

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 681**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027851**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143754**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14719477 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2968668**

54 Título: **Implante intraocular que contiene prostamida**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361798291 P
13.09.2013 US 201361877573 P
31.10.2013 US 201361898210 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HUGHES, PATRICK M.;
SHEN, JIE;
ROBINSON, MICHAEL R.;
WOODWARD, DAVID F.;
BURK, ROBERT M.;
LIU, HUI;
WAN, JINPING;
DURAIRAJ, CHANDRASEKAR;
AMBRUS, GYORGY F.;
WU, KE y
DINH, DANNY T.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 751 681 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

Implante intraocular que contiene prostamida

5 Antecedentes

La presente invención se refiere en general a implantes intraoculares que proporcionan liberación prolongada de un agente terapéutico a un ojo en el que se coloca el implante para tratar la hipertensión ocular, tal como reduciendo o al menos manteniendo la presión intraocular (PIO), y a métodos de obtención de tales implantes tal como se define en las reivindicaciones.

Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de varias afecciones de hipertensión ocular, tales como episodios de hipertensión ocular después de trabeculectomía quirúrgica o por láser, glaucoma y como coadyuvantes prequirúrgicos.

El glaucoma es una enfermedad de los ojos que a menudo se caracteriza por aumento de la presión intraocular. Basándose en su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o de ángulo cerrado agudo o crónico. El glaucoma secundario resulta de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata aumentada de tamaño.

El aumento de la tensión intraocular en el glaucoma se debe a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen esencialmente normales, pero se impide el drenaje del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración se estrecha y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia adelante contra el ángulo, y puede producir bloqueo pupilar y precipitar de ese modo un ataque agudo. Los ojos con ángulos estrechos de la cámara anterior están predispuestos a ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado de diversos grados de gravedad.

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

La reducción de la presión intraocular puede ayudar a prevenir el glaucoma o la pérdida de visión debido al glaucoma. Actualmente, se administran colirios que contienen agentes terapéuticamente activos para reducir la presión intraocular a muchos pacientes, que pueden administrarse las gotas una o más veces al día para reducir la presión intraocular elevada asociada con glaucoma.

El documento WO 2011/091205 divulga implantes intracamerales que incluyen un agente terapéutico para el tratamiento de una afección ocular. Los implantes son preferiblemente poliméricos, biodegradables y proporcionan la liberación sostenida de un agente terapéutico.

Sería ventajoso proporcionar sistemas de administración de fármacos implantables en el ojo, tales como implantes intraoculares, que puedan liberar un agente terapéutico, tal como un agente hipotensor (o de disminución de la PIO), a una velocidad sostenida o controlada durante periodos prolongados de tiempo y en cantidades con pocos o ningún efecto secundario negativo para reducir de ese modo la presión intraocular en un ojo de un paciente, por ejemplo, incluyendo pacientes que padecen o están en riesgo de desarrollar glaucoma.

Sumario

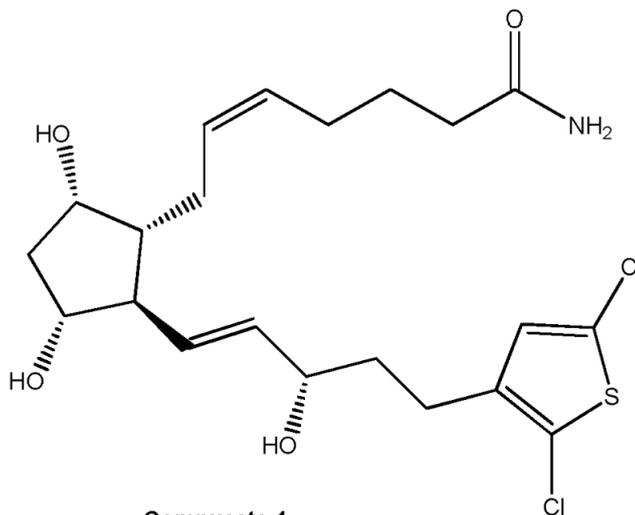
El alcance de esta invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o de animal) mediante terapia.

La reducción prolongada, a largo plazo, de la presión intraocular en el ojo puede proporcionarse mediante la administración intraocular de uno o más de los implantes intraoculares biodegradables descritos en el presente documento. Según la invención, un implante intraocular biodegradable comprende o consiste en un material polimérico biodegradable y un agente terapéutico asociado con el material polimérico biodegradable tal como se expone en la reivindicación 1. El/los implante(s) puede(n) administrarse al ojo como monoterapia y pueden proporcionar el agente terapéutico directamente a una región ocular del ojo en una cantidad eficaz para reducir la presión intraocular elevada (hipertensión ocular) en el ojo durante un periodo prolongado, tal como, por ejemplo, durante 1-6 meses o más. Los implantes también pueden usarse en un método de tratamiento o prevención de

glaucoma o u otras afecciones médicas del ojo asociadas con presión intraocular elevada.

El agente terapéutico contenido por el implante intraocular de la presente invención comprende el compuesto 1 con la siguiente estructura:

5



Compuesto 1

o un profármaco de éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otra realización es un implante intraocular biodegradable que comprende un material polimérico biodegradable y el compuesto 1 como el agente farmacéuticamente activo, en el que el implante intraocular no comprende ningún agente farmacéuticamente activo ni agente de disminución de la PIO distinto del compuesto 1.

15 El compuesto puede prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, véanse las patentes estadounidenses 6.602.900, 6.124.344, 5.741.810 y 5.834.498.

20 El compuesto se asocia con el material polimérico biodegradable. Por tanto, el compuesto puede mezclarse con, disolverse y/o dispersarse en, encapsularse mediante o acoplarse al material polimérico biodegradable. El compuesto puede dispersarse de manera uniforme o no uniforme o distribuirse por todo el material polimérico biodegradable. La liberación del compuesto de un implante tras su colocación en un ojo puede producirse por difusión del compuesto, erosión o degradación del material polimérico, disolución, ósmosis o cualquier combinación de los mismos.

25 El implante intraocular biodegradable descrito en el presente documento puede dimensionarse y formularse específicamente para su colocación en una región ocular de un ojo, tal como, por ejemplo, el cuerpo vítreo o la cámara anterior del ojo, para tratar el glaucoma y reducir la presión intraocular, incluyendo, por ejemplo, la presión intraocular elevada (o hipertensión ocular) en el ojo.

30 Realizaciones específicas proporcionan un implante intraocular biodegradable que liberará el compuesto 1 de manera continua *in vitro* y/o *in vivo* en un ojo durante 1-3 meses, 3 meses o más, durante 3-6 meses, o durante 6 meses o más tras la colocación en el ojo de un paciente.

35 Un implante intraocular según la presente divulgación puede liberar de 5 a 200 nanogramos (ng) del compuesto por día, de 10 a 200 nanogramos del compuesto por día, de 5 a 100 nanogramos del compuesto por día, de 10 a 100 nanogramos del compuesto por día, de 10 a 50 nanogramos del compuesto por día, al menos 10 ng pero no más de 50 ng del compuesto por día, desde 10 hasta aproximadamente 35 ng del compuesto por día, o desde 20 hasta 35 nanogramos del compuesto por día durante 1 mes o más, 2 meses o más, 1-3 meses, durante 3-6 meses, o durante 6 meses o más.

40 Implantes de la presente invención están diseñados para liberar el compuesto 1 de manera controlada. En algunas formas, el implante proporcionará una velocidad de liberación lineal o casi constante del compuesto durante 1 mes o más, por ejemplo durante 1, 3 ó 6 meses.

45 Dosificaciones diarias del compuesto 1 en el intervalo de 5-200, 10-100 nanogramos, o incluso 5-50 nanogramos, cuando se administran o liberan directamente en la cámara anterior, pueden ser una cantidad terapéuticamente eficaz para reducir la presión intraocular en un ojo. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere al nivel o la cantidad de agente activo necesario para reducir la presión intraocular sin producir efectos

secundarios negativos o adversos significativos en el ojo o en una región del ojo a la que se administra el agente.

Los implantes de la presente invención pueden reducir la presión intraocular en un ojo en un paciente durante 1 mes (30 días) o más, de 1 a 3 meses, 3 meses, 3-6 meses, o incluso 6 meses o más tras la colocación del implante en el ojo. El paciente normalmente es un mamífero humano o no humano que está experimentando o al que se ha diagnosticado presión intraocular elevada o hipertensión ocular en uno o ambos ojos. El paciente puede definirse adicionalmente como uno que padece glaucoma, puesto que el glaucoma con frecuencia incluye presión intraocular elevada. Por consiguiente, los implantes descritos en el presente documento pueden usarse en general para reducir la presión intraocular elevada en un ojo y para tratar el glaucoma en un paciente. A este respecto, una realización es un implante intraocular biodegradable para su uso en un método de reducción de la hipertensión ocular o la presión intraocular elevada en un paciente que lo necesita, comprendiendo el método colocar el implante intraocular biodegradable según la presente divulgación en un ojo del paciente.

En particular, uno o más implantes intraoculares que comprenden el compuesto pueden colocarse, o más específicamente inyectarse, en la cámara anterior de un ojo para reducir de ese modo la presión intraocular y la hipertensión ocular en el ojo. Por consiguiente, el implante intraocular puede dimensionarse y formularse, por ejemplo, para su colocación en la cámara anterior del ojo. Tales implantes pueden denominarse implantes "intracamerales".

Los implantes de la presente invención están diseñados para proporcionar un alivio de larga duración de la presión intraocular elevada (o hipertensión ocular) al proporcionar una liberación sostenida, continua, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1 o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, directamente en la región afectada del ojo, tal como la cámara anterior del ojo. En este contexto, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1 puede ser una dosificación de entre 5 y 200 ng/día, de 10 a 200 ng por día, de 5 a 50 ng/día, o más específicamente 10-40 ng/día, o incluso más específicamente alrededor de 15 ng/día, 20 ng/día o 30 ng/día. El paciente puede ser un mamífero humano o no humano que necesita tratamiento para la hipertensión ocular (presión intraocular elevada) o glaucoma. El implante puede tener la forma de un filamento extruido o un comprimido fabricado por compresión. Otras formas pueden incluir obleas, películas o láminas. El filamento extruido puede ser una varilla cilíndrica o no cilíndrica que tiene un diámetro y se corta a una longitud adecuada para su colocación en el ojo, tal como en la cámara anterior o el cuerpo vítreo del ojo.

Una realización es un implante extruido, intracameral, biodegradable que comprende aproximadamente el 8% en peso del compuesto 1 y desde el 0,001% hasta el 10% en peso de hexadecan-1-ol (hexadecanol), en el que el implante tiene una masa total de desde 30 hasta 100 μg y que libera entre 10 y 50 ng del compuesto 1 por día durante de 3 a 5 meses *in vitro* en solución salina tamponada con fosfato a 37°C. En algunas formas de este implante, el material polimérico biodegradable comprende una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, y un copolímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo terminal éster, una razón molar de D,L-lactida con respecto a glicolida de aproximadamente 75:25 (por ejemplo, desde 73:27 hasta 77:23), y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, en el que la viscosidad inherente de cada polímero y copolímero se mide para una disolución al 0,1% del polímero o copolímero en cloroformo a 25°C.

Los pacientes que pueden tratarse eficazmente con un implante intracameral biodegradable que comprende el compuesto 1 pueden incluir los que tienen, padecen o se han diagnosticado con glaucoma, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma de ángulo cerrado crónico, iridotomía patente, hipertensión ocular, presión intraocular elevada, glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario. Un implante según esta divulgación puede ser eficaz para reducir la presión intraocular en un ojo que tiene presión intraocular baja, normal o elevada. Por tanto, un implante según esta divulgación puede ser eficaz para tratar el glaucoma en todas sus formas, incluyendo el glaucoma caracterizado por presión intraocular elevada, así como el glaucoma de baja tensión o tensión normal, ya que estos pacientes también pueden beneficiarse potencialmente de una reducción adicional en la presión intraocular. Debido a su capacidad para liberar cantidades terapéuticamente eficaces de un potente agente reductor de la presión intraocular, tal como el compuesto 1 durante periodos prolongados, se espera que los implantes de la presente invención sean capaces de reducir la presión intraocular en estos pacientes durante largos periodos sin necesidad de inyecciones intraoculares frecuentes o la instilación regular de colirio en la superficie ocular, como puede ser necesario con la terapia tópica. Además, la mayor potencia del compuesto 1 para disminuir la PIO en relación con otras prostamidas y agentes anti-glaucoma hace posible producir implantes más pequeños con periodos de administración más largos que son más seguros y mejores para el ojo y, por tanto, para el paciente.

Por tanto, una realización de la presente invención es un implante intraocular biodegradable para su uso en un método para reducir la presión intraocular (PIO) en un ojo, comprendiendo el método colocar un implante intraocular biodegradable en el ojo, comprendiendo el implante un material polimérico biodegradable y el compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, asociado con el material polimérico, en el que el implante reduce la presión intraocular en el ojo durante 1, 3 ó 6 meses o más tras la colocación en el ojo. En algunos casos, el implante pueden reducir la PIO en el ojo en al menos un 30% en relación con la PIO en el ojo sin el implante o antes de recibir el implante (PIO de nivel inicial) durante 1, 3 ó 6 meses o más. El implante puede colocarse en una región ocular del ojo y, por tanto, puede dimensionarse para su colocación en una región ocular del ojo. El paciente puede

tener presión intraocular baja o normal o puede estar padeciendo de presión intraocular elevada, en ocasiones denominada hipertensión ocular, o el paciente puede tener glaucoma. En una forma más específica, el paciente está padeciendo o se le ha diagnosticado glaucoma o presión intraocular elevada y el implante se coloca en la cámara anterior o el cuerpo vítreo del/de los ojo(s) afectado(s). En una realización específica, el implante se coloca en el ángulo de la cámara anterior (o ángulo iridocorneal), e incluso más específicamente en el ángulo iridocorneal inferior, del/de los ojo(s) afectado(s). En cualquiera de estos métodos, el compuesto en el implante (es decir, el agente terapéutico) puede comprender o consistir en el compuesto 1 o el compuesto 2, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 1 ó 2, o cualquier mezcla de los mismos, y el implante puede colocarse en la cámara anterior o el cuerpo vítreo del ojo por medio de una inyección intracameral o intravítrea. En realizaciones específicas, el implante se coloca en el ángulo de la cámara anterior (o ángulo iridocorneal) del ojo. El implante también puede colocarse en la región subconjuntival del ojo.

Por consiguiente, la divulgación proporciona un implante intraocular biodegradable para su uso en un método de tratamiento de glaucoma en un paciente, que comprende la etapa de colocar un implante intraocular biodegradable tal como se describe en el presente documento en un ojo del paciente. El implante puede colocarse en la cámara anterior del ojo o en otra región ocular del ojo, para tratar de ese modo el glaucoma.

Algunas realizaciones incluyen un método de administrar el compuesto 1, sin colirios, comprendiendo el método insertar un implante descrito en el presente documento en un ojo de un paciente que lo necesita. El implante se coloca preferiblemente en la cámara anterior del ojo.

Otras realizaciones proporcionan un método de obtención de los implantes intraoculares biodegradables de la invención, comprendiendo el método en este orden a) combinar el agente terapéutico con un polímero biodegradable o dos o más polímeros biodegradables y uno o más excipientes, si los hay, para formar una mezcla, b) extruir la mezcla para formar un filamento, y c) cortar el filamento en longitudes adecuadas para su colocación en un ojo de un paciente que padece de presión intraocular elevada, formando de ese modo los implantes intraoculares. En realizaciones particulares, el filamento se corta en longitudes adecuadas para su colocación en la cámara anterior de un ojo. El agente terapéutico comprende el compuesto 1 tal como se define en el presente documento. En algunos casos, el agente terapéutico usado para combinarse con el/los polímero(s) (etapa a) puede estar en forma de un sólido. La mezcla puede extruirse a una temperatura de desde 60°C hasta 150°C.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una sección transversal del ojo de un mamífero.

La figura 2 muestra la liberación acumulativa en porcentaje total *in vitro* del compuesto 1 en solución salina tamponada con fosfato (0,01 M; pH 7,4) a 37°C a lo largo del tiempo para cuatro (4) implantes independientes (implantes 1-4) preparados con una prensa extrusora de doble husillo. La composición de cada implante se describe en la tabla 2.

La figura 3 muestra la liberación acumulativa en porcentaje total *in vitro* del compuesto 1 en solución salina tamponada con fosfato (0,01 M; pH 7,4) a 37°C a lo largo del tiempo para los implantes 5 y 6, preparados con una prensa extrusora de pistón. La composición de cada implante se expone en la tabla 2.

La figura 4 muestra la liberación acumulativa en porcentaje total *in vitro* del compuesto 1 en solución salina tamponada con fosfato (0,01 M; pH 7,4) a 37°C a lo largo del tiempo para los implantes 7 y 8, preparados con una prensa extrusora de pistón. La composición de cada implante se expone en la tabla 2.

La figura 5 muestra el efecto de disminución sostenida de la presión intraocular (PIO) del compuesto 1 en perros cuando se administra al ojo en forma de un implante intracameral biodegradable extruido (implante 1, descrito en la tabla 2). Se colocó un solo implante en la cámara anterior de un ojo en cada perro del grupo de prueba. El ojo contralateral se dejó sin tratar. El grupo de prueba consistió en 8 perros (n = 8). Se midió el cambio en porcentaje medio en la PIO en relación con la PIO de nivel inicial en los ojos tratados y no tratados para cada grupo en diversos puntos de tiempo y luego se representó como un gráfico de líneas para mostrar el cambio en la PIO a lo largo del tiempo.

La figura 6 muestra el efecto de disminución de la PIO del implante 2 en perros (n = 8), tras la colocación de un solo implante en la cámara anterior del ojo. El estudio *in vivo* se llevó a cabo tal como se describe para la figura 5 y en el ejemplo 2.

La figura 7 muestra el efecto de disminución de la PIO del implante 3 en perros (n = 8), tras la colocación de un solo implante en la cámara anterior del ojo. El estudio *in vivo* se llevó a cabo tal como se describe para la figura 5 y en el ejemplo 2.

La figura 8 muestra el efecto de disminución de la PIO del implante 4 en perros (n = 8), tras la colocación de un solo implante en la cámara anterior del ojo. El estudio *in vivo* se llevó a cabo tal como se describe para la figura 5 y en el

ejemplo 2.

La figura 9 muestra la liberación acumulativa en porcentaje total *in vitro* del compuesto 1 en solución salina tamponada con fosfato (0,01 M; pH 7,4) a 37°C a lo largo del tiempo para el implante 9 preparado con una prensa extrusora de pistón. La composición del implante 9 se expone en la tabla 2.

La figura 10 muestra la liberación acumulativa en porcentaje total *in vitro* del compuesto 1 en solución salina tamponada con fosfato (0,01 M; pH 7,4) a 37°C a lo largo del tiempo de los implantes n.ºs 3, 10 y 11, preparados con una prensa extrusora de doble husillo. Las composiciones del implantes 3, 10 y 11 se exponen en la tabla 2.

Descripción detallada

Definiciones

“Alquilo C₁-C₆” significa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El símbolo “H”, tal como se usa en las fórmulas en el presente documento, representa un átomo de hidrógeno.

El símbolo “O”, tal como se usa en las fórmulas en el presente documento, representa un átomo de oxígeno.

El símbolo “N”, tal como se usa en las fórmulas en el presente documento, representa un átomo de nitrógeno.

El símbolo “S”, tal como se usa en las fórmulas en el presente documento, representa un átomo de azufre.

El símbolo “C”, tal como se usa en las fórmulas en el presente documento, representa un átomo de carbono.

El símbolo “Cl”, tal como se usa en las fórmulas en el presente documento, representa un átomo de cloro.

El símbolo “Br”, tal como se usa en las fórmulas en el presente documento, representa un átomo de bromo.

“Perfil de liberación acumulativa” se refiere al porcentaje total acumulativo de un agente activo (tal como, por ejemplo, el compuesto 1) liberado de un implante en una región ocular *in vivo* a lo largo del tiempo o en un medio de liberación específico (por ejemplo, PBS) *in vitro* a lo largo del tiempo.

Un “profármaco” significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para dar una forma activa del compuesto. La transformación puede producirse por varios mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tal como por ejemplo, a través de hidrólisis.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos que conservan la actividad biológica deseada del compuesto o agente terapéutico y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos o ninguno para el mamífero o el sistema celular al que se administran.

Un “implante intraocular” se refiere a un dispositivo o elemento que está configurado para colocarse en el ojo. Los ejemplos incluyen filamentos extruidos, que comprenden un material polimérico biodegradable y un agente farmacéuticamente activo, tal como el compuesto 1 asociado con el material polimérico, y cortado a una longitud adecuada para su colocación en un ojo. Los implantes intraoculares son generalmente biocompatibles con las condiciones fisiológicas de un ojo y no producen reacciones adversas en el ojo. En determinadas formas de la presente invención, un implante intraocular puede dimensionarse y formularse para su colocación en la cámara anterior o en el cuerpo vítreo del ojo. Los implantes intraoculares pueden colocarse en un ojo sin alterar significativamente la visión del ojo. Los implantes intraoculares que comprenden uno o más polímeros biodegradables y el compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son ejemplos de un implante intraocular (sistema de administración de fármacos) dentro del alcance de la presente invención.

Un implante “intracameral” es un implante intraocular que se dimensiona y formula para su colocación en la cámara anterior del ojo. Los ejemplos incluyen los implantes 1-4 y 9-11 descritos en la tabla 2.

Un implante “intravítreo” es un implante intraocular que se dimensiona y formula para su colocación en el cuerpo vítreo del ojo.

“Adecuado o configurado para, dimensionado o estructurado para inserción, implantación o colocación en (o dentro de) una región o sitio ocular” con respecto a un implante, significa un implante que tiene un tamaño (por ejemplo, dimensiones y peso) de manera que pueda insertarse, implantarse o colocarse en una región ocular, tal como la cámara anterior o el cuerpo vítreo del ojo, sin producir daño tisular excesivo ni afectar significativamente a la visión existente del paciente en el que se implanta o inserta el implante.

“Tratar” y “tratamiento” tal como se usa en el presente documento incluye cualquier efecto beneficioso en el ojo de

un paciente producido por los presentes métodos. El tratamiento de una afección ocular, tal como hipertensión ocular o presión intraocular elevada, o glaucoma, puede reducir o resolver la afección ocular o puede reducir o retrasar la progresión de uno o más signos, síntomas o factores de riesgo de o asociados con la afección ocular. El/los signo(s) o síntoma(s) afectados positivamente por el tratamiento dependerán de la afección particular. Los ejemplos de efectos beneficiosos (y por tanto positivos) producidos por los presentes métodos pueden incluir una reducción en la presión intraocular, el dolor ocular (es decir, dolor en el ojo), la hinchazón ocular y/o la inflamación ocular. Los implantes intraoculares para su uso en el tratamiento mediante cualquiera de los métodos descritos en el presente documento también pueden mejorar, en algunos casos, el bienestar general, la comodidad y/o el rendimiento visual del ojo.

“Agente activo”, “fármaco”, “agente terapéutico”, “agente terapéuticamente activo” y “agente farmacéuticamente activo” se refieren al compuesto químico, o principio activo, que produce un efecto terapéutico deseado en el ojo del paciente (mamífero humano o no humano) al que se administra y que trata la afección ocular (afección médica del ojo), como presión intraocular elevada (hipertensión ocular) o glaucoma, que afecta al paciente. El agente terapéuticamente (o farmacéuticamente) activo o agente terapéutico en el contexto de la presente invención es el compuesto 1.

Un “paciente” puede ser un mamífero humano o no humano que necesita tratamiento.

El “ojo” es el órgano sensorial para la vista e incluye el globo ocular, o globo, el órgano sensorial orbital que recibe luz y transmite información visual al sistema nervioso central. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y las regiones oculares, tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está dentro de o adyacente al globo ocular.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” se refiere al nivel o la cantidad de agente activo necesario para tratar una afección ocular sin producir efectos secundarios negativos o adversos significativos en el ojo o una región del ojo a la que se administra el agente.

El término “polímero biodegradable” se refiere a un polímero o polímeros que se degradan *in vivo*, y en donde la degradación del polímero o polímeros a lo largo del tiempo se produce de manera simultánea o después de la liberación del agente terapéutico. Un polímero biodegradable puede ser un homopolímero, un copolímero o un polímero que comprende más de dos unidades de repetición estructurales diferentes.

El término “región ocular” o “sitio ocular” se refiere en general a cualquier zona del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, por ejemplo, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para la visión) o estructural que se encuentra en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que recubren parcial o completamente el interior o el exterior del globo ocular. Los ejemplos específicos de una región ocular en un ojo incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea (cuerpo vítreo o humor vítreo), la coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio subtenoniano, el espacio episcleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

Tal como se usa en el presente documento, una “afección ocular” es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica el ojo o una de las partes o regiones del ojo. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular.

Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica un sitio o región ocular anterior (es decir, parte frontal del ojo), tal como un músculo periorbital, un párpado o un tejido o líquido del globo ocular que está ubicado anterior con respecto a la pared posterior de la cápsula del cristalino o los músculos ciliares. Por tanto, una afección ocular anterior implica o afecta principalmente a la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina pero delante de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan un sitio o región ocular anterior. El glaucoma puede considerarse una afección ocular anterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión del humor 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 implica principalmente un sitio o región ocular posterior tal como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el humor vítreo, la cámara vítrea, la retina, el nervio óptico (es decir, el disco óptico) y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan un sitio o región ocular posterior. El glaucoma también puede considerarse una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debido al daño o la pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

Tamaño y configuración del implante intraocular biodegradable

Los implantes biodegradables que se dimensionan y formulan para su colocación en el ojo de un paciente (implantes intraoculares) y que comprenden el compuesto 1, disperso en un material polimérico biodegradable (o matriz) pueden ser útiles para reducir la presión intraocular y tratar el glaucoma. Se ha descubierto en este caso que el compuesto 1 es particularmente eficaz para reducir la presión intraocular en un ojo cuando se administra directamente en la cámara anterior del ojo. Los implantes biodegradables son un medio seguro, no tóxico y eficaz para administrar este compuesto a la cámara anterior.

Conforme a este sitio de administración preferido, los implantes de esta invención se dimensionan y formulan para alojarse en la cámara anterior del ojo (por ejemplo, de un ojo humano), y preferiblemente dentro del ángulo de la cámara anterior del ojo, con poco o ningún efecto adverso en el ojo, particularmente en el endotelio corneal, y sin obstruir ni alterar significativamente la visión del paciente. Los pacientes que reciben el implante recibirán una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1 y preferiblemente experimentarán poca o ninguna hiperemia o inflamación en el ojo tras la colocación del implante en el ojo. A este respecto, entonces, la invención divulga implantes intraoculares que se dimensionan y formulan para su colocación en la cámara anterior del ojo, que son biocompatibles con el ojo, produciendo poca o ninguna reacción inmunológica o inflamación en el ojo, y que pueden ser eficaces para reducir la presión intraocular en un ojo durante al menos un mes, como, por ejemplo, durante de 1 a 6 meses o más. La potencia excepcional del compuesto 1 para disminuir la PIO, por ejemplo, hace posible reducir el tamaño del implante intraocular necesario para administrar una dosis terapéuticamente eficaz del agente de disminución de la PIO para seleccionar como objetivo tejidos y sitios en el ojo, tal como la cámara anterior minimizando posiblemente la irritación o lesión potencial de los tejidos en el ojo y, más generalmente, proporcionando un aumento de la seguridad y un mayor beneficio general y comodidad para el paciente. Además, el uso de implantes más pequeños puede reducir el tiempo necesario para degradar completamente el implante en el ojo tras la liberación del fármaco.

Un implante puede tener un tamaño adecuado para la inserción, colocación o implantación en un sitio o región ocular, tal como la cámara anterior, la cámara posterior o el cuerpo vítreo del ojo. El tamaño de un implante puede afectar a la velocidad de liberación, el periodo de tratamiento y la concentración del compuesto que tiene una de las fórmulas I-IV en el tejido tratado. Con cargas de agente activo iguales, los implantes más grandes pueden administrar una dosis proporcionalmente mayor.

Un implante dimensionado para su colocación en la cámara anterior (un implante intracameral) tendrá generalmente un diámetro (u otra dimensión según sea apropiado para filamentos no cilíndricos) de desde 100 hasta 400 μm y una longitud de desde 0,5 hasta 6 mm. Los implantes pueden formarse generalmente mediante un procedimiento de extrusión simple o doble, pueden ser cilíndricos o no cilíndricos, y pueden tener un peso total que oscila desde 10 μg hasta 500 μg . El peso puede depender, en parte, de la dosis deseada. En algunas realizaciones, los implantes adecuados para su colocación en la cámara anterior de un ojo y adecuados para su uso según la invención tendrán un diámetro de entre 100 μm y 300 μm , una longitud de entre 0,5 mm y 2 mm y un peso total de entre 10 μg y 200 μg o de entre 10 μg y 100 μg . En algunos casos, el implante intracameral para reducir la PIO tiene un peso total de desde 10 μg hasta 100 μg , o más específicamente desde 30-100 μg . Una realización es un implante intraocular biodegradable extruido que es adecuado para su colocación en la cámara anterior de un ojo y que tiene aproximadamente 200 μm de diámetro y aproximadamente 1,5 mm de longitud.

El/los ojo(s) en algunos pacientes que padecen glaucoma o más generalmente hipertensión ocular, puede(n) ser más receptivo(s) a la colocación del implante biodegradable en el cuerpo vítreo del ojo. El cuerpo vítreo puede aceptar implantes más grandes de la misma formulación general. Por ejemplo, un implante intravítreo puede tener una longitud de 1 mm a 10 mm, un diámetro de 0,5 mm a 1,5 mm y un peso total de 50 μg a 5000 μg . El implante puede ampliarse o reducirse dependiendo del sitio de administración en el ojo y del tamaño o el volumen vítreo del paciente. Aunque en la mayoría de los casos puede encontrarse que un solo implante reduce la presión intraocular en un ojo durante un periodo prolongado (por ejemplo, al menos 3 meses), en algunos casos, el médico puede encontrar útil colocar dos o más de los implantes descritos actualmente en una región ocular del ojo para mejorar el efecto terapéutico.

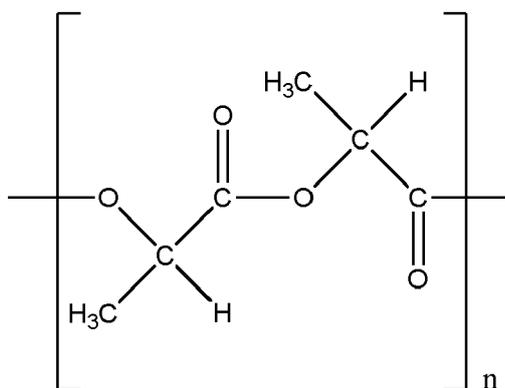
Con respecto a la configuración, los implantes intraoculares pueden estar en forma de varillas extruidas o en forma de filamentos no cilíndricos, que tienen las dimensiones descritas anteriormente. Obleas, láminas o películas y, en algunos casos, comprimidos fabricados por compresión también pueden encontrar uso según la presente invención.

Material polimérico biodegradable

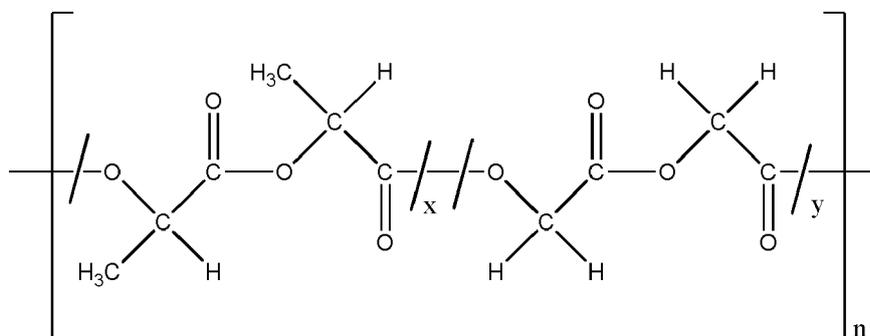
En general, un implante según la presente invención comprende un material polimérico biodegradable y el compuesto 1 asociado con el material polimérico biodegradable. El material polimérico puede comprender o consistir en uno, dos, tres, o más polímeros biodegradables, y opcionalmente uno o más excipientes para mejorar adicionalmente las características de estabilidad y/o liberación del implante.

Los ejemplos de polímeros biodegradables útiles incluyen polímeros de polilactida y copolímeros de poli(lactida-co-glicolida). En algunas realizaciones, el material polimérico biodegradable puede comprender una polilactida, una poli(lactida-co-glicolida), una mezcla de dos o más polímeros de polilactida (por ejemplo, polímeros de polilactida primero y segundo), una mezcla de dos o más copolímeros de poli(lactida-co-glicolida), o una mezcla de polímeros de polilactida y poli(lactida-co-glicolida). En formas particulares de cualquiera de estos implantes, el polímero de polilactida puede ser una poli(D,L-lactida) y el copolímero de poli(lactida-co-glicolida) puede ser una poli(D,L-lactida-co-glicolida). En cualquiera de las combinaciones mencionadas anteriormente, los dos o más polímeros pueden diferir entre sí basándose en su grupo terminal, unidad de repetición, viscosidad inherente, o cualquier combinación de los mismos. Los polímeros de polilactida y poli(lactida-co-glicolida) usados en los presentes implantes pueden tener un grupo terminal carboxilo (-COOH) o éster. Además, dos o más polímeros de poli(lactida-co-glicolida) pueden diferir entre sí por la razón de lactida:glicolida en cada polímero, que puede variar desde aproximadamente 85:15 hasta aproximadamente 50:50 hasta aproximadamente 75:25, dependiendo del polímero.

La poli(D,L-lactida) o PLA puede identificarse mediante el número CAS 26680-10-4 y puede representarse como:



La poli(D,L-lactida-co-glicolida) o PLGA puede identificarse mediante el número CAS 26780-50-7 y puede representarse como:



en la que x es el número de unidades de repetición de D,L-lactida e y es el número de unidades de repetición de glicolida, y n es el número de unidades de repetición de D,L-lactida-co-glicolida. Por tanto, la poli(D,L-lactida-co-glicolida) (o PLGA) comprende uno o más bloques de unidades de repetición de D,L-lactida y uno o más bloques de unidades de repetición de glicolida, donde el tamaño y el número de los bloques respectivos puede variar.

El porcentaje molar de cada monómero o unidad de repetición en un copolímero de PLGA puede ser del 0-100%, aproximadamente del 15-85%, aproximadamente del 25-75%, o aproximadamente del 35-65%. En algunas realizaciones, la D,L-lactida puede ser de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 48% a aproximadamente el 52%, o de aproximadamente el 50%; de aproximadamente el 73% a aproximadamente el 77%, o de aproximadamente el 75% del polímero de PLGA en una base molar. El resto del polímero puede ser esencialmente unidades de repetición de glicolida. Por ejemplo, la glicolida puede ser de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 23% a aproximadamente el 27%, o de aproximadamente el 25%; de aproximadamente el 48% a aproximadamente el 52%, o de aproximadamente el 50% del polímero de PLGA en una base molar. Otros grupos, tales como grupos terminales o de ocupación de centros activos (grupo terminal) pueden estar presentes en pequeñas cantidades. Tal como se describió anteriormente, en algunas realizaciones, los copolímeros de PLGA se usan conjuntamente con los polímeros de PLA. En algunos implantes, se usa un polímero de PLGA 75/25 que tiene un grupo terminal éster.

El carácter hidrófilo o hidrófobo de los grupos terminales puede ser útil para variar la degradación del material polimérico. Los polímeros con un grupo terminal hidrófilo pueden degradarse más rápido que los polímeros con un

grupo terminal hidrófobo porque un grupo hidrófilo puede absorber agua. Los ejemplos de grupos terminales hidrófilos adecuados incluyen, por ejemplo, carboxilo (grupo terminal ácido), hidroxilo y polietilenglicol. Estos grupos pueden introducirse utilizando un iniciador apropiado. Los grupos terminales también pueden introducirse una vez que la polimerización se ha completado para convertir los grupos hidroxilo terminales en otros grupos terminales. Por ejemplo, el óxido de etileno puede convertir hidroxilo en polietilenglicol. Los polímeros con grupos terminales hidrófobos (también denominados con extremos ocupados o con ocupación de centros activos) tienen un enlace de éster de naturaleza hidrófoba en el extremo terminal del polímero.

Otros polímeros de interés incluyen o pueden seleccionarse de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, ya sea homopolímeros o copolímeros, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, policaprolactonas, polisacáridos, poliéteres, alginato de calcio, celulosas, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poliésteres y combinaciones de los mismos.

Los polisacáridos útiles pueden incluir, sin limitación, alginato de calcio y celulosas funcionalizadas, tales como ésteres de carboximetilcelulosa caracterizados por ser insolubles en agua y tener un peso molecular de aproximadamente 5 kD a 500 kD, por ejemplo.

La liberación de un fármaco a partir de un material polimérico biodegradable es la consecuencia de varios mecanismos o combinaciones de mecanismos. Algunos de estos mecanismos incluyen desorción de la superficie del implante, disolución, difusión a través de canales porosos del polímero hidratado y erosión del/de los polímero(s) que constituye(n) la matriz. La erosión puede ser masiva o superficial o una combinación de ambas. La matriz polimérica puede liberar el agente terapéutico a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad del agente (por ejemplo, el compuesto 1) durante más de un mes, durante 1-3 meses, durante 3-6 meses o durante 6 meses tras la implantación en un ojo. Por ejemplo, un implante puede comprender el compuesto 1, y el material polimérico (o matriz) del implante puede degradarse a una velocidad eficaz para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1 durante uno, dos, tres o 6 mes(es) *in vitro* o tras haberse colocado en un ojo, o más específicamente, tras haberse colocado en la cámara anterior del ojo.

De manera deseable, el uno o más polímeros biodegradables usados para formar la matriz (material polimérico del implante) se someten a inestabilidad enzimática o hidrolítica. Las características preferidas adicionales del/de los polímero(s) incluyen biocompatibilidad, compatibilidad con el componente terapéutico, facilidad de uso del polímero para obtener el implante de la presente invención, una semivida en el entorno fisiológico de al menos aproximadamente 6 horas, preferiblemente mayor de aproximadamente un día, e insolubilidad en agua.

Un material polimérico biodegradable preferiblemente se degrada *in vivo* de una manera que proporciona la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico durante un periodo que es significativamente mayor que la vida *in vivo* del agente cuando se administra en una formulación de colirio. Tal como se comentó anteriormente, un material polimérico puede ser un solo polímero o copolímero, o en algunos casos, una combinación o mezcla de polímeros y/o copolímeros biodegradables.

Además del/de los polímero(s) biodegradable(s) y el compuesto 1, un implante intraocular según esta invención puede comprender uno o más excipientes para mejorar la estabilidad (por ejemplo, el término de caducidad) del agente terapéutico en el implante final, la facilidad de fabricación y el manejo del implante, y/o las características de liberación del implante. El compuesto 1 es propenso a la degradación oxidativa en diversas condiciones de fabricación, formulación y almacenamiento. Se cree que el principal producto de degradación es la cetona C-15.

Los ejemplos de excipientes para cualquiera de estos fines pueden incluir conservantes, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, electrolitos u otros excipientes. En general, el excipiente, cuando está presente, puede constituir del 0,001 al 10% o hasta el 15% en peso del implante, y puede seleccionarse de cualquiera de los que se mencionan a continuación.

Los conservantes solubles en agua útiles pueden incluir bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, alcohol bencílico, alcohol polivinílico y alcohol feniletílico.

Agentes tamponantes solubles en agua adecuados son carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos y succinatos alcalinos o alcalinotérreos, tales como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato y carbonato de sodio. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del implante hidratado de entre 2 y 9 y preferiblemente de 4 a 8. Como tal, el agente tamponante puede ser de hasta el 5% en una base peso/peso de la composición total.

Los electrolitos adecuados pueden incluir cloruro de sodio, cloruro de potasio, incluyendo $MgCl_2$. También pueden ser de interés sales de cinc.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen ascorbato, ácido ascórbico, ácido L-ascórbico, melatonina, hidroxianisol butilado, tioles, polifenoles, tocoferoles tales como alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, diversos carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criptoxantina, astaxantina, licopeno,

N-acetilcisteína, carnosina, gamma-glutamilcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo Biloba, catequinas de té, extracto de arándano, vitamina E o un éster de vitamina E, palmitato de retinilo y derivados de los mismos.

- 5 Pueden seleccionarse agentes quelantes útiles, por ejemplo, de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), etilendiamina, porfina y vitamina B-12.

10 Otros excipientes pueden incluir alcoholes tales como, por ejemplo, hexadecanol (también denominado alcohol cetílico y hexadecan-1-ol, y en algunas ocasiones denominado C16-OH). En algunas realizaciones, el implante puede comprender un alcohol de cadena lineal o ramificado que tiene una longitud mayor de 10 carbonos.

En una realización, un implante puede incluir además polietilenglicol tal como por ejemplo polietilenglicol 3350 (PEG 3350). En otras realizaciones, el implante no contiene PEG 3350.

- 15 Un implante puede incluir una combinación de dos o más de los excipientes mencionados anteriormente.

20 El oxígeno puede ser un elemento importante en la ruta de degradación de un agente terapéutico tal como el compuesto 1. Otros medios o medios adicionales para prolongar el término de caducidad y preservar la potencia del implante una vez fabricado pueden comprender la etapa de almacenar el implante en una atmósfera con oxígeno reducido o pobre en oxígeno tal como en una bolsa sellada (por ejemplo, una bolsa de aluminio) que comprende un paquete absorbedor de oxígeno. Etapas adicionales pueden incluir llenar la bolsa con gas nitrógeno o argón antes de sellar la bolsa para eliminar adicionalmente el oxígeno de la bolsa.

25 Una realización es un implante intraocular según esta divulgación que comprende un antioxidante que retiene al menos el 90% o más del 95% o al menos el 98% de su potencia inicial (o que pierde no más del 5% o no más del 2% de su potencia inicial) tras el almacenamiento del implante extruido durante un mes o durante tres meses a 25°C en una bolsa sellada que comprende un absorbedor de oxígeno. La potencia inicial puede basarse en la cantidad real o teórica del agente activo, es decir, el compuesto 1 en una base en peso/peso (p/p) presente en el implante inmediatamente después de la fabricación del implante. En algunas realizaciones, el implante puede estar contenido además en un dispositivo de administración de implante ocular con punta de aguja en la bolsa y la bolsa puede contener además un desecante.

35 La cantidad de material polimérico biodegradable, y por tanto la razón y/o cantidad del/de los polímero(s) biodegradable(s) particulado(s) usada en un implante puede variar dependiendo del compuesto usado y de las características de liberación deseadas. Una velocidad de liberación lineal o constante, o casi constante a lo largo de un periodo prolongado puede ser útil para la reducción sistemática a largo plazo (> 1 mes, por ejemplo, 3-6 meses) de la presión intraocular. En general, el material polimérico biodegradable de un implante de esta invención puede constituir desde el 1% hasta el 99% del implante en peso (% p/p). En algunas realizaciones, el material polimérico biodegradable representa del 80% al 99% del implante en peso (% p/p). En algunas realizaciones, el material polimérico biodegradable representa aproximadamente del 92% al aproximadamente 99% del implante en peso.

45 En una realización, el material polimérico biodegradable comprende o consiste en polímeros biodegradables primero, segundo y tercero. Los polímeros primero y segundo pueden ser polímeros de poli(D,L-lactida) que difieren entre sí por su grupo terminal (éster o ácido) y/o por su viscosidad inherente (tal como se determina para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C); y el tercer polímero puede ser una poli(D,L-lactida-co-glicolida). El implante puede comprender además opcionalmente hexadecanol.

50 En una realización, el primer polímero es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% p/v en cloroformo a 25°C) (por ejemplo, R203S); el segundo polímero es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido (es decir, un grupo terminal carboxilo) y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% p/v en cloroformo a 25°C) (por ejemplo, R203H); y el tercer polímero es una poli(D,L-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% p/v en cloroformo a 25°C), y una razón D,L-lactida:glicolida de aproximadamente 75:25 (por ejemplo, RG752S).

55 En algunas realizaciones, los polímeros biodegradables primero, segundo y tercero se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

60 R202H, que es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, tal como se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C;

R203H, que es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, tal como se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C;

65 R202S, que es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, tal como se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C;

R203S, que es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, tal como se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C; y

5 RG752S, que es una poli(D,L-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una razón molar de D,L-lactida:glicolida de aproximadamente 75:25.

10 En una realización, el primer polímero es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, el segundo polímero es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y el tercer polímero es una poli(D,L-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y una razón de D,L-lactida:glicolida de aproximadamente 75:25, donde la viscosidad inherente de cada polímero o copolímero se mide para una disolución al 0,1% del polímero o copolímero en cloroformo a 25°C.

15 En una realización específica, el primer polímero es R203S, el segundo polímero es R202H y el tercer polímero es RG752S, y el implante comprende además el excipiente hexadecan-1-ol. En formas específicas, el implante comprende desde el 0,001% hasta el 10% en peso del hexadecan-1-ol.

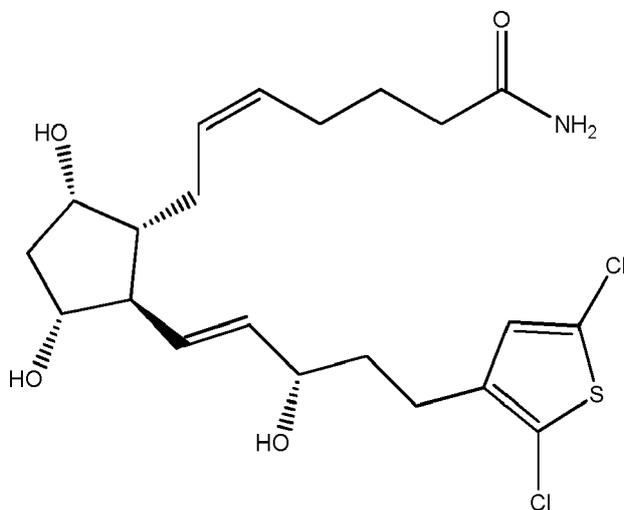
20 En otra realización, el material polimérico biodegradable comprende o consiste en polímeros biodegradables primero y segundo, en el que el primer polímero es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% p/v en cloroformo a 25°C) (por ejemplo, R203S) y el segundo polímero es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido (es decir, carboxilo) y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% p/v en cloroformo a 25°C) (por ejemplo, R203H).

25 En otra realización, el material polimérico biodegradable comprende o consiste en una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido (es decir, un grupo terminal carboxilo) y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% p/v en cloroformo a 25°C) (por ejemplo, R202H).

30 En otra realización, el material polimérico biodegradable comprende o consiste en una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido (es decir, grupo terminal carboxilo) y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% p/v en cloroformo a 25°C) (por ejemplo, R203H).

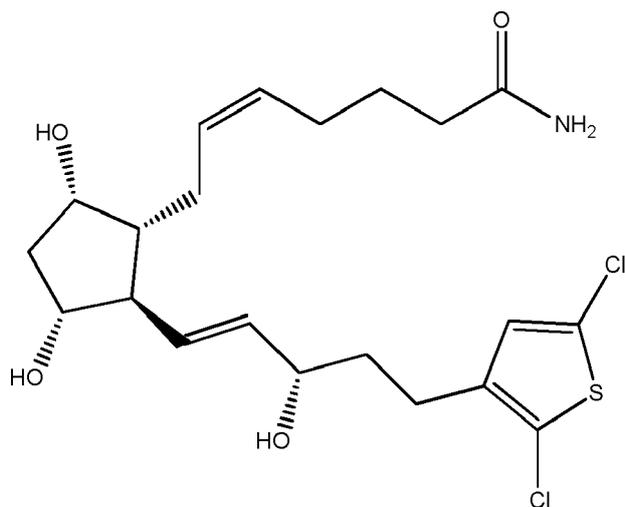
35 Una realización es un implante intracameral biodegradable extruido que comprende el compuesto 1, hexadecan-1-ol (hexadecanol), y un material polimérico biodegradable, en el que el material polimérico biodegradable comprende o consiste en los polímeros primero, segundo y tercero, en el que el primer polímero es R203S, el segundo polímero es R202H y el tercer polímero es RG752S. El implante puede comprender además un antioxidante. Los ejemplos incluyen los implantes 3, 10 y 11, cuyas formulaciones se exponen a continuación en la tabla 2.

40 Una realización es un implante intraocular biodegradable que comprende un material polimérico biodegradable, hexadecan-1-ol, y aproximadamente el 8% en peso de un compuesto que tiene la fórmula a continuación (compuesto 1)



45 ; en el que el compuesto y el hexadecan-1-ol están asociados con el material polimérico biodegradable, y en el que el material polimérico biodegradable comprende i) una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,25-0,35 dl/g, ii) una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de aproximadamente

- 0,16-0,24 dl/g, y iii) una poli(D,L-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de aproximadamente 0,16-0,24 dl/g, y una razón de D,L-lactida:glicolida de aproximadamente 75:25, en el que la viscosidad inherente de cada poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicolida) tal como se facilitó anteriormente se mide para una disolución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C. En algunas realizaciones el implante es un implante extruido. En una realización, el implante comprende además un antioxidante, un agente quelante, o tanto un antioxidante como un agente quelante. En formas específicas, el antioxidante es hidroxianisol butilado o ácido ascórbico y el agente quelante es EDTA. El implante intraocular puede dimensionarse para su colocación en la cámara anterior del ojo.
- 10 Una realización específica es un implante intraocular que comprende aproximadamente el 8% en peso de un compuesto que tiene la fórmula a continuación (compuesto 1)



- 15 y aproximadamente el 5,6% en peso de hexadecan-1-ol, aproximadamente el 50,3% en peso de R203S, que es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,25-0,35 dl/g, aproximadamente el 22,4% en peso de RG752S, que es una poli(D,L-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,16-0,24 dl/g y una razón de D,L-lactida:glicolida de aproximadamente 75:25, aproximadamente el 11,2% en peso de R202H, que es una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,16-0,24 dl/g, aproximadamente el 2,0% en peso de hidroxianisol butilado, y aproximadamente el 0,5% en peso de EDTA, en el que las viscosidades inherentes de los polímeros R203S, R202H y RG752S corresponden a las medidas para una disolución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C.

- 25 Implantes según cualquiera de las realizaciones enumeradas anteriormente pueden comprender preferiblemente al menos aproximadamente el 1% pero no más de aproximadamente el 8% del compuesto 1 en peso. Por ejemplo, el compuesto 1 puede estar presente en el implante en una cantidad de entre el 7 y el 9% en peso del implante. Un implante puede contener el 8,0% en peso el compuesto 1.

- 30 Los implantes que comprenden un material polimérico biodegradable del tipo descrito anteriormente pueden proporcionar una liberación constante, sistemática, del compuesto 1 durante periodos prolongados, tales como 3 meses, 4-5 meses, o durante 6 meses.

- Los polímeros de PLA y PLGA de la línea de productos poliméricos RESOMER® están disponibles de Evonik Industries AG, Alemania.

- 35 Realizaciones específicas incluyen, por ejemplo, un implante intraocular extruido dimensionado para su colocación en la cámara anterior del ojo y que comprende una cualquiera de las formulaciones dadas para los implantes n.^{os} 1-4, 10 u 11 en la tabla 2.

40 Agentes terapéuticos

- La presente invención incluye implantes intraoculares biodegradables obtenidos mediante un procedimiento de extrusión que puede ser eficaz para reducir la presión intraocular en un ojo de un paciente durante al menos un mes, durante 1-3 meses, al menos 3 meses, durante 3-6 meses, o durante 6 meses o más. Generalmente, el implante comprende o consiste en un material polimérico biodegradable y un agente terapéutico asociado con el material polimérico biodegradable. El agente terapéutico comprende el compuesto 1 y el implante intraocular es adecuado para su colocación en la cámara anterior del ojo. El implante intraocular puede liberar desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 ng del agente terapéutico por día durante al menos un mes *in vitro*.

En la patente estadounidense 5.834.498 se describen métodos para obtener el compuesto 1.

En general, el agente terapéutico del implante puede constituir de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 90% del peso total del implante. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede representar desde el 1% hasta el 20% del peso total del implante. Preferiblemente, la cantidad del compuesto 1 en un implante en una base en peso/peso (p/p) no excede el 8% del peso total del implante. Por consiguiente, en implantes que comprenden el compuesto 1, el compuesto 1 comprende preferiblemente desde el 1% hasta el 8% del implante en peso, y en particular constituye el 8% del implante en peso. Restringir el porcentaje en peso del compuesto en un implante a estos niveles prescritos puede ayudar a evitar una liberación del fármaco indeseablemente rápida o de tipo estallido al colocar el implante en un entorno líquido como el ojo.

Puede usarse un método aprobado por la USP para la prueba de disolución o liberación (USP 23; NF 18 (1995) págs. 1790-1798) para medir la velocidad de liberación de un agente terapéuticamente activo como el compuesto 1 de un implante. Por ejemplo, usando el método de sumidero infinito, se añade una muestra pesada de un implante a un volumen medido de una disolución (medio de liberación) que contiene NaCl al 0,9% (ac.) o solución salina tamponada con fosfato, donde el volumen de la disolución será de manera que la concentración del agente terapéuticamente activo después de la liberación sea menor del 20%, y preferiblemente menor del 5%, de saturación. La mezcla se mantiene a 37°C y se agita o remueve lentamente para garantizar la difusión del agente terapéuticamente activo desde el implante. Puede seguirse la aparición del agente terapéuticamente activo en la disolución o el medio de liberación en función del tiempo mediante diversos métodos conocidos en la técnica, tales como espectrofotometría, HPLC, espectroscopía de masas, etc.

Como se describió anteriormente, un implante según esta invención comprende el compuesto 1 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que conservan la actividad biológica deseada del compuesto y presentan efectos toxicológicos mínimos o no deseados para el paciente o el sistema celular al que se administran.

La forma de sal de adición de base de un compuesto que se produce en su forma libre como un ácido puede obtenerse tratando el ácido con una base apropiada tal como una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y amoníaco; o una base orgánica tal como, por ejemplo, L-arginina, etanolamina, betaína, benzatina y morfolina. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345). También son de posible interés sales formadas con cinc.

La forma de sal de adición de ácido de un compuesto que se produce en su forma libre como una base puede obtenerse tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido cítrico, ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido fórmico (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

En un implante según la presente divulgación, el compuesto 1 puede dispersarse o distribuirse, y/o cubrirse, y/o rodearse por un material polimérico biodegradable. Cuando el implante entra en contacto con fluido fisiológico, tal como fluido ocular (por ejemplo, humor acuoso), *in vivo*, el fluido fisiológico puede entrar en contacto con la parte del compuesto que está sobre la superficie del implante, pero puede no tener contacto con la parte del compuesto que se dispersa dentro del material polimérico. Una vez implantado, el polímero biodegradable puede comenzar a hidratarse. La hidratación de un implante puede mejorar la difusión y liberación del compuesto. Además, el implante puede comenzar a degradarse o erosionarse a lo largo del tiempo. La degradación puede aumentar la hidratación, aumentar la movilidad de las cadenas poliméricas y crear poros para una difusión más rápida. Por tanto, los implantes pueden configurarse de modo que el compuesto se libere del material polimérico a medida que el material polimérico se hidrata y/o degrada *in vivo*. Dado que la descomposición por hidratación y/o la degradación del implante puede llevar una cantidad considerable de tiempo (y puede ser significativamente más prolongado que el periodo de disgregación normal del compuesto cuando se administra mediante una formulación de colirio normal) un implante puede proporcionar una liberación sostenida. La liberación sostenida puede continuar mientras que al menos parte del material polimérico biodegradable que contiene al menos una parte del compuesto 1 permanece intacto.

La velocidad a la que se libera el compuesto 1 de un implante y la duración durante la cual un implante libera el compuesto puede depender de una variedad de factores que incluyen, por ejemplo, el tamaño y la forma del implante, el tamaño de partícula del compuesto, la solubilidad del compuesto, el razón entre el compuesto y el material polimérico, el/los polímero(s) utilizado(s) (incluyendo las razones de monómeros en el polímero usado, los grupos terminales del polímero y el peso molecular del polímero), la cristalinidad del polímero, el método de fabricación, el área superficial expuesta, la velocidad de erosión del material polimérico, y el entorno biológico en el que residen los implantes después de la dosificación, etc.

Métodos de fabricación

5 Pueden emplearse diversas técnicas para obtener los implantes intraoculares descritos en el presente documento. Las técnicas útiles pueden incluir métodos de extrusión (por ejemplo, extrusión por fusión en caliente) para producir implantes (o fibras) en forma de varilla, métodos de compresión para producir comprimidos, obleas o gránulos y métodos de colada por disolvente para producir láminas, películas y polvos secos biodegradables. También pueden usarse métodos de emulsión para producir una pluralidad de microesferas en la preparación de un sistema de administración de fármaco intraocular biodegradable para la liberación sostenida de un compuesto que tiene cualquiera de las fórmulas I-IV en un ojo en un paciente. Por consiguiente, una realización proporciona una composición farmacéutica adecuada para su colocación en una región ocular de un ojo y que comprende una pluralidad de microesferas biodegradables que encapsulan el compuesto 1.

15 Un implante extruido puede obtenerse mediante un método de extrusión simple o doble, y puede obtenerse con una prensa extrusora de pistón o doble husillo, por ejemplo. La elección de la técnica y la manipulación de los parámetros de la técnica empleados para producir los implantes pueden influir en las velocidades de liberación del fármaco. Los métodos de extrusión pueden permitir la fabricación a gran escala de implantes y dar como resultado implantes con una dispersión progresivamente más homogénea del fármaco dentro de una matriz polimérica continua, a medida que aumenta la temperatura de producción. Los métodos de extrusión pueden usar temperaturas de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C, o de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C, o más bajas según sea necesario.

25 En una realización, se produce un implante intraocular según la presente invención mediante un procedimiento de extrusión. Los polímeros y excipientes, si los hay, se combinan en general con el agente terapéutico y luego se coextruyen a una temperatura seleccionada para formar un filamento que comprende una matriz (o material) de polímero biodegradable y el agente terapéutico disperso dentro de y/o distribuido por toda la matriz (o material). Si se desea, el filamento puede pulverizarse y volverse a extruir para formar un implante obtenido mediante extrusión doble.

30 En una variación de la producción de implantes mediante un procedimiento de extrusión, el agente terapéutico, el/los polímero(s) biodegradable(s) y, opcionalmente, uno o más excipientes se mezclan primero a temperatura ambiente (se combinan en un recipiente) y luego se calientan hasta un intervalo de temperatura de 60°C a 150°C, durante un periodo de tiempo de entre 1 y 60 minutos, tal como de 1 a 30 minutos, de 5 minutos a 15 minutos o de 10 minutos. La mezcla se extruye entonces a través de una boquilla a una temperatura de 60°C a 130°C, o a 75°C. El filamento extruido se corta entonces a longitudes deseadas para producir implantes intraoculares que tienen un peso específico. El orificio de la boquilla a través del cual se extruye la mezcla tendrá generalmente un diámetro apropiado para el diámetro deseado del implante, pero si es necesario, puede tirarse del filamento extruido desde la boquilla para reducir adicionalmente el diámetro del implante. El implante extruido puede ser generalmente cilíndrico o no cilíndrico, con una longitud y un diámetro (u otra dimensión según sea apropiado para las fibras no cilíndricas) adecuados para su colocación en una región ocular del ojo, tal como la cámara anterior o el cuerpo vítreo.

45 Un posible método para producir un implante intraocular de la presente divulgación usa una combinación de colada por disolvente y extrusión por fusión en caliente. Véase, por ejemplo, el documento US 2010/0278897. En este método, primero se prepara una película o polvo seco disolviendo todos los materiales (agente activo, polímero(s) y excipientes, si los hay) en un disolvente apropiado, como acetato de etilo, para formar una disolución. Luego, la disolución se vierte en un recipiente adecuado (por ejemplo, una placa de TEFLON®) y luego se seca en un horno a vacío durante la noche para formar una película seca. Entonces se muele la película para dar lugar a partículas, que se recogen y extruyen mediante extrusión por fusión en caliente (usando, por ejemplo, una prensa extrusora de pistón) para preparar un filamento que contiene el agente activo y uno o más polímeros biodegradables. El filamento puede cortarse a una longitud y, por tanto peso, adecuada para su colocación en el ojo. La temperatura de extrusión para este procedimiento puede variar desde 45°C hasta 85°C.

50 Un filamento extruido o un implante cortado a partir de un filamento extruido puede esterilizarse finalmente con radiación por haz de electrones (*ebeam*). Una dosis eficaz de radiación de haz de electrones puede ser de 20-30 kGy, o más específicamente 25 kGy.

55 Por consiguiente, la presente invención abarca métodos para obtener implantes biodegradables extruidos (que pueden denominarse en general varillas o fibras extruidas) adecuados para su colocación en un ojo de un paciente para reducir la presión intraocular, incluida la presión intraocular elevada en el ojo.

Modos y sitios de administración

60 Para proporcionar el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, reducción a largo plazo de la presión intraocular) en un paciente, incluyendo uno que padece glaucoma, se coloca un implante según la presente invención preferiblemente 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). Sin embargo, en algunos pacientes, puede ser necesario colocar el

implante en el cuerpo vítreo del ojo. La cámara posterior se refiere al espacio dentro del ojo entre la parte posterior del iris y la cara frontal del humor vítreo. La cámara posterior incluye el espacio entre el cristalino y el proceso ciliar, que produce el humor acuoso que nutre la córnea, el iris y el cristalino y mantiene la presión intraocular. Con referencia a la figura 1, se muestran en sección transversal estas y otras regiones oculares del ojo (100). Las regiones particulares del ojo (100) incluyen la córnea (102) y el iris (104), que rodean la cámara (106) anterior. Detrás del iris (104) está la cámara (108) posterior y el cristalino (110). Dentro de la cámara anterior está el ángulo (112) de la cámara anterior y la malla (114) trabecular. También se muestran el epitelio (118) corneal, la esclerótica (116), el humor (119) vítreo, las zónulas (120) ciliares y el proceso (121) ciliar. El segmento posterior del ojo son los dos tercios posteriores del globo ocular (detrás del cristalino) e incluye el humor vítreo, la retina y el nervio óptico.

Para reducir la presión intraocular y tratar el glaucoma en un paciente, puede implantarse un implante descrito en el presente documento en la cámara anterior (o en otra región ocular) de un ojo de un mamífero como monoterapia para administrar el compuesto 1 como agente terapéutico en la cámara anterior del ojo sin necesidad de colirios. En algunas realizaciones, la inserción de un implante descrito en el presente documento en la cámara anterior de un ojo puede reducir la presión intraocular en el ojo en al menos aproximadamente el 20% o el 30% o más en comparación con la PIO de nivel inicial durante 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses o 6 meses o más tras la colocación en el ojo de un paciente. El paciente puede ser un mamífero humano o no humano que padece presión intraocular elevada o glaucoma y que por tanto necesita tratamiento. En algunas realizaciones, el implante puede liberar el compuesto 1 según cinéticas lineales o de pseudo orden cero durante al menos un mes tras la colocación del implante en un ojo.

Los implantes biodegradables se pueden insertar en un ojo mediante una variedad de métodos, incluyendo colocación mediante fórceps, mediante trocar o mediante un dispositivo de administración (aplicador) equipado con aguja (o con punta de aguja) portátil. Algunos aplicadores portátiles pueden usarse para insertar uno o más implantes biodegradables en el ojo. Los aplicadores portátiles pueden comprender una aguja de acero inoxidable 18-30 GA (calibre), una palanca, un actuador y un émbolo o vástago de empuje para facilitar la expulsión del implante. Un implante puede insertarse por vía escleral, límbica o corneal para acceder a la cámara anterior. Alternativamente, un implante puede insertarse en el humor vítreo usando un aplicador apropiado con una aguja o cánula de longitud adecuada para acceder al sitio objetivo y de administración del implante. Algunos métodos para insertar un implante incluyen acceder a la zona objetivo dentro de la región ocular con una aguja, trocar o dispositivo de implantación. Una vez dentro de la zona objetivo, por ejemplo, la cámara anterior o el humor vítreo, puede presionarse una palanca en un dispositivo portátil para hacer que un actuador accione un émbolo o empuje el vástago hacia adelante. A medida que el émbolo se mueve hacia delante, puede empujar el dispositivo o implante hacia la zona objetivo (tal como el humor vítreo o la cámara anterior). Un ejemplo de un dispositivo de administración de implante ocular se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense 2004/0054374.

Por consiguiente, un implante intraocular biodegradable para su uso en métodos para tratar el glaucoma y reducir la presión intraocular en un ojo de un paciente tal como se comenta en el presente documento puede comprender administrar un implante intraocular biodegradable del tipo divulgado actualmente en el ojo mediante inyección en la cámara anterior (inyección intracameral) o el cuerpo vítreo del ojo (inyección intravítrea). Un aparato de jeringa que incluye una aguja de tamaño apropiado (por ejemplo, una aguja de calibre 22, 25, 27, 28 ó 30) puede ser útil para inyectar uno o más implantes en estas regiones en el ojo. Por consiguiente, la anchura o el diámetro del implante puede seleccionarse para permitir que el implante se aloje y se traslade a través de la luz del calibre de aguja seleccionado.

Antes de usarse en un sujeto, un implante puede esterilizarse con una dosis adecuada de radiación beta. Preferiblemente, el método de esterilización no reduce sustancialmente la actividad terapéutica del agente terapéutico en el implante o conserva al menos el 50 o el 80% o más de la actividad inicial.

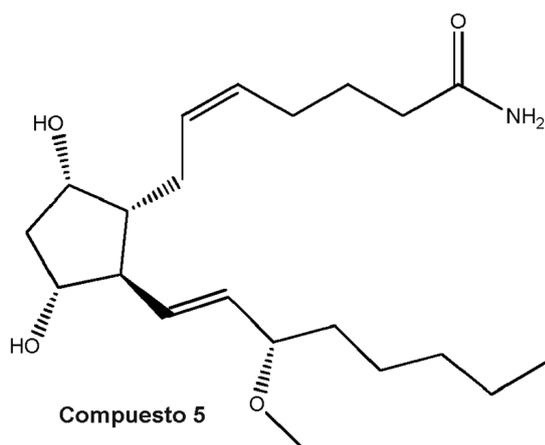
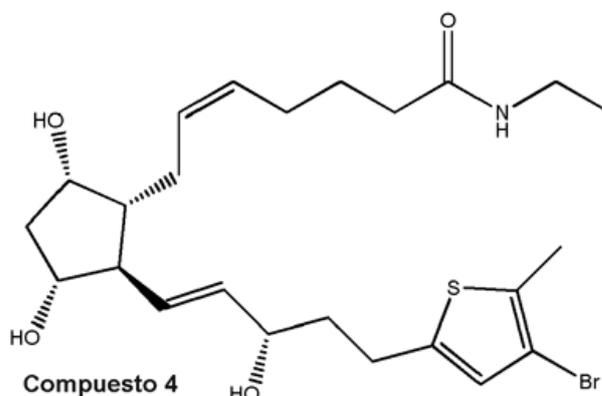
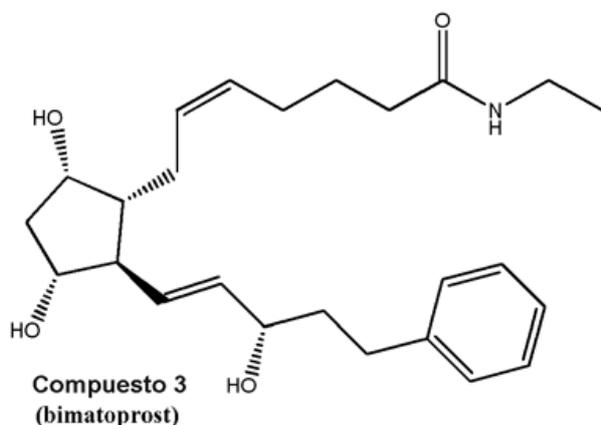
Ejemplo 1

Comparación de las actividades de disminución de la PIO de prostamidas *in vivo*

El compuesto 1 se encuentra dentro de una clase de compuestos conocidos colectivamente como prostamidas (Woodward *et al.* (2007) British Journal of Pharmacology 150: 342-352).

Se seleccionó una serie de prostamidas como posibles candidatos para un sistema de administración de fármacos biodegradable intracameral (es decir, un implante) y se sometió a prueba su capacidad para disminuir la PIO mediante la administración directa al humor acuoso (por tanto, mediante administración intracameral). La tabla 1 enumera los valores de EC_{50} (nM) obtenidos del ensayo con iris felino (gato), los valores de log P calculado (cLog P) y los valores de reducción de la PIO obtenidos después de la administración o bien tópica o bien intracameral para diferentes prostamidas. La administración intracameral del fármaco se llevó a cabo colocando una bomba de infusión en la cavidad subcutánea en el cuello de perros con una cánula que discurría hacia la cámara anterior del ojo. Se llevaron a cabo series de pruebas para medir y comparar la concentración del compuesto en la disolución que sale de la bomba con la que se añadió inicialmente a la bomba para confirmar el nivel de dosificación. Tal como se muestra en la tabla 1, el compuesto 1 reduce la PIO de manera eficaz y mucho más eficiente que bimatoprost cuando se administra por vía intracameral (directamente a la cámara anterior) a un ojo de perro normotenso.

5 A continuación se muestran las estructuras moleculares de los compuestos 3-5. Una descripción en relación con los compuestos 3-5, incluyendo métodos sintéticos, puede encontrarse en las patentes estadounidenses 6.602.900, 6.124.344, 5.834.498 y/o 5.688.819, según sea el caso. También pueden encontrarse referencias en los documentos WO 95/18102, WO 96/36599 y WO 99/25358, en el documento US 2007/0099984 y en la patente estadounidense 5.741.810 y en Schuster *et al.* (2000) *Mol. Pharmacol* 58: 1511-1516.



10

Tabla 1: Receptor de prostamida/FP receptor y actividad de disminución de la PIO de prostamidas seleccionadas.

Compuesto	cLog P	Ensayo de esfínter de iris de gato ***	Administración tópica (perros) **		Administración intracameral (perros) *	
		CE ₅₀ (nM)	Concentración% (p/v)	Reducción de PIO (mm Hg)	Dosis (ng/día)	Reducción máxima de PIO (%)
Compuesto 3* (Bimatoprost)	2,0	34	0,01%	-3,6	108	~45%
Compuesto 1	2,2	0,71	0,03%	-5	15	~35%
Compuesto 5*	1,9	20	0,01%	-3 a -4	100	~20%
Compuesto 4*	2,8	25	0,03%	-3	15	<10%

* Ejemplos de referencia

15

El símbolo “~” significa aproximadamente

El símbolo “<” significa menos de

20

cLog P (log P calculado) es una medida de la lipofilia del compuesto. El coeficiente de partición (P) para cada compuesto se determina calculando la razón de las concentraciones de equilibrio del compuesto no ionizado disuelto en cada fase de un sistema de dos fases que consiste en *n*-octanol y agua.

* Los compuestos de prueba se administraron directamente en la cámara anterior (intracameramente) en dosis que

oscilaban desde 15 ng/día hasta 108 ng/día usando una bomba de infusión implantada por vía subcutánea en los animales. Solo los ojos derechos se sometieron a cirugía y se dosificaron, mientras que los ojos izquierdos permanecieron sin tratamiento para servir como control. El número de animales tratados osciló desde 3-5. La infusión de los compuestos de prueba en los ojos derechos se mantuvo durante 2-3 semanas mientras que se obtuvieron mediciones de la PIO de ambos ojos 3 veces por semana usando un tonómetro TonoVet. Se calculó el % de disminución de la PIO como la diferencia porcentual observada en la PIO en el momento de la medición después del inicio de la infusión en comparación con el nivel inicial antes del inicio de la infusión. Se seleccionó un nivel de dosis de 15 ng/día para compuestos de interés basándose en la suposición de carga de fármaco en un IC DDS y su limitación de tamaño dado el sitio de dosificación deseado.

** Se midieron los efectos de los compuestos sobre la presión intraocular en perros cuando se administraron por vía tópica en el ojo. Los compuestos se prepararon a las concentraciones indicadas en un vehículo que comprende polisorbato 80 al 0,1% y base TRIS 10 mM. Los perros normotensos se trataron administrando 25 µl a la superficie ocular de un ojo, el ojo contralateral recibió el vehículo como control. La presión intraocular se midió mediante neumotonometría de aplanamiento. La presión intraocular en perros se midió inmediatamente antes de la administración del fármaco y a las 6 horas después.

*** La actividad del receptor de prostamida/FP de cada compuesto se midió como una contracción del músculo del esfínter del iris felino (gato) aislado.

Ejemplo 2

Implantes intracamerales biodegradables para la administración sostenida del compuesto 1 *in vivo*

Se llevaron a cabo estudios adicionales para identificar una formulación biodegradable que pudiera fabricarse en forma de un implante extruido adecuado para su colocación en la cámara anterior de un ojo y capaz de proporcionar una liberación de orden casi cero del compuesto 1 durante al menos tres meses, y preferiblemente durante al menos seis meses tras la colocación en la cámara anterior del ojo. Un requisito adicional fue que el implante debe tolerarse bien por el ojo, produciendo poca o ninguna reacción adversa, tal como dolor, enrojecimiento o inflamación. Con estos objetivos en mente, se prepararon y se sometieron a prueba una serie de implantes extruidos (incluyendo, por ejemplo, los implantes 1-9) *in vitro* e *in vivo*, tal como se describe a continuación. Las composiciones, dimensiones y pesos de los implantes 1-9 se facilitan en la tabla 2. Los polímeros biodegradables usados para preparar los implantes se seleccionaron de entre los polímeros RESOMER® disponibles de Evonik Industries, AG, y se designan según su número de identificación de polímero en la tabla 2.

Fabricación de implantes usando una prensa extrusora de doble husillo

Los implantes 1-4, 10 y 11 en la tabla 2 se fabricaron mediante extrusión por fusión en caliente usando una prensa extrusora de doble husillo (micro-prensa extrusora DSM Xplore 5) de la siguiente manera.

Antes de la extrusión, se preparó una forma sólida pura del compuesto 1 disolviendo el compuesto 1 en bruto en acetato de etilo (EtOAc) a aproximadamente 50°C y agitando a esa temperatura hasta que se obtuvo una disolución transparente. Esta disolución transparente se enfrió luego lentamente hasta una temperatura de aproximadamente 30°C durante un periodo de tiempo antes de sembrarla con el cristal simiente del compuesto 1. Esta disolución se mantuvo a aproximadamente 30°C durante un periodo de tiempo antes de enfriarla hasta 0-5°C a lo largo de algunas horas, y continuar agitándola a esa temperatura durante un periodo de tiempo. La suspensión se filtró entonces a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto 1 puro.

Se preparó una forma de cristal simiente del compuesto 1 disolviendo el compuesto 1 puro (un aceite después de purificación por cromatografía) en EtOAc a aproximadamente 35-40°C y agitando a esa temperatura hasta que se obtuvo una disolución transparente. Esta disolución transparente se enfrió entonces lentamente hasta una temperatura de aproximadamente 0-5°C a lo largo de algunas horas, y luego se agitó a esa temperatura durante un periodo de tiempo. Se formó una suspensión blanca y entonces se filtró a temperatura ambiente para proporcionar el cristal simiente del compuesto 1.

Antes de comenzar la extrusión, se combinaron el/los polímero(s), una forma sólida pura del compuesto 1 (preparado tal como se indicó anteriormente) y excipientes, si los había, para garantizar la uniformidad. Para combinar uniformemente los componentes del implante antes de la extrusión, se pesaron con precisión el compuesto 1, el/los polímero(s) y el excipiente (si está presente) y se transfirieron a un pequeño recipiente de acero inoxidable con dos bolas de acero inoxidable. Los materiales se combinaron usando una mezcladora Turbula durante de 20 a 45 minutos. La combinación en polvo se mezcló manualmente de nuevo con una espátula después de la combinación. La extrusora de doble husillo DSM se montó y se precalentó hasta la temperatura de extrusión deseada (normalmente, entre 60°C y 100°C). El material combinado se alimentó entonces manualmente en la abertura en la parte superior del cilindro entre los dos husillos giratorios. Los materiales fundidos se transportaron por el cilindro mediante los husillos giratorios y se extruyeron de una boquilla de 500 µm. El diámetro del filamento extruido se controló mediante un extractor Beta Lasermike que estaba unido al equipo. El diámetro de los filamentos

se ajustó cambiando la velocidad del extractor. El diámetro final del filamento osciló en general desde 0,01524 cm (0,006 pulgadas) hasta 0,0635 (0,025 pulgadas). Entonces se cortaron los filamentos extruidos a de 12,7 a 25,4 cm (de 5 a 10 pulgadas) de longitud y se recogieron en un tubo de almacenamiento. El tubo de almacenamiento se colocó en una bolsa de papel de aluminio con un paquete combinado de absorbente de oxígeno y desecante, se

5

Fabricación de implantes usando una prensa extrusora de pistón

Los implantes 5-9 en la tabla 2 se fabricaron usando un método de extrusión de colada por disolvente/por fusión en caliente con una micro-prensa extrusora de ariete accionada mecánicamente (prensa extrusora de pistón). El principio activo (compuesto 1, en forma de aceite), polímero(s) y excipientes, si los había, se disolvieron juntos en acetato de etilo para formar una sola disolución. Se coló la disolución en una placa de TEFLON® y se secó durante la noche en un horno a vacío a 35°C para formar una película. Se molió la película para dar lugar a partículas que entonces se colocaron en el pocillo calentado de una prensa extrusora de pistón y se extruyó dando filamentos de 200-250 µm de diámetro usando una prensa extrusora de pistón a un intervalo de temperatura de 45-85°C a través de una boquilla de 200 µm y un número de ajuste de velocidad de 0,0025. Los implantes más pequeños se fabricaron usando una boquilla más pequeña o tirando a una velocidad más rápida. Los filamentos extruidos se cortaron en longitudes de 12,7 cm (5 pulgadas) y se recogieron en un tubo de almacenamiento. El tubo de almacenamiento se colocó en una bolsa de papel de aluminio con un paquete combinado de absorbente de oxígeno y desecante, se termoselló y se almacenó en un congelador a -20°C.

10

15

20

Ensayo de velocidad de liberación *in vitro*

Para medir la velocidad de liberación *in vitro* y determinar el perfil de liberación acumulado *in vitro* de cada formulación de implante en un entorno líquido, se cortaron tres implantes de 1,5 mm de tres filamentos seleccionados aleatoriamente de cada lote de filamentos para cada formulación. Se colocó cada implante en un vial de vidrio de 8 ml que contenía 3 ml de solución salina tamponada con fosfato 0,01 M (pH 7,4) (medio de liberación). Entonces de colocaron los viales en un baño de agua con agitación a 37°C y 50 rpm. En diversos puntos de tiempo, se retiraron los viales del baño y se retiró todo el volumen del medio de liberación (3 ml) y analizó mediante HPLC para determinar la cantidad total de prostamida liberada. Inmediatamente después de retirar el medio de liberación del vial, se añadieron 3 ml de solución salina tamponada con fosfato recién preparada al vial y el vial se colocó de nuevo en el baño de agua para la incubación adicional hasta el siguiente punto de tiempo de toma de muestras. Se construyó una curva (o perfil) de liberación acumulativa *in vitro* a partir de los valores de contenido de prostamida obtenidos del análisis mediante HPLC.

25

30

35

La cantidad acumulativa de compuesto liberado se expresa como un porcentaje de la cantidad total de compuesto inicialmente presente en el implante. Para determinar la cantidad total de compuesto inicialmente presente en un implante, se pesaron aproximadamente 4 mg de cada filamento sometido a prueba y se transfirieron a un matraz volumétrico de 5 ml. A continuación, se añadieron 2,5 ml de acetonitrilo a cada matraz. Los matraces se agitaron con vórtex y se removieron para disolver completamente el filamento. Entonces se añadió agua al matraz para enrasar a 5 ml. Una vez mezclado bien el matraz, se transfirieron aproximadamente 1,5 ml de la disolución a un tubo de microcentrífuga y se centrifugó durante 10 minutos a 12.000 rpm. Una parte del sobrenadante transparente se transfirió a un vial de HPLC para el análisis del contenido de prostamida (por ejemplo, compuesto 1).

40

45

Estudios *in vivo* de disminución de la presión intraocular (PIO)

Se sometió a prueba el efecto de disminución de la PIO de los implantes 1-4 en perros normotensos. Se trataron un total de ocho perros normotensos con cada implante. En la preparación para los estudios *in vivo* de disminución de la PIO, cada implante (que tenía las dimensiones, el peso y la composición establecidos en la tabla 2) se cargó en un dispositivo de administración con punta de aguja (un implante por dispositivo). Todo el conjunto (el dispositivo y el implante) se esterilizó entonces con 20-25 kGy de radiación por haz de electrones. Cada perro recibió un implante en la cámara anterior del ojo derecho, mientras que el ojo izquierdo no se trató para servir como control. Se obtuvieron mediciones de la PIO de ambos ojos antes y después de la dosificación a una frecuencia de 3 veces por semana durante ~ 5 meses después de la dosis. Se calculó el % de disminución de la PIO como la diferencia en porcentaje observada en la PIO en el momento de la medición después de la dosificación en comparación con el nivel inicial. En las figuras 5-8 se muestra el % de reducción promedio en la PIO para los ojos tratados y no tratados observados para cada grupo de ocho perros. Al comparar la duración de la eficacia *in vivo* con el perfil de liberación *in vitro* para los implantes 1-4, quedó claro que el efecto de disminución de la PIO en perros normotensos duró mucho más de lo que podría haberse esperado según los resultados de los estudios de liberación *in vitro*, un hallazgo sorprendente pero favorable.

50

55

60

Las figuras 2-4 y 9 muestran los perfiles de liberación acumulativa del compuesto 1 de cada uno de los implantes enumerados en la tabla 2. En la tabla 2 se enumera la cantidad diaria promedio (ng/día) del compuesto 1 liberado de cada implante a lo largo del tiempo *in vitro*. Tal como se muestra en las figuras 2 y 9, los implantes 1-4 y 9 liberaron el compuesto 1 a una velocidad constante o de orden casi cero de manera continua con poco o ningún periodo de retardo durante periodos sostenidos. El implante 5 liberó poco fármaco (compuesto 1) *in vitro* durante los primeros

65

dos meses en medio de liberación y luego liberó una estallido repentino del fármaco igual a aproximadamente el 80% de la carga inicial (figura 5). De manera similar, el implante 6 no liberó ninguna cantidad significativa de fármaco ni siquiera después de dos meses completos de incubación en el medio de liberación (figura 3).

5 Además, se encontró sorprendentemente que cuando la cantidad de compuesto 1 en el implante excedía el 8% en peso, los implantes producían un estallido significativo de liberación del fármaco y/o proporcionaban velocidades de liberación muy rápidas que en general se consideraban inadecuadas para los usos terapéuticos deseados. Por ejemplo, el implante 7 liberó aproximadamente el 55% de su carga de fármaco en el día 1 con solo una pequeña cantidad de liberación de fármaco después (figura 4). El implante 8 liberó más del 70% de su carga de fármaco durante las primeras dos semanas en el medio de liberación (figura 4).

15 Cuando se sometió a prueba en perros, cada uno de los cuatro implantes (implantes 1-4; véase la tabla 2) redujo la presión intraocular en el ojo en promedio entre el 20% y el 30% desde la PIO de nivel inicial, dependiendo de la formulación (figuras 5-8). La duración del efecto de disminución de la PIO en el ojo producido por cada uno de los implantes que contenía prostamida (compuesto 1), duró al menos 120 días tras la colocación del implante en la cámara anterior del ojo.

20 Se mejoró la estabilidad del compuesto 1 en el Implante n.º 3 (medida por la formación de impureza tras el almacenamiento a 25°C o 30°C durante 1,5 meses y 3 meses) incorporando un antioxidante en la formulación del implante n.º 3 (implantes 10 y 11). Por ejemplo, la inclusión de ácido ascórbico al 2,0% con un ajuste correspondiente en el porcentaje en peso de los tres polímeros (como en el implante n.º 11) disminuyó el % de impurezas totales formadas en el implante después de 1,5 y 3 meses de almacenamiento a 25°C o 30°C en comparación con el % de impurezas totales formadas durante esos periodos en un implante que tiene la formulación n.º 3 (tabla 3). De manera similar, la inclusión de hidroxianisol butilado (BHA) al 2,0% y EDTA al 0,5% con un ajuste correspondiente en el porcentaje en peso de los tres polímeros (como en el implante n.º 10) disminuyó el % de impureza total formada en el implante después de 1,5 y 3 meses de almacenamiento en comparación con el % de impureza total formada durante esos mismos periodos en un implante que tiene la formulación n.º 3 (tabla 3). Por tanto, la inclusión de un antioxidante potencia la estabilidad del compuesto 1, prolongando de ese modo el término de caducidad y preservando la potencia del implante fabricado. La inclusión de EDTA, un agente quelante de metales, puede aumentar la estabilidad. En la figura 10 se muestra el porcentaje de liberación *in vitro* acumulativa de compuesto de cada uno de los implantes 10 y 11 en comparación con el implante 3.

Tabla 2: Implantes extruidos preparados y sometidos a prueba según el ejemplo 2.

Implante n.º	Composición (formulación) (% p/p)	Dimensiones del implante (diámetro x longitud)	Peso del implante (µg)	Velocidad de liberación <i>in vitro</i> (ng/día)	Duración de liberación estimada (meses)
1	8,0% de compuesto 1 92,0% de R202H	150 µm x 1,5 mm	36	29	3
2	8,0% de compuesto 1 92,0% de R203H	200 µm x 1,5 mm	64	26	6
3	8,0% de compuesto 1 51,7% de R203H 23,05 de RG752S 11,5% de R202H 5,8% de hexadecanol	200 µm x 1,5 mm	64	34	4-5
4	8,0% de compuesto 1 18,4% de R203S 73,6% de R203H	200 µm x 1,5 mm	64	28	6
5	8,1% de compuesto 1 91,9% de RG755S	200 µm x 1,5 mm	64	~0 durante los primeros 50 días	
6	8,1% de compuesto 1 91,9% de R203S	200 µm x 1,5 mm	64	~0	
7	12% de compuesto 1 49,5% de R203S 22,0 de RG752S 11,0% de R202H 5,5% de PEG 3350	200 µm x 1,5 mm	64	Liberación de día 1: 4147 mg Sigüientes 3 meses: 21 ng/día	
8	10% de compuesto 1 90% de R202H	200 µm x 1,5 mm	64	224	1
9	8,0% de compuesto 1 92,0% de R202H	250 µm x 1,5 mm	100	80	3
10	8,0% de compuesto 1 50,3% de R203H	200 µm x 1,5 mm	64	35	3-5

	22,4 de RG752S 11,2% de R202H 5,6% de hexadecanol 2,0% de BHA 0,5% de EDTA				
11	8,0% de compuesto 1 50,6% de R203S 22,5 de RG752S 11,3% de R202H 5,6% de hexadecanol 2,0% de ácido ascórbico	200 μm x 1,5 mm	64	31	3-5

RESOMER® RG755S es una poli(D,L-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de aproximadamente 0,50 - 0,70 dl/g (tal como se mide para una disolución al 0,1% en cloroformo a 25°C), y una razón molar de D,L-lactida:glicolida de aproximadamente 75:25.

5

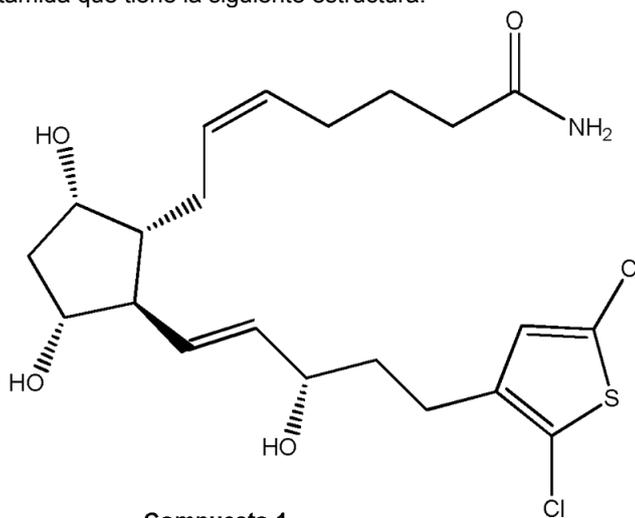
PEG 3350 = polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 3.350.

Hexadecanol = hexadecan-1-ol (alcohol cetílico)

10 BHA = hidroxianisol butilado

EDTA = ácido etilendiaminotetraacético

El compuesto 1 es una prostamida que tiene la siguiente estructura:



Compuesto 1

15

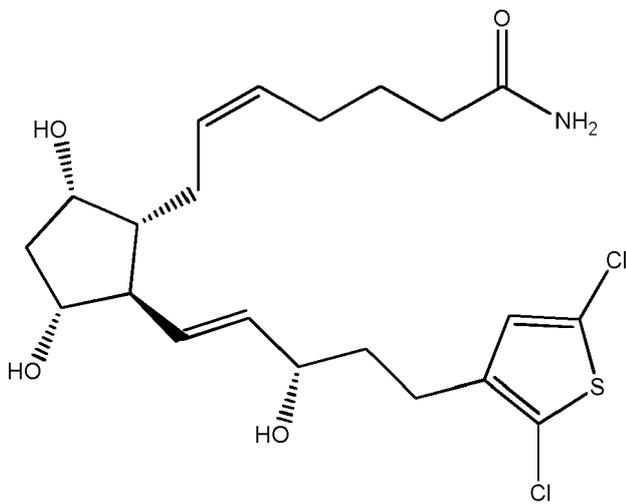
Tabla 3: Estudio de estabilidad de implantes extruidos con y sin antioxidantes¹

Implante n.º (formulación)	% de impurezas totales formadas a 25°C/60% de humedad relativa (% de área)			% de impurezas totales formadas a 30°C/65% de humedad relativa (% de área)		
	Tiempo = 0	1,5 meses	3 meses	Tiempo = 0	1,5 meses	3 meses
3	4,34	7,57	9,10	4,34	7,61	8,54
10	3,82	4,85	4,97	3,82	4,80	5,05
11	3,83	5,03	5,30	3,82	4,94	5,66

20 ¹Después de la fabricación, los implantes se almacenaron en una bolsa de aluminio sellada que contenía un paquete de absorbente de oxígeno y desecante una vez purgada la bolsa con nitrógeno

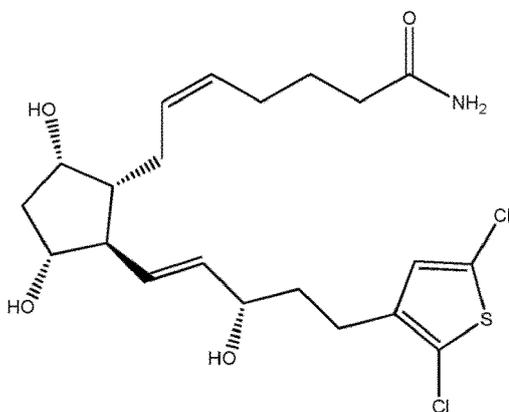
REIVINDICACIONES

1. Implante intraocular biodegradable que comprende un material polimérico biodegradable y un agente terapéutico asociado con el material polimérico biodegradable, en el que el agente terapéutico comprende un compuesto que tiene la fórmula a continuación (compuesto 1)



o un profármaco de éster o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el implante es eficaz para reducir la presión intraocular (PIO) en un ojo de mamífero.

2. Implante según la reivindicación 1, en el que el implante es eficaz para reducir la PIO en un ojo de mamífero durante 5 meses o más tras la colocación en el ojo.
3. Implante según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el material polimérico biodegradable comprende una poli(D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), o una combinación de las mismas.
4. Implante según las reivindicaciones 1-3, en el que el implante es eficaz para reducir la PIO en un ojo de mamífero en el 20-30% durante 5 meses o más en relación con la PIO en el ojo antes de recibir el implante.
5. Implante según las reivindicaciones 1-4, en el que el agente terapéutico representa al menos el 1% pero no más del 8% del implante en peso.
6. Implante según las reivindicaciones 1-5, en el que el implante se produce mediante un procedimiento de extrusión, y en el que el implante tiene de 0,5 a 2 mm de longitud, de 100 a 300 μm de diámetro, y de 10 a 200 μg de peso total.
7. Implante según la reivindicación 1, que comprende un material polimérico biodegradable, hexadecan-1-ol y el 8% en peso del compuesto que tiene la fórmula



en el que el compuesto y el hexadecan-1-ol están asociados con el material polimérico biodegradable, y en el que el material polimérico biodegradable comprende i) una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, ii) una poli(D,L-lactida) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de 0,16-0,24

dl/g, y iii) una poli(D,L-lactida-co-glicolida) que tiene un grupo terminal éster, una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y una razón molar de D,L-lactida:glicolida de aproximadamente 75:25, en el que la viscosidad inherente de cada polímero de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicolida) tal como se facilitó anteriormente se mide para una disolución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C.

- 5
8. Implante según la reivindicación 7, en el que el implante comprende además (i) un antioxidante o un agente quelante, o (ii) tanto un antioxidante como un agente quelante.
- 10
9. Implante según las reivindicaciones 1-8, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad.
- 10
10. Implante según las reivindicaciones 1-8, para su uso en un método de reducción de la presión intraocular elevada.
- 15
11. Implante según las reivindicaciones 1-8, para su uso en un método de tratamiento o prevención de glaucoma.
12. Método para obtener el implante intraocular biodegradable según la reivindicación 1, en el que el método comprende en este orden:
- 20
- (I) obtener el compuesto 1 en forma de un sólido;
- (II) combinar dicha forma sólida del compuesto 1 con un polímero biodegradable o dos o más polímeros biodegradables para formar una mezcla;
- 25
- (III) extruir la mezcla para formar un filamento; y
- (IV) cortar el filamento en longitudes adecuadas para su colocación en una región ocular de un ojo, formando de ese modo el implante intraocular;
- 30
- en el que la obtención del compuesto 1 en forma de un sólido comprende
- a) añadir una forma oleosa del compuesto 1 a acetato de etilo (EtOAc) a aproximadamente 50°C para formar una mezcla;
- 35
- b) agitar la mezcla de la etapa a) a 50°C para formar una disolución transparente;
- c) enfriar la disolución transparente de la etapa b) hasta aproximadamente 30°C durante 1-3 horas;
- 40
- d) añadir un cristal simiente del compuesto 1 a la disolución enfriada de la etapa c);
- e) mantener la disolución sembrada de la etapa d) a aproximadamente 30°C durante 1-3 horas;
- 45
- f) enfriar la disolución sembrada de la etapa e) hasta una temperatura de desde aproximadamente 0-5°C a lo largo del transcurso de aproximadamente 1-5 horas;
- 50
- g) agitar la disolución de la etapa f) a una temperatura de desde aproximadamente 0-5°C durante 1-3 horas para formar una suspensión;
- h) filtrar la suspensión de la etapa g) a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y 25°C para producir de ese modo una forma sólida del compuesto 1; y
- en el que el compuesto 1 de cristal simiente se prepara mediante el método que comprende
- 55
- i) disolver un compuesto 1 en forma oleosa en EtOAc a una temperatura de desde aproximadamente 35-40°C para formar una mezcla;
- ii) agitar la mezcla de la etapa i) a una temperatura de desde aproximadamente 35-40°C para formar una disolución transparente;
- 60
- iii) enfriar la disolución transparente de la etapa ii) hasta una temperatura de desde aproximadamente 0-5°C a lo largo del transcurso de aproximadamente 1-5 horas;
- iv) agitar la disolución enfriada de la etapa iii) a una temperatura de desde aproximadamente 0-5°C durante 1-3 horas para formar una suspensión blanca;
- 65
- v) filtrar la suspensión blanca de la etapa iv) a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y

25°C para producir de ese modo cristal simiente del compuesto 1.

- ◆ Implante 2
- Implante 3
- ▲ Implante 4
- Implante 1

Liberación acumulativa *in vitro* del compuesto 1 en PBS, pH 7,4 a 37°C a lo largo del tiempo, como porcentaje de la cantidad total de compuesto 1 presente inicialmente en el implante, para los implantes 1, 2, 3 y 4

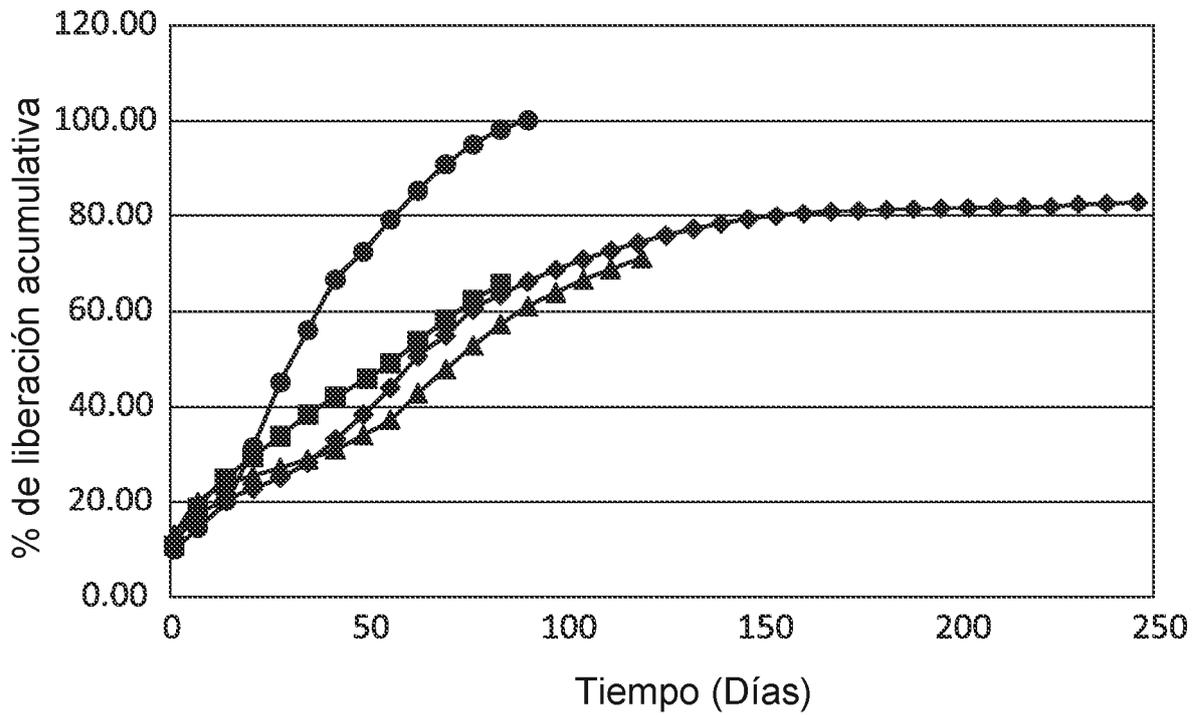


FIG. 2

◆ Implante 6
 ▲ Implante 5

Liberación acumulativa *in vitro* del compuesto 1 en PBS, pH 7,4 a 37°C a lo largo del tiempo, como porcentaje de la cantidad total de compuesto 1 presente inicialmente en el implante, para los implantes 5 y 6

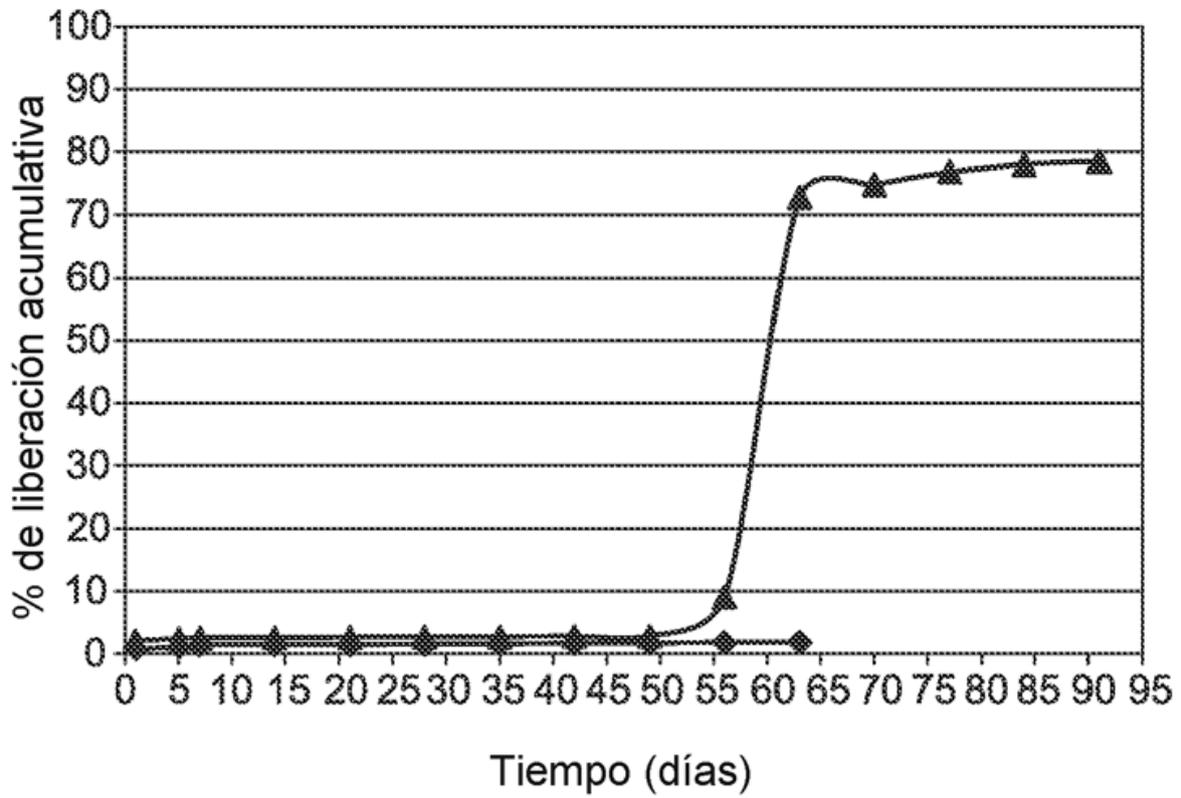


FIG. 3

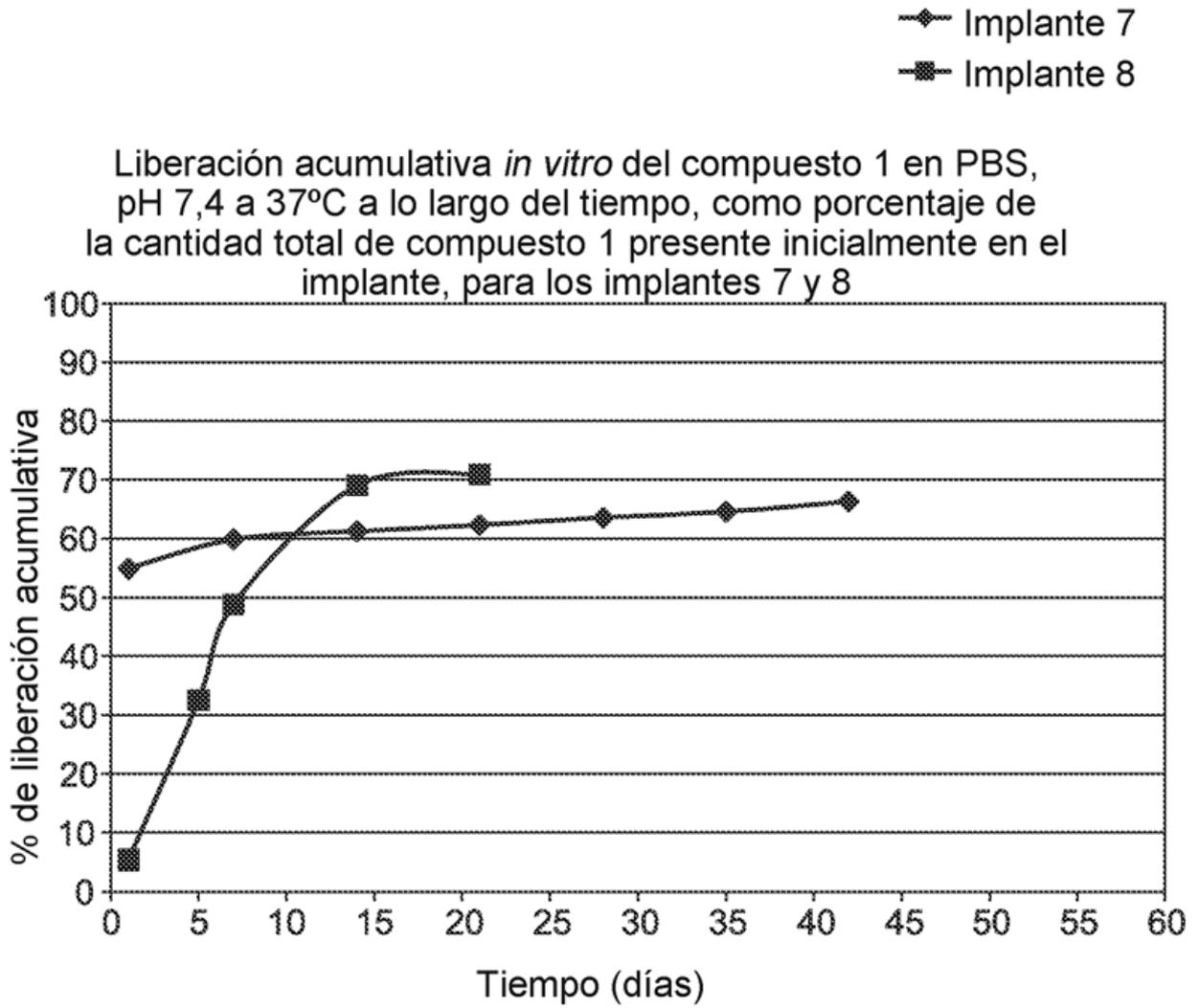


FIG. 4

Implante 1 (29 ng/día)

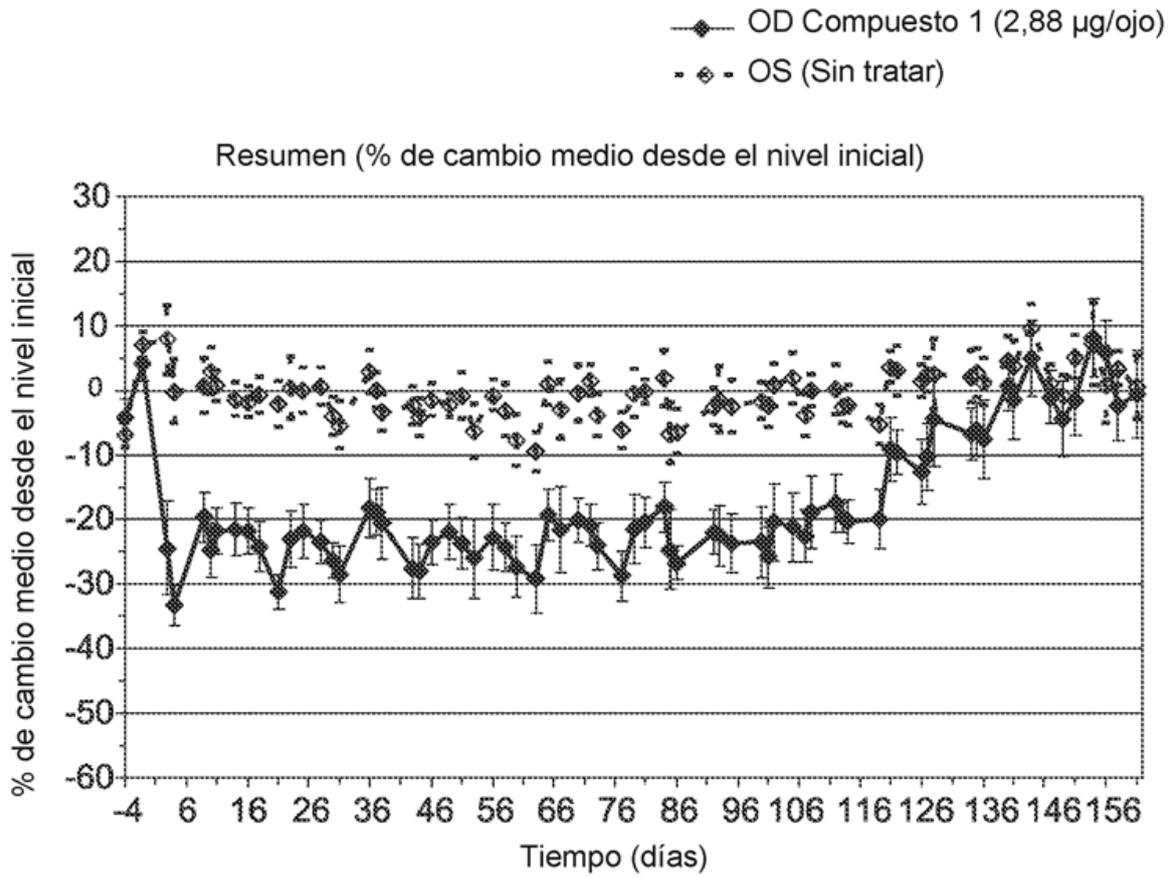


FIG. 5

Implante 2 (26 ng/día)

—◆— OD Compuesto 1 (5,12 µg/ojo)
-◆- OS (Sin tratar)

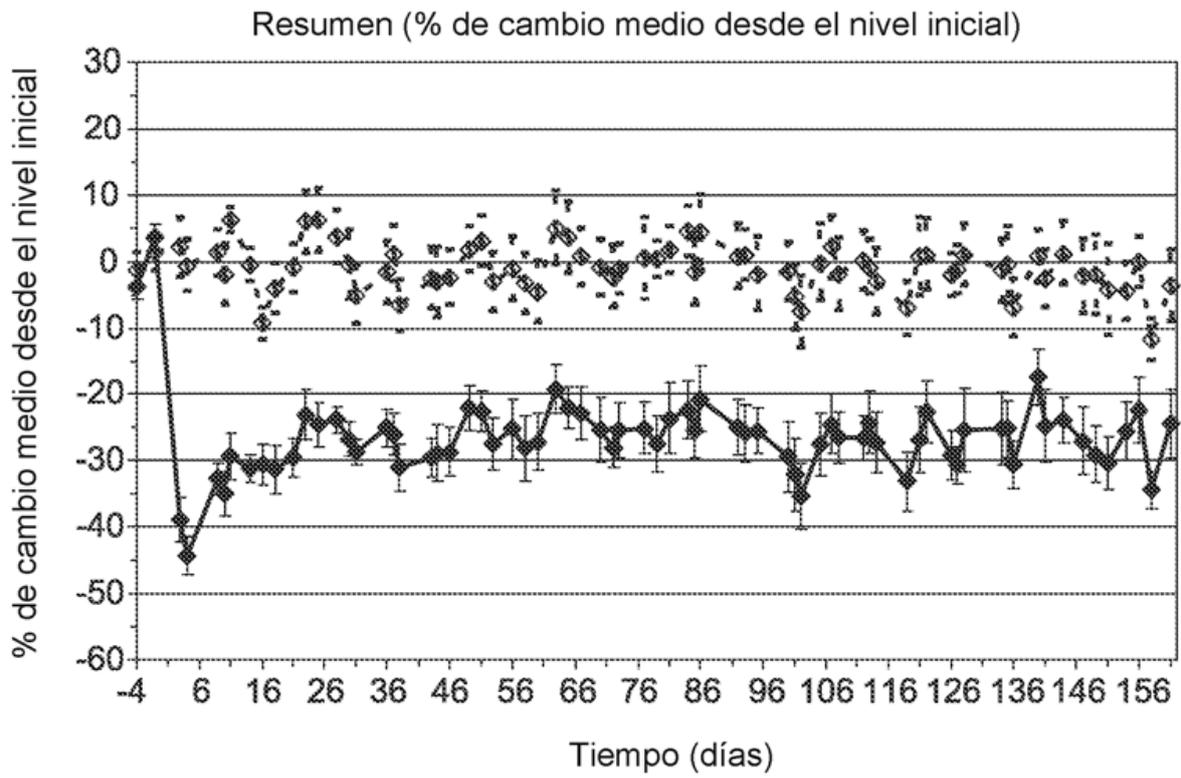


FIG. 6

Implante 3 (34 ng/día)

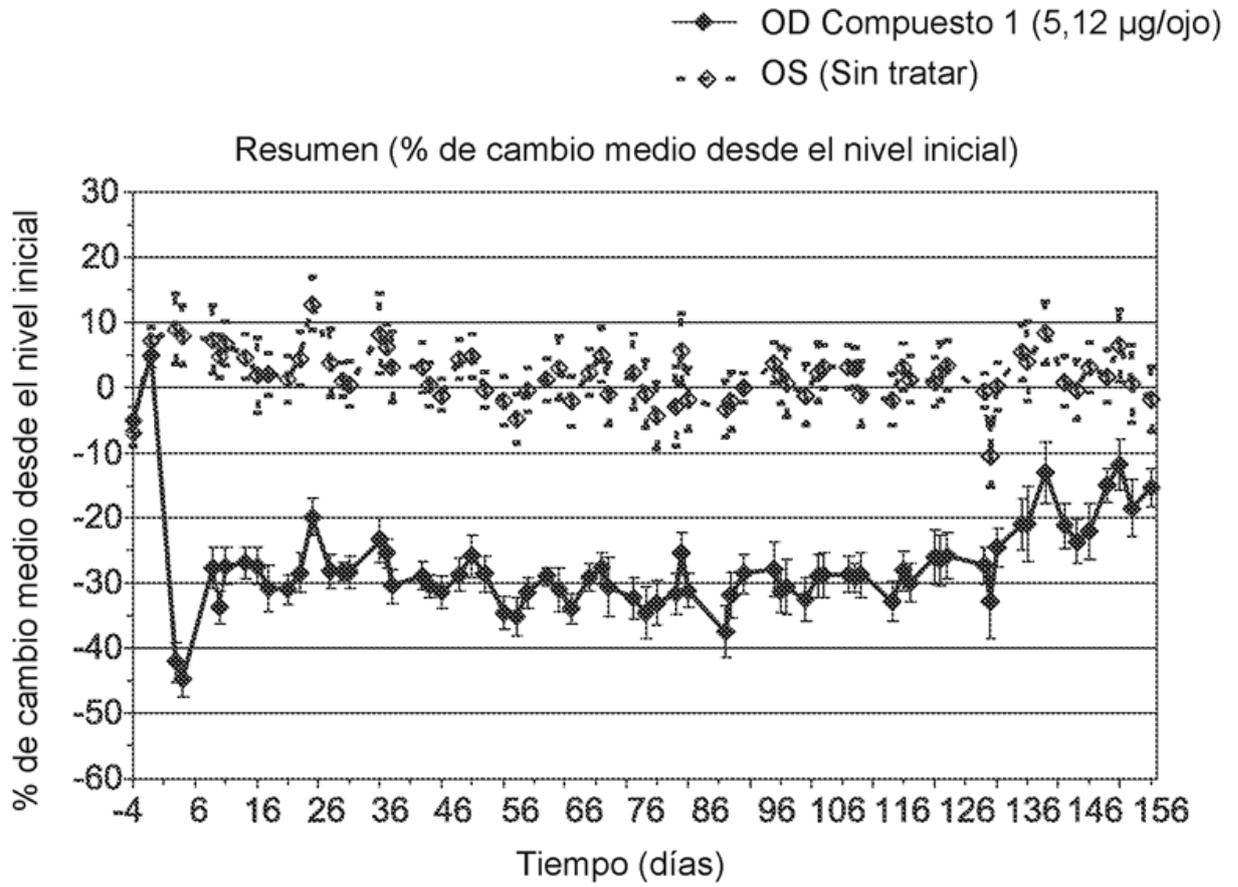


FIG. 7

Implante 4 (28 ng/día)

—◆— OD Compuesto 1 (5,12 µg/ojo)
 -◆- OS (Sin tratar)

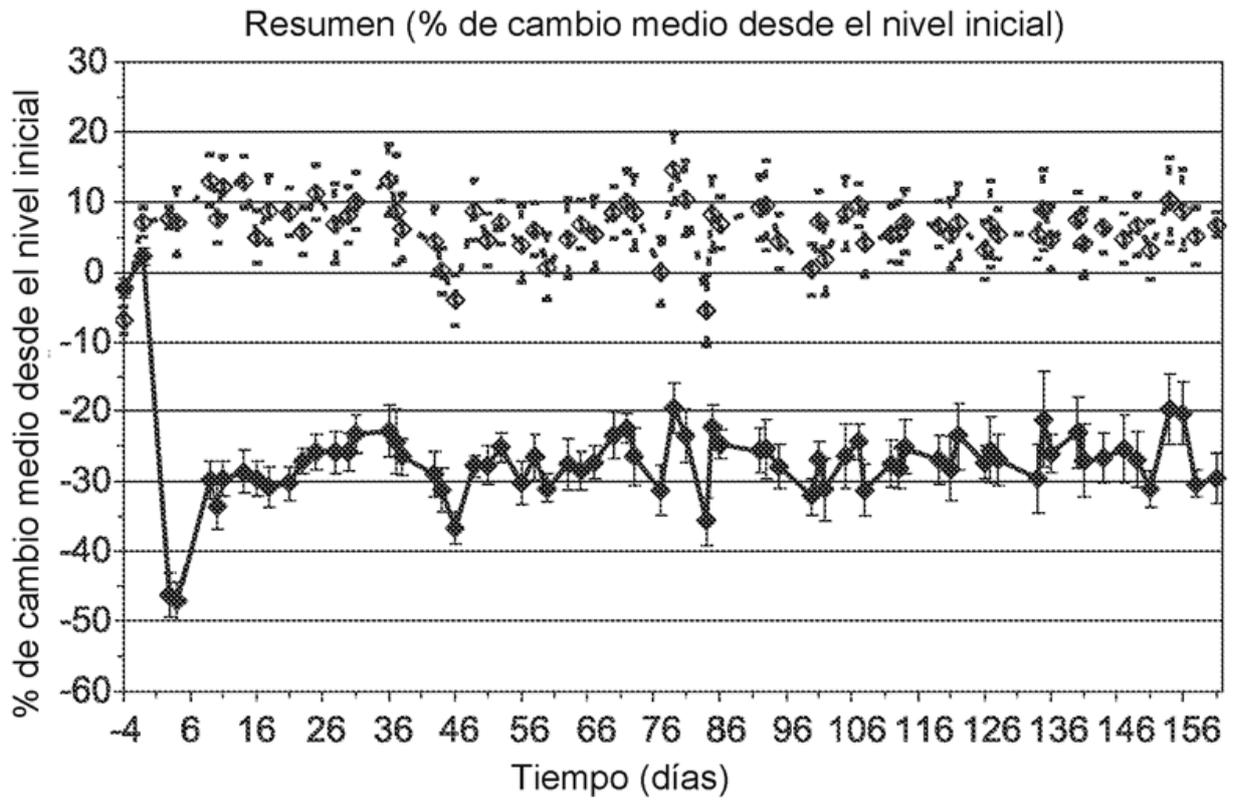


FIG. 8

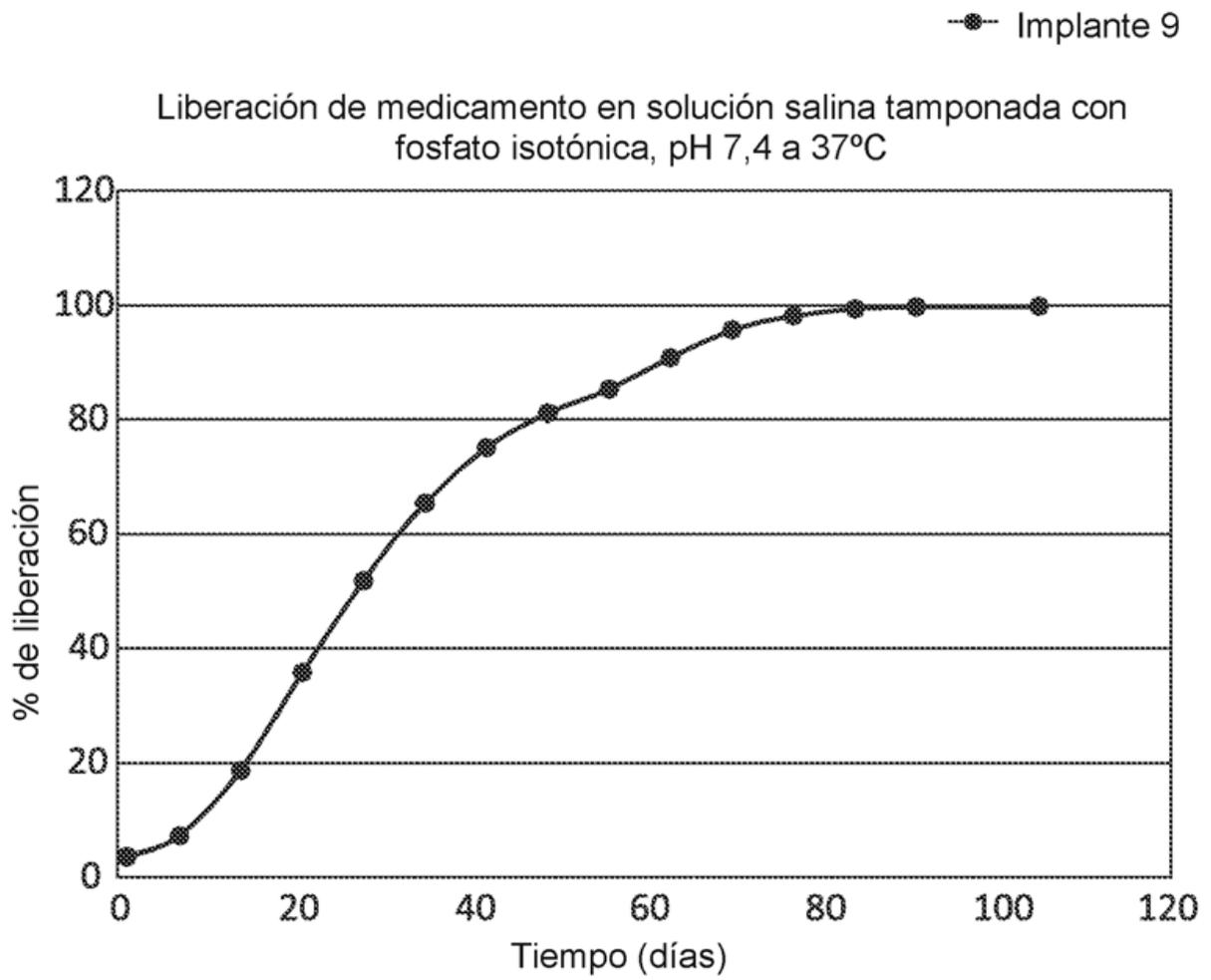


FIG. 9

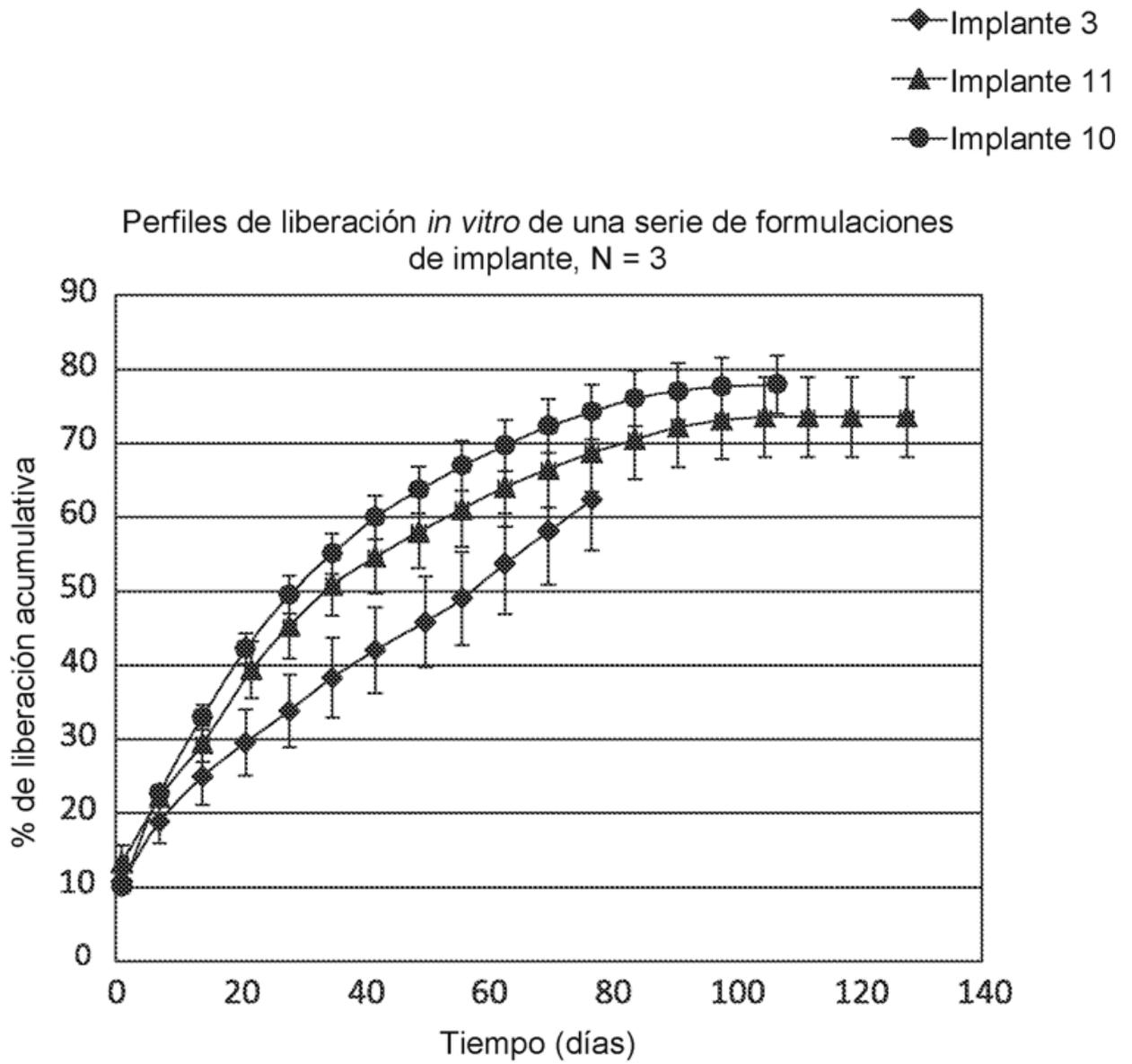


FIG. 10