

IMPLANTES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA PARA BAJAR LA PRESIÓN INTRAOCULAR CON DURACIÓN EXTENDIDA DEL EFECTO

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/583,967 presentada el 9 de noviembre de 2018 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/683,337 presentada el 11 de junio de 2018, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia.

ANTECEDENTES

Campo

La divulgación de la presente solicitud generalmente se refiere a implantes de suministro de fármacos, y más específicamente, implantes de suministro de fármacos utilizados para tratar condiciones oculares.

Descripción de la Técnica Relacionada

La mala adherencia del medicamento tópico para bajar la presión intraocular (PIO) es común en el glaucoma, asociada con peores resultados.¹ Debido a estas limitaciones, el implante biodegradable de liberación sostenida que contiene bimatoprost, como los descritos en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. N°. 2015-0118279, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad (incluidas las divulgaciones de formulaciones, dimensiones de implantes, métodos de uso y composiciones y propiedades de polímeros), se ha desarrollado para abordar la falta de adherencia en la población con glaucoma. Otros implantes intraoculares que contienen bimatoprost se han descrito en la Patente de EE. UU. N° 7.799.336, que se incorpora por referencia en su totalidad. Si bien estas publicaciones describen implantes que administran el fármaco al ojo de un paciente durante un período prolongado de tiempo, es deseable desarrollar un fármaco que tenga una duración prolongada del efecto clínico, por ejemplo, un implante que pueda reducir la presión intraocular de un paciente durante al menos un año.

RESUMEN

Por consiguiente, una realización proporciona un método para reducir la presión intraocular (PIO) en un ojo de un paciente que incluye inyectar un único implante intraocular que comprende bimatoprost o una sal del mismo y un polímero biodegradable en la cámara anterior de un paciente

en necesidad del mismo, donde el implante intraocular es eficaz para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, el implante intraocular es eficaz para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo durante un período de tiempo de aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, el implante intraocular incluye 6 µg, 10 µg, 15 µg o 20 µg de bimatoprost o una sal del mismo. En una realización, el implante intraocular incluye una matriz de polímero biodegradable, polietilenglicol 3350 y bimatoprost o una sal del mismo, en donde el bimatoprost o una sal del mismo y el polietilenglicol 3350 están asociados con la matriz de polímero biodegradable, que incluye una poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25 dl/g a 0,35 dl/g, una poli(D,L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16 dl/g a 0,24 dl/g y una poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,16 dl/g a 0,24 dl/g y una relación molar D, L-lactida a glicólido de aproximadamente 75:25, en donde el bimatoprost o una sal del mismo constituye del 18% al 22% en peso del implante, la poli(D,L-lactida) con extremo éster constituye del 18% al 22% en peso del implante, la poli(D,L-lactida) con extremo ácido constituye del 13,5% al 16,5% en peso del implante, la poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster constituye del 36% al 44% en peso del implante, y en donde el polietilenglicol 3350 constituye del 3,5% al 6,5% en peso del implante, en el que la viscosidad inherente de cada uno de los polímeros de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido) se determina para una solución 0,1% del polímero en cloroformo a 25 °C.

En una realización, un método para tratar el glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular en un paciente incluye inyectar uno o más implantes intraoculares que comprenden bimatoprost o una sal del mismo y un polímero biodegradable en la cámara anterior del ojo de un paciente en necesidad del mismo a una frecuencia de un implante intraocular cada cuatro meses a un implante intraocular cada doce meses durante un período de tratamiento que incluye inyectar un primer implante intraocular y un implante intraocular final. Los implantes intraoculares pueden ser efectivos para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses después de la inyección del implante intraocular final. Según algunas realizaciones, el paciente recibe un implante intraocular cada cuatro meses, y el implante o implantes intraoculares son efectivos para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses. En una realización, el paciente recibe entre dos implantes y ocho

implantes durante el período de tratamiento. En algunas realizaciones, el paciente recibe tres implantes. Según otras realizaciones, los implantes intraoculares son efectivos para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo durante un período de tiempo de aproximadamente 12 meses. El implante intraocular puede incluir 6 µg, 10 µg, 15 µg de bimatoprost o una sal del mismo. En una realización, el implante intraocular incluye una matriz de polímero biodegradable, polietilenglicol 3350 y bimatoprost o una sal del mismo, en donde el bimatoprost o una sal del mismo y el polietilenglicol 3350 están asociados con la matriz de polímero biodegradable, que incluye una poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25 dl/g a 0,35 dl/g, una poli(D,L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16 dl/g a 0,24 dl/g y una poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,16 dl/g a 0,24 dl/g y una relación molar D,L-lactida a glicólido de aproximadamente 75:25, en donde el bimatoprost o una sal del mismo constituye del 18% al 22% en peso del implante, la poli(D,L-lactida) con extremo éster constituye del 18% al 22% en peso del implante, la poli(D,L-lactida) con extremo ácido constituye del 13,5% al 16,5% en peso del implante, la poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster constituye del 36% al 44% en peso del implante, y en donde el polietilenglicol 3350 constituye del 3,5% al 6,5% en peso del implante, en el que la viscosidad inherente de cada uno de los polímeros de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido) se determina para una solución 0,1% del polímero en cloroformo a 25 °C.

Según algunas realizaciones, un método para tratar el glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular en un paciente incluye inyectar uno o más implantes intraoculares individuales que incluyen bimatoprost o una sal del mismo y un polímero biodegradable en la cámara anterior del ojo de un paciente en necesidad del mismo a una frecuencia de un implante intraocular cada cuatro meses a un implante intraocular cada doce meses durante un período de tratamiento que incluye inyectar un primer implante intraocular y un implante intraocular final. En tales realizaciones, después de la inyección del implante final, el paciente no requiere medicación de rescate durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses. En algunas realizaciones, el paciente recibe un implante intraocular cada cuatro meses y no requiere medicación de rescate durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses después de la inyección del implante final. Según algunas realizaciones, el paciente recibe entre dos implantes y ocho implantes durante el período de tratamiento. El paciente puede recibir tres implantes. En una realización, el paciente no requiere medicación de rescate durante un período de tiempo de aproximadamente 12 meses. El implante

intraocular puede incluir, en algunas realizaciones, 6 µg, 10 µg o 15 µg de bimatoprost o una sal del mismo. En una realización, el implante intraocular incluye una matriz de polímero biodegradable, polietilenglicol 3350 y bimatoprost o una sal del mismo, en donde el bimatoprost o una sal del mismo y el polietilenglicol 3350 están asociados con la matriz de polímero biodegradable, que incluye una poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25 dl/g a 0,35 dl/g, una poli(D,L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16 dl/g a 0,24 dl/g y una poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,16 dl/g a 0,24 dl/g y una relación molar D,L-lactida a glicólido de aproximadamente 75:25, en donde el bimatoprost o una sal del mismo constituye del 18% al 22% en peso del implante, la poli(D,L-lactida) con extremo éster constituye del 18% al 22% en peso del implante, la poli(D,L-lactida) con extremo ácido constituye del 13,5% al 16,5% en peso del implante, la poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster constituye del 36% al 44% en peso del implante, y en donde el polietilenglicol 3350 constituye del 3,5% al 6,5% en peso del implante, en el que la viscosidad inherente de cada uno de los polímeros de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido) se determina para una solución 0,1% del polímero en cloroformo a 25 °C. Según algunas realizaciones del método, la medicación de rescate incluye gotas para los ojos que contienen un análogo de prostaglandina o prostamida. En algunas realizaciones, el método es efectivo para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo en aproximadamente un 30% de la línea de base.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Estas y otras características se describirán ahora con referencia a los dibujos que se resumen a continuación. Estos dibujos y la descripción asociada se proporcionan para ilustrar una o más realizaciones y no para limitar el alcance de la invención.

La Figura 1 ilustra un diseño de dosificación de estudio clínico, de acuerdo con realizaciones de ejemplo que incluyen el diseño de estudio descrito en el EJEMPLO 2.

La Figura 2 muestra los resultados de reducción de PIO promedio de la línea de base hasta la semana 12 comparando las formulaciones descritas en este documento en comparación con la administración tópica de solución de timolol de acuerdo con los métodos descritos en el EJEMPLO

2.

La Figura 3 muestra la diferencia media en los valores de PIO en las semanas 2, 6 y 12 dentro de un ciclo de tratamiento de acuerdo con los métodos descritos en el EJEMPLO 2.

La Figura 4 muestra el uso de medicación de rescate después de la administración del tercer ciclo, de acuerdo con los métodos de administración descritos en este documento, comparando las formulaciones de implantes descritas en este documento que contienen 10 µg o 15 µg con la solución de timolol aplicada dos veces al día de acuerdo con los métodos descritos en el EJEMPLO 2.

DESCRIPCIÓN

10 Definiciones

Para los propósitos de esta descripción, usamos los siguientes términos como se definen en esta sección, a menos que el contexto de la palabra indique un significado diferente.

Como se usa en el presente documento, un "implante intraocular" y un "sistema de administración intraocular de fármacos" se refiere a un dispositivo o elemento que está estructurado, dimensionado, o configurado de otro modo para colocarse en un ojo y que es capaz de administrar un nivel terapéutico de un fármaco a el ojo. Los implantes intraoculares y los sistemas de administración de fármacos de acuerdo con la presente descripción son generalmente biocompatibles con las condiciones fisiológicas de un ojo y no causan efectos secundarios adversos ni reacciones inmunológicas. Los implantes son preferiblemente completamente biodegradables. Los implantes intraoculares se pueden colocar en un ojo sin interrumpir la visión del ojo. Los ejemplos no limitativos incluyen filamentos o varillas extruidos que comprenden una matriz de polímero biodegradable y un agente activo, como el bimatoprost, asociado con la matriz polimérica, y que tiene un diámetro y corte a una longitud adecuada para su colocación en una región ocular del ojo, tal como la cámara anterior.

Un "implante intracameral" es un implante intraocular que está estructurado, dimensionado o configurado de otro modo para colocarse en la cámara anterior de un ojo. La cámara anterior del ojo se refiere al espacio lleno de líquido dentro del ojo entre el iris y la superficie corneal más interna (endotelio corneal). Un implante intracameral encajará preferiblemente en el ángulo de la cámara anterior, la unión de la superficie frontal del iris y la superficie posterior de la córnea, sin entrar en contacto con el endotelio corneal y, por lo tanto, sin causar trauma corneal, inflamación o edema, o rozadura del iris.

Un implante "intravítreo" es un implante intraocular que está dimensionado para su colocación en el cuerpo vítreo del ojo.

Como se usa en el presente documento, "asociado con la matriz de polímero biodegradable" puede significar uno cualquiera o más de mezclado con, dispersado dentro, acoplado, cubriendo o rodeando. Usualmente, la prostamida está asociada de manera no covalente con la matriz polimérica y se dispersa dentro y/o por toda la matriz.

Tal como se usa en el presente documento, una "región ocular" o "sitio ocular" se refiere generalmente a cualquier área del globo ocular, incluyendo el segmento anterior y posterior del ojo, y que generalmente incluye, pero no se limita a, cualquier tejido funcional (por ejemplo, para visión) o estructural que se encuentran en el globo ocular, o tejidos o capas celulares que recubren parcial o completamente el interior o el exterior del globo ocular. Ejemplos específicos de regiones oculares en el ojo incluyen la cámara anterior, la cámara posterior, la cavidad vítrea, el cuerpo vítreo, la coroides, el espacio supracoroideo, la conjuntiva, el espacio subconjuntival, el espacio sub-tenónico, el espacio epiescleral, el espacio intracorneal, el espacio epicorneal, la esclerótica, la pars plana, las regiones avasculares inducidas quirúrgicamente, la mácula y la retina.

Como se usa en el presente documento, una "condición ocular" es una enfermedad, dolencia o condición médica que afecta o involucra el ojo o una de las partes o regiones del ojo. Una condición ocular puede clasificarse como una condición ocular anterior o posterior. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (como los músculos oblicuos y rectos) y la porción del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular. Los ejemplos de una condición ocular dentro del alcance de esta descripción incluyen presión intraocular elevada, hipertensión ocular y glaucoma. El glaucoma en un paciente puede clasificarse además como glaucoma de ángulo abierto o glaucoma de ángulo cerrado. Un paciente puede ser diagnosticado específicamente con glaucoma primario de ángulo abierto.

Una condición ocular anterior es una enfermedad, dolencia o condición que afecta o involucra una región o sitio ocular anterior (es decir, el frente del ojo), como un músculo periocular, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que se encuentra anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o los músculos ciliares. Por lo tanto, una condición ocular anterior afecta o involucra principalmente a la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, el cuerpo ciliar, la cámara posterior, el cristalino o la cápsula del cristalino y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior. El glaucoma también puede

considerarse una condición ocular anterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión del líquido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

Una condición ocular posterior es una enfermedad, dolencia o condición que afecta o involucra principalmente una región o sitio ocular posterior, como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, el disco óptico) y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior. El glaucoma también puede considerarse una condición 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).

La presión intraocular se refiere a la presión del fluido en el ojo y está determinada por la diferencia en la tasa de secreción y flujo de salida del humor acuoso. Aproximadamente el 90% del humor acuoso secretado sale a través de la malla trabecular en la cámara anterior. La resistencia al flujo de salida puede conducir a una presión intraocular elevada. Algunas poblaciones o grupos de pacientes con glaucoma de tensión normal (es decir, normotensivo) pueden tener una PIO de aproximadamente 11 a 21 mm Hg. Algunos grupos de pacientes o pacientes con presión intraocular elevada o hipertensión ocular pueden tener una PIO mayor de 20 o 21 mm Hg, medida con un tonómetro. Se espera que los implantes de la presente descripción sean capaces de reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma normotensivo e hipertensivo.

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

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, se refieren a la reducción o resolución o prevención de una condición ocular, lesión o daño ocular, o promover la curación del tejido ocular lesionado o dañado. Un tratamiento puede

ser efectivo para reducir al menos un signo o síntoma de la condición ocular o factor de riesgo asociado con una condición ocular.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere al nivel o cantidad de agente necesario para tratar una condición ocular, o
5 reducir o prevenir lesiones o daños oculares sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos para el ojo o una región del ojo.

"Agente activo", "fármaco", "agente terapéutico", "agente terapéuticamente activo" y "agente farmacéuticamente activo" se refieren al compuesto químico que produce un efecto terapéutico en el paciente al que se administra y que puede usarse para tratar la condición ocular
10 en el paciente. Un ejemplo de un agente terapéuticamente activo y un agente terapéutico es el bimatoprost. En realizaciones preferidas, el efecto terapéutico es un efecto de disminución de la presión intraocular (PIO), que puede identificarse aplicando el compuesto a un ojo y evaluar si la presión intraocular disminuye después de la aplicación.

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

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

Los expertos en la materia apreciarán el significado de varios términos de rangos
25 utilizados en este documento. Por ejemplo, como se usa en el presente documento en el contexto de referirse a una cantidad (por ejemplo, "aproximadamente 6%"), el término "aproximadamente" representa una cantidad cerca de e incluida a la cantidad establecida que sin aún realiza una función deseada o logra un resultado deseado, por ejemplo "aproximadamente 6%" puede incluir el 6% y cantidades cercanas al 6% que aún realizan una función deseada o logran un resultado deseado.
30 Por ejemplo, el término "aproximadamente" puede referirse a una cantidad que está dentro de menos de 10% de, dentro de menos de 5% de, dentro de menos de 0,1% de, o dentro de menos del 0,01% de la cantidad establecida.

ser glaucoma de ángulo abierto o glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico. El glaucoma secundario es el resultado de enfermedades oculares preexistentes como uveítis, tumor intraocular o una catarata agrandada.

Las causas subyacentes del glaucoma primario aún no se conocen. Los factores de riesgo incluyen presión intraocular alta o elevada, edad avanzada y antecedentes familiares. La presión intraocular aumentada o elevada se debe a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma primario de ángulo abierto, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero se impide el drenaje del humor acuoso. En el glaucoma agudo o crónico de ángulo cerrado, 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 así precipitar 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 es causado por cualquier interferencia con el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior y, subsecuentemente, hacia el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede prevenir el escape acuoso al causar una sinequia posterior completa en la bomba del iris y puede obstruir el movimiento del humor acuoso a través de la pupila, lo que lleva a una presión intraocular elevada. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena central de la retina, traumatismo en el ojo, procedimientos quirúrgicos y hemorragia intraocular. Considerando todos los tipos juntos, el glaucoma ocurre en aproximadamente el 2% de todas las personas mayores de 40 años y puede ser asintomático durante años antes de progresar a una pérdida visual periférica notable seguida de pérdida de visión central.

Se puede considerar que el glaucoma es potencialmente una condición ocular anterior y posterior porque un objetivo clínico del tratamiento del glaucoma puede ser no solo reducir la presión intraocular elevada debido al flujo de humor acuoso obstruido desde la cámara anterior, sino también prevenir la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debido a daño o pérdida de células de la retina o células del nervio óptico (es decir, células ganglionares) en la parte posterior del ojo (es decir, neuroprotección). Los ensayos clínicos han demostrado que reducir la PIO puede ayudar a retrasar la progresión del glaucoma y la reducción constante de la PIO se asocia con menores riesgos de desarrollar y progresar daño del nervio óptico.

La no adherencia del paciente a la terapia tópica es uno de los principales desafíos para prevenir la pérdida de visión debido al glaucoma. Los pacientes que no toman medicamentos tienen el mayor riesgo de pérdida de visión por glaucoma; sin embargo, los pacientes que toman sus medicamentos de manera intermitente también están en riesgo ya que la fluctuación de la PIO también se ha identificado como posible factor de riesgo para la progresión en algunos pacientes.

En consecuencia, los sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida, como los implantes intraoculares biodegradables, que pueden administrar continuamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco antihipertensivo como el bimatoprost directamente en la cámara anterior del ojo, pueden ayudar a reducir la dependencia del paciente a antihipertensivos oculares tópicos u otros medicamentos contra el glaucoma para controlar la presión intraocular y controlar los síntomas asociados con el glaucoma. Ciertos métodos para administrar dichos métodos intraoculares biodegradables también pueden mejorar los resultados del paciente y minimizar la cantidad de tratamientos que un paciente puede necesitar para lograr una disminución satisfactoria de la presión intraocular.

La presente descripción proporciona métodos mejorados para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular con una reducción sorprendentemente sostenida de la presión intraocular y/o sin la necesidad de medicación tópica de rescate ocular.

La presente descripción proporciona métodos de tratamiento de glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, incluida la administración de un implante intraocular biodegradable que contiene bimatoprost para reducir la presión intraocular (PIO) en un ojo durante al menos 12 meses. El implante puede ser eficaz para mantener la presión intraocular en un ojo a un nivel reducido (en relación con la presión intraocular en el ojo antes de recibir el implante) durante 12 meses a 24 meses, o durante 24 meses, o más de 24 meses después de la colocación en el ojo. El porcentaje de reducción relativa de la PIO en un ojo después de recibir el implante puede variar, dependiendo del tamaño del implante (y, por lo tanto, de la carga del fármaco) y del paciente, pero puede ser del 10-20%, 20-30% o 10-50% por debajo de la PIO de línea de base (la presión intraocular en el ojo antes de recibir el implante) y puede, en algunos casos, permanecer en 20-30% por debajo de la PIO de línea de base durante al menos 12 meses, 12-24 meses o durante 24 meses o más después de la implantación de un solo implante.

El implante puede colocarse en una región ocular del ojo de un paciente para reducir la presión intraocular en el ojo y, por lo tanto, para tratar la hipertensión ocular y las condiciones oculares asociadas con la presión intraocular elevada, incluido el glaucoma. El implante que

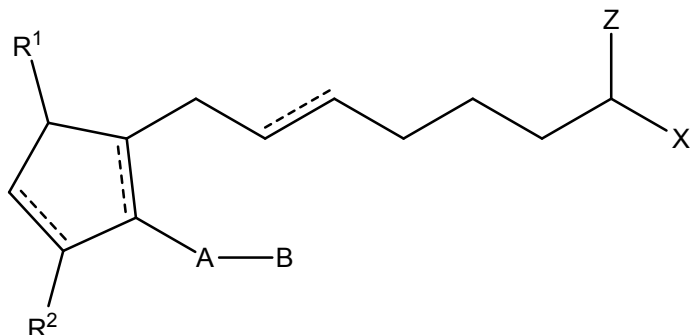
contiene bimatoprost descrito en el presente documento está específicamente dimensionado y formulado para su colocación en la cámara anterior del ojo (también denominado en este documento administración "intracameralmente"). Los anchos de ángulo de la cámara anterior pueden clasificarse según el Sistema Shaffer (Shaffer RN. (1960) "Primary glaucomas.

5 Gonioscopy, ophthalmoscopy, and perimetry" Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 64:112-127). Los ángulos Shaffer Grado 1 y Grado 2 pueden considerarse angostos. Puede ser preferible tratar a pacientes que tienen un ángulo Shaffer Grado 1 o Grado 2 colocando el implante en el cuerpo vítreo del ojo en lugar de la cámara anterior para reducir la posibilidad de toxicidad corneal. Los pacientes con ángulos abiertos, como los pacientes con ángulos Shaffer Grado 3 y 4, pueden
10 ser candidatos para un implante intracameral o un implante intravítreo.

La matriz de polímero biodegradable de un implante de acuerdo con esta descripción puede liberar una prostamida a una velocidad para mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente efectiva de la prostamida desde el implante durante un período de dos meses desde el momento en que el implante se coloca en una región ocular de un ojo. En algunos casos,
15 el implante puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en un ojo durante al menos 12 meses, o durante 12 a 24 meses, o 24 meses o más después de la colocación del implante en un ojo. El implante está diseñado específicamente para su colocación en la cámara anterior del ojo, pero puede ser adecuado para su colocación en otras regiones oculares para tratar afecciones como el glaucoma y la hipertensión ocular, o para reducir de manera general la PIO en un ojo. En
20 consecuencia, un implante según esta descripción puede, por ejemplo, colocarse en la cámara anterior.

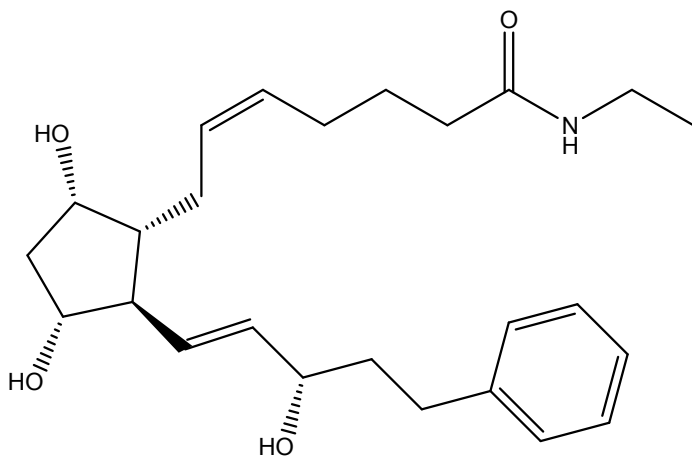
Implantes

Como se estableció anteriormente, una formulación de implante de acuerdo con esta
25 descripción puede contener bimatoprost u otra prostamida. En algunas realizaciones, la prostamida contenida por el implante comprende un compuesto que tiene la Fórmula (I)



en donde los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquilenno o alquenileno que tiene de dos a seis átomos de carbono, cuyo radical puede ser interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituido con uno o más grupos hidroxí, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi en los que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tiene de cuatro a diez átomos de carbono en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y átomos de azufre; X es $-N(R_4)_2$ en donde R4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es = O; uno de R1 y R2 es = O, $-OH$ o un grupo $-O(CO)R_6$, y el otro es $-OH$ u $-O(CO)R_6$, o R1 es = O y R2 es H, en donde R6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R7 es un radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, como se definió anteriormente.

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



Bimatoprost

Registro CAS No. 155206-00-1

Otros ejemplos de prostamidas (amidas de prostaglandina $F2\alpha$) pueden incluir, pero no están limitadas a, las amidas de prostaglandina $F2\alpha$ descritas en Woodward et al. (2008) "Prostamidas (prostaglandin etanolamidas) y su farmacología" British J. Pharmacology 153: 410-

419; y Schuster y col. (2000) "Modificación sintética de la prostaglandina F2 α indica diferentes determinantes estructurales para la unión al receptor de prostaglandina F versus el transportador de prostaglandina" Molecular Pharmacology 58: 1511-1516; y las amidas de prostaglandinas F2 α descritas en las patentes estadounidenses 5.688.819 y 5.834.498, que se incorporan en el presente documento como referencia.

En general, un implante intraocular de acuerdo con esta descripción comprende o consiste en bimatoprost como agente activo, una matriz de polímero biodegradable y opcionalmente un polietilenglicol. El bimatoprost (u otra prostamida) puede comprender del 5% al 90% en peso del implante, o del 5% al 30% en peso del implante, o del 18-22% en peso del implante, pero es preferiblemente 20% en peso del implante.

La matriz de polímero biodegradable generalmente comprenderá una mezcla de al menos tres polímeros biodegradables diferentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en polímeros de poli(D,L-lactida) (PLA) y polímeros de poli(D,L-lactida-co-glicólido) (PLGA). Por ejemplo, la matriz de polímero biodegradable puede comprender o consistir en primer, segundo y tercer polímeros biodegradables que difieren uno del otro por su unidad repetitiva, viscosidad inherente o grupo final, o cualquier combinación de los mismos. En algunos casos, la matriz de polímero biodegradable de acuerdo con la presente descripción puede comprender polímeros biodegradables primero, segundo, tercero y cuarto seleccionados independientemente del grupo que consiste en polímeros de poli (D, L-lactida) (PLA) y poli (D, L -polímeros de lactida-co-glicólido (PLGA), en donde los primer, segundo, tercer y cuarto polímeros difieren uno del otro por su unidad repetitiva, viscosidad inherente o grupo final, o cualquier combinación de los mismos. Dependiendo del agente de terminación de la cadena utilizado durante la síntesis del polímero, un polímero PLA o PLGA puede tener un grupo terminal de ácido carboxílico libre o un grupo terminal de éster alquílico, y puede denominarse en el presente documento como un extremo ácido o extremo éster (o polímero de PLA o PLGA recubierto con éster), respectivamente.

En una realización, la matriz de polímero biodegradable comprende o consiste en el primer, segundo y tercer polímeros biodegradables, en donde el primer polímero biodegradable es un polímero de poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, el segundo polímero es un polímero de poli(D,L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y el tercer polímero es polímero poli(D,L-lactida-co-glicólido) que tiene una relación molar D,L-lactida:glicólido de 73:27 a 77:23, o aproximadamente

75:25, y una viscosidad inherente de 0,16-024 dl/g, donde la viscosidad inherente de cada polímero es determinado para una solución 0,1% p/v del polímero en cloroformo a 25 °C.

La prostamida contenida por el implante puede distribuirse de manera uniforme o no uniforme en toda la matriz de polímero biodegradable. La prostamida se puede dispersar dentro de la matriz de polímero biodegradable.

Como se indicó anteriormente, el implante puede comprender además polietilenglicol. El polietilenglicol contenido por el implante puede tener un peso molecular promedio de 3000 a 20.000 g/mol. En una realización, el implante contiene polietilenglicol 3350 (PEG 3350). El polietilenglicol generalmente estará asociado con la matriz de polímero biodegradable. Por ejemplo, el polietilenglicol puede dispersarse dentro de la matriz de polímero biodegradable.

El polietilenglicol (PEG) en cualquiera de las realizaciones anteriores puede tener una masa molecular promedio de 3.000 a 20.000 g/mol. En realizaciones preferidas, el polietilenglicol en el implante es PEG 3350. Por ejemplo, una realización proporciona un implante intraocular biodegradable que comprende 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 20% en peso de R203S, 15% en peso de R202H, 40% en peso de RG752S y 5% en peso de polietilenglicol 3350 (Formulación 2). De manera más general, el implante puede comprender 18-22% en peso (p/p) de bimatoprost, 18-22% en peso de R203S, 13,5-16,5% en peso de R202H, 36-44% en peso de RG752S y 3,5-65% en peso de polietilenglicol.

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

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

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

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

d) polietilenglicol 3350;

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

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

Ejemplos de implantes intraoculares para su uso en un método de tratamiento de una condición ocular de acuerdo con esta descripción incluyen los expuestos en las Tablas 1 y 2, a continuación. Por ejemplo, un implante intraocular para reducir la presión intraocular y la hipertensión ocular en un paciente puede comprender un 20% en peso de bimatoprost, un 15% en peso de R203S, un 20% en peso de RG858S, un 40% en peso de RG752S y un 5% en peso de polietilenglicol 3350. El RG858S es un poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 1,3-1,7 dl/g y una relación D,L-lactida a glicólido de 83:17 a 87:13, o aproximadamente 85:15.

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

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

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

inherente de 0,16-0,24 dl/g (medido para una solución al 0.1% en cloroformo a 25°C), y una relación D,L-lactida:glícólido de 48:52 a 52:48, o aproximadamente 50:50.

Otra realización es un implante intraocular biodegradable para tratar una condición ocular en un ojo de un paciente, el implante comprende 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 30% en peso de RG858S, 40% en peso de RG752S, 5% en peso de RG502 y 5% en peso de RG502H. El RG502H es una poli(D,L-lactida-co-glícólido) que tiene un grupo terminal ácido, una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g (medido para una solución al 0.1% en cloroformo a 25°C), y una relación D,L-lactida:glícólido de aproximadamente 50:50 (como por ejemplo RG502H).

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

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

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

La presente descripción también proporciona métodos para fabricar un implante biodegradable de prostamida intraocular que liberará una cantidad terapéuticamente efectiva de una prostamida en un ojo durante al menos 60 días (dos meses). El método generalmente comprende combinar una prostamida, al menos tres polímeros biodegradables, y opcionalmente un polietilenglicol para formar una combinación de componentes, mezclar la combinación para formar una mezcla combinada, calentar la mezcla combinada, luego extrudir la mezcla calentada para formar un filamento, y luego cortar el filamento para formar un implante adecuado para su colocación en una región ocular del ojo de un paciente. Por ejemplo, el implante se puede cortar a una longitud adecuada (tamaño) para colocarlo en la cámara anterior o en el cuerpo vítreo del ojo del paciente. Cada uno de los componentes puede combinarse como polvos secos o como sólidos secos. Por lo tanto, la etapa de mezcla puede comprender una mezcla de polvo seco. Los al menos tres polímeros biodegradables pueden seleccionarse del grupo que consiste en polímeros de poli(D,L-lactida) (PLA) y polímeros de poli(D,L-lactida-co-glícólido) (PLGA). Por ejemplo, los al menos tres polímeros biodegradables pueden consistir en primer, segundo y tercer polímeros biodegradables que difieren uno del otro por su unidad repetitiva, viscosidad inherente y/o grupo final. En algunos casos, los al menos tres polímeros biodegradables pueden consistir en primer, segundo, tercer y cuarto polímeros biodegradables que difieren uno del otro. Los polímeros

biodegradables primero, segundo, tercero y, opcionalmente, cuarto pueden seleccionarse de polímeros PLA y PLGA de extremo ácido y extremo éster. Por ejemplo, los primer, segundo, tercer y opcionalmente cuarto polímeros biodegradables utilizados para fabricar los implantes de acuerdo con el método descrito anteriormente pueden seleccionarse del grupo que consiste en los polímeros biodegradables RESOMER® R203S, R202H, RG502, RG502H, RG752S, RG755S, y RG858S, en donde RG502 es un poli(D,L-lactida-co-glicólido) que tiene un grupo terminal éster y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y una relación D,L-lactida:glicólido de aproximadamente 50:50, RG502H es un poli(D,L-lactida-co-glicólido) que tiene un grupo terminal ácido y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y una relación D,L-lactida:glicólido de aproximadamente 50:50, y RG755S es un poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,50-0,70 dl/g y una relación D,L-lactida:glicólido de aproximadamente 75:25. En algunas realizaciones, el polietilenglicol es polietilenglicol 3350 (PEG 3350).

Por lo tanto, una realización es un método para fabricar un implante intraocular biodegradable que comprende mezclar una prostamida con a) un poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, b) un poli(D,L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y c) un poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y una relación molar de D,L-lactida a glicólido de aproximadamente 75:25, y con polietilenglicol 3350, extruyendo la mezcla para formar un filamento, seguido de cortar el filamento a la longitud adecuada para colocarlo en la cámara anterior o en el cuerpo vítreo de un ojo para así formar un implante intraocular, en donde la prostamida comprende aproximadamente el 20% en peso del implante, el poli(D, L-lactida) con extremo del éster comprende aproximadamente el 20% en peso del implante, el poli D,L-lactida) con extremo ácido comprende aproximadamente el 15% en peso del implante, el poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster comprende aproximadamente el 40% en peso del implante, y el polietilenglicol 3350 comprende aproximadamente el 5% del en peso implante. A menos que se especifique lo contrario, la viscosidad inherente para los polímeros PLA y PLGA establecidos aquí se mide para una solución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25°C.

Un ejemplo de un implante intraocular (es decir, un sistema de administración de fármacos) es un implante intraocular biodegradable extruido dimensionado para la implantación en la cámara anterior de un ojo, el implante comprende o consiste en 20% en peso (p/p) de bimatoprost, 5% en peso de PEG 3350, 20% en peso de R203S, que es un polímero de poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g, 15% en peso de

R202H, que es un polímero de poli(D, L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y 40% en peso de RG752S, que es un polímero de poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una Relación molar D,L-lactida:glicólido de aproximadamente 75:25 y una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, en donde la viscosidad inherente de cada polímero se mide para una solución al 0.1% p/v en cloroformo a 25 °C. El implante puede mantener la liberación de una cantidad terapéuticamente efectiva del bimatoprost en un ojo durante un período de dos meses o más.

En algunas realizaciones, el implante intraocular está dimensionado y formulado para su colocación en la cámara anterior del ojo (es decir, para administración intracameral). Un implante dimensionado para su colocación en la cámara anterior de un ojo y capaz de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de bimatoprost al ojo de mamífero durante un período prolongado de acuerdo con esta descripción es generalmente de 20 µg a 200 µg de peso total, de 0,5 a aproximadamente 3,0 mm de longitud y de 0,1 a 0,5 mm de diámetro (u otra dimensión más pequeña que pueda ser apropiada para implantes no cilíndricos). En algunas realizaciones, un implante dimensionado para su colocación en la cámara anterior (un implante intracameral) puede pesar (por lo tanto, tener un peso total) de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 µg y contener de aproximadamente 6 µg a aproximadamente 30 µg de bimatoprost u otra prostamida. En una realización preferida, el implante intracameral tiene un peso total de 30 a 150 µg y tiene un diámetro de 150 µm a 300 µm y una longitud de 0,5 mm a 2,5 mm. En una realización más preferida, el implante intracameral biodegradable de acuerdo con esta descripción tiene un peso total de 30 µg a 100 µg y tiene un diámetro de 150 µm a 300 µm y una longitud de 0,5 mm a 2,5 mm. En algunas realizaciones, el implante tiene aproximadamente 150 a aproximadamente 300 µm de diámetro o ancho, aproximadamente 1,0 mm a aproximadamente 2,5 mm de longitud y aproximadamente 30 µg a aproximadamente 100 µg de peso total. En algunas realizaciones, el implante tiene de 150 a aproximadamente 300 µm de diámetro o ancho, de 1,0 mm a 2,5 mm de longitud y de 30 µg a 75 µg, o de 30 a 90 µg de peso total. El implante puede ser un implante extruido (es decir, el implante puede ser producido por un proceso de extrusión). En algunas realizaciones, el implante se forma mediante un proceso de extrusión y tiene un diámetro o ancho de 150 a 300 µm, una longitud de 0,50 a 2,5 mm y un peso total de 30 a 100 µg.

Por lo tanto, un implante intracameral de acuerdo con esta descripción puede tener un peso total de 20-120 µg, 30-100 µg, 30-90 µg, 30-75 µg o 30-50 µg. Ejemplos no limitativos

incluyen implantes extruidos que contienen aproximadamente 6 μg , 10 μg , 15 μg o 20 μg ($\pm 5\%$) de bimatoprost y que tienen un peso total de aproximadamente 30 μg , 50 μg , 75 μg o 100 μg ($\pm 5\%$), respectivamente. En ciertas formas, el implante extruido puede tener un diámetro de aproximadamente 200 μm o 250 μm ($\pm 5\%$) (antes de la colocación en el ojo u otro ambiente líquido o fluido) y una longitud de aproximadamente 2,3 mm, 1,5 mm o 1,0 mm ($\pm 5\%$).

Preferiblemente, el implante puede recibirse e inyectarse en el ojo a través de una aguja de pared ultrafina de calibre 27, 28 o 30. Aguja de diámetro pequeño como estas pueden ser deseables para la entrega de implantes en la cámara anterior del ojo. Los implantes del tamaño particular descritos en el presente documento pueden tener la ventaja adicional de ajustarse dentro del ángulo de la cámara anterior del ojo sin causar trauma corneal (por ejemplo, edema) y sin rozar el iris. En una realización, el implante intracameral tiene un diámetro de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 300 μm y una longitud de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,3 mm. Un implante dimensionado para su colocación en la cámara anterior de un ojo según esta descripción y según cualquiera de las realizaciones anteriores puede comprender 20% (p/p) de bimatoprost, 20% (p/p) de R203S, 15% (p/p) de R202H, 40% (p/p) de RG752S y 5% (p/p) de polietilenglicol (PEG) 3350. Los implantes se dimensionan y formulan para su colocación en la cámara anterior de acuerdo con esta descripción para evitar el contacto con el endotelio corneal (es decir, para que el implante no entre en contacto con el endotelio corneal) después de la colocación en la cámara anterior de un ojo. El contacto con el endotelio corneal puede provocar la pérdida de células endoteliales corneales (reducción de densidad) y la aparición de edema corneal. El riesgo de tales efectos adversos generalmente aumenta con el aumento del tamaño del implante. Con implantes más grandes, existe una mayor probabilidad de contacto con el endotelio corneal, por ejemplo, al tocar el endotelio anterior a la línea de Schwalbe.

Una realización es un implante intraocular biodegradable extruido de acuerdo con esta descripción que está dimensionado para su colocación en la cámara anterior del ojo, por lo que el implante tiene un diámetro de 150 a 300 μm , una longitud de 0,50 a 3 mm y un peso total de 25 a 100 μg . Otra realización es un implante intraocular biodegradable extruido según esta descripción que está dimensionado para su colocación en la cámara anterior del ojo, por lo que el implante tiene un diámetro de 150 a 250 μm ($\pm 5\%$), una longitud de 0,75 a 2 mm y 50 a 75 μg en peso total. El implante de acuerdo con cualquiera de las realizaciones comprenderá usualmente 20% en peso de bimatoprost como el agente activo en asociación con una matriz de polímero biodegradable que comprende o que consiste en i) un poli(D, -lactida) con extremo

éster, ii) un poli(D,L-lactida) con extremo ácido, y iii) un poli (D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una relación D,L-lactida:glicólido de aproximadamente 75:25 y una viscosidad inherente de 0,16- 0,24 dl/g, en donde la viscosidad inherente se mide para una solución de 0,1% del polímero en cloroformo a 25 °C. En una realización más específica, el poli (D,L-lactida) con extremo éster tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g y el poli(D, L-lactida) con extremo ácido tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g.

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

El componente de prostamida del implante puede estar en forma de partículas o polvo y puede quedar atrapado, incrustado dentro o distribuido de manera uniforme o no uniforme a través de la matriz de polímero biodegradable. En los implantes descritos actualmente, la prostamida generalmente comprenderá aproximadamente el 20% del implante en una base de peso a peso (p/p). En otras palabras, la prostamida constituirá aproximadamente el 20% en peso del implante. Más generalmente, la prostamida puede comprender (es decir, estar presente en una cantidad o constituir) 18% y 22% en peso del implante.

Los implantes intraoculares descritos en el presente documento comprenden una mezcla de al menos tres polímeros biodegradables diferentes seleccionados del grupo que consiste en polímeros de poli(D,L-lactida) (PLA) y polímeros de poli(D,L-lactida-co-glicólido) (PLGA) . Las diferencias entre los tres polímeros pueden ser con respecto al grupo terminal, la viscosidad inherente o la unidad repetitiva, o cualquier combinación de los mismos.

Si se usa, un poli(D,L-lactida-co-glicólido) comprende uno o más bloques de unidades de repetición D,L-lactida (x) y uno o más bloques de unidades de repetición de glicólido (y), donde el tamaño y el número de los respectivos bloques pueden variar. El porcentaje molar de cada unidad de repetición en un copolímero de poli(lactida-co-glicólido) (PLGA) puede ser independientemente 0-100%, 50-50%, aproximadamente 15-85%, aproximadamente 25-75% o

aproximadamente 35-65%. En algunas realizaciones, la D,L-lactida puede ser de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% del polímero PLGA en una base molar. El equilibrio del polímero puede ser esencialmente las unidades de repetición de glicólido. Por ejemplo, el glicólido puede ser de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% del polímero PLGA en una base molar.

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

En algunas realizaciones, el implante definido anteriormente tiene forma de varilla y está formado por un proceso de extrusión de fusión en caliente de tal manera que el implante formado tiene un diámetro o ancho de 150 a 300 μm , una longitud de 0,50 a 2,5 mm y un total de 30 a 100 μg peso, por lo que el implante no entra en contacto con el endotelio corneal después de la colocación en la cámara anterior de un ojo.

Ciertas formulaciones de ejemplo se describen a continuación:

Tabla 1: Formulaciones de suministro sostenido que contienen bimatoprost (1-5) para la producción de implantes intracamerales extruidos

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

5

Tabla 2: Formulaciones de suministro sostenido que contienen bimatoprost (6-8) para la producción de implantes intracamerales extruidos

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

10 Como se describe en la Tabla 3 de la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. No. 2015-0118279, la mayoría de las formulaciones de ejemplo solo exhibieron un perfil de liberación de fármaco in vitro de aproximadamente 60 días o dos meses o menos de 100 días como se muestra en la Figura 1 de la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. En los estudios in vivo de perros beagle que se muestran en la Tabla 4 y en la Figura 4 de la Publicación de Solicitud

15 de Patente de EE. UU. No. 2015-0118279, hubo una diferencia estadísticamente significativa a los 4 meses, y la reducción de la PIO solo se midió a seis meses.

Métodos de Tratamiento

Los implantes intraoculares de acuerdo con esta descripción pueden ser efectivos para reducir la presión intraocular en un ojo normotensivo o hipertensivo durante un período prolongado. En algunas realizaciones de los presentes métodos, un paciente puede tener glaucoma de tensión normal (NTG), con una presión intraocular que varía de 11 a 21 mm Hg. Dichos pacientes pueden requerir presiones oculares aún más bajas para reducir el riesgo de daño progresivo del nervio óptico y la pérdida del campo visual, y pueden beneficiarse de la administración intraocular de un implante de acuerdo con esta descripción. Por lo tanto, un implante de acuerdo con esta descripción puede ser eficaz para tratar el glaucoma en todas sus formas, incluido 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 de la presión intraocular.

El implante puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en un ojo en un 10-20%, 20-30%, y posiblemente en un 30-40% o más (con mayores tasas de liberación del fármaco), en relación con la presión intraocular (PIO) en el ojo antes de recibir el implante, durante 12 meses o más, 16 meses o más, o 24 meses, o 24 meses o más después de la colocación del implante en el ojo. Dichos implantes pueden ser más efectivos para reducir el riesgo de desarrollar, retrasar la aparición o retrasar la progresión del daño glaucomatoso en un ojo de un paciente. El daño glaucomatoso en el ojo puede incluir daño a la función y/o estructura del nervio óptico y la muerte de las células ganglionares, lo que puede conducir a la pérdida de los campos visuales periféricos y, finalmente, a la pérdida de la visión central que conduce a la ceguera total. La PIO elevada presenta un factor de riesgo importante para la pérdida de campo glaucomatoso.

En consecuencia, los implantes descritos actualmente pueden ser eficaces para tratar a un paciente que padece o se le diagnostica una condición ocular seleccionada de glaucoma, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de cierre angular (a veces denominado glaucoma de ángulo cerrado), glaucoma de tensión normal, glaucoma de baja tensión, glaucoma pseudoexfoliativo, glaucoma de desarrollo o glaucoma pigmentario. Uno o más de los presentes implantes también pueden ser útiles para reducir y, por lo tanto, tratar la hipertensión ocular o la presión intraocular elevada. Por ejemplo, un implante según esta descripción puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en un paciente con glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado o hipertensión ocular. El paciente puede ser un mamífero humano o

no humano. El método generalmente comprenderá el paso de colocar el implante en un ocular del ojo afectado por la condición ocular.

Debido a su capacidad para liberar una cantidad terapéuticamente efectiva de bimatoprost durante un período prolongado (por ejemplo, 60 días o más), se espera que los implantes de acuerdo con esta divulgación sean capaces de reducir la presión intraocular en un paciente durante largos períodos (por ejemplo, por 12 meses o más o 24 meses o más) sin la necesidad de inyecciones intraoculares frecuentes o la instilación regular de gotas para los ojos en la superficie ocular, como puede ser necesario con la terapia tópica. Por consiguiente, en algunas formas, los implantes descritos en el presente documento se usan como monoterapia (es decir, se usan solos para controlar la PIO sin el uso de gotas oculares antihipertensivas adyuvantes) para reducir la presión intraocular en un paciente y así tratar una condición ocular como se describe en este documento. Sin embargo, un implante de acuerdo con esta descripción puede, si se desea, usarse en terapia dual junto con el mismo o diferente agente terapéutico que se aplica tópicamente.

El implante administrará preferiblemente una dosis terapéuticamente efectiva de la prostamida al(a los) ojo(s) durante al menos dos meses después de la colocación en el ojo, y reducirá la condición ocular, o al menos un signo o síntoma, o factor de riesgo asociado con la condición ocular, durante al menos 1 mes o durante al menos 2 o 4 meses después de la colocación del implante en la cámara anterior del ojo. Si lo desea, se puede colocar más de un implante en el ojo. Por ejemplo, se pueden colocar dos implantes en la cámara anterior o en el cuerpo vítreo del ojo para administrar una dosis mayor de prostamida. Por ejemplo, en un método, se puede dosificar un ojo con 20 µg de bimatoprost, colocando dos implantes de 50 µg (cada uno con un 20% de en peso bimatoprost) en la cámara anterior del ojo simultáneamente en lugar de usar un solo implante de 100 µg. El uso de dos implantes más pequeños posiblemente puede mejorar la tolerabilidad de los implantes en el ojo y reducir aún más el riesgo de que un implante entre en contacto con el endotelio corneal, lo que disminuye o elimina por completo la posibilidad de que el ojo experimente una pérdida de densidad de células endoteliales corneales y la aparición de edema corneal.

Una realización es un método para reducir la presión intraocular en un ojo de un mamífero, el método comprende colocar un implante intraocular biodegradable de acuerdo con esta descripción en un ojo del mamífero, por lo que el implante proporciona una prostamida al ojo en una cantidad efectiva para reducir presión intraocular en el ojo. En algunas formas de este método,

el mamífero es un paciente humano que tiene presión intraocular elevada, hipertensión ocular o glaucoma, y el implante se coloca en la cámara anterior del ojo u ojos afectados del paciente. Según algunas realizaciones, el método es efectivo para la disminución de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. En otras realizaciones, los métodos son efectivos para reducir la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. En algunas realizaciones, los métodos son terapéuticamente efectivos para reducir la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que no se manejan adecuadamente con medicamentos tópicos para reducir la PIO (por ejemplo, debido a intolerancia o no adherencia) o no son adecuados para la terapia tópica. En algunas realizaciones, los métodos son terapéuticamente efectivos para reducir la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que se manejan de manera inadecuada con medicamentos tópicos para reducir la PIO (por ejemplo, debido a intolerancia o no adherencia) o no son adecuados para la terapia tópica. El implante puede ser efectivo para reducir la presión intraocular en el ojo durante al menos dos meses después de la colocación en la cámara anterior del ojo. En algunos casos, el implante puede reducir la presión intraocular en el ojo durante más de 12 meses después de la colocación del implante en el ojo. En algunas realizaciones, un solo implante puede reducir la presión intraocular durante entre 12 y 24 meses. En una realización, la prostamida proporcionada por el implante es bimatoprost. Preferiblemente, el implante está dimensionado y formulado para su colocación en la cámara anterior del ojo y no entra en contacto y/o no daña el endotelio corneal después de la colocación en la cámara anterior de un ojo, como por ejemplo un ojo humano. Eliminar el contacto entre el implante y el endotelio corneal puede reducir el riesgo de reducción de la densidad de células endoteliales corneales y la aparición de edema corneal en el ojo.

La presente descripción también proporciona un método para reducir o disminuir la presión intraocular en un paciente, el método comprende colocar un implante intraocular biodegradable en un ojo del paciente, reduciendo así la presión intraocular en el ojo durante un período prolongado tal como, por ejemplo, durante al menos un mes, dos meses o durante al menos cuatro meses. En algunos casos, el paciente puede tener glaucoma de ángulo abierto, o más específicamente, glaucoma de ángulo abierto primario y/o hipertensión ocular. El implante utilizado en el método puede ser cualquiera de los implantes que contienen prostamida descritos en este documento. En una realización preferida, el método comprende colocar un implante intraocular extruido que comprende la formulación 2 en un ojo del paciente. El implante se puede colocar en la cámara anterior, el cuerpo vítreo o la cámara posterior del ojo, por ejemplo. En algunos casos, el implante

puede colocarse específicamente en el ángulo de la cámara anterior (ángulo iridocorneal) del ojo, y aún más específicamente en el ángulo iridocorneal inferior del ojo.

También se puede observar una duración prolongada del efecto reductor de la PIO con otros regímenes de dosificación de un implante intraocular como se describe en el presente documento para tratar a un paciente con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Por ejemplo, un paciente puede recibir 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 u 7 u 8 implantes totales durante la duración del tratamiento, con un solo implante intracameral inyectado en la cámara anterior del paciente una vez cada 3 meses (aproximadamente 12 semanas) o 4 meses (aproximadamente 16 semanas) o 5 meses (aproximadamente 20 semanas) o 6 (aproximadamente 24 semanas) o 7 meses (aproximadamente 28 semanas) u 8 meses (aproximadamente 32 semanas) o 9 meses (aproximadamente 36 semanas) o 10 meses (aproximadamente 40 semanas) u 11 meses (aproximadamente 44 semanas) o 12 meses (aproximadamente 48 semanas) y experimenta una mayor duración del efecto reductor de la PIO y/o la cantidad de tiempo sin la necesidad de un medicamento de rescate para la reducción de la PIO (por ejemplo, análogo de prostaglandina o gotas para los ojos que contienen prostamida, como latanoprost, travoprost o bimatoprost). La duración del efecto de disminución de la PIO o la cantidad de tiempo sin la necesidad de un medicamento de rescate después de dicho régimen de dosificación puede ser de 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 24 meses o más de 24 meses. En algunas realizaciones, la duración del efecto reductor de la PIO o la cantidad de tiempo sin la necesidad de un medicamento de rescate puede estar en el rango de 12 meses a 24 meses, durante 12 meses a 15 meses, 13 meses a 24 meses, más de 12 meses a 24 meses, más de 12 meses a 16 meses, más de 12 meses a 20 meses, más de 16 meses a 24 meses, y similares. En algunas realizaciones, la duración del efecto reductor de la PIO o la cantidad de tiempo sin la necesidad de un medicamento de rescate puede estar en el rango de 12 meses a 24 meses, durante 12 meses a 15 meses, 13 meses a 24 meses, más de 12 meses a 24 meses, más de 12 meses a 16 meses, más de 12 meses a 20 meses, más de 16 meses a 24 meses, después de recibir el implante final durante la duración del tratamiento.

De acuerdo a una realización, un paciente que tiene glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular puede recibir un primer implante biodegradable intraocular que contiene bimatoprost inyectado en la cámara anterior de un paciente en el día 1, luego un segundo implante

que contiene bimatoprost inyectado en la cámara anterior de un paciente en la semana 16, luego un implante final de bimatoprost inyectado en la cámara anterior del paciente en la semana 32. De acuerdo con tales realizaciones, un paciente con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular puede recibir un implante que contiene 10 µg de bimatoprost o 15 µg de bimatoprost, en el día 1, semana 16, y semana 32. En algunas realizaciones, un paciente recibe un primer implante intraocular que contiene bimatoprost inyectado en la cámara anterior de un paciente en el día 1, luego un implante final que contiene bimatoprost en la semana 16 y no más implantes. En algunas realizaciones, un paciente que lo necesita solo recibe un implante único y final. En tales métodos, el efecto sostenido de reducción de la PIO se puede observar por un período de tiempo de 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 24 meses y similares después de la inyección del implante final. En algunas realizaciones, un paciente que tiene glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular demuestra una reducción de la PIO de aproximadamente 20-30% durante la duración del tratamiento de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. En algunas realizaciones, un paciente que tiene glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular demuestra una reducción de la PIO de aproximadamente el 30% durante la duración del tratamiento de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

En una realización, el implante se coloca en el ojo u ojos usando un aparato de administración intraocular, el aparato comprende una carcasa alargada y una cánula que se extiende longitudinalmente desde la carcasa, la cánula tiene un extremo proximal y un extremo distal afilado y tiene un lumen extendiéndose a través de la misma, el lumen tiene un diámetro interno suficiente para recibir el implante y permitir el paso del implante a través del lumen y dentro del ojo del paciente. El aparato puede comprender además una varilla de empuje o un émbolo conectado operativamente con un enlace accionado por el usuario para expulsar el implante a través del lumen hacia el ojo.

Otra realización incluye el uso de un aparato para administrar un implante intraocular biodegradable en el ojo de un paciente, el aparato comprende un implante intraocular de acuerdo con cualquiera de los descritos en el presente documento, una carcasa alargada y una cánula que se extiende longitudinalmente desde la carcasa, teniendo la cánula un extremo proximal, un extremo distal afilado y un lumen que se extiende a través de la misma, teniendo el lumen un diámetro interno suficiente para recibir el implante intraocular y permitir la traslación del implante

a través del lumen y dentro del ojo del paciente. La cánula puede ser una aguja de calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29 o calibre 30, o puede describirse como que tiene diámetros interior y exterior equivalentes a los de una aguja de calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29 o calibre 30. La aguja, además, puede ser una aguja de pared delgada o de pared ultrafina.

Según algunas realizaciones, un implante intraocular se administra por vía intracameral, en la cámara anterior del ojo de un paciente en necesidad del mismo y está diseñado para proporcionar una liberación controlada y sostenida de bimatoprost (también denominado "BimSR"), un agente reductor de la PIO altamente efectivo, a la cámara anterior del ojo durante aproximadamente 3 a 4 meses para la reducción de la PIO. La matriz polimérica de BimSR se degrada lentamente, por lo que no es necesario retirar el implante una vez que se ha liberado el medicamento. Según los datos in vitro de perros beagle descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No. 2015-0118279, se esperaba que el implante BimSR tuviera una duración de liberación del fármaco de aproximadamente 3 a 4 meses, asociado con la disminución de la PIO durante la misma duración.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Se realizó un ensayo clínico del par de ojos de fase 1/2, prospectivo, de 24 meses, en 75 pacientes con glaucoma con una PIO media de referencia del estudio de 25,2 (rango 22-36) mmHg después del lavado. Un implante intraocular que tiene la composición descrita en la Publicación de Patente de EE.UU. No. 2015-0118279 como formulación 2, como se describe en la TABLA 1 de la Descripción (dosis de 6, 10, 15 o 20 µg de fuerza) se administró intracameramente en el ojo en estudio; el ojo compañero se trató con solución tópica de bimatoprost al 0,03% una vez al día. El efecto de reducción de PIO a largo plazo se evaluó mediante la PIO, el tiempo hasta el tratamiento adicional de reducción de la PIO y el porcentaje de pacientes sin tratamiento adicional de reducción de la PIO. A los pacientes se les permitió la medicación tópica de rescate o un único tratamiento repetido con BimSR. Los resultados se presentan para los niveles de dosis de 10 y 15 µg de BimSR (n = 21 para cada uno) que continúan en desarrollo.

Hasta 4 y 6 meses, el 95,2% y el 66,7% de los pacientes, respectivamente, fueron controlados con el tratamiento inicial de BimSR 10 o 15 µg sin necesidad de medicación de rescate o retratamiento del implante. La tiempo medio hasta el tratamiento adicional para reducir la PIO

después de la administración de BimSR fue de 38 a 39 semanas. Sorprendentemente, en el mes 24, 10/42, el 23,8% de los pacientes aún se mantenían en el tratamiento inicial del implante, y la PIO media (DE) fue de 16,0 (2.2) mmHg y 15,9 (2.5) mmHg para las concentraciones de dosis de BimSR de 10 µg y 15 µg, respectivamente, en comparación con 16,4 (2.1) mmHg y 15,4 (2.4) mmHg para los ojos compañeros tratados con la solución de bimatoprost. Los eventos adversos informados fueron consistentes con lo que se esperaría del procedimiento de administración y con el uso de medicamentos tópicos para reducir la PIO.

Se observaron resultados similares a concentraciones de dosis de 6 µg y 20 µg.

Una sola administración de BimSR 10 o 15 µg controlaba la PIO hasta 6 meses en el 66,7% de los pacientes y el 23,8% de los pacientes a los 24 meses. La PIO media en el mes 24 fue comparable en ojos mantenidos con una sola administración de 10 µg o 15 µg de BimSR y ojos compañeros tratados con solución de bimatoprost. BimSR ha demostrado una eficacia favorable para reducir la PIO con efectos de un solo implante que dura 6 meses en la mayoría de los pacientes y hasta 24 meses en un subconjunto de pacientes.

La longevidad del efecto de una sola administración de BimSR es ventajosa para abordar la falta de adherencia al tratamiento tópico diario y para eliminar la necesidad del uso a largo plazo de medicamentos para reducir la PIO en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

Estos resultados del estudio clínico son inesperados en función del perfil farmacocinético del implante en animales estudiados, lo que respalda un efecto de disminución de la PIO de 3-4 meses.

Los estudios en perros que usan BimSR han demostrado una duración de acción relacionada con la dosis (para la disminución de la PIO) que varía de 2 meses a aproximadamente 4 meses con dosis de 8-30 µg. Se observó una duración similar del efecto en los monos. En otro estudio, los animales tratados con un solo implante intracameral de 20 µg de BimSR, bimatoprost y su metabolito principal, el ácido de bimatoprost, se detectaron hasta la semana 10 en humor acuoso a concentraciones similares a las observadas después de la exposición tópica en humanos² (Tabla 3). A las 14 semanas después de la dosis, también se detectó bimatoprost en la córnea, la coroides y el cuerpo ciliar del iris; sin embargo, los niveles de drogas en la retina y el humor vítreo estaban por debajo del límite de cuantificación. El ácido de bimatoprost no se detectó en los tejidos oculares. No se detectó fármaco en los implantes remanentes recogidos a las 14 semanas después de la dosis.

Tabla 3: Los datos farmacocinéticos oculares y sistémicos con Bimatoprost SR en comparación con las vías tópicas y otras vías de administración de bimatoprost

Ruta de Administración	Número de estudio de especies	Dosis	Concentración Sistémica		Concentración de humor acuoso (ng/ml)		Concentración de tejidos (ng/g)		
							Cornea	ICB	Coroides
			AGN-192024	AGN-191522	AGN-192024	AGN-191522	AGN-192024	AGN-192024	AGN-192024
Intracameral	Perros TX12102	10, 15 & 20 µg	BLQ ^a	BLQ ^a 0,0673	--	--	--	--	--
	PK11086 ^b	20 µg	--	--	13,7	3,4	4,62	2,8	0,942
	Mono TX09051	30 µg (Gen 1)	0,280	0,165	--	--	--	--	--
	Humano ^c 192024-041D	6, 10, 15 & 20 µg	BLQ-0,00502	BLQ-0,0245	--	--	--	--	--
Tópica	Perro PK10130	0,03% QD	--	--	BLQ ^d	2,0	--	--	--
	Mono 6177-110	0,03% QD	0,397	BLQ ^e	--	--	--	--	--
	PK-98-003	0,1% BID	1,92	BLQ ^e	--	--	--	--	--
	PK-97-032	0,1% QD	--	--	34,5	--	558	797	--
	PK-97-032	0,1% BID	--	--	13,0	--	2890	1369	--
	Humano PK-98-119	0,03% QD	0,0822	2,41	--	--	--	--	--
	Camras 2004 ^f	0,03% QD	--	--	2,37	8,55	--	--	--

5 BID= dos veces al día; BLQ= debajo del límite de cuantificación; Gen=Generación; ICB= cuerpo iris-ciliar; QD= uno diario; -- = Datos no recolectados

^a Límite inferior de cuantificación (LLOQ) = 0,025 ng/mL (AGN-192024) y 0,05 ng/mL(AGN-191522) en sangre

^b AGN-192024 o AGN-191522 BLQ en vítreo y retina

^c LLOQ = 0,001 ng/mL (AGN-192024) y 0,010 ng/mL(AGN-191522) en plasma; datos preliminares de 299 muestras de 57

10 pacientes en el estudio

^d LLOQ = 0,200 ng/mL (AGN-192024) en humor acuoso

^e 0,100 ng/mL(AGN-191522) en sangre

^f Camras et al, 2004

EJEMPLO 2

15 En un ejemplo, en una fase 3 multicéntrica, aleatorizada, enmascarada, de comparación de grupos paralelos de BimSR versus control activo (timolol maleato 0,5% gotas para los ojos; referido como Timolol) eficacia intraocular de presión intraocular (PIO) y seguridad de dos dosis fuertes de BimSR en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (OAG) o hipertensión ocular (OHT) se estudiaron después de administraciones iniciales y repetidas. Los detalles y resultados

20 relevantes se muestran en las Figuras 1-4. El implante BimSR era un implante intraocular que tenía la composición como se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2015-0118279 como formulación 2, como se describe en la TABLA 1 de la descripción (dosis de 10 o 15 µg). Como se muestra en la Tabla 4 a continuación, los pacientes fueron aleatorizados en tres

grupos y los grupos recibieron implante intracameral 10 ug de BimSR, implante intracameral 15 ug de BimSR o gotas de Timolol BID. Los pacientes en los grupos que recibieron una de las dos fortalezas del implante BimSR recibieron un solo implante mediante inyección en la cámara anterior del paciente en tres ciclos de administración el día 1, semana 16 (~ mes 4) y semana 32 (~ mes 8) durante un período de tratamiento de 12 meses, con seguimiento de seguridad hasta el mes 20.

Tabla 4

Grupo de Tratamiento	Tratamiento en Ojo en EStudio	Tratamiento en Ojo Compañero
Bim SR 10 µg	Resistencia a la dosis: 10 µg Gotas para los ojos: BID vehículo	Procedimiento de administración simulada Gotas para los ojos: Timolol BID
Bim SR 15 µg	Resistencia a la dosis: 15 µg Gotas para los ojos: BID vehículo	Procedimiento de administración simulada Gotas para los ojos: Timolol BID
Timolol	Procedimiento de administración simulada Gotas para los ojos: Timolol BID	Procedimiento de administración simulada Gotas para los ojos: Timolol BID

Las dos fortalezas de BimSR redujeron la PIO en aproximadamente un 30 por ciento durante el período de eficacia primaria de 12 semanas, cumpliendo los criterios predefinidos para la no inferioridad de Timolol. Las dos fortalezas de BimSR también fueron bien toleradas en la mayoría de los pacientes. Específicamente, con 15 µg de BimSR, la diferencia media (versus timolol) en la PIO ocular del estudio varió de -0,98 a -0,41 mm Hg; el límite superior del IC del 95% es $\leq 1,0$ mm Hg en los 6 puntos de tiempo analizados durante las 12 semanas durante cada ciclo de tratamiento. Para 10 µg de BimSR, la diferencia media (versus timolol) en la PIO ocular del estudio varió de -0,90 a -0,21 mm Hg; El límite superior del IC del 95% para la diferencia de medias es $\leq 1,0$ mm Hg en los 6 puntos de tiempo analizados durante las 12 semanas durante cada ciclo de tratamiento.

Las dos fortalezas de BimSR redujeron la PIO en aproximadamente un 30 por ciento durante el período de eficacia primaria de 12 semanas, cumpliendo los criterios predefinidos para la no inferioridad de Timolol. Las dos fortalezas de BimSR también fueron bien toleradas en la

mayoría de los pacientes. Específicamente, con 15 µg de BimSR, la diferencia media (versus timolol) en la PIO ocular del estudio varió de -0,98 a -0,41 mm Hg; el límite superior del IC del 95% es $\leq 1,0$ mm Hg en los 6 puntos de tiempo analizados durante las 12 semanas durante cada ciclo de tratamiento. Para 10 µg de BimSR, la diferencia media (versus timolol) en la PIO ocular del estudio varió de -0.90 a -0.21 mm Hg; El límite superior del IC del 95% para la diferencia de medias es ≤ 1.0 mm Hg en los 6 puntos de tiempo analizados durante las 12 semanas durante cada ciclo de tratamiento.

Después de tres ciclos de tratamiento, se analizaron los pacientes que tenían 12 meses o más de finalización del tratamiento. Para aquellos pacientes que se sometieron a 3 ciclos de administración (es decir, que recibieron un total de tres implantes, un implante en el día 1, un implante en la semana 16 y un implante en la semana 32), el 90% de los pacientes tratados con dosis de 15 µg de Bim SR, y el 83% de los pacientes tratados con la dosis de 10 µg de Bim SR, no recibieron tratamiento de rescate durante al menos 360 días (12 meses) después de la tercera administración. Los medicamentos de rescate se refieren a la necesidad de medicamentos que reducen la presión intraocular fuera del estudio para controlar la PIO elevada. Bim SR ha demostrado una eficacia favorable para reducir la PIO con efectos de tres implantes, cada uno administrado una vez cada 4 meses, con una duración de al menos 12 meses después de la tercera inyección en la mayoría de los pacientes estudiados.

De manera similar, después de la última administración de Bim SR (1 o 2 o 3 ciclos de administración), el 76% de los pacientes tratados con la dosis de 15 µg de Bim SR y el 76% de los pacientes tratados con la dosis de 10 µg de Bim SR, no estaban en tratamiento de rescate en mínimo 360 días (12 meses). BimSR ha demostrado una eficacia favorable para reducir la PIO con efectos de uno, dos o tres implantes que duran al menos 12 meses después de la inyección final en la mayoría de los pacientes estudiados.

REIVINDICACIONES:

1. 1. Un método para reducir la presión intraocular (PIO) en el ojo de un paciente que comprende:

inyectar un único implante intraocular que comprende bimatoprost o una sal del mismo y un polímero biodegradable en la cámara anterior de un paciente en necesidad del mismo;

en donde el implante intraocular es eficaz para reducir la PIO del paciente que lo necesita durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el implante intraocular es eficaz para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo durante un período de tiempo de aproximadamente 24 meses.

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el implante intraocular comprende 6 µg, 10 µg, 15 µg o 20 µg de bimatoprost o una sal del mismo.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el implante intraocular comprende una matriz de polímero biodegradable, polietilenglicol 3350 y bimatoprost o una sal del mismo, en donde el bimatoprost o una sal del mismo y el polietilenglicol 3350 están asociados con la matriz de polímero biodegradable, que comprende

a) un poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g,

b) un poli(D,L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y

c) un poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y una relación molar D,L-lactida a glicólido de aproximadamente 75:25;

en donde el bimatoprost o una sal del mismo constituye del 18 al 22% en peso del implante, el poli(D,L-lactida) con extremo éster constituye del 18 al 22% en peso del implante, el poli(D,L-lactida) con extremo ácido constituye del 13,5 al 16,5% en peso del implante, el

poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster constituye del 36 al 44% en peso del implante, y en donde el polietilenglicol 3350 constituye del 3,5 al 6,5% en peso del implante, en el que la viscosidad inherente de cada uno de los polímeros de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido) se determina para una solución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25 °C.

- 5
5. Un método para tratar el glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular en un paciente que comprende:

10 inyectar uno o más implantes intraoculares individuales que comprenden bimatoprost o una sal del mismo y un polímero biodegradable en la cámara anterior del ojo de un paciente en necesidad del mismo con una frecuencia de un implante intraocular cada cuatro meses a un implante intraocular cada doce meses durante un período de tratamiento que comprende la inyección de un primer implante intraocular y un implante intraocular final;

15 en donde los implantes intraoculares son efectivos para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses después de la inyección del implante intraocular final.

- 20 6. El método de la reivindicación 5, en el que el paciente recibe un implante intraocular cada cuatro meses; y en donde los implantes intraoculares son efectivos para reducir la PIO del paciente que lo necesita durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses.

- 25 7. El método de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que el paciente recibe entre dos implantes y ocho implantes durante el período de tratamiento.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que el paciente recibe tres implantes.

- 30 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5-8 en el que los implantes intraoculares son efectivos para reducir la PIO del paciente que lo necesita durante un período de tiempo de aproximadamente 12 meses.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en el que el implante intraocular comprende 6 µg, 10 µg, 15 µg o 20 µg de bimatoprost o una sal del mismo.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5-10, en donde el implante intraocular comprende una matriz de polímero biodegradable, polietilenglicol 3350 y bimatoprost o una sal del mismo, en donde el bimatoprost o una sal del mismo y el polietilenglicol 3350 están asociados con la matriz de polímero biodegradable, que comprende

d) un poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g,

e) un poli(D,L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y

f) un poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y una relación molar D,L-lactida a glicólido de aproximadamente 75:25;

en donde el bimatoprost o una sal del mismo constituye del 18 al 22% en peso del implante, el poli(D,L-lactida) con extremo éster constituye del 18 al 22% en peso del implante, el poli(D,L-lactida) con extremo ácido constituye del 13,5 al 16,5% en peso del implante, el poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster constituye del 36 al 44% en peso del implante, y en donde el polietilenglicol 3350 constituye del 3,5 al 6,5% en peso del implante, en el que la viscosidad inherente de cada uno de los polímeros de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido) se determina para una solución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25 °C.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5-11, donde el método es efectivo para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo en aproximadamente un 30% desde el inicio.

13. Un método para tratar el glaucoma de ángulo abierto o la hipertensión ocular en un paciente que comprende:

inyectar uno o más implantes intraoculares individuales que comprenden bimatoprost o una sal del mismo y un polímero biodegradable en la cámara anterior del ojo de un paciente en necesidad del mismo con una frecuencia de un implante intraocular cada cuatro

meses a un implante intraocular cada doce meses durante un período de tratamiento que comprende la inyección de un primer implante intraocular y un implante intraocular final;

en donde, después de la inyección del implante final, el paciente no requiere medicación de rescate durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses después de la inyección del implante intraocular final.

14. El método de la reivindicación 13, en el que el paciente recibe un implante intraocular cada cuatro meses; y en el que el paciente no requiere medicación de rescate durante un período de tiempo entre aproximadamente 12 meses y aproximadamente 24 meses después de la inyección del implante final.

15. El método de la reivindicación 13 o la reivindicación 14 en el que el paciente recibe entre dos implantes y ocho implantes durante el período de tratamiento.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13-15 en el que el paciente recibe tres implantes.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13-16 en el que el paciente no requiere medicación de rescate durante un período de tiempo de aproximadamente 12 meses.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en el que el implante intraocular comprende 10 µg, 15 µg de bimatoprost o una sal del mismo.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13-18, en donde el implante intraocular comprende una matriz de polímero biodegradable, polietilenglicol 3350 y bimatoprost o una sal del mismo, en donde el bimatoprost o una sal del mismo y el polietilenglicol 3350 están asociados con la matriz de polímero biodegradable, que comprende

g) un poli(D,L-lactida) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,25-0,35 dl/g,

h) un poli(D,L-lactida) con extremo ácido que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g, y

i) un poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster que tiene una viscosidad inherente de 0,16-0,24 dl/g y una relación molar D,L-lactida a glicólido de aproximadamente 75:25;

en donde el bimatoprost o una sal del mismo constituye del 18 al 22% en peso del implante, el poli(D,L-lactida) con extremo éster constituye del 18 al 22% en peso del implante, el poli(D,L-lactida) con extremo ácido constituye del 13,5 al 16,5% en peso del implante, el poli(D,L-lactida-co-glicólido) con extremo éster constituye del 36 al 44% en peso del implante, y en donde el polietilenglicol 3350 constituye del 3,5 al 6,5% en peso del implante, en el que la viscosidad inherente de cada uno de los polímeros de poli(D,L-lactida) y poli(D,L-lactida-co-glicólido) se determina para una solución al 0,1% del polímero en cloroformo a 25 °C.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en el que el medicamento de rescate comprende gotas para los ojos que contienen un análogo de prostaglandina o prostamida.

21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13-20, en el que el método es eficaz para reducir la PIO del paciente en necesidad del mismo en aproximadamente un 30% de la línea de base.

RESUMEN

5 Se describen en este documento métodos para el tratamiento del aumento de la presión intraocular con implantes intraoculares intracamerales. La liberación controlada y sostenida de bimatoprost a la cámara anterior del ojo puede ser efectiva para tratar un ojo durante al menos un año o más para la reducción de la PIO.

10

15

20

25