara anterior del ojo, mediante lo cual el implante tiene un diámetro de 150 a 300 µm, 0,50 a 3 mm de longitud, y 25 a 100 µg de peso total. Otra realización es un implante intraocular biodegradable extruido según esta memoria descriptiva que se dimensiona para posicionamiento en la cámara anterior del ojo, mediante lo cual el implante tiene un diámetro de 150 a 250 µm (±5%), 0,75 a 2 mm de longitud, y 50 a 75 µg de peso total. El implante según cualquier realización comprenderá habitualmente 20% en peso de bimatoprost como el agente activo en asociación con una matriz de polímero biodegradable que comprende o consiste en i) un poli(D,L-láctido) con terminación éster, ii) un poli(D,L-láctido) con terminación ácido, y iii) un poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster, que tiene una relación D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 75:25 y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, en el que la viscosidad inherente se mide para una disolución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C. En una realización más específica, el poli(D,L-láctido) con terminación éster tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g y el poli(D,L-láctido) con terminación ácido tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g.

El cuerpo vítreo del ojo puede ser capaz de acomodar implantes relativamente grandes con pesos totales que varían de 250-5.000 µg, y con diámetros que varían de 0,5 mm a 3 mm y longitudes que varían de 5 a 10 mm. Si se desea, un implante dimensionado para posicionamiento en la cámara anterior también puede usarse para posicionamiento en el cuerpo vítreo de un ojo.

El tamaño y geometría del implante también pueden usarse para controlar la velocidad de liberación, periodo de tratamiento, y concentración de fármaco en el sitio de la implantación. Los implantes más grandes administrarán una dosis

proporcionalmente mayor, pero dependiendo de la relación superficie a masa, pueden tener una velocidad de liberación menor. El tamaño y forma particular del implante se eligen para adecuarse al sitio de la implantación, y también pueden ser consistentes con el tamaño de la aguja usada para inyectar el implante en el ojo.

5 Los implantes de esta invención pueden producirse en una variedad de formas, incluyendo como una varilla, lámina, película, oblea, comprimido comprimido, pero están preferiblemente en la forma de una varilla extruida. Una varilla extruida puede tener una forma cilíndrica o no cilíndrica. Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, que tienen el agente o agentes activos distribuidos homogéneamente a lo largo de la matriz polimérica.

10 Un implante según esta memoria descriptiva puede proporcionar de forma deseable una velocidad sustancialmente constante de liberación de prostamida del implante durante la vida del implante. Por ejemplo, puede ser deseable para la prostamida liberarse en una cantidad entre 0,01 µg y 2 µg al día hasta que el 80-100% de la carga del fármaco se ha liberado. Sin embargo, la velocidad de liberación puede cambiar mediante un incremento o disminución dependiendo de la formulación de la matriz de polímero biodegradable. Además, el perfil de liberación del componente prostamida puede incluir una o más partes lineales.

15 Una cantidad terapéuticamente efectiva de bimatoprost para reducir la presión intraocular en un ojo de un paciente puede corresponder a una velocidad de liberación de bimatoprost en el ojo de aproximadamente 50 a 500 ng/día. Un implante según la Formulación 2, por ejemplo (Tabla 1), con un peso total de aproximadamente 25 µg y que comprende aproximadamente 20% en peso de bimatoprost (es decir, aproximadamente 5 µg de bimatoprost) puede liberar aproximadamente 50 ng de bimatoprost al día después del posicionamiento en el ojo. Un implante de la Formulación 2 que tiene un peso total de aproximadamente 250 µg y que comprende aproximadamente 50 µg de bimatoprost puede liberar
20 aproximadamente 500 ng de bimatoprost al día después del posicionamiento en el ojo.

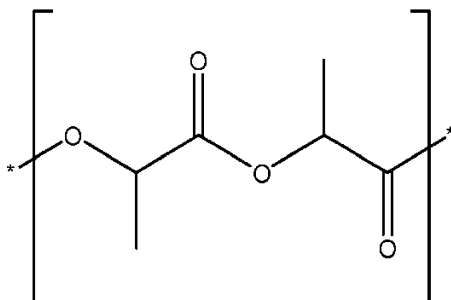
La liberación de la prostamida de una matriz de polímero biodegradable puede ser una función de varios procesos, incluyendo la difusión fuera del polímero, degradación del polímero y/o erosión o degradación del polímero. Algunos factores que influyen en las cinéticas de liberación del agente activo del implante pueden incluir el tamaño y forma del implante, el tamaño de las partículas del agente activo, la solubilidad del agente activo, la relación de agente activo a polímero(s), el
25 método de fabricación, el área superficial expuesta, y la velocidad de erosión del o de los polímeros. Por ejemplo, los polímeros pueden degradarse por hidrólisis (entre otros mecanismos), y, por lo tanto, cualquier cambio en la composición del implante que aumente la captación de agua por el implante incrementará probablemente la velocidad de hidrólisis, incrementando de esta manera la velocidad de degradación y erosión del polímero, y, así, incrementando la velocidad de liberación del agente activo. Igual de importante del control de la biodegradación del polímero y, por lo tanto, el perfil de liberación prolongada del implante, es el peso molecular promedio relativo de la composición polimérica empleada en el
30 implante. Pueden incluirse diferentes pesos moleculares del mismo polímero o diferentes en un implante para modular el perfil de liberación.

Las cinéticas de la liberación de los implantes descritos en la presente memoria pueden depender en parte del área superficial de los implantes. Una mayor área superficial puede exponer más polímero y agente activo al fluido ocular, y
35 puede causar una erosión más rápida de la matriz del polímero y disolución de las partículas del agente activo en el fluido. Por lo tanto, el tamaño y forma del implante también pueden usarse para controlar la velocidad de liberación, el periodo de tratamiento, y la concentración de agente activo en el sitio de la implantación. Como se discute en la presente memoria, la matriz del implante intraocular puede degradarse a una velocidad efectiva para liberar de forma sostenida una cantidad de bimatoprost u otra prostamida durante dos meses después de la implantación en un ojo.

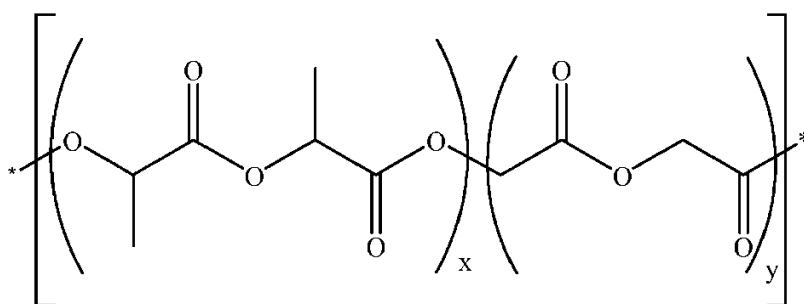
40 La velocidad de liberación de un agente activo, tal como bimatoprost, de un implante puede determinarse empíricamente usando una variedad de métodos. Un método aprobado por USP para un ensayo de disolución o liberación puede usarse para medir la velocidad de liberación (USP 23; NF 18 (1995) p. 1790-1798). Por ejemplo, usando el método de sumidero infinito, una muestra pesada del sistema de administración de fármaco (por ejemplo, implante) se añade a un volumen
45 medido de una disolución que contiene 0,9% NaCl en agua (u otro medio de liberación apropiado tal como disolución salina tamponada con fosfato), en el que el volumen de la disolución será tal que la concentración de fármaco después de la liberación es menor de 20%, y preferiblemente menor de 5%, de saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita lentamente para asegurar la liberación del fármaco. La cantidad de fármaco liberada en el medio como una función del tiempo puede cuantificarse por varios métodos conocidos en la técnica, tal como espectrofotométricamente, por HPLC, espectroscopía de masa, etc.

50 Los implantes intraoculares descritos aquí comprenden una mezcla de al menos tres diferentes polímeros biodegradables seleccionados del grupo que consiste en polímeros poli(D,L-láctido) (PLA) y polímeros poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA). Las diferencias entre los tres polímeros pueden ser respecto al grupo terminal, viscosidad inherente, o unidad de repetición, o cualquier combinación de éstos.

Poli (D,L-láctido), o PLA, puede identificarse por el Número CAS 26680-10-4, y puede representarse por la fórmula:



Poli(D,L-láctido-co-glicólido), o PLGA, puede identificarse por el Número CAS 26780-50-7, y puede representarse por la fórmula:



- 5 Así, poli(D,L-láctido-co-glicólido) comprende uno o más bloques de unidades de repetición D,L-láctido (x) y uno o más bloques de unidades de repetición glicólido (y), en el que el tamaño y número de los respectivos bloques puede variar. El porcentaje molar de cada unidad de repetición en un copolímero poli(láctido-co-glicólido) (PLGA) puede ser independientemente 0-100%, 50-50%, aproximadamente 15-85%, aproximadamente 25-75%, o aproximadamente 35-65%. En algunas realizaciones, el D,L-láctido puede ser aproximadamente 50% a aproximadamente 85% del polímero PLGA en una base molar. El equilibrio del polímero puede ser esencialmente las unidades de repetición glicólido. Por ejemplo, el glicólido puede ser aproximadamente 15% a aproximadamente 50% del polímero PLGA en una base molar.
- 10

Más específicamente, los al menos tres diferentes polímeros biodegradables incluidos en un implante intraocular según esta memoria descriptiva se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- 15 a) un poli(D,L-láctido) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C (tal como por ejemplo R202H);
- b) un poli(D,L-láctido) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C (tal como por ejemplo R203S);
- 20 c) un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal ácido, una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una relación molar D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 50:50 (tal como por ejemplo RG502H);
- d) un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una relación molar D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 50:50 (tal como por ejemplo RG502);
- 25 e) un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una relación molar D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 75:25 (tal como por ejemplo RG752S);
- f) un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de 0,50-0,70 dl/g (según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una relación molar D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 75:25 (tal como por ejemplo RG755S); y
- 30 g) un poli(D,L-láctido-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de 1,3-1,7 dl/g (según se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una relación molar D,L-láctido:glicólido de aproximadamente 85:15 (tal como por ejemplo RG858S).

A no ser que se especifique otra cosa, las viscosidades inherentes de los polímeros PLA y PLGA referidas en esta memoria descriptiva se determinan para una disolución al 0,1% (p/v) del polímero en cloroformo (CHCl_3) a 25°C. Los polímeros biodegradables PLA y PLGA, tal como los Polímeros Biodegradables RESOMER® R203S, R202H, RG752S, RG755S, y RG858S, están disponibles comercialmente de fuentes tales como Evonik Industries, AG, Alemania (Evonik Rohm Pharma GmbH), y Sigma-Aldrich.

Bimatoprost se describe, por ejemplo, en la Patente U.S. 6.403.649 y 5.688.819.

Además de bimatoprost y los al menos tres diferentes polímeros biodegradables, algunos implantes según esta memoria descriptiva incluyen además un polietilén glicol que tiene un peso molecular de 300 Da a 20.000 Da. Por ejemplo, un implante puede comprender polietilén glicol 3350 (PEG 3350), o alternativamente polietilén glicol 20.000 (PEG 20K).

El componente prostamida del implante puede estar en una forma particulada o de polvo y puede estar atrapado por, incluido en, o distribuido uniformemente o no uniformemente a lo largo de la matriz de polímero biodegradable. En los implantes descritos presentemente, la prostamida comprenderá habitualmente aproximadamente 20% del implante en una base peso a peso (p/p). En otras palabras, la prostamida constituirá aproximadamente 20% del implante en peso. Más generalmente, la prostamida puede comprender (es decir, estar presente en una cantidad de o constituir) 18% y 22% del implante en peso.

Además de bimatoprost u otra prostamida, los implantes intraoculares y otros sistemas de administración de fármacos (por ejemplo, microesferas) descritos en la presente memoria pueden incluir opcionalmente uno o más agentes tamponadores, conservantes, antioxidantes, u otros excipientes, o combinaciones de éstos. Los agentes tamponadores solubles en agua adecuados incluyen, sin limitación, carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos de metales alcalinos y alcalinotérreos y semejantes, tal como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato de sodio y semejantes. Estos agentes están presentes ventajosamente en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre 2 a 9 y más preferiblemente 4 a 8. Los conservantes solubles en agua adecuados incluyen bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, ascorbato, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, polivinil alcohol, bencil alcohol, feniletanol y semejantes y mezclas de éstos. Estos agentes tamponadores, conservantes, antioxidantes, y otros excipientes pueden estar presentes en cantidades de 0,001 a 10% en peso del implante.

Los ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, ácido ascórbico, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, varios carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criptoxantina, astaxantina, licopeno, N-acetilcisteína, carnosina, gamma-glutamylcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo Biloba, catequinas de té, extracto de arándano, vitaminas E o ésteres de vitamina E, y palmitato de retinilo.

Un implante según esta invención puede comprender un único tipo de compuesto prostamida (por ejemplo, bimatoprost) como el único agente activo o puede comprender una combinación de dos o más prostamidas.

Los implantes biodegradables de la presente invención pueden esterilizarse por radiación gamma o por haz electrónico e insertarse o posicionarse en la cámara anterior o cuerpo vítreo de un ojo por una variedad de métodos y dispositivos, incluyendo dispositivos de administración equipados con aguja capaces de propulsar el implante en la región ocular del ojo. Una dosis efectiva de radiación para la esterilización puede ser aproximadamente 20-30 kGy. Un ejemplo de un dispositivo que puede usarse para insertar un implante en un ojo se describe en la Publicación de Patente U.S. No. 6.899.717. El aplicador o dispositivo de inyección ocular comprenderá generalmente una aguja de tamaño apropiado. Las agujas más pequeñas se prefieren para minimizar el trauma en el ojo (por ejemplo, una aguja de calibre 25, 27, 28, ó 30). En algunas realizaciones, el aplicador de mano comprende una aguja de acero inoxidable de calibre 25-30, una palanca, un actuador, y un émbolo o varilla de empuje para estimular la propulsión del implante desde el dispositivo en el ojo. Algunas realizaciones comprenden posicionar dos implantes en una región ocular del ojo, tal como por ejemplo la cámara anterior o cuerpo vítreo del ojo.

Para proporcionar el efecto terapéutico pretendido (por ejemplo, reducción a largo plazo de la presión intraocular) en un paciente, incluyendo uno que padece glaucoma, un implante según la presente invención puede posicionarse en la cámara anterior del ojo. La cámara anterior se refiere al espacio dentro del ojo entre el iris y la superficie corneal más interna (endotelio). En algunos pacientes, sin embargo, tal como aquellos con un ángulo de la cámara anterior estrecho, puede ser preferible posicionar el implante en el cuerpo vítreo del ojo. Otras posibles localizaciones para un implante incluyen el espacio subconjuntival, el espacio subTenon, y la cámara posterior, que es el espacio dentro del ojo entre la parte posterior del iris y la cara frontal del vítreo. La cámara posterior incluye el espacio entre la lente y los procesos ciliares, que produce el humor acuoso que alimenta la córnea, iris, y lente y mantiene la presión intraocular. En referencia a la Figura 7, éstas y otras regiones oculares del ojo (100) se muestran en sección transversal. Las regiones particulares del ojo (100) incluyen la córnea (102) e iris (104), que rodean la cámara anterior (106). Por detrás del iris (104) está la cámara posterior (108) y lente (110). En la cámara anterior está el ángulo de la cámara anterior (112) y red trabecular (114). También se muestran el

endotelio corneal (118), esclera (116), vítreo (119), zónulas ciliares (120), y proceso ciliar (121). El segmento posterior del ojo son los dos tercios traseros del globo ocular (por detrás de la lente), e incluye el vítreo, la retina, y el nervio óptico.

El método de implantación puede implicar acceder al área diana en la región ocular con la aguja, o dispositivo de implantación. Una vez en el área diana, por ejemplo, la cámara anterior o cavidad vítrea, una palanca en un dispositivo de mano puede deprimirse para causar que un actuador dirija un émbolo o varilla de empuje u otro medio adecuado hacia delante. Al moverse el émbolo hacia delante, puede empujar el implante o implante en el área diana. La localización del implante puede influir los gradientes de concentración del fármaco que rodean el implante, y, así, influir en las velocidades de liberación (*por ejemplo*, un implante posicionado en el vítreo, un gel viscoso, puede resultar en una velocidad de liberación más lenta comparado con el posicionamiento en el humor acuoso (es decir, agua no viscosa)). En algunas formas del método para tratar a un paciente según esta memoria descriptiva puede ser deseable posicionar el implante en el vítreo anterior. Para el posicionamiento en el vítreo, el vítreo anterior puede ser ideal ya que permanece viscoso a lo largo de la vida del paciente. Como resultado, este entorno viscoso atrapa el implante y mantiene el implante adyacente a los tejidos diana (es decir, cuerpo ciliar) para maximizar la actividad farmacológica de la prostamida. Por el contrario, el vítreo posterior puede licuarse con la edad y no proporciona necesariamente una proximidad razonable del implante al cuerpo ciliar para optimizar el rendimiento farmacológico del implante.

Pueden emplearse varias técnicas para preparar implantes intraoculares biodegradables. Las técnicas útiles incluyen métodos de extrusión (por ejemplo, extrusión por fusión en caliente), métodos de compresión, prensado de gránulo, moldeado por disolvente, tecnología de impresión, gofrado en caliente, método de moldeado por litografía blanda, métodos de moldeado por inyección, métodos de prensado en caliente y semejantes. Como se ha discutido previamente, un implante intraocular biodegradable según esta memoria descriptiva puede configurarse como una varilla, oblea, lámina, película, o comprimido comprimido. Las películas o láminas moldeadas pueden molerse en micropartículas, que pueden ser útiles en algunas aplicaciones. Las microesferas biodegradables formadas por un método de emulsión y que tienen cualquiera de las formulaciones descritas en la presente memoria también pueden encontrar uso en un método según esta memoria descriptiva.

Preferiblemente, el implante intraocular de esta memoria descriptiva es un implante con forma de varilla sólida formado por un proceso de extrusión (una varilla extruida) y se dimensiona para posicionamiento en la cámara anterior del ojo. Los métodos para preparar un implante intraocular que contiene bimatoprost por un proceso de extrusión son familiares para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, US 2008/0145403 y US 2005/0244464. Un implante extruido (por ejemplo, una varilla extruida) puede prepararse por un método de extrusión único o doble. La elección de la técnica, y manipulación de los parámetros de la técnica empleada para producir los implantes puede influir en las velocidades de liberación del fármaco. Los métodos de compresión a temperatura ambiente pueden resultar en un implante con micropartículas discretas de fármaco y polímero intercalado. Los métodos de extrusión pueden resultar en implantes con una dispersión progresivamente más homogénea del fármaco en una matriz de polímero continua, al incrementarse la temperatura de producción. El uso de métodos de extrusión puede permitir la fabricación a gran escala de implantes y resultar en implantes con una dispersión homogénea del fármaco en la matriz de polímero.

La temperatura usada durante un método de extrusión debería ser lo suficientemente alta como para ablandar el polímero pero lo suficientemente baja como para evitar la pérdida sustancial de actividad prostamida. A este respecto, los métodos de extrusión pueden usar temperaturas de 50°C a 130°C, pero más preferiblemente la temperatura de extrusión es entre 50°C y 80°C, o incluso más preferiblemente de 55°C a 70°C, particularmente para la producción de implantes que comprenden bimatoprost. Por ejemplo, la temperatura de extrusión usada para preparar un implante que contiene bimatoprost u otro implante que contiene prostamida puede ser 60°C a 75°C, o de 60°C a 70°C. Las temperaturas bajas tales como éstas pueden preferirse para una variedad de prostamidas, incluyendo bimatoprost, para conservar mejor su potencia hasta el implante extruido final.

Diferentes métodos de extrusión pueden rendir implantes con diferentes características, incluyendo pero no limitado a la homogeneidad de la dispersión del agente activo en la matriz de polímero. Por ejemplo, el uso de un extrusor de pistón, un extrusor de tornillo único, y un extrusor de tornillo doble puede producir implantes con una dispersión progresivamente más homogénea del agente activo. Cuando se usa un método de extrusión, los parámetros de la extrusión tales como temperatura, velocidad de alimentación, tiempo de circulación, velocidad de extracción (si existe), velocidad de extrusión, geometría del troquel, y acabado de la superficie del troquel tendrán un efecto en el perfil de liberación de los implantes producidos.

En una variación de la producción de implantes por métodos con un extrusor de pistón o de tornillo doble, el fármaco y los polímeros, incluyendo cualquier polietilén glicol si es necesario, se mezclan en primer lugar a temperatura ambiente y después se calientan hasta una temperatura apropiada para ablandar la mezcla o transformar la mezcla a un estado semi-fundido durante un periodo de tiempo de 0 a 1 hora, durante 1 a 10 minutos, 1 minuto a 30 minutos, 1-5 minutos, 5 minutos a 15 minutos, ó 10 minutos. Los implantes se extruyen entonces a una temperatura de entre 50°C y 80°C. En algunas variaciones, la temperatura de extrusión puede variar de 60-75°C, o de 60-65°C. En algunos métodos de extrusión de

tornillo, la mezcla en polvo del agente activo y el polímero se añade a un extrusor de un tornillo o doble tornillo pre-ajustado a una temperatura de 50°C a 130°C, y se extruye directamente como un filamento o varilla con un tiempo de residencia mínimo en el extrusor. El filamento extruido se corta entonces a una longitud adecuada para el posicionamiento en la cámara anterior o vítreo del ojo. El peso total del implante será por supuesto proporcional a la longitud y diámetro del implante, y los implantes pueden cortarse a un peso diana deseado y por lo tanto dosificación del bimatoprost. Por ejemplo, un implante intracameral según esta memoria descriptiva puede cortarse a un peso diana de entre 20 y 150 µg (±5%). En algunas realizaciones, los implantes se cortan a un peso diana de 50 µg (±5%), 75 µg (±5%), ó 100 µg (±5%), en el que el 20% del implante en peso es bimatoprost.

Los métodos de compresión pueden usar presiones de 50-150 psi, más preferiblemente 70-80 psi, incluso más preferiblemente aproximadamente 76 psi, y usar temperaturas de 0°C a 115°C, más preferiblemente aproximadamente 25°C.

En una realización, el método para preparar los implantes implica disolver los polímeros apropiados y la prostamida terapéutica en un disolvente. La selección de disolvente dependerá de los polímeros y los agentes terapéuticos elegidos. Para los implantes descritos en la presente memoria, incluyendo un agente terapéutico tal como bimatoprost, el diclorometano (DCM) es un disolvente apropiado. Otros disolventes pueden incluir cloruro de metileno y acetato de etilo. Una vez los polímeros y el o los agentes terapéuticos se han disuelto, la mezcla resultante se moldea en un troquel de una forma apropiada. Una vez moldeado, el disolvente usado para disolver los polímeros y el o los agentes terapéuticos se evapora a una temperatura entre 20°C y 30°C, preferiblemente aproximadamente 25°C. El polímero puede secarse a temperatura ambiente o incluso en un vacío. Por ejemplo, los polímeros moldeados incluyendo agentes terapéuticos pueden secarse por evaporación en un vacío. Una vez los polímeros moldeados están secos, pueden procesarse en un implante usando cualquier método conocido en la técnica para hacer esto. En una realización de ejemplo, el polímero moldeado seco puede cortarse y/o molerse en partes pequeñas o partículas y extruirse en estructuras con forma de varilla redondeada o cuadrada a una temperatura entre 50°C y 80°C.

Comparado con implantes existentes, un implante de esta invención se degrada preferiblemente sustancialmente completamente en menos de 5 meses, menos de 10 meses, o menos de 12 meses después del posicionamiento en un ojo. Un implante se degrada sustancialmente completamente cuando no más del 5% de la masa original del implante permanece en el ojo o cuando el peso molecular de los polímeros degradados se encuentra por debajo de 1.000 Daltons. La velocidad de degradación y consecuentemente la vida útil predicha de un implante *in vitro* puede medirse, por ejemplo, para el implante en 0,01M PBS (pH 7,4) con agitación constante a 37°C.

Comparado con implantes existentes, un implante de esta invención, cuando se posiciona en un ojo, preferiblemente se hincha hasta un diámetro no mayor de cuatro veces su diámetro original y/o hasta una longitud no mayor de dos veces su longitud original.

Un implante intraocular de esta memoria descriptiva, ya se posicione en la cámara anterior o vítreo del ojo, puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en el ojo durante 2-6 meses o durante 2-9 meses, o incluso durante 2-12 meses o más después del posicionamiento en el ojo sin causar edema corneal. Una realización incluye un método para retardar, ralentizar, o inhibir la pérdida de campo visual o para mejorar la visión en un ojo de un paciente con glaucoma que comprende posicionar un implante intraocular biodegradable según esta memoria descriptiva en la cámara anterior o cuerpo vítreo del ojo, reduciendo de esta manera la presión intraocular en el ojo continuamente durante 4-12 meses ó 6-12 meses.

La presente memoria descriptiva proporciona un implante intraocular biodegradable para reducir la presión intraocular (IOP) en un ojo que comprende una matriz de polímero biodegradable, polietilen glicol 3350, y una prostamida como el agente activo, en el que la prostamida y polietilen glicol 3350 están asociados con la matriz de polímero biodegradable, que comprende un poli(D,L-láctido) con terminación éster, que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, un poli(D,L-láctido) con terminación ácido, que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y un poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster, que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y una relación molar D,L-láctido a glicólido de aproximadamente 75:25, en el que la prostamida constituye el 18 a 22% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación éster constituye el 18 a 22% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación ácido constituye el 13,5 a 16,5% del implante en peso, el poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster constituye el 36 a 44% del implante en peso, y en el que el polietilen glicol 3350 constituye el 3,5 a 6,5% del implante en peso, en el que la viscosidad inherente de cada uno de los polímeros poli(D,L-láctido) y poli(D,L-láctido-co-glicólido) se determina para una disolución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C. En una realización específica, la prostamida constituye el 20% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación éster constituye el 20% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación ácido constituye el 15% del implante en peso, el poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster constituye el 40% del implante en peso, y el polietilen glicol 3350 constituye el 5% del implante en peso.

En algunas realizaciones, el implante definido anteriormente tiene forma de varilla y se forma por un proceso de extrusión de fusión en caliente de forma que el implante formado tiene un diámetro o anchura de 150 a 300 µm, 0,50 a 2,5 mm de longitud, y 30 a 100 µg de peso total, mediante lo cual el implante no se pone en contacto con el endotelio corneal después

del posicionamiento en la cámara anterior de un ojo. El implante es preferiblemente efectivo para reducir la presión intraocular en un ojo durante 2 meses o más después del posicionamiento en el ojo. En una forma del implante, la prostamida es bimatoprost.

Ejemplo

5 **Fabricación y ensayo de implantes intracamerales que comprenden bimatoprost y una matriz de polímero biodegradable**

10 Nos propusimos identificar un implante intracameral biodegradable sólido que no sólo liberaría un nivel terapéuticamente efectivo de bimatoprost durante un periodo prolongado (preferiblemente dos meses o más) sino uno que también se ajustaría en el ángulo de la cámara anterior del ojo sin dañar el endotelio corneal o producir rozamiento con el iris. Nos dimos cuenta que era importante evitar dañar el endotelio corneal ya que esto puede dar lugar a inflamación y posiblemente opacidad corneal y edema corneal, debido posiblemente a trauma mecánico en el endotelio corneal por el implante. De acuerdo con esto, el tamaño del implante y, por lo tanto, el diámetro (o anchura) y longitud del implante se consideraron cuidadosamente durante el desarrollo del implante.

15 Otras propiedades consideradas incluyeron 1) la velocidad y duración de la liberación del fármaco del implante; se prefiere un perfil de liberación del fármaco lineal; 2) el grado en el que el implante se hincha cuando se pone en medio acuoso (comparado con el tamaño inicial del implante); las formulaciones de polímero que captan o absorben menos fluido se ajustan más probablemente en el ángulo de la cámara anterior y permanecen compatibles con este espacio durante la vida útil del implante; y 3) el tiempo que se tarda para que el implante se degrade completamente después de que la liberación del fármaco sea completa (es decir, el tiempo de biodegradación del implante). Idealmente, el implante no persiste en el ojo mucho después de que se deplecione su suministro de fármaco, sino que se degrada y elimina del ojo poco después de que su suministro de fármaco se haya agotado.

25 Los implantes intracamerales de bimatoprost en este estudio se prepararon por extrusión por fusión en caliente en un microformulador/extrusor de doble tornillo Haake o DSM. Otros métodos posibles incluyen compresión directa, extrusión con tornillo único, moldeado por disolvente, moldeado por inyección, litografía blanda, gofrado en caliente, y tecnología deimpresión. Los implantes extruidos en este estudio tenían forma de varilla, pero pueden hacerse de cualquier forma geométrica cambiando el troquel de extrusión o compresión. Los polímeros biodegradables (tal como los polímeros RESOMER®, designados por el número de polímero en las Tablas siguientes) se usaron según se recibieron de suministradores de polímeros, tal como Evonik Industries.

30 Los implantes se prepararon combinando bimatoprost con los polímeros biodegradables en un contenedor de acero inoxidable con dos bolas de acero inoxidable de 10-mm y se mezcló durante 15 minutos en un mezclador Turbula. El contenedor se retiró del mezclador y la mezcla de polvo se agitó con una espátula. La mezcla de polvo se inspeccionó para homogeneidad y el procedimiento de mezclado se repitió. El microformulador/extrusor de doble tornillo se ajustó según las instrucciones del fabricante. La salida del extrusor se ajustó con un micrómetro láser y un tirador para controlar el grosor del filamento extruido. Se dejó que el microformulador/extrusor de doble tornillo se equilibrara a la temperatura de extrusión; después la mezcla de polvo se alimentó en los tornillos de extrusión a una velocidad que mantuvo una carga y par de torsión constante. Un filamento se extruyó en un mecanismo guía y se cortó en implantes individuales (varillas) con una longitud específica de manera que se obtiene un peso diana deseado ($\pm 5\%$) y dosificación de fármaco para el implante. Por ejemplo, los implantes que contienen 10 μg , 15 μg , y 20 μg de bimatoprost pueden prepararse cortando los filamentos extruidos a un peso diana de $50 \pm 2,5 \mu\text{g}$ (5%), $75 \pm 3,75 \mu\text{g}$ (5%), y $100 \pm 5 \mu\text{g}$ (5%), respectivamente.

40 Las Tablas 1 y 2 resumen la composición de fármaco y polímero (Formulación) de algunos de los implantes preparados y ensayados durante este estudio. La Formulación 1 se ha descrito previamente en la Publicación de Solicitud de Patente US 2011/0182966. La Tabla 3 resume los resultados para algunos de los implantes. Para cada implante, medimos 1) la velocidad de liberación de bimatoprost del implante in vitro con el tiempo en un medio de liberación que consistió en 0,01M disolución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4, a 37°C (calculado y representado gráficamente para implantes replicados como el porcentaje promedio de la liberación total de bimatoprost con el tiempo), 2) el grado y magnitud del hinchamiento del implante con el tiempo en 0,01M disolución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4 a 37°C, y 3) la velocidad de degradación del implante en 0,01M disolución salina tamponada con fosfato (PBS), pH 7,4 a 37°C. La vida útil estimada in vitro de un implante se determinó para cada formulación de implante sobre la base de los resultados de degradación. Para el ensayo in vivo, los implantes se pusieron en un vial y se esterilizaron con una dosis de radiación gamma de 25 a 40 kGy.

55 Lo estudios previos nos han enseñado que los implante que contienen más del 30% en peso de bimatoprost producen frecuentemente un "estallido" de liberación de bimatoprost después de inmersión en un medio de liberación específico tal como PBS. Por otra parte, para los implantes que contienen menos de 20% en peso de bimatoprost, la liberación de bimatoprost se retrasa algunas veces resultando en un periodo de latencia no deseable entre el tiempo en el que el implante se posiciona en el medio de liberación y el tiempo en el que cantidades significativas de bimatoprost empiezan a aparecer

en el medio. De acuerdo con esto, para los propósitos de formular el implante intracameral de liberación sostenida y obtener el perfil de liberación del fármaco diana deseado, todos los implantes preparados para este estudio contenían 20% en peso de bimatoprost.

5 Como se muestra por los resultados siguientes, identificamos una formulación de polímero (Formulación No. 2) que puede proporcionar la liberación sostenida de bimatoprost *in vitro* a una velocidad casi lineal (aproximadamente cinéticas de liberación de orden un medio) durante aproximadamente 60 días sin un efecto de estallido inicial o periodo de latencia (Figura 1). La velocidad de liberación es ligeramente más rápida que el implante que tiene la Formulación No. 1. Además, el implante que tiene la Formulación No. 2 representa una mejora significativa sobre la Formulación No. 1 por las razones discutidas más adelante, particularmente para implantes intracamerales que tienden a instalarse en la parte inferior en el ángulo de la cámara anterior del ojo.

10 Sorprendentemente, encontramos que mediante el ajuste de las proporciones de los tres polímeros biodegradables (R203S, RG752S, y R202H) presentes en nuestro sistema de administración de fármaco con tres polímeros original (Formulación 1), podíamos reducir dramáticamente la vida útil *in vitro* del implante (Tabla 3) mientras se mantiene la velocidad casi lineal de liberación del fármaco durante el periodo de aproximadamente 60 días que habíamos observado antes para la Formulación 1 (Figura 1). Como se muestra en la Tabla 3, un implante que tiene la Formulación 2 se degrada casi dos veces más rápido *in vitro* que un implante que tiene la Formulación 1. Además, el ajuste moderado en la composición del polímero de la Formulación 1 a la Formulación 2 también mejoró el comportamiento de hinchamiento del implante (Figuras 2A y B). Como se muestra en las Figuras 2A y B, el implante que tiene la Formulación 2 alcanza un diámetro de hinchamiento máximo de aproximadamente 550 a 600 μm y una longitud máxima de aproximadamente 1,5 mm aproximadamente dos meses después del posicionamiento en PBS (pH 7,4, 37°C) y empieza a contraerse posteriormente, mientras el implante que tiene la Formulación 1 continúa hinchándose incluso después de dos meses, creciendo tanto en longitud como diámetro durante los siguientes 3 a 4 meses en los que se tomaron medidas. Las diferencias en velocidad de degradación y comportamiento de hinchamiento para los implantes de la Formulación 1 y 2 también son evidentes visualmente en las imágenes de microscopio de estos implantes mostradas en la Figura 3. Consideramos que las características de bajo hinchamiento y degradación rápida de la Formulación 2 son ideales para un implante intracameral que se instalará finalmente o se posicionará específicamente en el ángulo de la cámara anterior del ojo de un paciente con glaucoma o hipertensión ocular. Además, la liberación a largo plazo casi lineal de bimatoprost observada para este implante *in vitro*, sugirió que un implante extruido que tiene la Formulación 2 sería efectivo para disminuir la presión intraocular en un ojo durante un periodo prolongado, quizá tan largo como dos meses o más, después del posicionamiento en la cámara anterior del ojo.

30 El ensayo de liberación del fármaco *in vitro* se realizó incubando los implantes en 2 mL de 0,01M PBS pH 7,4 (1 implante por vial) en un baño de agua con agitación ajustado a 37°C y 50 rpm. Se tomó una muestra a las 24 horas, y después cada semana durante el primer mes, y después bi-semanalmente posteriormente. El medio de liberación se reemplazó por medio fresco durante cada punto de tiempo de muestreo y la concentración de bimatoprost en el PBS se cuantificó usando el HPLC. Los perfiles de liberación de bimatoprost para los implantes que tienen la Formulación 1 y 2 (Tabla 1) se muestran en la Figura 1. Los puntos de datos representan la liberación promedio de 3 a 4 muestras de implantes replicadas.

35 El ensayo de la degradación del polímero *in vitro* se realizó incubando implantes en 0,01 M PBS pH 7,4 en un baño de agua con agitación ajustado a 37°C. Para cada formulación, se incubaron 20 implantes que tenían cada uno una longitud de aproximadamente 6 mm en triplicados durante una duración de 8 semanas. Se tomaron muestras semanalmente. El peso molecular (MW) pico se determinó usando una GPC equipada con un detector R.I. y poliestireno como un estándar. Las constantes de la velocidad de degradación se calcularon a partir de las curvas de cinética de 1^{er} orden para determinar las constantes de la velocidad de degradación del polímero *in-vitro* para todas las formulaciones. El orden de rango de las formulaciones basado en las constantes de velocidad cinética total y las vidas útiles estimada *in-vitro* (t_{1000}) para cada formulación de implante se resumen en la Tabla 3. T_{1000} representa el tiempo en el que se espera que los pesos moleculares de los polímeros en el implante se encuentren por debajo de 1.000 Daltons.

40 Para el estudio del hinchamiento del implante (Figuras 2A, 2B, y 3 y Tabla 3), cada implante se incubó en aproximadamente 400 μL de PBS (pH 7,4, 0,01M) en Placas de Ensayo de Micropocillos de 96 Pocillos y se puso en un Homo de Hibridación Shake N Bake ajustado a 37°C y 50 rpm. Las imágenes de los implantes se registraron a un aumento de 150X en cada punto de tiempo y las longitudes y diámetros se midieron por Microscopio Digital Keyence. Las imágenes se registraron al inicio, después semanalmente durante el primer mes, y posteriormente bisemanalmente.

45 Se llevó a cabo un estudio en animales *in vivo* en perros beagle normales para evaluar la eficacia, tolerabilidad, y seguridad *in vivo* de los implantes. Se evaluaron cuatro formulaciones (Tabla 4) en grupos de perros 2, 3, 4, y 5. El Grupo 1 recibió implantes de placebo. Cada formulación se dosificó unilateralmente (OD) como un único implante de 20- μg (dosificación); cuatro perros por formulación; ojos contralaterales como controles. Las medidas de IOP y Seguridad se hicieron semanalmente durante 3 meses, después bi-semanalmente hasta 6 meses. La eficacia se evaluó por IOP y diámetro de la pupila; tolerabilidad por densidad de células del endotelio corneal central, y grosor corneal, y turbidez y células de la cámara anterior; y seguridad por histología ocular a los 6 meses. Respecto a la eficacia, las cuatro formulaciones redujeron la IOP y

diámetro de la pupila (los perros se volvieron mióticos con la exposición a bimatoprost) (Figuras 4 y 5). La reducción en el diámetro de la pupila en perros es una indicación de exposición a bimatoprost en la cámara anterior.

Respecto a los implantes descritos en la Tabla 4, no hubo diferencias entre los ojos tratados y contralaterales para las medidas de tolerabilidad siguientes: densidad de células del endotelio corneal central, grosor corneal central, ni turbidez y células de la cámara anterior. La medida de seguridad primaria fue histología y no hubo cambios en la estructura de los tejidos oculares que fueran significativos o adversos. Estos resultados con estos implantes (Tabla 4) muestran que dosis únicas intracamerales de las nuevas formulaciones usando esta invención demuestran una eficacia, tolerabilidad, y seguridad excelentes.

Una reducción en la densidad de células del endotelio corneal en el ojo después de la inyección de un implante en la cámara anterior indica que el implante está dañando el endotelio corneal. Esto ocurre, por ejemplo, cuando el implante no puede ajustarse en el ángulo de la cámara anterior porque es demasiado grande, causando que descanse y friccionen frente al endotelio corneal, o porque, incluso si se ajusta en el ángulo, el implante se hincha hasta un grado tal que empieza a ponerse en contacto y friccionar frente al endotelio corneal. La irritación del endotelio corneal de esta manera da lugar eventualmente a una pérdida de densidad de células endoteliales en el centro focal de la córnea, y posiblemente a opacidad focal, edema corneal, y neovascularización corneal.

La densidad de las células del endotelio corneal focal se midió en perros 2, 5, 10, 16, y 26 semanas después de la inyección intracameral de un implante de 100- μ g, 150- μ g, 200- μ g, ó 250- μ g (peso total) preparado por un proceso de extrusión y que comprende la Formulación 1. Los animales tratados (Grupos 2-5) recibieron un implante en la cámara anterior del ojo derecho mientras el ojo izquierdo se dejó sin tratar. Un grupo de perros, el Grupo 1, no recibió inyección en ningún ojo. Como se muestra por la Figura 6, sobre la semana 26 se observó una reducción en la densidad de las células del endotelio corneal en los animales que recibieron los implantes de 150- μ g, 200- μ g, y 250- μ g. Por el contrario, no hubo una reducción clínicamente significativa en la densidad de las células del endotelio corneal en perros que recibieron el implante de 100- μ g, que contenía 20 μ g de bimatoprost, como se muestra en la Figura 6. Estos resultados muestran que el tamaño del implante intracameral es una consideración importante para la compatibilidad del implante con la cámara anterior del ojo, y para asegurar que el implante se ajustará en el ángulo de la cámara anterior y que no causará efectos adversos tal como edema u opacidad mucho después del posicionamiento en el ojo.

Tabla 1: Formulaciones de Administración Sostenida que Contienen Bimatoprost (1-5) para la producción de implantes intracamerales extruidos

No. de Formulación	Bimatoprost %p/p	Polímero, excipiente %p/p				
		R203S	R202H	RG752S	RG858S	PEG 3350
1	20	45	10	20		5
2	20	20	15	40		5
5	20	15		40	20	5

Tabla 2: Formulaciones de Administración Sostenida que Contienen Bimatoprost (6-8) para la producción de implantes intracamerales extruidos

No. de Formulación	Bimatoprost %p/p	Polímero %p/p				
		RG752S	RG755S	RG502	RG502H	RG858S
3	20	35	15	15		15
4	20	40		5	5	30
6	20	20	50	5	5	
7	20	25	50	5		
8	20	30		20		30

Tabla 3: Propiedades In vitro de implantes intracamerales seleccionados producidos por un proceso de extrusión

Formulación del Implante	Dimensiones del Implante (diámetro x longitud) y peso total	Duración de la liberación de fármaco in vitro	Vida útil in vitro t_{1000} (meses)	Hinchamiento del implante in vitro (máx) respecto al tamaño inicial
1	250 μ m x 2,3 mm 150 μ g	-60 Días	9-11	Diámetro: 2,7-3,0 X Longitud: 1,2X
2	250 μ m x 2,3 mm 150 μ g	-60 Días	4-6	Diámetro: 2,7-3,0 X Longitud: 1,2X
5	250 μ m x 2,3 mm 150 μ g	~60 Días	4-6	Diámetro: 2,7-3,0 X Longitud: 1,0X
3	250 μ m x 2,3 mm 150 μ g	-60 Días	3-4	Diámetro: >4X Longitud: <0,5X
4	250 μ m x 2,3 mm 150 μ g	-60 Días	3-4	Diámetro: >4X Longitud: <0,5X

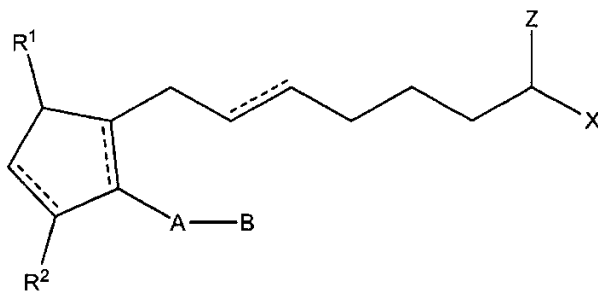
Tabla 4: Implantes intracamerales extruidos que contienen bimatoprost usados para estudio in vivo en perros

Grupo de Perros	No. de Formulación	Dosis de Bimatoprost (µg)	Morfología del Implante (forma)	Dimensiones del Implante (mm)	Peso Total del Implante (µg)
1	Placebo: 62,5% RG755S, 25% RG 752S, 6,25% RG502H, 6,25% 502S	0	Varilla	Diámetro: ~0,257 Longitud: ~1,43	~98,2
2	2	20	Varilla	Diámetro: ~0,252 Longitud: ~1,61	~103
3	6	20	Varilla	Diámetro: ~0,256 Longitud: ~1,51	~99,8
4	7	20	Varilla	Diámetro: ~0,248 Longitud: ~1,50	~101,6
5	8	20	Varilla	Diámetro: ~0,249 Longitud: ~1,59	~99,1

REIVINDICACIONES

1. Un implante intraocular biodegradable para reducir la presión intraocular (IOP) en un ojo, comprendiendo el implante una matriz de polímero biodegradable, polietilen glicol 3350, y una prostamida como el agente activo, en el que la prostamida y polietilen glicol 3350 están asociados con la matriz de polímero biodegradable, que comprende

- 5 a) un poli(D,L-láctido) con terminación éster, que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g,
 - b) un poli(D,L-láctido) con terminación ácido, que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y
 - c) un poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster, que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y una relación molar D,L-láctido a glicólido de aproximadamente 75:25;
- 10 en el que la prostamida constituye el 18 a 22% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación éster constituye el 18 a 22% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación ácido constituye el 13,5 a 16,5% del implante en peso, el poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster constituye el 36 a 44% del implante en peso, y en el que el polietilen glicol 3350 constituye el 3,5 a 6,5% del implante en peso, en el que la viscosidad inherente de cada uno de los polímeros poli(D,L-láctido) y poli(D,L-láctido-co-glicólido) se determina para una disolución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C.
- 15 2. Un implante intraocular biodegradable según la reivindicación 1, en el que la prostamida constituye el 20% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación éster constituye el 20% del implante en peso, el poli(D,L-láctido) con terminación ácido constituye el 15% del implante en peso, el poli(D,L-láctido-co-glicólido) con terminación éster constituye el 40% del implante en peso, y en el que el polietilen glicol 3350 constituye el 5% del implante en peso.
 3. El implante de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el implante tiene forma de varilla y se forma por un proceso de extrusión de fusión en caliente y en el que el implante tiene un diámetro o anchura de 150 µm a 300 µm, 0,50 mm a 2,5 mm de longitud, y 30 µg a 100 µg de peso total.
 - 20 4. El implante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el implante no se pone en contacto con el endotelio corneal después del posicionamiento en la cámara anterior de un ojo.
 5. El implante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el implante es efectivo para reducir la presión intraocular en un ojo durante 2 meses o más después del posicionamiento en el ojo.
 - 25 6. El implante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la prostamida es un compuesto que tiene la fórmula (I)



30 en el que los enlaces discontinuos representan un enlace sencillo o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileo que tiene de dos a seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi en el que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tiene de cuatro a diez átomos de carbono en el que el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es -N(R⁴)₂ en el que R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O; uno de R¹ y R² es =O, -OH o un grupo -O(CO)R⁶, y el otro es -OH o -O(CO)R⁶, o R¹ es =O y R² es H, en el que R⁶ es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o -(CH₂)_mR⁷ en el que m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R⁷ es radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente.

7. El implante de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la prostamida es bimatoprost.

8. El implante ocular biodegradable según la reivindicación 1 o reivindicación 2 para uso en un método para reducir la presión ocular en un ojo de un mamífero, comprendiendo el método posicionar el implante intraocular biodegradable en un ojo del mamífero, mediante lo cual el implante proporciona una prostamida al ojo en una cantidad efectiva para reducir la presión ocular en el ojo.
- 5 9. El implante ocular biodegradable para uso según la reivindicación 8, en el que el mamífero es un paciente humano que tiene presión intraocular elevada, hipertensión ocular, o glaucoma, y/o en el que el implante se posiciona en la cámara anterior de un ojo del paciente, y/o en el que el implante es efectivo para reducir la presión intraocular en el ojo durante al menos dos meses después del posicionamiento en la cámara anterior del ojo, y/o en el que la prostamida es bimatoprost.
- 10 10. El implante ocular biodegradable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en el que el implante se forma por un proceso de extrusión y en el que el implante tiene un diámetro o anchura de 150 a 300 μm , 0,50 a 2,5 mm de longitud, y 30 a 100 μg de peso total.
11. El implante ocular biodegradable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el que el implante no se pone en contacto con el endotelio corneal después del posicionamiento en la cámara anterior del ojo.
- 15 12. El implante ocular biodegradable para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en el que el implante se posiciona en el ojo u ojos usando un aparato de administración intraocular, comprendiendo el aparato una carcasa elongada y una cánula que se extiende longitudinalmente desde la carcasa, teniendo la cánula un extremo proximal y un extremo distal puntiagudo y teniendo un lumen que se extiende a su través, teniendo el lumen un diámetro interno suficiente para recibir el implante y permitir la traslación del implante a través del lumen y en el ojo del paciente.
- 20 13. Un aparato para administrar un implante intraocular biodegradable en el ojo de un paciente, comprendiendo el aparato un implante intraocular según la reivindicación 1, una carcasa elongada y una cánula que se extiende longitudinalmente desde la carcasa, teniendo la cánula un extremo proximal, un extremo distal puntiagudo, y un lumen que se extiende a su través, teniendo el lumen un diámetro interno suficiente para recibir el implante intraocular y permitir la traslación del implante a través del lumen y en el ojo del paciente.
- 25 14. El aparato de la reivindicación 13, en el que la cánula es una aguja de calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, o calibre 30.
15. Un método para preparar un implante intraocular biodegradable según la reivindicación 1, comprendiendo el método mezclar la prostamida con los polímeros poli(D,L-láctido) y poli(D,L-láctido-co-glicólido) y polietilen glicol 3350, extruir la mezcla para formar un filamento, seguido de cortar el filamento a una longitud adecuada para el posicionamiento en la cámara anterior o cuerpo vítreo de un ojo para formar de esta manera un implante intraocular.

30

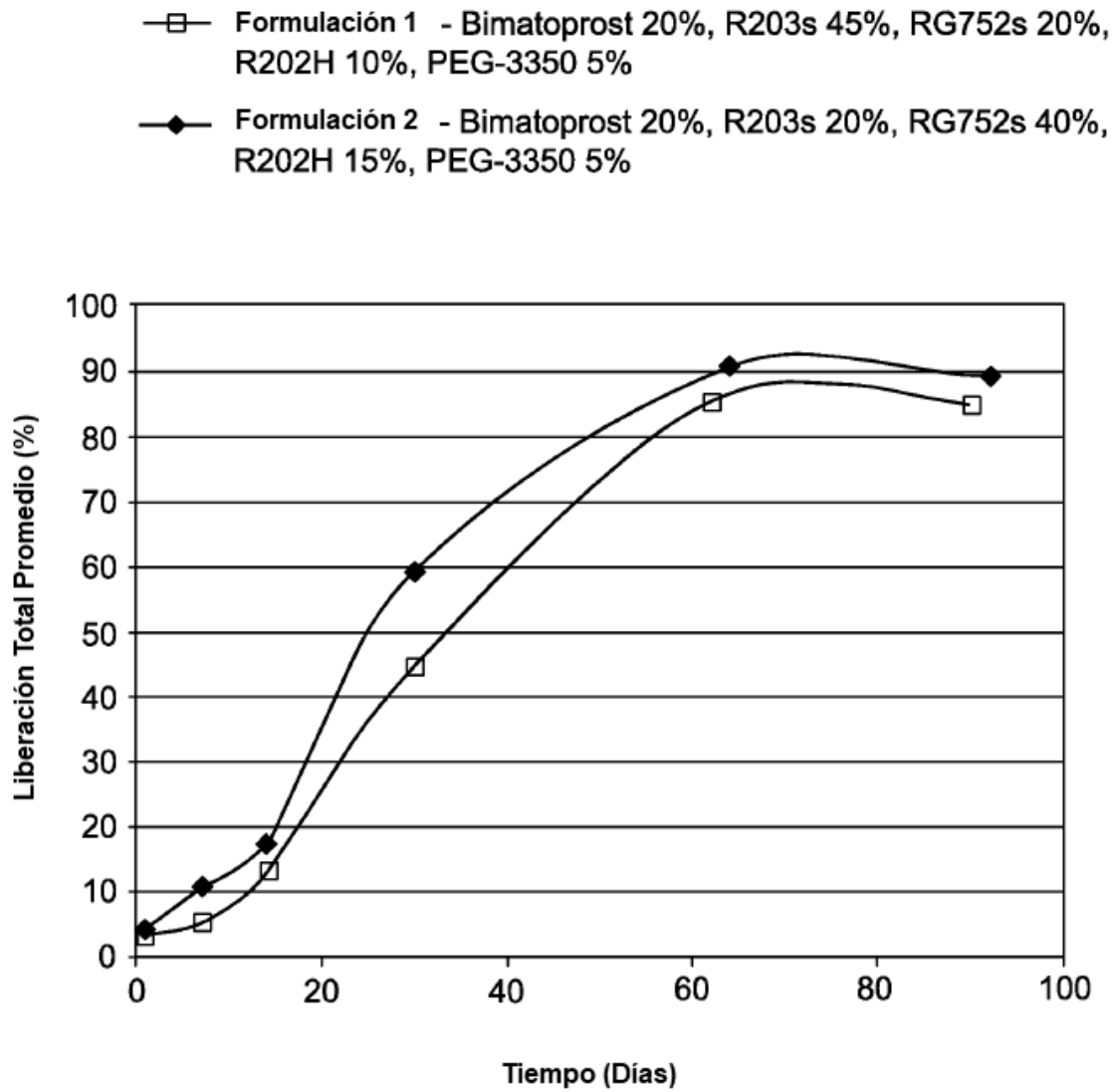
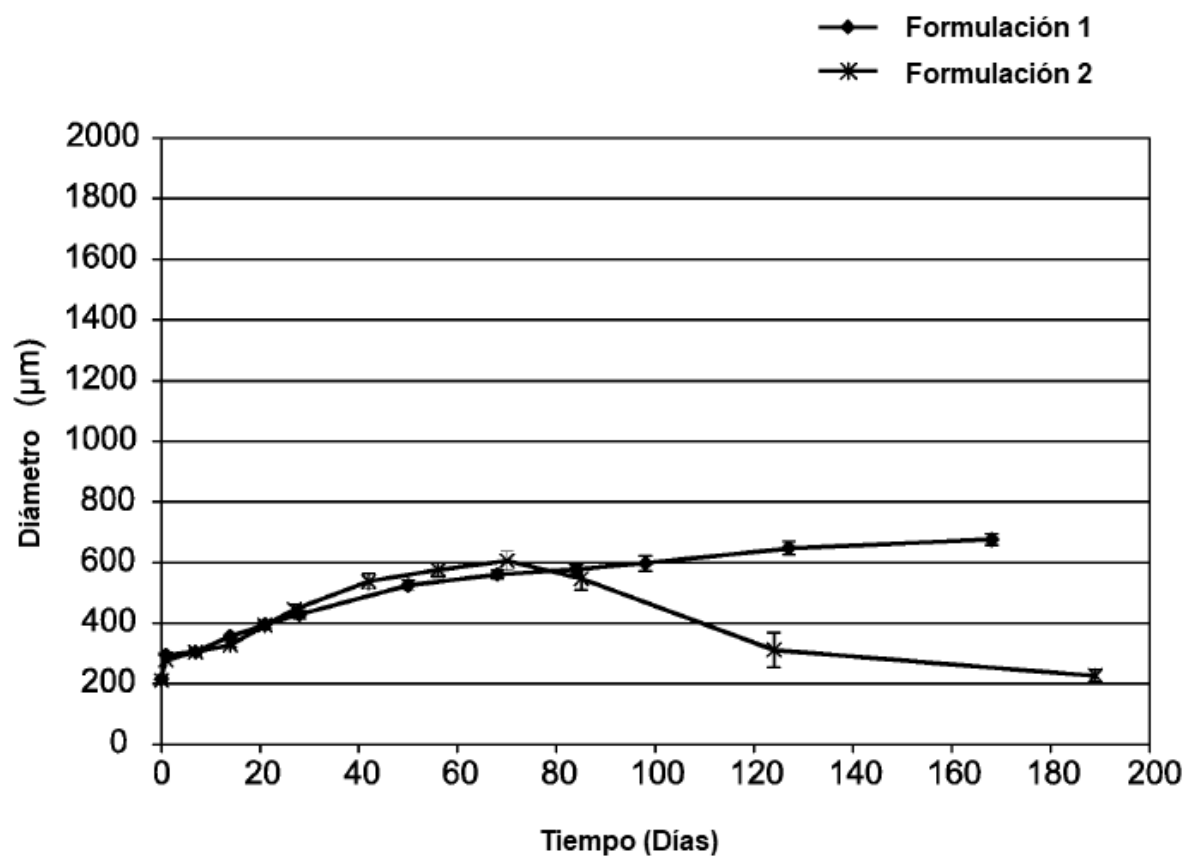
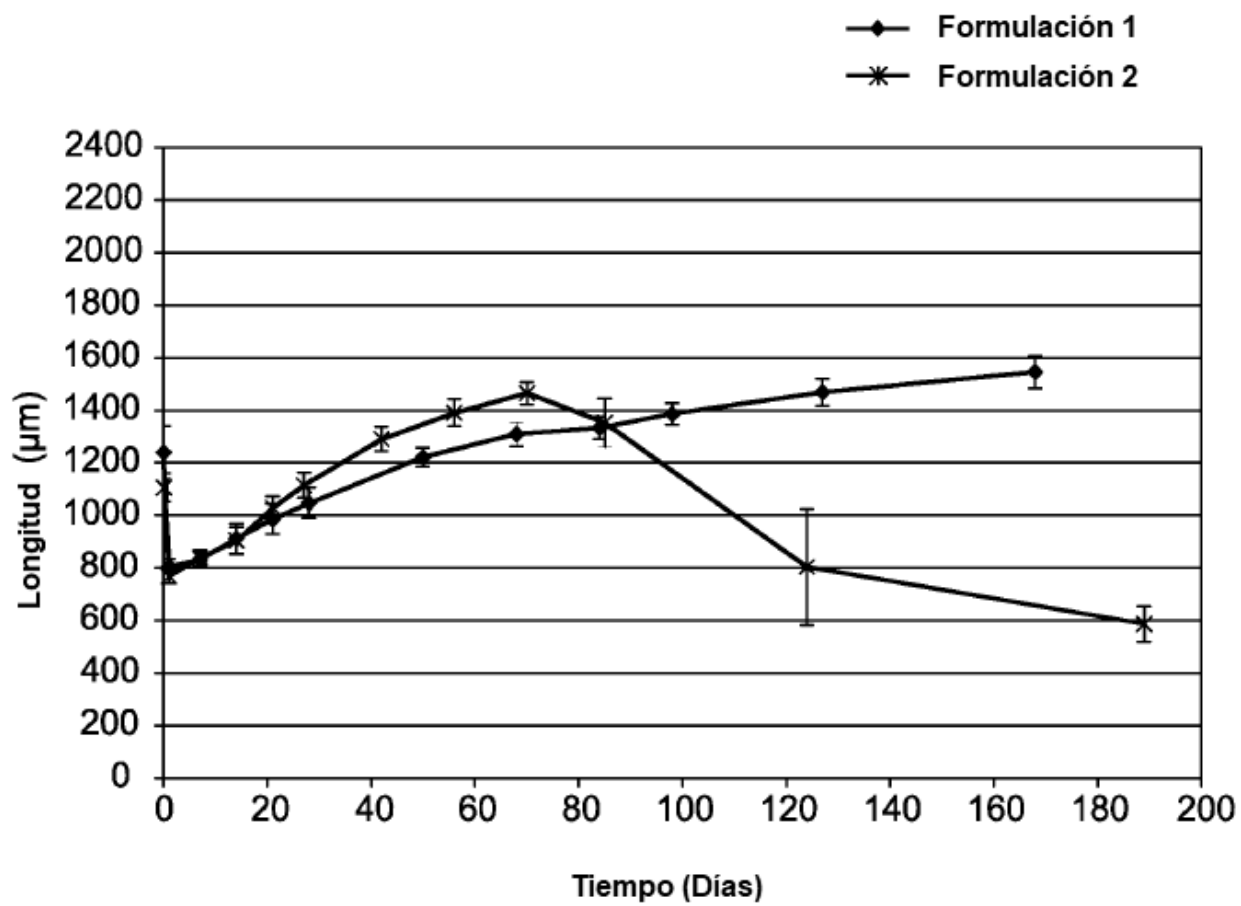
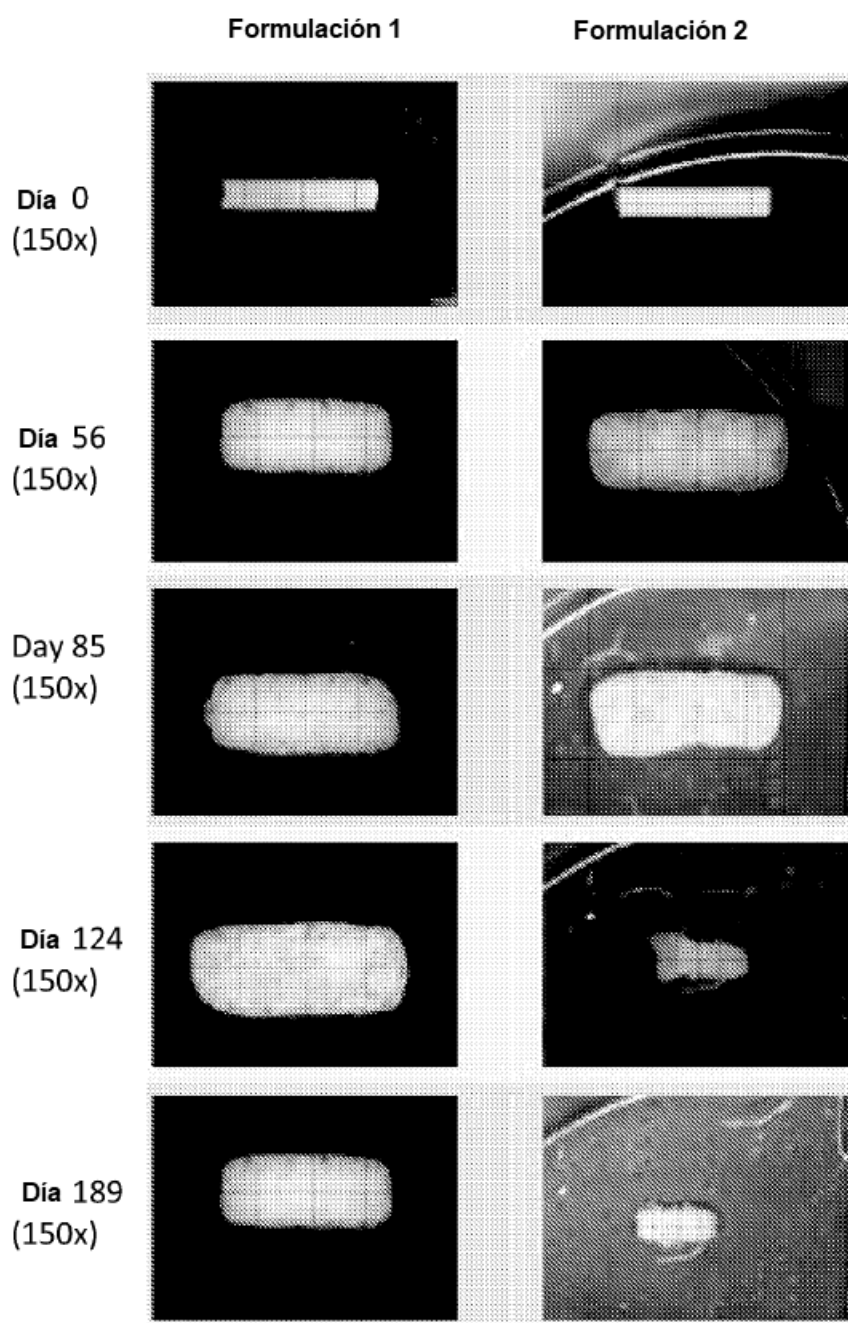


FIG. 1

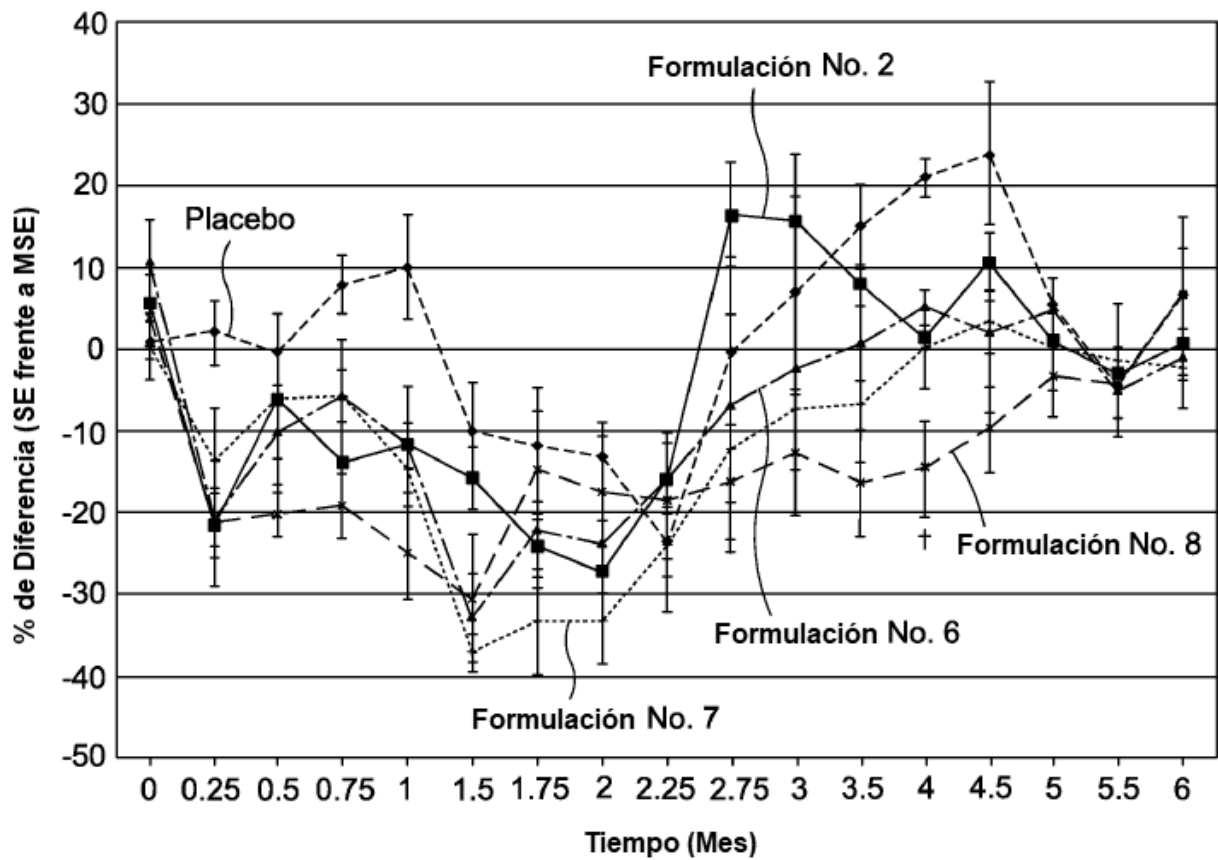
**FIG. 2A**

**FIG. 2B**



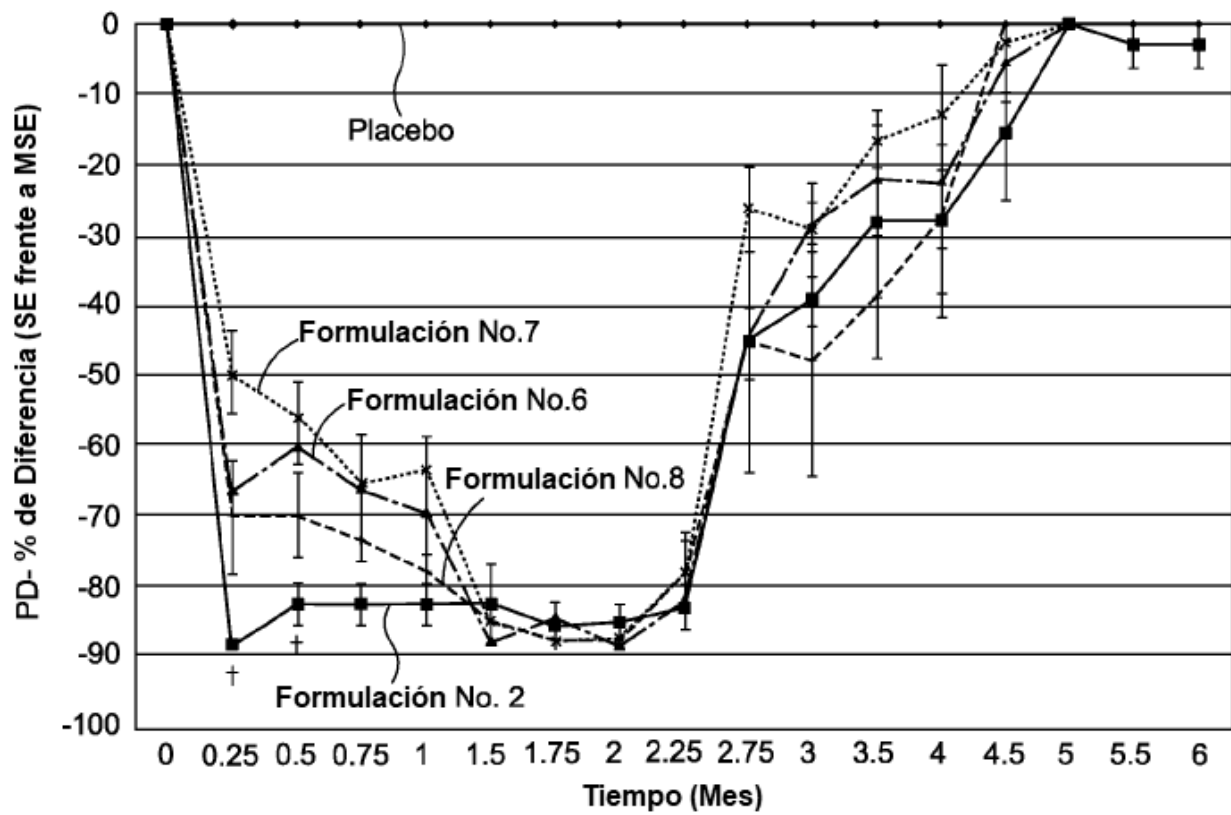
Comportamiento de hinchamiento para las Formulaciones 1 y 2 de Bimatoprost

FIG. 3



Comparación entre grupos de formulaciones de bimatoprost 2, 6, 7 y 8 en la reducción de IOP en perros Beagle normales usando ANOVA; $t = p < 0,05$. Hubo una diferencia estadísticamente significativa a los 4 meses a favor de la formulación 8.

FIG. 4



Comparación entre grupos de formulaciones de bimatoprost 2, 6, 7 y 8 en la reducción del tamaño de la pupila en perros Beagle normales usando ANOVA; $t = p < 0,05$. Hubo una diferencia estadísticamente significativa a los 0,25 y 0,5 meses a favor de la formulación 2.

FIG. 5

Densidad Media de Células Endoteliales Corneales en perros Beagle a lo largo de la Semana 26 de la Fase de Dosificación (sexos combinados) después de la administración de un implante que contiene bimatoprost a la cámara anterior del ojo. Los implantes comprendían la Formulación 1 y se prepararon por un proceso de extrusión. Los perros tratados recibieron un implante en el ojo derecho.

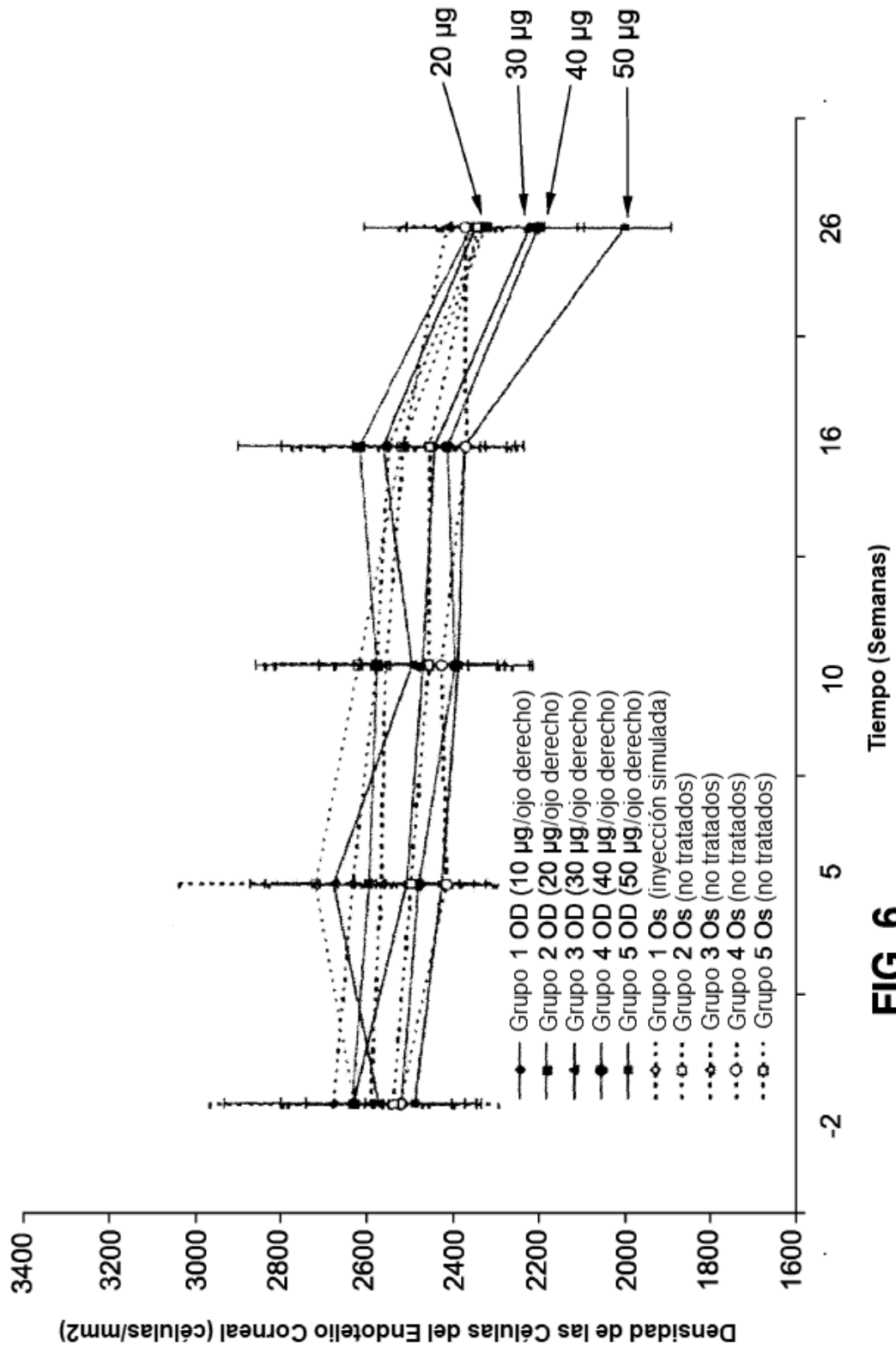


FIG. 6

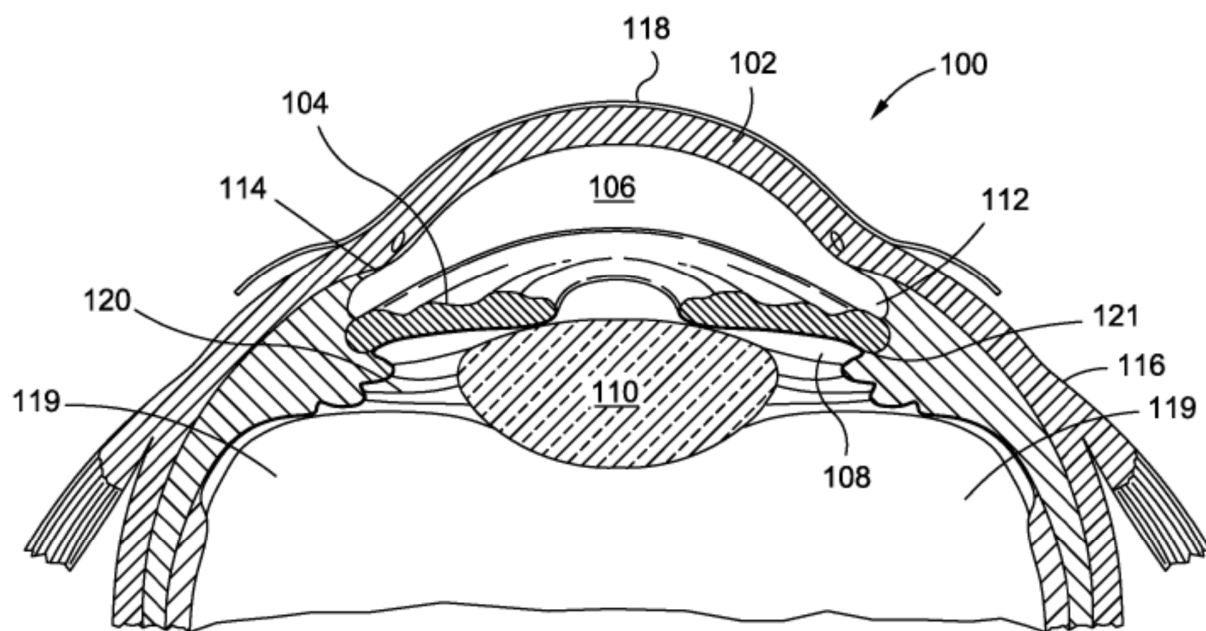


FIG. 7