República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016009575-8 B1

(22) Data do Depósito: 31/10/2014

(45) Data de Concessão: 13/12/2022

(54) Título: IMPLANTE INTRAOCULAR BIODEGRADÁVEL, USO DO MESMO, APARELHO PARA LIBERAR UM IMPLANTE INTRAOCULAR BIODEGRADÁVEL E MÉTODO PARA PREPARAR UM IMPLANTE INTRAOCULAR BIODEGRADÁVEL

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61K 47/10; A61K 47/34; A61K 31/5575.

(30) Prioridade Unionista: 31/10/2013 US 61/898,241.

(73) Titular(es): ALLERGAN, INC..

(72) Inventor(es): ALAZAR N. GHEBREMESKEL; MICHAEL R. ROBINSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2014063569 de 31/10/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/066548 de 07/05/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/04/2016

(57) Resumo: IMPLANTES INTRAOCULARES CONTENDO PROSTAMIDA E USO DOS MESMOS. Implantes intraoculares contendo prostamida que biodegrada no olho e que são eficazes para reduzir a pressão intraocular no olho por um período sustentado. Os implantes geralmente contêm uma prostamida, como bimatoprost, e pelo menos três polímeros biodegradáveis distintos selecionados de polímeros polilactida e poli(lactida-co-glicolida) e são otimizados para colocar em e compatibilidade com a câmara anterior do olho, particularmente o ângulo da câmara anterior. Métodos para preparar e usar os implantes para reduzir a hipertensão ocular e pressão intraocular em um paciente são descritos.

"IMPLANTE INTRAOCULAR BIODEGRADÁVEL, USO DO MESMO, APARELHO PARA LIBERAR UM IMPLANTE INTRAOCULAR BIODEGRADÁVEL E MÉTODO PARA PREPARAR UM IMPLANTE INTRAOCULAR BIODEGRADÁVEL"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

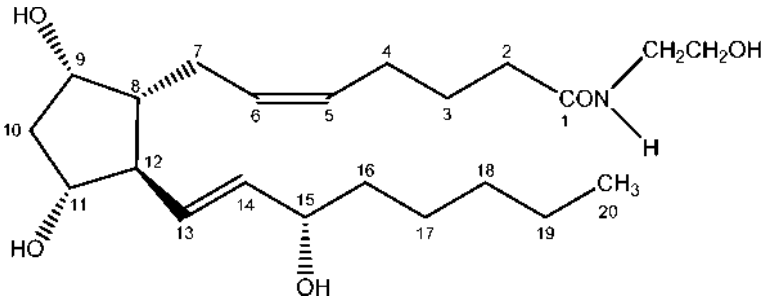
[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório US 61/898.241 depositado em 31 de outubro de 2013, cujo conteúdo é aqui incorporado como referência.

FUNDAMENTO

[0002] São descritos aqui implantes intraoculares biodegradáveis que fornecem para a liberação prolongada de bimatoprost em uma quantidade que é eficaz para tratar uma condição ocular, particularmente glaucoma e hipertensão ocular, e condições associadas com glaucoma como elevada pressão intraocular. Os implantes, que podem ser produzidos por um processo de extrusão, são dimensionados e configurados para colocar na câmara anterior do olho onde o implante pode liberar a prostamida diretamente para os tecidos que regulam a produção e o escoamento do humor aquoso. Importante, os implantes intraoculares descritos aqui são projetados não somente para fornecer a um paciente níveis reduzidos de pressão intraocular de bimatoprost por um período sustentado com duração de 2 meses ou mais, mas também são dimensionados para caber dentro do ângulo da câmara anterior (também chamado de ângulo iridocorneal) do olho sem ferir o endotélio corneal e sem obstruir a visão. Embora desenvolvido para a liberação de bimatoprost, implantes em conformidade com esta invenção podem ser úteis para a liberação sustentada de outras prostamidas também. Métodos para preparar e usar estes implantes para tratar uma condição ocular são descritos.

[0003] Prostamidas são potentes agentes hipotensores oculares úteis no tratamento de várias condições hipertensas oculares diferentes como glaucoma, elevada pressão intraocular, e outros episódios de hipertensão ocular, incluindo episódios de hipertensão

ocular pós-cirúrgico e pós-laser (1, 4). Pertencem a uma família em expansão de amidas C-1 de prostaglandina $F_{2\alpha}$ (1-5). A biossíntese e farmacologia de prostamidas são extensivamente descritas (1-3, 9). Por exemplo, prostamidas de ocorrência natural, prostamida $F_{2\alpha}$, são biossintetizadas de anandamida por uma via envolvendo exclusivamente a COX-2. COX-1 não está envolvida (1, 2, 15).



Prostaglandina $F_{2\alpha}$-etanolamida

(também conhecida como Prostamida $F_{2\alpha}$)

[4] Uma prostamida que encontrou uso difundido em terapia ocular é bimatoprost. Como outros prostamidas, bimatoprost não apresenta nenhuma interação significativa com receptores sensíveis para prostaglandina (PG) (3, 10.) Não obstante, bimatoprost é um potente agente anti-hipertensivo ocular e é altamente eficaz para reduzir a pressão intraocular elevada em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular (1, 6-8). Bimatoprost é normalmente prescrito para uso pelos pacientes sob a forma de uma solução oftálmica conhecida pelo nome comercial LUMIGAN®. No curso normal da terapia, os pacientes aplicam uma gota de solução LUMIGAN® uma vez por dia para a superfície dos olhos afetados para reduzir a pressão intraocular elevada. Acredita-se que bimatoprost diminua a pressão intraocular (IOP), aumentando o escoamento do humor aquoso através da via uveoscleral (1, 3).

[5] Enquanto altamente eficaz para reduzir a pressão intraocular, a instilação diária regular de colírio de bimatoprost, no entanto, requer gerenciamento diário pelo paciente. Seria

vantajoso para alguns pacientes ter acesso aos sistemas de liberação de droga implantáveis, como implantes intraoculares, que são capazes de fornecer uma quantidade terapeuticamente eficaz de bimatoprost ao olho a uma taxa consistente por um longo período para, assim, reduzir a pressão intraocular em um olho hipertenso continuamente por durações mais longas como 2 meses ou mais. Um implante intraocular biodegradável, dimensionado e configurado para colocar de forma confortável e segura no olho, e formulado apropriadamente para fornecer uma quantidade terapêutica de bimatoprost aos tecidos no olho efetivamente eliminaria a necessidade de adesão do paciente, uma vez que um paciente já não precisaria aplicar diariamente colírio, e manteria a pressão intraocular em ou abaixo dos níveis obtidos normalmente por aplicação tópica continuamente por um período prolongado (por exemplo, 2 meses ou mais), um implante intraocular pode melhorar a terapia do glaucoma e levar a melhores resultados terapêuticos em alguns pacientes. Os implantes intraoculares que incluem um componente de prostamida e um polímero biodegradável para a liberação prolongada de uma prostamida como bimatoprost para tratar uma condição ocular como glaucoma foi descrito (Ref. 4, por exemplo).

[6] Glaucoma é geralmente uma doença progressiva do olho caracterizada pela neuropatia óptica progressiva com perda associada de campo visual. Glaucoma pode ser ainda associado com pressão intraocular aumentada. Com base na sua etiologia, glaucoma foi classificado como primário ou secundário. Glaucoma primário em adultos pode ser glaucoma de ângulo aberto ou glaucoma de ângulo fechado agudo ou crônico. Glaucoma secundário resulta de doenças oculares pré-existentes como uveíte, tumor intraocular ou uma catarata alargada.

[7] As causas subjacentes de glaucoma primário ainda não são

conhecidas. Fatores de risco incluem alta ou elevada pressão intraocular, idade avançada e, história familiar. Pressão intraocular aumentada ou elevada é devido à obstrução do escoamento do humor aquoso. No glaucoma de ângulo aberto primário, a câmara anterior e suas estruturas anatômicas parecem normais, mas a drenagem do humor aquoso é impedida. Em glaucoma de ângulo fechado agudo ou crônico, a câmara anterior é superficial, o ângulo de filtração é reduzido, e a íris pode obstruir a malha trabecular na entrada do canal de Schlemm. A dilatação da pupila pode empurrar a raiz da íris para frente contra o ângulo, e pode produzir bloqueio pupilar e assim precipitar um ataque agudo. Olhos com ângulos de câmara anterior estreitos estão predispostos a ataques de glaucoma de ângulo fechado agudo de vários graus de gravidade.

[8] O glaucoma secundário é causado por qualquer interferência com o fluxo do humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior e, posteriormente, para o canal de Schlemm. Doenças inflamatórias do segmento anterior podem evitar fuga aquosa causando sinequia posterior completa em íris arqueada e podem obstruir o movimento do humor aquoso através da pupila, levando à elevada pressão intraocular. Outras causas comuns são tumores intraoculares, cataratas alargadas, oclusão da veia da retina central, trauma ao olho, procedimentos operacionais e hemorragia intraocular. Considerando todos os tipos juntos, o glaucoma ocorre em cerca de 2% de todas as pessoas acima de 40 anos e pode ser assintomático por anos antes de progredir para perda visual periférica perceptível, seguida por perda da visão central.

[9] O glaucoma pode ser considerado como sendo potencialmente uma condição ocular anterior e posterior porque um objetivo clínico do tratamento do glaucoma pode ser não só para reduzir a pressão intraocular elevada devido ao escoamento obstruído do humor aquoso

da câmara anterior, mas para também evitar a perda de ou reduzir a ocorrência de perda de visão devido a danos ou perda de células da retina ou células do nervo óptico (ou seja, células ganglionares) na parte posterior do olho (ou seja, neuroproteção). Ensaios clínicos demonstraram que reduzir IOP pode ajudar a retardar a progressão do glaucoma e redução da IOP consistente está associada com a redução dos riscos de desenvolver e progredir o dano do nervo óptico (11-13).

[10] A não adesão do paciente à terapia tópica é um dos maiores desafios para a prevenção de perda de visão devido ao glaucoma. Pacientes que não tomam nenhuma medicação estão em maior risco de perda de visão de glaucoma; no entanto, pacientes que intermitentemente tomam seus medicamentos também estão em risco uma vez que a flutuação da IOP também foi identificada como possível fator de risco para progressão em alguns pacientes (14).

[11] Nesse sentido, sistemas de liberação de drogas de liberação sustentada, como implantes intraoculares biodegradável, que podem continuamente liberar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma droga anti-hipertensivas tais como bimatoprost diretamente na câmara anterior do olho pode ajudar a reduzir a dependência do paciente de anti-hipertensivos oculares tópicos ou outras medicações antiglaucoma para controlar a pressão intraocular e gerenciar os sintomas associados com glaucoma.

[12] A presente invenção fornece esses sistemas de liberação de droga e oferece melhorias adicionais em relação a alguns implantes intraoculares biodegradáveis existentes. Nós descobrimos uma formulação de implante biodegradável que incha menos e se biodegrada mais rápido do que alguns implantes intraoculares comparáveis, no entanto, libera uma quantidade terapeuticamente eficaz de bimatoprost a uma taxa quase linear ou constante durante um período sustentado (por exemplo, cerca de 60 dias), fornecendo assim aos

pacientes alívio duradouro da hipertensão ocular e possivelmente, protegendo os pacientes de alguns dos efeitos adversos causados pela alta ou elevada pressão intraocular.

[13] Esses atributos são particularmente valiosos para implantes colocados na câmara anterior do olho (o espaço cheio de líquido dentro do olho entre a íris e a superfície da córnea mais íntima, o endotélio corneal). Devido ao fato de a maioria dos implantes de câmara anterior serem mais densos do que o humor aquoso, os mesmos tendem a sedimentar inferiormente no ângulo da câmara anterior (a junção entre a superfície frontal da íris e a superfície traseira da córnea; também chamado de ângulo iridocorneal) após injeção na câmara anterior, onde podem contatar e possivelmente ferir o endotélio corneal. Implantes pequenos, que incham pouco, rapidamente degradados (ou seja, os implantes que incham menos de 3 vezes (<3X) o tamanho inicial quando colocados na câmara anterior), como os que descrevemos aqui, podem reduzir o risco de um paciente desenvolver edema corneal devido à irritação mecânica do endotélio corneal. Em contraste, os implantes que incham mais de 3 vezes (>3 X) o tamanho inicial quando colocados na câmara anterior têm um risco maior de toque de célula endotelial corneal e formação de edema corneal. Edema corneal pode levar a turvação da córnea normalmente transparente e pode resultar em perda de visão caso estenda até a córnea central. Além disso, um implante pequeno, que incha pouco que incha em um máximo por um período mais curto antes de diminuir de tamanho pode permitir que médicos administrem com segurança o implante a uma população maior de pacientes, incluindo aqueles com ângulos de câmara anterior pequenos ou estreitos. A biodegradação rápida de um implante após sua carga de droga ser liberada significa que um paciente pode receber um ou mais implantes adicionais conforme necessário como parte de sua terapia contínua sem ter de se preocupar

com implantes residuais comprometendo a sua visão ou conforto.

[14] Todas essas considerações, incluindo o tamanho ideal do implante (por exemplo, comprimento, diâmetro ou largura, e massa total) foram tomadas aqui no desenvolvimento dos implantes aqui descritos.

Referências citadas:

1. Woodward et al. (2001) "The pharmacology of Bimatoprost (Lumigan®)" *Survey of Ophthalmology* Vol. 45, Supplement 4, pp. S337-S345.

2. Woodward et al. (2008) "Prostamidas (prostaglandin ethanolamides) and their pharmacology "*British J. Pharmacology* 153:410-419.

3. Woodward et al. (2004) "Bimatoprost: A novel antiglaucoma agent" *Cardiovascular Drug Reviews* 22(2): 103-120.

4. Patente U.S. 7.799.336

5. Patente U.S. 6.395.787

6. Coleman et al. (2003) "A 3-Month Randomized Controlled Trial of Bimatoprost (LUMIGAN®) versus Combined Timolol/Dorzolamide (Cosopt®) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension" *Ophthalmology* 110(12): 2362-8.

7. Laibovitz et al. (2001) "Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 with timolol. Dosing, efficacy and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management" *Arch Ophthalmol* 119:994-1000.

8. Cantor (2008) "An update on bimatoprost in glaucoma therapy" *Expert Opin. Pharmacother.* 3(12): 1753-1762.

9. Brubaker et al. (2001) "Effects of AGN 19024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamis" *Am. J. Ophthalmol.* 131:19-24.

10. Schuster et al. (2000) "Synthetic modification of prostaglandin $F2_{\alpha}$ indicates different structural determinants for

binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" *Mol. Pharmacology* 58:1511-1516.

11. Collaborative Normal-tension glaucoma study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmology* 1998; 126:498-505.

12. Heijl et al. (2002) "Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial." *Arch. Ophthalmol.* 120:1268-1279.

13. Kass et al. (2002) "The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma" *Arch. Ophthalmol* 120:701-713.

14. Caprioli et al. (2008) "Intraocular pressure fluctuation" *Ophthalmology* 115(7): 1123-1129.

15. Yu et al. (1997) "Synthesis of prostaglandin E_2 ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2" J. *Biol. Chem.* 272(34):21181-21186.

SUMÁRIO

[15] A presente divulgação fornece implante intraocular biodegradável contendo bimatoprost para redução da pressão intraocular (IOP) em um olho por pelo menos 2 meses. O implante pode ser eficaz para manter a pressão intraocular no olho a um nível reduzido (em relação à pressão intraocular no olho antes de receber o implante) por 4 meses, por 4-6 meses, ou por 6-12 meses ou mais de 12 meses após colocar no olho. A redução percentual relativa na IOP em um olho depois de receber o implante pode variar, dependendo do tamanho do implante (e, portanto, a carga de droga) e no paciente, mas pode ser de 10-20%, 20-30%, ou 10-50% abaixo da IOP de linha de base (a pressão intraocular no olho antes de receber o implante) e pode, em alguns casos, permanecer em 20-30% abaixo da IOP de linha

de base por pelo menos 2 meses, 2-3 meses, por 4 meses ou mais, e em alguns casos por 6-12 meses ou mais após implantação de um único implante.

[16] O implante pode ser colocado numa região ocular do olho de um paciente para reduzir a pressão intraocular no olho e, desse modo, para tratar a hipertensão ocular e condições ocular associadas com pressão intraocular elevada, incluindo glaucoma. O implante contendo bimatoprost descrito aqui é especificamente dimensionado e formulado para colocar na câmara anterior do olho, mas pode ser adotado para uso no corpo vítreo do olho (por injeção intravítrea) se desejado e como pode ser necessário em alguns pacientes com um ângulo da câmara anterior pequeno ou estreito ou em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. Larguras de ângulo de câmara anterior podem ser classificadas de acordo com o sistema de Shaffer (Shaffer RN. (1960) 'Trimary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy, and perimetry" *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 64:112-127). Ângulos de Grau de Shaffer 1 e 2 grau podem ser considerados estreitos. Pode ser preferencial tratar pacientes que tem ângulo de Grau de Shaffer 1 ou grau 2 colocando o implante no corpo vítreo do olho em vez de na câmara anterior para reduzir o risco de toxicidade corneal. Pacientes com ângulos abertos, como pacientes com ângulos de Grau de Shaffer 3 e 4, podem ser candidatos para um implante intracameral ou um implante intravítreo.

[17] Enquanto inicialmente desenvolvido para a liberação sustentável de bimatoprost, os implantes intraoculares, ou sistemas de liberação de droga, descritos aqui podem ser úteis para a liberação de outras prostamidas também, incluindo, entre outros, os compostos tendo **Fórmula I**, estabelecida abaixo.

[18] Em geral, um implante intraocular em conformidade com esta divulgação compreende ou consiste em bimatoprost como o agente ativo,

uma matriz de polímero biodegradável e, opcionalmente, um polietileno glicol. O bimatoprost (ou outra prostamida) pode compreender de 5% a 90% em peso do implante, ou de 5% a 30% em peso do implante, ou de 18-22% em peso do implante, mas é preferencialmente 20% em pelo peso do implante. A matriz de polímero biodegradável geralmente compreenderá uma mistura de pelo menos três polímeros biodegradáveis diferentes independentemente selecionados do grupo que consiste em polímeros de poli(D,L-lactida) (PLA) e polímeros poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA). Por exemplo, a matriz de polímero biodegradável pode compreender ou consistir em primeiros, segundos e terceiros polímeros biodegradáveis que diferem entre si por suas unidades de repetição, viscosidade inerente, ou grupo de extremidade, ou qualquer combinação dos mesmos. Em alguns casos, a matriz de polímero biodegradável de acordo com a presente divulgação pode compreender primeiros, segundos, terceiros, e quartos polímeros biodegradáveis independentemente selecionados do grupo que consiste em polímeros de poli(D,L-lactida) (PLA) e polímeros poli (D, L-lactida-co-glicolida) (PLGA), em que os primeiros, segundos, terceiros e quartos polímeros são diferentes entre si por suas unidades de repetição, viscosidade inerente, ou grupo de extremidade, ou qualquer combinação dos mesmos. Dependendo do agente de terminação de cadeia utilizado durante a síntese do polímero, um polímero PLA ou PLGA pode ter um grupo de extremidade de ácido carboxílico livre ou grupo de extremidade éster de alquil e pode ser referido como um polímero de extremidade de ácido ou extremidade de éster (ou protegido com éster) PLA ou PLGA, respectivamente.

[19] Em uma modalidade, a matriz de polímero biodegradável compreende ou consiste em primeiros, segundos e terceiros polímeros biodegradáveis, em que o primeiro polímero biodegradável é um polímero poli(D,L-lactida) de extremidade de éster tendo uma

viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g, o segundo polímero é um polímero poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g, e o terceiro polímero é um polímero poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma razão molar de D,L-lactida:glicolida de 73:27 para 77:23, ou cerca de 75:25, e uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g, onde a viscosidade inerente de cada polímero é determinada para uma solução 0,1% p/v do polímero em clorofórmio a 25°C.

[20] A prostamida contida pelo implante pode ser uniformemente ou não uniformemente distribuída em toda a matriz de polímero biodegradável. A prostamida pode ser dispersa dentro da matriz de polímero biodegradável.

[21] Como dito acima, o implante pode compreender ainda polietileno glicol. O polietileno glicol contido pelo implante pode ter um peso molecular médio de 3000 a 20.000 g/mol. Em uma modalidade, o implante contém polietileno glicol 3350 (PEG 3350). O polietileno glicol geralmente será associado à matriz de polímero biodegradável. Por exemplo, o polietileno glicol pode ser disperso dentro da matriz de polímero biodegradável.

[22] Implantes contendo prostamida em conformidade com esta divulgação são formulados para i) minimizar o inchaço do implante no interior preenchido com líquido do olho, ii) acelerar a degradação do implante após depleção da carga do medicamento, e iii) liberar droga em um taxa substancialmente constante (ou perto de linear) por um período prolongado, que pode ser por 2 meses ou mais após a colocação no olho. Esses implantes são considerados como sendo adequados para a redução de longo prazo da pressão intraocular em um olho hipertenso. Conforme discutido anteriormente, o implante é dimensionado para caber no ângulo de câmara anterior (também chamado de ângulo iridocorneal) do olho (particularmente um olho humano) sem

contato com ou sem ferir o endotélio corneal. A minimização do contato entre o implante e o endotélio corneal pode diminuir ou eliminar a possibilidade de o paciente desenvolver edema corneal, uma condição que pode prejudicar a visão e possivelmente levar à perda de visão.

[23] A este respeito, uma modalidade é um implante intraocular biodegradável para reduzir a pressão intraocular ou hipertensão ocular em um paciente, o implante compreendendo uma matriz de polímero biodegradável e uma prostamida como o agente ativo associado com a matriz de polímero biodegradável, a matriz de polímero biodegradável compreendendo ou consistindo em

a) **R203S**, que é um poli(D,L-lactida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g;

b) **R202H**, que é um poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g;

c) **RG752S**, que é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma razão molar de D,L-lactida:glicolida de cerca de 75:25 e uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g; e

d) **polietileno glicol 3350**;

em que a prostamida compreende 20% do implante por peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de éster compreende 20% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido compreende 15% do implante em peso, o poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster compreende 40% do implante em peso, e em que o polietileno glicol (PEG) 3350 é compreende 5% do implante em peso, em que as viscosidades inerentes para cada um dos polímeros poli(D,L-lactida) e poli(D,L-lactida-co-glicolida) são medidos para uma solução 0,1% do polímero em clorofórmio a 25°C.

[24] Em algumas modalidades, a prostamida é um composto tendo Fórmula I. Em uma modalidade, a prostamida é bimatoprost.

[25] Exemplos de implantes intraoculares para uso em um método

para tratar de uma condição ocular em conformidade com esta divulgação incluem aqueles estabelecidos nas Tabelas 1 e 2, abaixo. Por exemplo, um implante intraocular para reduzir a pressão intraocular e hipertensão ocular em um paciente pode compreender 20% em peso de bimatoprost, 15%, em peso de R203S, 20% em peso de RG858S, 40% em peso de RG752S, e 5% em peso de polietilenoglicol 3350. RG858S é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 1,3-1,7 dl/g e uma razão de D,L-lactida para glicolida de 83:17 a 87:13, ou cerca de 85:15.

[26] Outra modalidade é um implante intraocular biodegradável para tratar uma condição ocular no olho de um paciente, o implante compreendendo 18 a 22% em peso (p/p) de bimatoprost, 18-22% em peso de R203S, 13,5-16,5% em peso de R202H, 36-44% em peso de RG752S e 3,5-6,5% em peso de polietilenoglicol.

[27] Uma modalidade adicional é um implante intraocular biodegradável para tratar uma condição ocular no olho de um paciente, o implante compreendendo 20% em peso (p/p) de bimatoprost, 20% em peso de R203S, 15% em peso de R202H, 40% em peso de RG752S, e 5% em peso de polietileno glicol.

[28] Outra modalidade é um implante intraocular biodegradável para tratar uma condição ocular no olho de um paciente, o implante compreendendo 20% em peso (p/p) de bimatoprost, 15% em peso de RG858S, 35% em peso de RG752S, 15% em peso de RG755S, e 15% em peso de RG502S. RG755S é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de éster, uma viscosidade inerente de cerca de 0,50-0,70 dl/g (como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C) e uma razão molar D, L-lactida:glicolida de 73:27 a 77:23, ou cerca de 75:25. RG502S é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de éster, uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dbg (como medida por uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C), e uma

razão de D,L-lactida:glicolida de 48:52 a 52:48, ou cerca de 50:50.

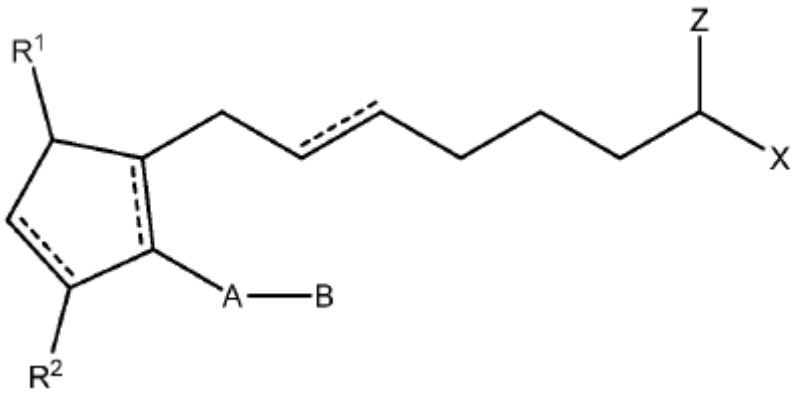
[29] Outra modalidade é um implante intraocular biodegradável para tratar uma condição ocular no olho de um paciente, o implante compreendendo 20% em peso (p/p) de bimatoprost, 30% em peso de RG858S, 40% em peso de RG752S, 5% em peso de RG502, e 5% em peso de RG502H. RG502H é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de ácido, uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g (como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C) e uma razão de D,L-lactida:glicolida de cerca de 50:50 (como, por exemplo, RG502H).

[30] Outra modalidade é um implante intraocular biodegradável compreendendo 20% em peso (p/p) de bimatoprost, 20% em peso de RG752S, 50% em peso de RG755S, 5% em peso de RG502, e 5% em peso de RG502H.

[31] Outra modalidade é um implante intraocular biodegradável compreendendo 20% em peso (p/p) de bimatoprost, 25% em peso de RG752S, 50% em peso de RG755S, e 5% em peso de RG502.

[32] Outra modalidade é um implante intraocular biodegradável compreendendo 20% em peso (p/p) de bimatoprost, 30% em peso de RG752S, 20% em peso de RG502, e 30% em peso de RG858S.

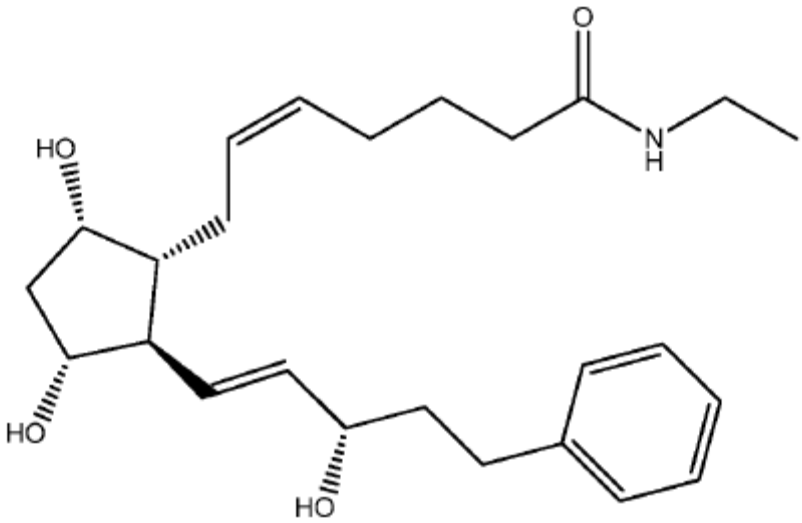
[33] Conforme estabelecido acima, uma formulação de implante de acordo com esta divulgação pode conter bimatoprost ou outra prostamida. Em algumas modalidades, a prostamida contida pelo implante compreende um composto tendo a **Fórmula (I)**



em que as ligações tracejadas representam uma ligação simples ou dupla que pode ser na configuração cis ou trans, A é um radical alquileno ou alquenileno tendo de dois a seis átomos de carbono, radical que pode ser interrompido por um ou mais radicais de óxido e substituídos com um ou mais grupos hidroxi, oxo, alquiloxi ou alquilcarboxi em que o referido radical alquil compreende de um a seis átomos de carbono; B é um radical cicloalquil tendo de três a sete átomos de carbono, ou um radical aril, selecionado do grupo que consiste em radicais hidrocarbil, aril, e heteroaril tendo de quatro a dez átomos de carbono em que o heteroátomo é selecionado do grupo que consiste em átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre; X é $-N(R^4)_2$ em que R^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e uma radical alquil inferior tendo de um a seis átomos de carbono; Z é =O; um de R^1 e R^2 é =O, -OH ou um grupo $-O(CO)R^6$ e o outro é -OH ou $-O(CO)R^6$, ou R^1 é =O e R^2 é H, em que R^6 é um grupo hidrocarboneto acíclico saturado ou insaturado tendo de 1 a 20 átomos

de carbono, ou $-(CH_2)_mR^7$, em que m é 0 ou um número inteiro de 1 a 10, e R^7 é radical cicloalquil, tendo de três a sete átomos de carbono, ou um radical hidrocarbil aril ou heteroaril, como definido acima.

[34] Em uma modalidade mais específica, a prostamida contida pelo implante é bimatoprost, que tem a seguinte estrutura química:



Bimatoprost

Registro CAS N.° 155206-00-1

[35] Outros exemplos de prostamidas (amidas prostaglandina $F_{2\alpha}$) podem incluir, entre outros, as amidas prostaglandina $F_{2\alpha}$ descritas em Woodward et al. (2008) "Prostamidas (prostaglandin ethanolamides) and their pharmacology" *British J. Pharmacology* 153:410-419; and Schuster et al. (2000) "Synthetic modification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" *Molecular Pharmacology* 58:1511-1516; e as amidas prostaglandina $F_{2\alpha}$ descritas em Patentes US 5.688.819 e 5.834.498.

[36] A matriz de polímero biodegradável de um implante de acordo

com esta divulgação pode liberar uma prostamida a uma taxa para liberação sustentada de uma quantidade terapeuticamente eficaz da prostamida do implante por um período de dois meses de um tempo em que o implante é colocado em uma região ocular do olho. Em alguns casos, o implante pode ser eficaz para reduzir a pressão intraocular no olho por pelo menos 4 meses, por 4-6 meses ou mais, por 6-12 meses, ou por 12 a 24 meses após a colocação do implante em um olho. O implante é projetado especificamente para colocação na câmara anterior do olho, mas pode ser adequado para colocação em outras regiões oculares para tratar condições como glaucoma e hipertensão ocular, ou para geralmente reduzir IOP em um olho. Por conseguinte, um implante de acordo com esta divulgação pode, por exemplo, ser colocado na câmara anterior, câmara posterior, ou corpo vítreo do olho. Em alguns casos, um implante pode ser colocado em um espaço subconjuntival ou subtenon no olho.

[37] O polietileno glicol (PEG) em qualquer uma das modalidades anteriores pode ter uma massa molecular média de 3.000 a 20.000 g/mol. Em modalidades preferenciais, o polietileno glicol no implante é PEG 3350. Por exemplo, em uma modalidade, a presente invenção fornece um implante intraocular biodegradável compreendendo 20% em peso (p/p) de bimatoprost, 20% em peso de R203S, 15% em peso de R202H, 40% em peso de RG752S, e 5% em peso de polietileno glicol 3350 (Formulação 2). Mais geralmente, o implante pode compreender 18-22% em peso (p/p) de bimatoprost, 18-22% em peso de R203S, 13,5-16,5% em peso de R202H, 36-44% em peso de RG752S, e 3,5-6,5% em peso de polietileno glicol.

[38] Os implantes intraoculares de acordo com esta divulgação podem ser eficazes para reduzir a pressão intraocular no olho normotenso ou hipertenso por um período prolongado. Em algumas modalidades dos métodos presentes, um paciente pode ter glaucoma de

tensão normal (NTG), com uma pressão intraocular variando de 11 a 21 mm Hg. Esses pacientes podem exigir pressões de olho ainda menores para reduzir o risco de danos progressivos de nervo óptico e perda do campo visual, e podem se beneficiar da administração intraocular de um implante de acordo com esta divulgação. Assim, um implante de acordo com esta divulgação pode ser eficaz no tratamento de glaucoma em todas as suas formas, incluindo glaucoma caracterizado por uma pressão intraocular elevada, bem como glaucoma de baixa tensão ou tensão normal, uma vez que estes pacientes também podem potencialmente se beneficiar de uma redução adicional da pressão intraocular.

[39] O implante pode ser eficaz para reduzir a pressão intraocular no olho em 10-20%, 20-30% e possivelmente em 30-40% ou mais (com taxas de liberação de droga maiores), em relação à pressão intraocular (IOP) nos olhos antes de receber o implante, por 2 meses ou mais, 4 meses ou mais, e potencialmente 6 meses ou mais, após a colocação do implante no olho. Esses implantes podem ser ainda mais eficazes para reduzir o risco de desenvolver, atrasar o início de, ou retardar a progressão dos danos do glaucoma em um olho de um paciente. Danos do glaucoma no olho podem incluir danos à função e/ou estrutura do nervo óptico e morte celular do gânglio, que pode levar à perda de campos visuais periféricos e perda da visão central eventualmente levando á cegueira total. IOP elevado apresenta um importante fator de risco para perda de campo do glaucoma.

[40] Nesse sentido, os implantes atualmente descritos podem ser eficazes para tratar um paciente que sofre de ou é diagnosticado com uma condição ocular selecionada de glaucoma, glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo aberto primário, glaucoma de ângulo fechado, glaucoma de tensão normal, glaucoma de baixa tensão, glaucoma pseudoexfoliante, glaucoma do desenvolvimento, ou glaucoma

pigmentar. Um ou mais dos implantes presentes também podem ser úteis para reduzir e, assim, tratar hipertensão ocular ou pressão intraocular elevada. Por exemplo, um implante de acordo com esta divulgação pode ser eficaz para reduzir a pressão intraocular em um paciente com glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado, ou hipertensão ocular. O paciente pode ser um mamífero humano ou não humano. O método geralmente compreenderá a etapa de colocar o implante em uma ocular do olho afetado pela condição ocular.

[41] Devido à sua capacidade de liberar uma quantidade terapeuticamente eficaz de bimatoprost por um período prolongado (por exemplo, 60 dias ou mais), implantes em conformidade com esta divulgação deverão ser capazes de reduzir a pressão intraocular em um paciente por longos períodos (por exemplo, por 4 meses ou mais) sem a necessidade de frequentes injeções intraoculares ou instilação regular de colírio para a superfície ocular, como pode ser necessário com terapia tópica. Nesse sentido, em algumas formas da presente invenção, os implantes descritos aqui são usados como monoterapia (ou seja, usados sozinhos para controlar IOP sem o uso de colírios anti-hipertensivos adjuvantes) para reduzir a pressão intraocular em um paciente e, assim, tratar uma condição ocular conforme descrita aqui. No entanto, um implante em conformidade com esta divulgação pode, se desejado, ser usado em terapia dupla em conjunto com o mesmo ou diferente agente terapêutico que é aplicado topicamente.

[42] Assim, uma modalidade é um método para tratar uma condição ocular em um paciente, o método compreendendo colocar um implante intraocular biodegradável de acordo com esta divulgação nos olhos afetados pela condição ocular, tratamento assim a condição ocular nos olhos. O implante é colocado preferencialmente na câmara anterior do olho, mas pode ser colocado na câmara posterior (ou seja, a região do olho imediatamente atrás da íris no sulco ciliar) ou corpo vítreo

do olho. A colocação no corpo vítreo (colocação intravítrea) pode ser preferencial em pacientes com ângulos de câmara anterior estreitos como aqueles pacientes com ângulos de Grau de Shaffer 1 ou 2, em que a íris é estreitamente aproximada para a malha trabecular aproximando-se do limite para começar a obstruir o escoamento de humor aquoso resultando em uma elevação da pressão intraocular. Pacientes de Grau de Shaffer 1 e 2 pacientes devem receber implantes intravítreos em vez de um implante intracameral para reduzir o risco de toxicidade corneal. Um grau de Shaffer 0 é considerado um ângulo fechado, em que a íris completamente oculta a malha trabecular, levando à alta pressão intraocular e o potencial para dano do nervo óptico e cegueira. Pacientes em que cabem ou que toleram inchaço de diâmetro de implante intracameral máximo de cerca de 400 µm ou maior geralmente terão ângulos de Grau de Shaffer 3 a 4 (abertos), enquanto que os ângulos que são Grau de Shaffer 1 e 2 podem apenas acomodar os implantes com inchaço de diâmetro máximo de cerca de 200 pm a menos de cerca de 400 pm.

[43] O implante preferencialmente fornecerá uma dose terapeuticamente eficaz da prostamida para os olhos por pelo menos dois meses após a colocação no olho, e reduzirá a condição ocular, ou pelo menos um sinal ou sintoma, ou fator de risco associado com a condição ocular, por pelo menos 1 mês, ou pelo menos 2, ou 4 meses após a colocação do implante na câmara anterior do olho. Se desejar, mais do que um implante pode ser colocado no olho. Por exemplo, dois implantes podem ser colocados na câmara anterior ou corpo vítreo do olho para liberar uma dose maior da prostamida. Por exemplo, em um método um olho pode ser dosado com 20 µg de bimatoprost, colocando dois implantes de 50-µg (cada um contendo 20% de bimatoprost em peso) na câmara anterior do olho simultaneamente, em vez de usar um único implante de 100-µg. O uso de dois implantes menores pode

possivelmente melhorar a tolerabilidade dos implantes no olho e reduzir ainda mais o risco de um implante contatar o endotélio corneal, diminuindo ou eliminando assim completamente a possibilidade de que o olho vai experimentar uma perda de densidade de células endoteliais da córnea e aparecimento de edema corneal.

[44] Um exemplo de um implante intraocular contendo prostamida de acordo com esta divulgação é um implante intraocular extrudado compreendendo a Formulação 2, conforme estabelecido na Tabela 1, abaixo. Em algumas modalidades, um implante compreende qualquer uma das Formulações 2-8 e é dimensionado para colocação na câmara anterior do olho. O implante da câmara anterior irá preferencialmente caber dentro do ângulo da câmara anterior sem contatar ou atritar contra o endotélio corneal após a colocação no olho.

[45] Como mencionado anteriormente, exemplos uma condição ocular de acordo com este método incluem pressão intraocular elevada, hipertensão ocular, e glaucoma, incluindo, por exemplo, glaucoma de ângulo aberto ou glaucoma de ângulo fechado. Enquanto várias prostamidas podem ser liberadas com o presente método, os implantes descritos aqui são especialmente úteis para a liberação de (e conterá, portanto, como o único agente ativo) bimatoprost.

[46] Uma modalidade é um método para reduzir a pressão ocular no olho de um mamífero, o método compreendendo colocar um implante intraocular biodegradável de acordo com esta divulgação no olho do mamífero, segundo o qual o implante fornece uma prostamida para o olho em uma quantidade eficaz para reduzir a pressão ocular no olho. Em algumas formas desse método, o mamífero é um paciente humano que possui pressão intraocular elevada, hipertensão ocular, ou glaucoma, e o implante é colocado na câmara anterior dos olhos afetados do paciente. O implante pode ser eficaz para reduzir a pressão intraocular no olho por pelo menos dois meses após a colocação na

câmara anterior do olho. Em alguns casos, o implante pode reduzir a pressão intraocular no olho por 6 a 12 meses ou mais de 12 meses após a colocação do implante no olho. Em uma modalidade, a prostamida fornecida pelo implante é bimatoprost. Preferencialmente, o implante é dimensionado e formulado para colocação na câmara anterior do olho e não entra em contato e/ou não fere o endotélio corneal após a colocação na câmara anterior do olho, como, por exemplo, um olho humano. A eliminação do contato entre o implante e o endotélio corneal pode reduzir o risco de redução da densidade de células endoteliais da córnea e aparecimento de edema corneal no olho.

[47] A presente divulgação também fornece um método para reduzir ou abaixar a pressão intraocular em um paciente, o método compreendendo colocar um implante intraocular biodegradável no olho do paciente, reduzindo a pressão intraocular no olho por um longo período como, por exemplo, pelo menos um mês, dois meses, ou pelo menos quatro meses. Em alguns casos, o paciente pode ter glaucoma de ângulo aberto, ou mais especificamente glaucoma de ângulo aberto primário, e/ou hipertensão ocular. O implante utilizado no método pode ser qualquer um dos implantes contendo prostamida aqui descritos. Em uma modalidade preferencial, o método compreende colocar um implante intraocular extrudado compreendendo a Formulação 2 em um olho do paciente. O implante pode ser colocado na câmara anterior, corpo vítreo, ou câmara posterior do olho, por exemplo. Em alguns casos, o implante pode ser especificamente colocado no ângulo da câmara anterior (ângulo iridocorneal) do olho, e ainda mais especificamente no ângulo iridocorneal inferior do olho.

[48] Exemplos de efeitos clinicamente benéficos que podem ser produzidos por métodos de tratamento presentes podem incluir, entre outros, uma redução da pressão intraocular. Em alguns casos, o método pode possivelmente retardar ou inibir a progressão do glaucoma ou

danos do glaucoma no olho, e/ou atrasar ou retardar a perda do campo visual em um paciente, em comparação com pacientes que não recebem um implante.

[49] Os implantes da presente invenção podem ser inseridos dentro do olho por uma variedade de métodos usando um dispositivo de liberação de implante ocular adequado. Um exemplo pode incluir o dispositivo divulgado em Patente US 6.899.717.

[50] Em uma modalidade, o implante é colocado nos olhos utilizando um aparelho de liberação intraocular, o aparelho compreendendo uma carcaça alongada e uma cânula se estendendo longitudinalmente desde a carcaça, a cânula tendo uma extremidade proximal e uma extremidade afiada distal e tendo um lúmen se estendendo através dessa, o lúmen tendo um diâmetro interno suficiente para receber o implante e permitir a passagem do implante através do lúmen e dentro do olho do paciente. O aparelho pode ainda compreender uma haste de empurrar ou acionador operacionalmente conectado com uma ligação acionada por usuário para ejetar o implante através do lúmen no olho.

[51] Outra modalidade da presente invenção é um aparelho para liberar um implante intraocular biodegradável no olho de um paciente, o aparelho compreendendo um implante intraocular de acordo com qualquer um daqueles descritos aqui, uma carcaça alongada e uma cânula se estendendo longitudinalmente da carcaça, a cânula tendo uma extremidade proximal, uma extremidade afiada distal e um lúmen se estendendo através da mesma, o lúmen tendo um diâmetro interno suficiente para receber o implante intraocular e permitir a translação do implante através do lúmen e dentro do olho do paciente. A cânula pode ser de agulha de calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, ou calibre 30, ou pode ser descrita de outra forma como tendo diâmetros internos e externos equivalentes àqueles

de agulha de calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, ou calibre 30. A agulha, além disso, pode ser uma agulha de parede fina ou de parede ultrafina.

[52] A presente divulgação também fornece métodos para preparar um implante contendo prostamida intraocular biodegradável que vai liberar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma prostamida no olho por pelo menos 60 dias (dois meses). O método compreende geralmente combinar uma prostamida, pelo menos três polímeros biodegradáveis e, opcionalmente, um polietileno glicol para formar uma combinação de componentes, misturar a combinação para formar uma mistura misturada, aquecer a mistura misturada, então realizar extrusão da mistura aquecida para formar um filamento, e então cortar o filamento para formar um implante adequado para colocar em uma região ocular do olho de um paciente. Por exemplo, o implante pode ser cortado a um comprimento adequado (dimensionado) para colocar na câmara anterior ou corpo vítreo do olho do paciente. Cada um dos componentes pode ser combinado como pós secos ou sólidos secos. A etapa de mistura, portanto, pode compreender a mistura de pó seco. Os pelo menos três polímeros biodegradáveis podem ser selecionados do grupo que consiste em polímeros poli(D,L-lactida) (PLA) e polímeros poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA). Por exemplo, os pelo menos três polímeros biodegradáveis podem consistir em primeiros, segundos, e terceiros polímeros biodegradáveis que diferem entre si por suas unidades de repetição, viscosidade inerente, e/ou grupo de extremidade. Em alguns casos, pelo menos três polímeros biodegradáveis podem consistir em primeiros, segundos, terceiros, e quartos polímeros biodegradáveis que diferem entre si. Os primeiros, segundos, terceiros, e, opcionalmente quartos polímeros biodegradáveis podem ser selecionados de polímeros PLA e PLGA de extremidade de ácido e extremidade de éster. Por exemplo,

os primeiros, segundos, terceiros, e opcionalmente quartos polímeros biodegradáveis usados para preparar os implantes de acordo com o método descrito acima podem ser selecionados do grupo que consiste em Polímeros Biodegradáveis RESOMER® R203S de, R202H, RG502, RG502H, RG752S, RG755S e RG858S, em que RG502 é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de éster e uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g e uma razão de D,L-lactida:glicolida de cerca de 50:50, RG502H é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de ácido e uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g e uma razão de D,L-lactida:glicolida de 50:50, e RG755S é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 0,50-0,70 dl/g e uma razão de D,L-lactida:glicolida de cerca de 75:25. Em uma modalidade, o polietileno glicol é polietileno glicol 3350 (PEG 3350).

[53] Assim, uma modalidade é um método para preparar um implante intraocular biodegradável compreendendo misturar uma prostamida com a) um poli(D,L-lactida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g, b) um poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g, e c) um poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g e uma razão molar de D,L-lactida para glicolida de cerca de 75:25, e com polietileno glicol 3350, realizando a extrusão da mistura para formar um filamento, seguido por um corte do filamento até comprimento adequado para colocar na câmara anterior ou corpo vítreo do olho para assim formar um implante intraocular, em que a prostamida compreende cerca de 20% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de éster compreender cerca de 20% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido compreende cerca de 15%

do implante em peso, o poli(D, L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster compreende cerca de 40% do implante em peso, e o polietileno glicol 3350 compreende cerca de 5% do implante em peso.

[54] Outra modalidade é um implante intraocular biodegradável preparado por qualquer um dos métodos descritos acima.

[55] Salvo se especificado de outra forma, a viscosidade inerente para os polímeros PLA e PLGA aqui estabelecidos é medida por uma solução de 0,1% do polímero em clorofórmio a 25°C.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[56] A FIG. 1 mostra a liberação cumulativa *in vitro* de bimatoprost (como uma porcentagem da quantidade total de bimatoprost carregada no implante) ao longo do tempo de um implante extrudado tendo Formulação 1 ou Formulação 2 (ver Tabela 1), seguindo a colocação do implante em 0,01 M solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4) a 37°C. Cada ponto de dados representa a média de 3 a 4 amostras em replicata. Os implantes neste estudo cada um pesava cerca de 50 µg e tinha um comprimento de cerca de 1,05 mm e um diâmetro de cerca de 200 pm.

[57] A FIG. 2A e B mostra a mudança de diâmetro e comprimento (ou seja, o inchaço) de um implante extrudado tendo Formulação 1 ou Formulação 2 ao longo do tempo em 0,01 M solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4) a 37°C. O peso inicial dos implantes foi de cerca de 50 µg, e o comprimento e o diâmetro inicial dos implantes nestes estudos foram cerca de 1,05 mm e cerca de 200 µm, respectivamente.

[58] A FIG. 3 mostra o inchaço e a degradação dos implantes extrudados tendo Formulação 1 ou Formulação 2 *in vitro* ao longo do tempo seguindo colocação dos implantes em solução salina tamponada com fosfato (pH 7,4) a 37°C. Imagens de implante foram gravados em uma ampliação de 150X em vários pontos de tempo e os comprimentos

e diâmetros foram medidos. Cada implante tinha inicialmente 1,05 mm em comprimento e 200 µm em diâmetro e o peso total inicial de cada implante foi cerca de 50 µg.

[59] A FIG. 4 mostra a redução no IOP em um olho de cão após injeção intracameral de um implante contendo bimatoprost.

[60] A FIG. 5 mostra a mudança no diâmetro da pupila de um olho de cão ao longo do tempo após a injeção intracameral de um implante contendo bimatoprost.

[61] A FIG. 6 mostra a mudança na densidade de células endoteliais da córnea média em um olho depois de receber um implante contendo bimatoprost extrudado na câmara anterior. Um implante foi colocado no olho direito de cada cão em Grupos 2, 3, 4 e 5. Cada implante compreendeu Formulação 1 e continha 20, 30, 40 ou 50 µg de bimatoprost, conforme mostrado em parênteses. O peso total do implante injetado foi aproximadamente 5 vezes (5X) o peso do bimatoprost, uma vez que cada implante compreendeu cerca de 20% bimatoprost por peso (ver a Formulação 1 na Tabela 1). Nesse sentido, os animais nos Grupos 2, 3, 4 e 5 receberam implantes que pesaram cerca de 100, 150, 200 e 250 µg, respectivamente. O eixo x mostra o tempo da dosagem.

[62] A FIG. 7 mostra um corte transversal do olho do mamífero.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

[63] Para efeitos desta descrição, usamos os seguintes termos definidos nesta seção, salvo se o contexto da palavra indicar um significado diferente.

[64] Os termos

[65] Como usado aqui, um “implante intraocular” e “sistema de liberação de droga intraocular” refere-se a um dispositivo ou elemento que é estruturado, dimensionado, ou configurado de outra

forma para ser colocado no olho e que é capaz de liberar um nível terapêutico de uma droga para o olho. Implantes intraoculares e sistemas de liberação de drogas em conformidade com a presente divulgação são geralmente biocompatíveis com condições fisiológicas de um olho e não causam efeitos colaterais adversos ou reação imunológica. Os implantes são preferencialmente totalmente biodegradáveis. Implantes intraoculares podem ser colocados em um olho sem interromper a visão do olho. Exemplos não limitantes incluem filamentos ou hastes extrudadas compreendendo uma matriz de polímero biodegradável e um agente ativo, como bimatoprost, associada com a matriz de polímero, e tendo um diâmetro e corte para um comprimento adequado para colocação em uma região ocular do olho, como a câmara anterior.

[66] Um "implante intracameral" é um implante intraocular que é estruturado, dimensionado, ou de outra forma configurado para ser colocado na câmara anterior de um olho. Câmara anterior do olho se refere ao espaço cheio de fluido dentro do olho entre a íris e as superfícies da córnea mais internas (endotélio corneal). Um implante intracameral irá preferencialmente caber no ângulo da câmara anterior, a junção da superfície frontal da íris e superfície traseira da córnea, sem contatar o endotélio corneal e, assim, sem causar trauma corneal, inflamação, ou edema, ou atrito na íris.

[67] Um implante "intravítreo" é um implante intraocular que é dimensionado para colocar no corpo vítreo do olho.

[68] Como usado aqui, "associado com a matriz de polímero biodegradável" pode significar qualquer um ou mais de misturado com, disperso dentro de, acoplado ao, cobrindo, ou envolvendo. Geralmente, a prostamida é associada não covalentemente com a matriz de polímero e está dispersa dentro e/ou em toda a matriz.

[69] Como usado aqui, um "região ocular" ou "sítio ocular"

refere-se geralmente a qualquer área do globo ocular, incluindo o segmento anterior e posterior do olho, e que geralmente inclui, entre outros, quaisquer tecidos funcionais (por exemplo, para a visão) ou estruturais encontrados no globo ocular, ou tecidos ou camadas celulares que revestem parcialmente ou completamente o interior ou exterior do globo ocular. Exemplos específicos de regiões oculares no olho incluem câmara anterior, câmara posterior, cavidade vítrea, o corpo vítreo, a coroide, o espaço supracoroidal, a conjuntiva, o espaço subconjuntival, o espaço sub-tenon, o espaço episcleral, o espaço intracorneal, o espaço epicorneal, a esclera, pars plana, regiões avasculares cirurgicamente induzidas, a mácula, e a retina.

[70] Como usado aqui, uma "condição ocular" é uma doença ou condição médica que afeta ou envolve o olho ou uma das partes ou regiões do olho. Uma condição ocular pode ser classificada como uma condição ocular anterior ou posterior. Em termos gerais, o olho inclui o globo ocular e os tecidos e fluidos que constituem o globo ocular, os músculos perioculares (como os músculos oblíquos e retos) e a porção do nervo óptico que está dentro ou adjacente ao globo ocular. Exemplos de uma condição ocular dentro do escopo dessa divulgação incluem pressão intraocular elevada, hipertensão ocular, e glaucoma. Glaucoma em um paciente pode ser ainda classificado como glaucoma de ângulo aberto ou glaucoma de ângulo fechado. Um paciente pode ser especificamente diagnosticado com glaucoma de ângulo aberto primário.

[71] Uma condição ocular anterior é uma doença ou condição que afeta ou que envolve uma região ou sítio ocular anterior (ou seja, na frente do olho), como um músculo periocular, uma pálpebra ou um tecido ou fluido do globo ocular que está localizado anterior à parede posterior da cápsula do cristalino ou músculos ciliares. Assim, uma condição ocular anterior primariamente afeta ou envolve a

conjuntiva, a córnea, a câmara anterior, a íris, o corpo ciliar, a câmara posterior, o cristalino, ou a cápsula do cristalino e vasos sanguíneos e nervo que vascularizam ou inervam uma região ou sítio ocular anterior. Glaucoma pode também ser considerado uma condição ocular anterior porque um objetivo clínico do tratamento do glaucoma pode ser reduzir uma hipertensão do fluido aquoso na câmara anterior do olho (ou seja, reduzir a pressão intraocular).

[72] Uma condição ocular posterior é uma doença ou condição que primariamente afeta ou envolve uma região ou sítio ocular posterior como coroide ou esclera (em uma posição posterior para um plano através da parede posterior da cápsula do cristalino), vítreo, câmara vítrea, retina, nervo óptico (ou seja, o disco óptico) e os vasos sanguíneos e nervos que vascularizam ou inervam a região ou sítio ocular posterior. Glaucoma também pode ser considerado uma condição ocular posterior porque o objetivo terapêutico é evitar a perda de ou reduzir a ocorrência de perda de visão devido a danos ou perda de células da retina ou células do nervo óptico (ou seja, neuroproteção).

[73] Pressão intraocular refere-se à pressão do fluido no olho e é determinada pela diferença na taxa de secreção e vazão de humor aquoso. Aproximadamente 90% do humor aquoso secretado sai através da malha trabecular na câmara anterior. A resistência ao escoamento pode levar à pressão intraocular elevada. Algumas populações ou grupos de pacientes com glaucoma de tensão normal (ou seja, normotensos) podem ter uma IOP de cerca de 11 a 21 mm Hg. Alguns grupos de pacientes ou pacientes com pressão intraocular elevada ou hipertensão ocular podem ter uma IOP de mais de 20 ou 21 mm Hg, como medido com um tonômetro. Implantes da presente divulgação são esperados para serem capazes de reduzir a pressão intraocular em pacientes com glaucoma normotensos e hipertensos.

[74] O termo "polímero biodegradável" e "implante intraocular biodegradável" referem-se a um polímero ou um implante intraocular que degrada *in vivo*, e em que a erosão do polímero ou implante ao longo do tempo ocorre simultaneamente com ou logo após a liberação do agente terapêutico. Os termos "biodegradáveis" e "bioerosíveis" são equivalentes e são usados de modo intercambiável aqui. Um polímero biodegradável pode ser um homopolímero, um copolímero, ou um polímero compreendendo mais de duas unidades poliméricas diferentes. Exemplos de polímeros biodegradáveis no escopo dessa divulgação são polímeros poli(D,L-lactida) e copolímeros poli(D,L-lactida-co-glicolida).

[75] Os termos "tratar", "tratamento", ou "tratando" como usados aqui, se referem à redução ou resolução ou prevenção de uma condição ocular, lesão ou dano ocular, ou para promover a cicatrização do tecido ocular lesado ou danificado. Um tratamento pode ser eficaz para reduzir pelo menos um sinal ou sintoma da condição ocular ou fator de risco associado a uma condição ocular.

[76] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" como usado aqui, se refere ao nível ou quantidade de agente necessário para tratar uma condição ocular, ou reduzir ou prevenir lesões ou danos oculares sem causar efeitos colaterais negativos ou adversos significativos para o olho ou uma região do olho.

[77] "Agente ativo", "droga", "agente terapêutico," "agente terapeuticamente ativo," e "agente farmaceuticamente ativo" se referem ao composto químico que produz um efeito terapêutico no paciente para o qual é administrado e que pode ser usado para tratar a condição ocular no paciente. Um exemplo de um agente terapeuticamente ativo e agente terapêutico no contexto da presente invenção é bimatoprost. Em modalidades preferenciais, o efeito terapêutico é um efeito de redução na pressão intraocular (IOP), que

pode ser identificado aplicando o composto para um olho e avaliando se a pressão intraocular diminui após a aplicação.

[78] Salvo se especificado ainda mais, um "paciente" se refere a um sujeito humano ou mamífero não humano que precisa de tratamento para a condição ocular. Por exemplo, um paciente pode ser ainda classificado como um paciente humano. O termo "mamífero" inclui pacientes humanos e mamíferos não humanos. Exemplos não limitantes de mamíferos não humanos que podem ser submetidos a qualquer um dos métodos divulgados aqui podem incluir cavalos, cães, macacos, porcos, coelhos e afins.

[79] O termo "biocompatível" e "compatível" significa compatível com tecido vivo ou um sistema vivo. Polímeros e implantes biocompatíveis produzam poucos ou nenhum efeito tóxico, não são prejudiciais, ou fisiologicamente reativos com tecido vivo e não causam uma reação imunológica.

[80] "Perfil de liberação cumulativa" significa a porcentagem total cumulativa de agente ativo (como bimatoprost) liberada de um implante em uma região ocular *in vivo* ao longo do tempo ou em um meio de liberação específico *in vitro* ao longo do tempo.

[81] "Adequado (ou configurado) ou dimensionado para inserção, implantação, ou colocação em (ou dentro de) uma região ocular" no que se refere a um implante, significa um implante que tem um tamanho (dimensões) de forma que pode ser inserido, implantado, ou colocado em um olho sem causar dano tecidual excessivo ou prejudicando fisicamente a visão existente do paciente no qual o implante é implantado ou inserido.

Descrição

[82] Os implantes intraoculares divulgados aqui podem ser eficazes no tratamento de uma condição ocular no olho de um paciente, incluindo uma condição ocular associada com pressão intraocular

elevada, e mais especificamente na redução de pelo menos um sinal ou sintoma de, ou fator de risco para o glaucoma. O método geralmente compreende colocar um implante intraocular biodegradável em uma região ocular dos olhos do paciente afetado pela condição ocular. Uma modalidade é um método para reduzir a pressão intraocular em um paciente que sofre de pressão intraocular elevada, hipertensão ocular, ou glaucoma, compreendendo colocar um implante intraocular biodegradável contendo prostamida de acordo com esta invenção em um olho do paciente para, assim, reduzir a pressão intraocular no olho. A administração controlada e sustentada de uma prostamida como bimatoprost para o olho com o uso de um ou mais dos implantes contendo prostamida intraoculares descritos aqui pode melhorar o tratamento do glaucoma reduzindo a pressão intraocular em um paciente que sofre de glaucoma ou hipertensão ocular por um período prolongado de tempo, como por 4, 5, ou 6 meses ou mais após a colocação do implante no olho. A injeção de um ou dois implantes da presente divulgação no olho de um paciente pode possivelmente reduzir a flutuação diurna da pressão intraocular (IOP) nos olhos por cerca de dois meses ou mais em comparação com a flutuação diurna no olho tratado com administração tópica uma vez por dia de bimatoprost para um olho.

[83] Conforme descrito acima, os implantes compreendem ou consistem em uma prostamida e uma matriz de polímero biodegradável que é formulada para liberar a prostamida durante um período prolongado de tempo, como 60 dias ou mais. Um polietileno glicol, como PEG 3350, pode opcionalmente ser incluído no implante. A prostamida pode compreender um composto tendo Fórmula I. Em uma modalidade preferencial, a prostamida é bimatoprost.

[84] Os implantes intraoculares se destinam a fornecer uma quantidade terapeuticamente eficaz da prostamida diretamente para uma região ocular do olho, preferencialmente a câmara anterior, por

2-4 meses ou mais. Assim, com uma única administração do implante, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma prostamida será disponibilizada no sítio onde é necessária e será mantida por um período prolongado de tempo, em vez de submeter o paciente a injeções repetidas ou, no caso do colírio autoadministrado, a carga da dosagem diária.

[85] O implante pode ser monolítico, ou seja, tendo o agente ativo (por exemplo, bimatoprost) distribuído homogeneamente em toda a matriz polimérica. Alternativamente, o agente ativo pode ser distribuído em um padrão não homogêneo na matriz de polímero. Por exemplo, um implante pode incluir uma porção que tem uma maior concentração do composto prostamida em relação a uma segunda porção do implante.

[86] Um exemplo de um implante intraocular (por exemplo, sistema de liberação de droga) no escopo da presente invenção é um implante intraocular biodegradável extrudado dimensionado para implantação na câmara anterior de um olho, o implante compreendendo ou consistindo em 20% por peso (p/p) de bimatoprost, 5% em peso de PEG 3350, 20% em peso de R203S, que é um polímero poli(D,L-lactida) de extremidade de éster com uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g , 15% em peso de R202H, que é um polímero de poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g e 40% em peso de RG752S, que é um polímero de poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma razão molar de D,L-lactida:glicolida de cerca de 75:25 e uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g, em que a viscosidade inerente de cada polímero é medida para uma solução 0,1% p/v em clorofórmio a 25°C. O implante pode sustentar a liberação de uma quantidade terapeuticamente eficaz de bimatoprost em um olho por um período de dois meses ou mais.

[87] Em algumas modalidades, o implante intraocular é dimensionado e formulado para colocar na câmara anterior do olho (ou seja, para administração intracameral). Um implante dimensionado para colocar na câmara anterior de um olho e capaz de liberar uma quantidade terapeuticamente eficaz de bimatoprost ao olho do mamífero por um período prolongado de acordo com esta divulgação é geralmente de 20 µg a 200 µg em peso total, de 0,5 a cerca de 3,0 mm de comprimento, e de 0,1 a 0,5 mm em diâmetro (ou outra dimensão menor como pode ser apropriado para implantes não cilíndricos). Em algumas modalidades, um implante dimensionado para colocar na câmara anterior (um implante intracameral) pode pesar (portanto ter um peso total) de cerca de 30 a cerca de 150 µg e conter de cerca de 6 µg a cerca de 30 µg de bimatoprost ou outra prostamida. Em uma modalidade preferencial, o implante intracameral tem um peso total de 30 a 150 µg e 150 pm a 300 pm de diâmetro e 0,5 mm a 2,5 mm de comprimento. Em uma modalidade preferencial, o implante intracameral biodegradável de acordo com esta divulgação tem um peso total de 30 µg a 100 µg e tem 150 pm a 300 pm de diâmetro e 0,5 mm a 2,5 mm de comprimento. Em algumas modalidades, o implante é de cerca de 150 a cerca de 300 pm de diâmetro ou largura, cerca de 1,0 mm a cerca de 2,5 mm de comprimento, e cerca de 30 µg a cerca de 100 µg em peso total. Em algumas modalidades, o implante é 150 a cerca de 300 pm de diâmetro ou largura, 1,0 mm a 2,5 mm de comprimento, e 30 µg a 75 µg, ou 30 e 90 µg em peso total. O implante pode ser um implante extrudado (ou seja, o implante pode ser produzido por um processo de extrusão). Em algumas modalidades, o implante é formado por um processo de extrusão e tem 150 a 300 pm de diâmetro ou largura, 0,50 a 2,5 mm de comprimento, e 30 a 100 µg em peso total.

[88] Assim, um implante intracameral de acordo com esta divulgação pode ter um peso total de 20-120 µg, 30-100 µg, 30-90 µg,

30-75 µg, ou 30-50 µg. Exemplos não limitantes incluem implantes extrudados contendo cerca de 6 µg, 10 µg, 15 µg ou 20 µg (± 5%) de bimatoprost e tendo um peso total de cerca de 30 µg, 50 µg, 75 µg ou 100 µg (± 5%), respectivamente. Em certas formas, o implante extrudado pode ter um diâmetro de cerca de 200 pm ou 250 pm (± 5%) (antes de colocar no olho ou outro ambiente líquido ou fluido) e um comprimento de cerca de 2,3 mm, 1,5 mm, ou 1,0 mm (± 5%). Preferencialmente, o implante pode ser recebido em, e injetado dentro do olho através de uma agulha de parede ultrafina de calibre 27, 28 ou 30. Agulhas de pequeno diâmetro como estas podem ser desejáveis para liberação de implantes na câmara anterior do olho. Implantes de tamanho particular descrito aqui podem ter a vantagem adicional de caber dentro do ângulo da câmara anterior do olho sem causar trauma corneal (por exemplo, edema) e sem atrito com a íris. Em uma modalidade, o implante intracameral tem cerca de 200 pm a cerca de 300 pm em diâmetro, e cerca de 1,0 a cerca de 2,3 mm de comprimento. Um implante dimensionado para colocar na câmara anterior do olho de acordo com esta divulgação e de acordo com qualquer uma das modalidades anteriores pode compreender 20% (p/p) de bimatoprost, 20% (p/p) de R203S, 15% (p/p) de R202H, 40% (p/p) de RG752S, e 5% (p/p) polietileno glicol (PEG) 3350. Os implantes são dimensionados e formulados para colocar na câmara anterior em conformidade com esta divulgação a fim de evitar o contato com o endotélio corneal (ou seja, para que o implante não contate o endotélio corneal) após colocar na câmara anterior do olho. O contato com o endotélio corneal pode resultar em uma perda de células endoteliais da córnea (redução da densidade) e aparecimento de edema corneal. O risco desses efeitos adversos geralmente aumenta com o aumento do tamanho do implante. Com implantes maiores, há uma maior probabilidade de contato com o endotélio corneal, por exemplo, tocando o endotélio anterior na linha

de Schwalbe.

[89] Uma modalidade é um implante intraocular biodegradável extrudado de acordo com esta divulgação que é dimensionado para colocar na câmara anterior do olho, no qual o implante tem 150 a 300 pm de diâmetro, 0,50 a 3 mm de comprimento, e 25 a 100 µg em peso total. Outra modalidade é um implante intraocular biodegradável extrudado de acordo com esta divulgação que é dimensionado para colocar na câmara anterior do olho, no qual o implante tem 150 a 250 pm (±5%) de diâmetro, 0,75 a 2 mm de comprimento, e 50 a 75 µg em peso total. O implante de acordo com qualquer modalidade geralmente compreenderá 20% em peso de bimatoprost como agente ativo em associação com uma matriz de polímero biodegradável compreendendo ou consistindo em i) poli(D,L-lactida) de extremidade de éster, ii) um poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido, e iii) é um poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma razão de D,L-lactida:glicolida de cerca de 75:25 e uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g, em que a viscosidade inerente é medida por uma solução de 0,1% do polímero em clorofórmio a 25°C. Em uma modalidade mais específica, o poli(D,L-lactida) de extremidade de éster tem uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g e o poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido tem uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g.

[90] O corpo vítreo do olho pode ser capaz de acomodar implantes relativamente maiores com pesos totais variando de 250-5000 µg, e com diâmetros variando de 0,5 mm a 3 mm e comprimentos que variam de 5 a 10 mm. Se desejado, um implante dimensionado para colocar na câmara anterior também pode ser utilizado para colocar no corpo vítreo de um olho.

[91] O tamanho e a geometria do implante também podem ser usados para controlar a taxa de liberação, o período de tratamento, e

concentração de droga no sítio de implantação. Implantes maiores irão liberar uma dose proporcionalmente maior, mas dependendo da razão de superfície para massa, podem ter uma taxa de liberação mais lenta. O tamanho e forma particulares do implante são escolhidos de acordo com o sítio da implantação, e podem também ser consistentes com o tamanho da agulha usada para injetar o implante dentro do olho.

[92] Os implantes desta invenção podem ser produzidos em uma variedade de formas, incluindo como uma haste, folha, filme, pastilha, ou comprimido, mas são preferencialmente sob a forma de uma haste extrudada. Uma haste extrudada pode ser de forma cilíndrica ou não cilíndrica. Os implantes podem ser monolíticos, ou seja, tendo o agente ou agentes ativos distribuídos homogeneamente através da matriz polimérica.

[93] Um implante de acordo com esta divulgação pode desejavelmente fornecer uma taxa substancialmente constante de liberação de prostamida do implante ao longo da vida do implante. Por exemplo, pode ser desejável para o prostamida ser liberada em uma quantidade entre 0,01 µg e 2 µg por dia até 80-100% da carga de droga ser liberada. No entanto, a taxa de liberação pode mudar para aumentar ou diminuir dependendo da formulação da matriz de polímero biodegradável. Além disso, o perfil de liberação do componente prostamida pode incluir uma ou mais porções lineares.

[94] Uma quantidade terapeuticamente eficaz de bimatoprost para reduzir a pressão intraocular no olho de um paciente pode corresponder a uma taxa de liberação de bimatoprost no olho de cerca de 50 a 500 ng/dia. Um implante de acordo com a Formulação 2, por exemplo (Tabela 1), com um peso total de cerca de 25 µg e compreendendo cerca de 20% em peso de bimatoprost (ou seja, cerca de 5 µg de bimatoprost) pode liberar aproximadamente 50 ng de bimatoprost por dia após colocar no olho. Um implante de Formulação 2 tendo um peso

total de cerca de 250 µg e compreendendo cerca de 50 µg de bimatoprost pode liberar aproximadamente 500 ng de bimatoprost por dia após colocar no olho.

[95] A liberação da prostamida de uma matriz de polímero biodegradável pode ser uma função de vários processos, incluindo difusão fora do polímero, degradação do polímero e/ou erosão ou degradação do polímero. Alguns fatores que influenciam a cinética de liberação de agente ativo do implante podem incluir o tamanho e forma do implante, o tamanho das partículas do agente ativo, a solubilidade do agente ativo, a razão do agente ativo para polímeros, o método de fabricação, a área de superfície exposta, e a taxa de erosão dos polímeros. Por exemplo, polímeros podem ser degradados por hidrólise (entre outros mecanismos) e, portanto, qualquer alteração da composição do implante que potencializa a absorção de água pelo implante provavelmente aumentará a taxa de hidrólise, aumentando assim a taxa de degradação e erosão do polímero, e assim, aumentando a taxa de liberação do agente ativo. Igualmente importante para controlar a biodegradação do polímero e, portanto, o perfil de liberação prolongada do implante é o peso molecular médio relativo da composição polimérica empregada no implante. Pesos moleculares diferentes dos polímeros iguais ou diferentes podem ser incluídos em um implante para modular o perfil de liberação.

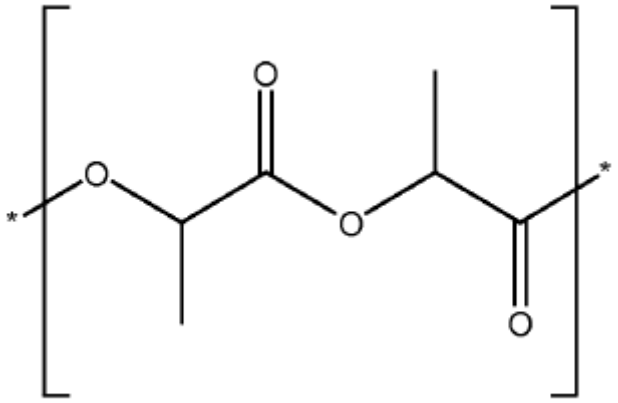
[96] A cinética de liberação dos implantes aqui descritos pode ser em parte dependente da área de superfície dos implantes. Uma maior área de superfície pode expor mais o polímero e o agente ativo ao fluido ocular, e pode causar erosão mais rápida da matriz de polímero e dissolução das partículas do agente ativo no fluido. Portanto, o tamanho e a forma do implante também podem ser usados para controlar a taxa de liberação, período de tratamento, e concentração do agente ativo no sítio de implantação. Como discutido aqui, a matriz do

implante intraocular pode degradar a uma taxa eficaz para sustentar a liberação de uma quantidade de bimatoprost ou outra prostamida por dois meses após o implante em um olho.

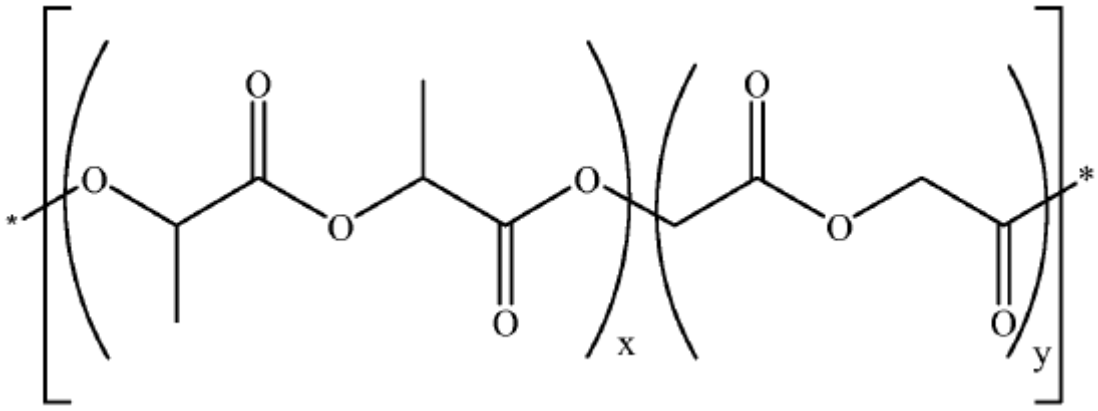
[97] A taxa de liberação de agente ativo, como bimatoprost, de um implante pode ser determinada empiricamente usando uma variedade de métodos. Um método aprovado pela USP para teste de dissolução ou liberação pode ser usado para medir a taxa de liberação (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). Por exemplo, usando o método de pia infinita, uma amostra pesada do sistema de liberação de drogas (por exemplo, implante) é adicionado a um volume de uma solução contendo 0,9% de NaCl em água (ou outro meio apropriado para liberação como solução salina tamponada com fosfato), onde o volume da solução será tal que a concentração da droga após a liberação é menor que 20% e preferencialmente menor que 5% , de saturação. A mistura é mantida a 37°C e agitada lentamente para garantir a liberação da droga. A quantidade de droga liberada ao meio como uma função do tempo pode ser quantificada por vários métodos conhecidos na técnica, como por espectrofotometria, por HPLC, espectroscopia de massa, etc.

[98] Os implantes intraoculares descritos aqui compreendem uma mistura de pelo menos três polímeros biodegradáveis diferentes selecionado do grupo que consiste em polímeros poli(D,L-lactida) (PLA) e polímeros poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA). As diferenças entre os três polímeros podem ser no que se refere ao grupo de extremidade, viscosidade inerente, ou unidade de repetição, ou qualquer combinação dos mesmos.

[99] Poli(D,L-lactida), ou PLA, pode ser identificado por CAS Número 26680-10-4, e pode ser representado pela fórmula:



[98] Poli(D,L-lactida-co-glicolida), ou PLGA, pode ser identificado por CAS Número 26780- *50*-7, e pode ser representado pela fórmula:



[99] Assim, poli(D,L-lactida-co-glicolida) compreende um ou mais blocos de unidades de repetição de D,L-lactida (x) e um ou mais blocos de unidades de repetição de glicolida (y), onde o tamanho e o número dos blocos respectivos podem variar. A porcentagem molar de cada unidade de repetição em um copolímero de poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) pode ser independentemente 0-100%, 50-50%, cerca de 15-85%, cerca de 25-75%, ou cerca de 35-65%.

Em algumas modalidades, o D,L-lactida pode ser cerca de 50% a cerca de 85% do polímero PLGA em uma base molar. O equilíbrio do polímero pode ser essencialmente as unidades de repetição de glicolida. Por exemplo, o glicolida pode ser cerca de 15% a cerca de 50% do polímero PLGA em uma base molar.

[100]Mais especificamente, os pelo menos três diferentes polímeros biodegradáveis incluídos em um implante intraocular de acordo com esta divulgação são selecionados independentemente do grupo que consiste em:

a) um poli(D,L-lactida) tendo um grupo de extremidade de ácido e uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g, como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C (como, por exemplo, R202H);

b) um poli(D,L-lactida) tendo um grupo de extremidade de éster e uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g, como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C (como, por exemplo, R203S);

c) um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de ácido, uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g (como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C) e uma razão molar de D,L-lactida:glicolida de cerca de 50:50 (como, por exemplo, RG502H);

d) um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de éster, uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g (como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C) e uma razão molar de D,L-lactida:glicolida de cerca de 50:50 (como, por exemplo, RG502);

e) um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de éster, uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g (como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C) e uma razão molar de D,L-lactida:glicolida de cerca de 75:25 (como, por exemplo, RG752S);

f) um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de éster, uma viscosidade inerente de 0,50-0,70 dl/g (como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C) e uma razão molar de D,L-lactida:glicolida de cerca de 75:25 (como, por exemplo, RG755S); e

g) um poli(D,L-lactida-co-glicolida) tendo um grupo de extremidade de éster, uma viscosidade inerente de 1,3-1,7 dl/g (como medido para uma solução de 0,1% em clorofórmio a 25°C) e uma razão molar de D,L-lactida:glicolida de cerca de 85:15 (como, por exemplo, RG858S); e

[101]Salvo se especificado o contrário, as viscosidades inerentes dos polímeros PLA e PLGA referidas nesta divulgação são determinadas por uma solução de 0,1% (p/v) do polímero em clorofórmio ($CHCl_3$) a 25°C. Polímeros PLA e PLGA biodegradável, como Polímeros Biodegradáveis RESOMER®, R203S, R202H, RG752S, RG755S, e RG858S, estão disponíveis comercialmente de fontes como Evonik Industries, AG, Germany (Evonik Rohm Pharma GmbH), e Sigma-Aldrich.

[102]Bimatoprost é descrito em, por exemplo, Patente U.S. 6.403.649 e 5.688.819.

[103]Além de bimatoprost e pelo menos três diferentes polímeros biodegradáveis, alguns implantes de acordo com esta divulgação ainda incluem um polietileno glicol tendo um peso molecular de 300 Da a 20.000 Da. Por exemplo, um implante pode compreender polietileno glicol 3350 (PEG 3350), ou alternativamente polietileno glicol 20.000 (PEG 20K).

[104]O componente prostamida do implante pode ser em forma de partículas ou pó e pode ser aprisionado por, incorporado dentro de, ou distribuído uniformemente ou não uniformemente em toda a matriz de polímero biodegradável. Nos implantes divulgados aqui, a prostamida geralmente compreenderá cerca de 20% do implante em uma

base de peso para peso (p/p). Em outras palavras, a prostamida constituirá cerca de 20% do implante em peso. Mais geralmente, a prostamida pode compreender (ou seja, estar presente em quantidade de ou constituir) 18% e 22% do implante em peso.

[105]Além de bimatoprost ou outra prostamida, os implantes intraoculares e outros sistemas de liberação de droga (por exemplo, microesferas) divulgados aqui podem opcionalmente, incluir um ou mais agentes tamponantes, conservantes, antioxidantes, ou outros excipientes, ou combinações dos mesmos. Agentes tamponantes solúveis em água adequados incluem, entre outros, carbonatos alcalinos e alcalinos terrosos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos e afins, como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato de sódio e afins. Esses agentes são vantajosamente presentes em quantidades suficientes para manter um pH do sistema de entre 2 a 9 e mais preferencialmente 4 a 8. Conservantes solúveis em água adequados incluem bissulfito de sódio, bissulfato de sódio, tiossulfato de sódio, ascorbato, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, álcool polivinílico, álcool benzílico, feniletanol, e afins e misturas dos mesmos. Estas agentes tamponantes, conservantes, antioxidantes, e outros excipientes podem estar presentes em quantidades de 0,001 a 10% em peso do implante.

[106]Exemplos de agentes antioxidantes incluem ascorbato, ácido ascórbico, alfa-tocoferol, manitol, glutationa reduzida, vários carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutase, luteína, zeaxantina, criptoxantina, astaxantina, licopeno, N-acetil-cisteína, camosina, gama-glutamilcisteína, quercetina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extrato de Ginkgo Biloba, catequinas de

chá, extrato de boldo, vitaminas E ou ésteres de vitamina E, e palmitato de retinila.

[107]Um implante de acordo com esta invenção pode compreender um único tipo de composto prostamida (por exemplo, bimatoprost) como o único agente ativo ou pode compreender uma combinação de duas ou mais prostamidas.

[108]Os implantes biodegradáveis da presente invenção podem ser esterilizados por radiação gama ou de feixe de elétrons e inseridos ou colocados na câmara anterior ou corpo vítreo do olho por uma variedade de métodos e dispositivos, incluindo dispositivos de liberação equipados com agulha capazes de ejetar o implante na região ocular do olho. Uma dose eficaz de radiação para esterilização pode ser cerca de 20-30 kGy. Um exemplo de um dispositivo que pode ser usado para inserir um implante no olho é divulgado em Publicação de Patente US 6.899.717. O aplicador ocular ou dispositivo de injeção geralmente compreenderá uma agulha de tamanho apropriado. Agulhas menores são preferenciais para minimizar o trauma ao olho (por exemplo, agulha de calibre 25, 27, 28 ou 30). Em algumas modalidades, o aplicador de mão compreende uma agulha de aço inoxidável do calibre 25-30, uma alavanca, um atuador, e um acionador ou haste de empurrar para promover a ejeção do implante do dispositivo dentro do olho. Algumas modalidades compreendem colocar dois implantes em uma região ocular do olho, como, por exemplo, a câmara anterior ou corpo vítreo do olho.

[109]Para fornecer o efeito terapêutico pretendido (por exemplo, redução de longo prazo da pressão intraocular) em um paciente, incluindo um acometido por glaucoma, um implante de acordo com a presente invenção pode ser colocado na câmara anterior do olho. A câmara anterior se refere ao espaço dentro do olho entre a íris e a superfície corneal mais interna (endotélio). Em alguns pacientes,

no entanto, como aqueles com um ângulo da câmara anterior estreito, pode ser preferencial colocar o implante no corpo vítreo do olho. Outras localizações possíveis para um implante incluem o espaço subconjuntival, espaço subTenon, e a câmara posterior, que é o espaço dentro do olho entre a parte traseira da íris e a face frontal do vítreo. A câmara posterior inclui o espaço entre o cristalino e os processos ciliares, que produz o humor aquoso que nutre a córnea, íris, e cristalino e mantém a pressão intraocular. Referindo-se à Figura 7, estas e outras regiões oculares do olho (100) são mostradas na seção transversal. Regiões particulares do olho (100) incluem a córnea (102) e íris (104), que circundam a câmara anterior (106). Por trás da íris (104) está a câmara posterior (108) e o cristalino (110). Dentro da câmara anterior está o ângulo da câmara anterior (112) e malha trabecular (114). Também são mostrados o epitélio corneal (118), esclera (116), vítreo (119), zônulas ciliares (120), e processo ciliar (121). O segmento posterior do olho é dois terços da parte traseira do globo ocular (por trás do cristalino), e inclui o vítreo, a retina, e o nervo óptico.

[110]O método para implantar pode envolver acessar a área alvo dentro da região ocular com a agulha, ou dispositivo de implantação. Uma vez dentro da área alvo, por exemplo, a câmara anterior ou cavidade vítrea, uma alavanca em um dispositivo de mão pode estar deprimido para fazer com que um atuador impulsione um acionador ou haste de empurrar ou outros meios adequados para frente. À medida que o acionador avança para frente, pode empurrar o implante ou implante na área alvo. A localização do implante pode influenciar os gradientes de concentração da droga circundando o implante e assim influenciar as taxas de liberação (por exemplo, um implante colocado no vítreo, um gel viscoso, pode resultar em uma taxa de libertação mais lenta em comparação com a colocação no humor aquoso (ou seja,

água não viscosa)). Em algumas formas do método para tratar um paciente de acordo com esta divulgação, pode ser desejável colocar o implante no vítreo anterior. Para colocar o vítreo, o vítreo anterior pode ser ideal uma vez que continua a ser viscoso durante todo o tempo de vida do paciente. Como resultado, este ambiente viscoso aprisiona o implante e mantém o implante adjacente aos tecidos alvo (ou seja, corpo ciliar) para maximizar a atividade farmacológica da prostamida. Em contraste, o vítreo posterior pode se liquefazer com a idade e não necessariamente fornecer proximidade implante razoável ao corpo ciliar para otimizar o desempenho farmacológico do implante.

[111]Várias técnicas podem ser empregadas para preparar implantes intraoculares biodegradáveis. Técnicas úteis incluem métodos de extrusão (por exemplo, extrusão de fusão quente), métodos de compressão, prensagem de pellet, fusão de solvente, tecnologia de impressão, gravação quente, métodos de moldagem de litografia mole, métodos de moldagem por injeção, métodos de prensa aquecida e afins. Conforme discutido anteriormente, um implante intraocular biodegradável de acordo com esta divulgação pode ser configurado como uma haste, pastilha, folha, filme ou comprimido. Filmes fundidos ou folhas podem ser moídos em micropartículas, que podem ser úteis em algumas aplicações. Microesferas biodegradáveis formadas por um método de emulsão e tendo qualquer uma das formulações aqui descritas pode também encontrar uso em um método de acordo com esta divulgação.

[112]Preferencialmente, o implante intraocular desta divulgação é um implante em forma de haste sólido formado por um processo de extrusão (uma haste extrudada) e é dimensionado para colocação na câmara anterior do olho. Métodos para preparar um implante intraocular contendo bimatoprost por um processo de extrusão são familiares para os especialistas na técnica. Ver, por

exemplo, US 2008/0145403 e US 2005/0244464. Um implante extrudado (por exemplo, uma haste extrudada) pode ser preparada por um método de extrusão simples ou duplo. A escolha da técnica, e a manipulação dos parâmetros da técnica empregados para produzir os implantes podem influenciar as taxas de liberação da droga. Métodos de compressão em temperatura ambiente podem resultar em um implante com micropartículas discretas de droga e polímero intercaladas. Métodos de extrusão podem resultar em implantes com uma dispersão progressivamente mais homogênea da droga dentro de uma matriz de polímero contínua, à medida que a temperatura de produção é aumentada. O uso de métodos de extrusão pode permitir a fabricação em grande escala dos implantes e resultar em implantes com uma dispersão homogênea da droga dentro da matriz de polímero.

[113]A temperatura utilizada durante um método de extrusão deve ser alta o suficiente para amolecer o polímero, mas baixa o suficiente para evitar a perda substancial da atividade de prostamida. A este respeito, métodos de extrusão podem usar temperaturas de 50°C a 130°C, mas mais preferencialmente, a temperatura de extrusão é entre 50°C e 80°C, ou ainda mais preferencialmente de 55°C a 70°C, particularmente para a produção de implantes compreendendo bimatoprost. Por exemplo, a temperatura de extrusão usada para preparar um implante contendo bimatoprost ou outro implante contendo prostamida pode ser 60°C a 75°C, ou de 60°C a 70°C. Temperaturas baixas como estas podem ser preferenciais para uma variedade de prostamidas, incluindo bimatoprost, para melhor preservar a sua potência através do implante extrudado final.

[114]Métodos de extrusão diferentes podem produzir implantes com diferentes características, incluindo, entre outros, homogeneidade da dispersão do agente ativo dentro da matriz de polímero. Por exemplo, o uso de uma extrusora de pistão, uma extrusora

de parafuso único, e uma extrusora de parafuso duplo, pode produzir implantes com dispersão progressivamente mais homogênea do agente ativo. Ao usar um método de extrusão, parâmetros de extrusão como temperatura, taxa de alimentação, tempo de circulação, taxa de tração (se houver), velocidade de extrusão, geometria da matriz, e acabamento da superfície da matriz terá um efeito sobre o perfil de liberação dos implantes produzidos.

[115]Em uma variação de implantes de produção por um pistão ou métodos de extrusão de parafuso duplo, a droga e polímeros, incluindo qualquer polietileno glicol, são primeiro misturados em temperatura ambiente e então aquecidos a uma temperatura apropriada para amolecer a mistura ou transformar a mistura para um estado semifundido durante um período de tempo de 0 a 1 hora, por 1 a 10 minutos, 1 minuto a 30 minutos, 1-5 minutos, 5 minutos a 15 minutos, ou 10 minutos. Os implantes são então extrudados em uma temperatura entre 50°C e 80°C. Em algumas variações, a temperatura de extrusão pode variar de 60-75°C, ou de 60-65°C. Em alguns métodos de extrusão de parafuso, a mistura de pó do agente ativo e o polímero são adicionados para uma extrusora de parafuso único ou duplo predefinido a uma temperatura de 50°C a 130°C, e extrudado diretamente como um filamento ou haste com tempo permanência mínimo na extrusora. O filamento extrudado é então cortado para um comprimento adequado para colocar na câmara anterior ou vítreo do olho. O peso total do implante será proporcional ao comprimento e diâmetro do implante, e implantes podem ser cortados para um peso alvo desejado e, portanto, a dosagem de bimatoprost. Por exemplo, um implante intracameral em conformidade com esta divulgação pode ser cortado para um peso alvo de entre 20 e 150 µg (±5%). Em algumas modalidades, os implantes são cortados para um peso alvo de 50 µg (±5%), 75 µg (±5%), ou 100 µg (±5%), em que 20% do implante em peso é bimatoprost.

[116]Métodos de compressão podem usar pressões de 50-150 psi, mais preferencialmente 70-80 psi, ainda mais preferencialmente cerca de 76 psi, e temperaturas de uso de 0°C a 115°C, mais preferencialmente cerca de 25°C.

[117]Em uma modalidade, o método para preparar os implantes envolve dissolver os polímeros apropriados e prostamida terapêutica em um solvente. A seleção do solvente dependerá dos polímeros e agentes terapêuticos escolhidos. Para os implantes descritos aqui, incluindo um agente terapêutico como bimatoprost, diclorometano (DCM) é um solvente apropriado. Outros solventes podem incluir cloreto de metileno e acetato de etil. Uma vez que os polímeros e agentes terapêuticos foram dissolvidos, a mistura resultante é fundida em uma matriz de uma forma apropriada. Uma vez convertido, o solvente utilizado para dissolver os polímeros e agentes terapêuticos é evaporado a uma temperatura entre 20°C e 30°C, preferencialmente cerca de 25°C. O polímero pode ser seco em temperatura ambiente ou até mesmo no vácuo. Por exemplo, os polímeros fundidos incluindo agentes terapêuticos podem ser secos por evaporação em vácuo. Uma vez que o polímero fundido é seco, o mesmo pode ser processado em um implante usando qualquer método conhecido na técnica para isso. Em uma modalidade de exemplo, o polímero fundido seco pode ser cortado e/ou moído em pequenos pedaços ou partículas e extrudados em estruturas em forma de haste quadrada ou arredondada a uma temperatura entre 50°C e 80°C.

[118]Em comparação com implantes existentes, um implante desta invenção é preferencialmente substancialmente completamente degradado em menos de 5 meses, menos de 10 meses, ou menos de 12 meses após colocar em um olho. Um implante é substancialmente completamente degradado quando não mais de 5% da massa original do implante permanece no olho ou quando o peso molecular dos polímeros degradados

cai abaixo de 1000 Daltons. A taxa de degradação e, consequentemente, o tempo de vida previsto de um implante *in vitro* podem, por exemplo, ser medidos para o implante em 0,01M PBS (pH 7,4) sob agitação constante a 37°C.

[119]Em comparação com implantes existentes, um implante desta invenção, quando colocado em um olho, preferencialmente incha para um diâmetro não maior que quatro vezes o seu diâmetro original e/ou para um comprimento não maior que duas vezes o seu comprimento original.

[120]Um implante intraocular dessa divulgação, se colocado na câmara anterior ou vítreo do olho, pode ser eficaz na redução da pressão intraocular no olho por 2-6 meses ou por 2-9 meses, ou até mesmo por 2-12 meses ou mais após colocar no olho sem causar edema corneal. Uma modalidade inclui um método para retardar, atrasar, ou inibir a perda do campo visual ou para melhorar a visão em um olho de um paciente com glaucoma compreendendo colocar um implante intraocular biodegradável de acordo com esta divulgação na câmara anterior ou corpo vítreo do olho, reduzindo assim a pressão intraocular no olho continuamente por 4-12 meses ou 6-12 meses.

[121]A presente divulgação fornece um implante intraocular biodegradável para a redução da pressão intraocular (IOP) em um olho compreendendo uma matriz de polímero biodegradável, polietileno glicol 3350, e uma prostamida como agente ativo, em que a prostamida e polietilenoglicol 3350 estão associados com a matriz de polímero biodegradável, que compreende um poli(D,L-lactida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g, um poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g, e um poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g e uma razão molar de D, L-lactida para glicolida de cerca de 75:25,

em que a prostamida constitui 18 a 22% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de éster constitui 18 a 22% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido constitui 13,5 a 16,5% do implante em peso, o poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster constitui 36 a 44% do implante em peso, e em que o polietileno glicol 3350 constitui 3,5 a 6,5% do implante em peso, em que a viscosidade inerente de cada uma do polímero poli(D,L-lactida) e poli(D, L-lactida-co-glicolida) é determinada por uma solução de 0,1% do polímero em clorofórmio a 25°C. Em uma modalidade específica, prostamida constitui 20% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de éster constitui 20% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido constitui 15% do implante em peso, o poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster constitui 40% do implante em peso e o polietileno glicol 3350 constitui 5% do implante em peso.

[122]Em algumas modalidades o implante definido acima é em forma de haste e é formado por um processo de extrusão quente-fusão tal que o implante formado tem 150 a 300 pm de diâmetro ou largura, 0,50 a 2,5 mm de comprimento, e 30 a 100 µg em peso total, segundo o qual o implante não contata o endotélio corneal após a colocação na câmara anterior de um olho. O implante é preferencialmente eficaz para reduzir a pressão intraocular em um olho por 2 meses ou mais após a colocação no olho. Em uma forma do implante, a prostamida é bimatoprost.

Exemplo

Fabricação e teste de implantes intracamerais compreendendo bimatoprost e uma matriz de polímero biodegradável

[123]Partimos para identificar um implante intracameral biodegradável sólido que não só liberaria um nível terapeuticamente

eficaz de bimatoprost por um período prolongado (preferencialmente dois meses ou mais) mas que também se encaixaria no ângulo da câmara anterior do olho sem ferir o endotélio corneal ou atritar a íris. Percebemos que era importante evitar ferir o endotélio corneal uma vez que isto pode levar à inflamação e possivelmente opacidade corneal e edema corneal, devido possivelmente ao trauma mecânico do endotélio corneal pelo implante. Da mesma forma, o tamanho do implante e, portanto, o diâmetro (ou largura) e o comprimento do implante foram cuidadosamente considerados durante o desenvolvimento do implante.

[124]Outras propriedades consideradas incluíram 1) a taxa e duração da liberação de droga do implante; um perfil de liberação de droga linear é preferencial; 2) a medida em que o implante incha quando colocado em meio aquoso (em comparação com o tamanho inicial do implante); formulações de polímero que tomam ou absorvem menos fluido são mais propensos a caber no ângulo da câmara anterior e se manter compatíveis com este espaço durante a vida útil do implante; e 3) o tempo que leva para o implante degradar completamente após a liberação da droga ser concluída (ou seja, o tempo de biodegradação do implante). Idealmente, o implante não atrasa no olho longo depois que seu suprimento de droga está esgotado, mas é degradado e eliminado do olho logo após o fornecimento da droga ser esgotado.

[125]Implantes intracamerais de bimatoprost neste estudo foram feitos por extrusão de fusão quente em um microcombinador/extrusor de parafuso duplo Haake ou DSM. Outros métodos possíveis podem incluir compressão direta, extrusão de parafuso único, fusão de solvente, moldagem por injeção, litografia mole, gravação a quente, e tecnologia de impressão. Os implantes extrudados neste estudo foram em forma de haste, mas podem ser preparados em qualquer forma geométrica alterando a extrusão ou matriz de compressão. Polímeros

biodegradáveis (como os polímeros RESOMER®, designados por número de polímero nas Tabelas abaixo) foram usados como recebidos dos fornecedores de polímeros, como Evonik Industries.

[126]Os implantes foram preparados combinando bimatoprost com os polímeros biodegradáveis em um recipiente de aço inoxidável com duas bolas de aço inoxidável de 10 mm e misturados por 15 minutos em um misturador Turbula. O recipiente foi removido do misturador e a mistura de pó foi misturada com uma espátula. A mistura de pó foi inspecionada para homogeneidade e o procedimento de mistura foi repetido. O microcombinador/extrusor de parafuso duplo foi configurado de acordo com as instruções do fabricante. A saída da extrusora foi equipada com um micrômetro de laser e um extrator para controlar a espessura do filamento extrudado. O microcombinador/extrusor de parafuso duplo foi permitido para equilibrar a temperatura de extrusão; então a mistura de pó foi alimentada para os parafusos de extrusão em uma taxa que manteve uma carga e torque constante. Um filamento foi extrudado em um mecanismo de guia e cortado em implantes (hastes) individuais com um comprimento específico de modo a obter um peso alvo desejado (±5%) e dosagem de droga para o implante. Por exemplo, implantes contendo 10 µg, 15 µg, e 20 µg de bimatoprost podem ser preparados cortando os filamentos extrudados para um peso alvo de 50 ± 2,5 µg (5%), 75 ± 3,75 µg (5%), e 100 ± 5 µg (5%), respectivamente.

[127]As Tabelas 1 e 2 resumem a composição de droga e polímero (Formulação) de alguns dos implantes preparados e testados durante este estudo. A Formulação 1 foi anteriormente descrita na Publicação de Pedido de Patente US 2011/0182966. A Tabela 3 resume os resultados para alguns dos implantes. Para cada implante, medimos 1) a taxa de liberação de bimatoprost do implante *in vitro* ao longo do tempo em um meio de liberação de fosfato de 0,01 M solução salina tamponada

com fosfato (PBS), pH 7,4, a 37°C (calculado e plotado para replicar implantes como a liberação bimatoprost total média percentual ao longo do tempo), 2) o grau e a extensão do inchaço do implante ao longo do tempo em 0,01 M solução salina tamponada com fosfato (PBS) pH 7,4 a 37°C e 3) a taxa de degradação do implante em 0,01 M solução salina tamponada com fosfato (PBS), pH 7,4 a 37°C. O tempo de vida *in vitro* estimado de um implante foi determinado para cada formulação de implante com base nos resultados de degradação. Para testes *in vivo* os implantes foram colocados em um frasco e esterilizados por uma dose de radiação gama de 25 a 40 kGy.

[128]Estudos anteriores ensinaram que implantes contendo mais de 30% em peso de bimatoprost muitas vezes produzem uma "explosão" de liberação de bimatoprost mediante imersão em um meio de liberação específica como PBS. Por outro lado, para implantes contendo menos de 20% em peso de bimatoprost, a liberação de bimatoprost é atrasada por vezes resultando em um período de atraso indesejável entre o momento em que o implante é colocado no meio de liberação e as quantidades significativas de tempo que bimatoprost começa a aparecer no meio. Nesse sentido, para fins de formulação, o implante de liberação sustentada intracameral e obtenção do perfil de liberação de droga alvo desejado, todos os implantes preparados para este estudo continham 20% em peso de bimatoprost.

[129]Conforme os resultados abaixo, identificamos uma formulação de polímero (Formulação N.° 2) que pode fornecer liberação sustentada de bimatoprost *in vitro* em uma taxa quase linear (aproximadamente cinética de liberação de meia ordem) por aproximadamente 60 dias sem um efeito de explosão inicial ou período de atraso (Figura 1). A taxa de liberação é ligeiramente mais rápida do que o implante tendo Formulação N.° 1. Além disso, o implante tendo Formulação N.° 2 representa uma melhoria significativa sobre a

Formulação N.° 1 por razões discutidas abaixo, particularmente para os implantes intracamerais que tendem a sedimentar de forma inferior no ângulo da câmara anterior do olho.

[130]Surpreendentemente, encontramos que ajustando as proporções dos três polímeros biodegradáveis (R203S, RG752S, e R202H) presentes no nosso original sistema de liberação de droga de três polímeros original (Formulação 1), poderíamos reduzir drasticamente o tempo de vida *in vitro* do implante (Tabela 3) mantendo a taxa quase linear de liberação de droga durante o período aproximado de 60 dias que observamos anteriormente para a Formulação 1 (Figura 1). Conforme mostrado na Tabela 3, um implante tendo Formulação 2 se degrada quase duas vezes mais rápido *in vitro* do que um implante tendo Formulação 1. Além disso, o ajuste moderado na composição de polímero da Formulação 1 a Formulação 2 também melhorou o comportamento de inchaço do implante (Figuras 2A e B). Conforme mostrado nas Figuras 2A e B, o implante tendo Formulação 2 atinge um diâmetro de inchaço máximo de cerca de 550 a 600 pm e comprimento máximo de cerca de 1,5 mm aproximadamente dois meses após colocar em PBS (pH 7,4, 37°C) e começa a se contrair depois disso, enquanto o implante tendo Formulação 1 continua a inchar mesmo após dois meses, crescendo no comprimento e diâmetro pelos próximos 3 a 4 meses em que as medidas foram feitas. As diferenças na taxa de degradação e comportamento de inchaço para implantes da Formulação 1 e 2 também são visualmente evidentes nas imagens de microscópio destes implantes mostrados na Figura 3. Consideramos as características de baixo inchaço, rápida degradação da Formulação 2 como sendo ideal para um implante intracameral que iria, finalmente, sedimentar ou seria especificamente colocado no ângulo da câmara anterior do olho de um paciente com glaucoma ou hipertensão ocular. Além disso, a liberação de longo prazo, quase linear de bimatoprost observada para

este implante *in vitro*, sugeriu que um implante extrudado tendo Formulação 2 seria eficaz para reduzir a pressão intraocular em um olho por um longo período, talvez tão longo como dois meses ou mais, após colocar na câmara anterior do olho.

[131]O teste de liberação de droga *in vitro* foi realizado incubando os implantes em 2 mL de 0,01 M PBS pH 7.4 (1 implante por frasco) em banho de água em agitação definido a 37°C e 50 rpm. Uma amostra foi tomada em 24 horas, e então todas as semanas pelo primeiro mês, e então quinzenalmente posteriormente. O meio de liberação foi substituído com meio fresco durante cada ponto de tempo de amostragem e a concentração de bimatoprost em PBS foi quantificada utilizando HPLC. Os perfis de liberação de bimatoprost para implantes tendo Formulação 1 e 2 (Tabela 1) são mostrados na Figura 1. Pontos de dados representam a liberação média de 3 a 4 replicatas de amostras de implante.

[132]Teste de degradação de polímero *in vitro* foi realizado incubando implantes em 0,01 M PBS pH 7,4 em um banho de água em agitação definido a 37°C. Para cada formulação, 20 implantes que tinham cada um aproximadamente 6 mm de comprimento foram incubados em triplicatas para uma duração de 8 semanas. Amostras foram tomadas semanalmente. O peso molecular de pico (MW) foi determinado utilizando um GPC equipado com um detector R.I. e poliestireno como um padrão. Constantes de taxa de degradação foram calculadas a partir de curvas cinética de 1ª ordem para determinar as constantes de taxa de degradação de polímeros *in vitro* para todas as formulações. A ordem de classificação das formulações com base em constantes de taxa cinética total e a vida in vitro estimada vezes (t_{1000}) para cada formulação de implante estão resumidas na Tabela 3. T_{1000} representa o tempo em que os pesos moleculares dos polímeros no implante são esperados para cair abaixo de 1000 Daltons.

[133]Para o estudo de inchaço de implante (Figuras 2A, 2B, e 3 e Tabela 3), cada implante foi incubado em aproximadamente 400 pL de PBS (pH 7,4, 0,01M) em Placas de Ensaio de 96 poços Microwell e colocado em um Forno de Hibridização Shake N Bake definido a 37°C e 50 rpm. Imagens de implante foram gravadas em uma ampliação de 150X em cada um dos pontos de tempo e os comprimentos e diâmetros foram medidos por Keyence Digital Microscope. As imagens foram gravadas na inicialização, então semanalmente no primeiro mês, e quinzenal depois disso.

[134]Um estudo *in vivo* em animais em cães beagle normais foi realizado para avaliar a eficácia in vivo, tolerabilidade, e segurança dos implantes. Quatro formulações (**Tabela 4**) foram avaliadas em grupos de cão, 2, 3, 4 e 5. O Grupo 1 recebeu implantes de placebo. Cada formulação foi unilateralmente dosada (OD) como um implante único 20-µg (dosagem); quatro cães por formulação; olhos de companheiros como controles. Medições de IOP e Segurança foram feitas semanalmente por 3 meses e, então quinzenalmente até 6 meses. A eficácia foi avaliada pelo diâmetro de IOP e pupila; tolerabilidade por densidade de células endoteliais da córnea central, e espessura da córnea, e chama de câmara anterior e células; e segurança por histologia ocular em 6 meses. Com relação à eficácia, todas as quatro formulações reduziram IOP e diâmetro da pupila (cães se tornaram mióticos com a exposição de bimatoprost) (Figuras 4 e 5). A diminuição do diâmetro da pupila em cães é uma indicação de exposição de bimatoprost para a câmara anterior.

[135]Na medida em que os Implantes descritos na Tabela 4, não houve diferença entre olhos tratados e colegas para as medidas de tolerabilidade a seguir: densidade de células endoteliais da córnea central, espessura corneal central, nem alargamento de câmara anterior e células. A medida de segurança primária foi histologia

e não houve alterações na estrutura dos tecidos oculares que foram significativas ou adversas. Esses resultados com estes implantes (Tabela 4) mostram que doses intracamerais únicas das novas formulações usando esta invenção demonstram eficácia, tolerabilidade e segurança.

[136]Uma redução na densidade de células endoteliais da córnea no olho após injeção de um implante na câmara anterior indica que o implante está ferindo o endotélio corneal. Isto ocorre, por exemplo, quando o implante não pode caber dentro do ângulo da câmara anterior porque é muito grande, fazendo com que repouse e esfregue contra o endotélio corneal, ou porque, mesmo se ele cabe dentro do ângulo, o implante incha de forma a começar a contatar e atritar contra o endotélio corneal. A irritação do endotélio corneal desta forma eventualmente leva a uma perda de densidade de células endoteliais no centro focal da córnea, e possivelmente para opacidade focal, edema corneal, e neovascularização corneal,.

[137]Densidade de células endoteliais da córnea focal foi medida em cães de 2, 5, 10, 16 e 26 semanas após injeção intracameral de um implante de 100-µg, 150-µg, 200-µg, ou 250-µg (peso total) preparado por um processo de extrusão e compreendendo a Formulação 1. Animais tratados (Grupos 2-5) receberam um implante na câmara anterior do olho direito enquanto o olho esquerdo foi deixado sem tratamento. Um grupo de cães, Grupo 1, não recebeu injeção em qualquer olho. Como demonstrado pela Figura 6, na semana 26, uma redução na densidade de células endoteliais da córnea foi observada nos animais recebendo implantes de 150-µg, 200-µg, e 250-µg. Em contraste, não houve nenhuma redução clinicamente significativa da densidade de células endoteliais da córnea em cães que receberam o implante de 100-µg, que continha 20 µg de bimatoprost, conforme mostrado na Figura 6. Esses resultados mostram que o tamanho do implante

intracameral é uma consideração importante para a compatibilidade do implante com a câmara anterior do olho, e para garantir que o implante vai caber dentro do ângulo da câmara anterior e não causar efeitos adversos como edema ou opacidade após a colocação no olho.

Tabela 1: Formulações de Liberação Sustentada Contendo Bimatoprost (1-5) para a produção de implantes intracamerais extrudados

Formulação N.º	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

Tabela 2: Formulações de Liberação Sustentada Contendo Bimatoprost (6-8) para a produção de implantes intracamerais extrudados

Formulação N.º	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

Tabela 3: Propriedades In Vitro dos implantes intracamerais selecionados produzidos por um processo de extrusão

Formulação de Implante	**Dimensões do implante (diâmetro x comprimento) e peso total**	**Duração da liberação de droga *in vitro***	**Tempo de vida *in vitro*** t_{1000} **(meses)**	**Inchaço de implante *in vitro* (máx) em relação ao tamanho inicial**
1	250 pm x 2,3 mm 150 µg	-60 Dias	9-11	Diâmetro: 2,7-3,0 X Comprimento: 1,2X
2	250 pm x 2,3 mm 150 µg	-60 Dias	4-6	Diâmetro : 2,7-3,0 X Comprimento: 1,2X
5	250 pm x 2,3 mm 150 µg	-60 Dias	4-6	Diâmetro : 2,7-3,0 X Comprimento: 1,0X
3	250 pm x 2,3 mm 150 µg	-60 Dias	3-4	Diâmetro : >4X Comprimento: <0,5X
4	250 pm x 2,3 mm 150 µg	-60 Dias	3-4	Diâmetro : >4X Comprimento: <0,5X

Tabela 4: Implantes intracamerais extrudados contendo bimatoprost utilizados para estudo in vivo em cães

Grupo de cão	Formulação N.º	Dose de Bimatoprost (µg)	Morfologia do Implante (forma)	Dimensões do Implante (mm)	Peso do Implante Total (µg)
1	Placebo: 62,5% RG755S, 25% RG 752S, 6,25% RG502H, 6,25% 502S	0	Haste	Diâmetro: -0,257 Comprimento: -1,43	-98,2
2	2	20	Haste	Diâmetro : -0,252 Comprimento: -1,61	-103
3	6	20	Haste	Diâmetro : -0,256 Comprimento: -1,51	-99,8
4	7	20	Haste	Diâmetro : -0,248 Comprimento: -1,50	-101,6
5	8	20	Haste	Diâmetro : -0,249 Comprimento: -1,59	-99,1

REIVINDICAÇÕES

1. Implante intraocular biodegradável para a redução da pressão intraocular (IOP) em um olho **caracterizado** por compreender uma matriz de polímero biodegradável, polietileno glicol 3350 e uma prostamida como o agente ativo, em que a prostamida e polietilenoglicol 3350 estão associados com a matriz de polímero biodegradável, que compreende:

a) um poli(D,L-lactida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g;

b) um poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g, e

c) um poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster tendo uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g e uma razão molar de D,L-lactida para glicolida de cerca de 75:25;

em que a prostamida constitui 18 a 22% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de éster constitui 18 a 22% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido constitui 13,5 a 16,5% do implante em peso, o poli(D, L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster constitui 36 a 44% do implante em peso, e em que o polietileno glicol 3350 constitui 3,5 a 6,5% do implante em peso, em que a viscosidade inerente de cada um dos polímeros poli(D,L-lactida) e poli(D,L-lactida-co-glicolida) é determinada por uma solução de 0,1% do polímero em clorofórmio a 25°C.

2. Implante intraocular biodegradável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por a prostamida constituir 20% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de éster constituir 20% do implante em peso, o poli(D,L-lactida) de extremidade de ácido constituir 15% do implante em peso, o poli(D,L-lactida-co-glicolida) de extremidade de éster constituir 40% do implante em peso, e em que o polietileno glicol 3350 constituir 5% do implante em peso.

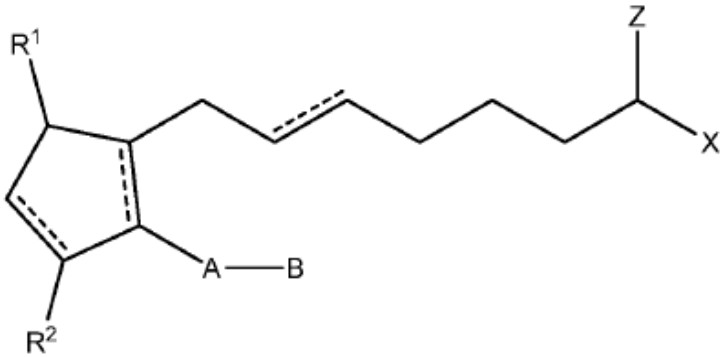
3. Implante, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por o implante ser em forma de haste e ser formado

por um processo de extrusão quente-fusão e em que o implante tem 150 µm a 300 µm de diâmetro ou largura, 0,50 mm a 2,5 mm de comprimento, e 30 µg a 100 µg em peso total.

4. Implante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por o implante não contatar o endotélio corneal após colocar na câmara anterior de um olho.

5. Implante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** por o implante ser eficaz para reduzir a pressão intraocular em um olho por 2 meses ou mais após colocar no olho.

6. Implante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por a prostamida ser um composto tendo a fórmula (I)



em que as ligações tracejadas representam uma ligação simples ou dupla que pode ser na configuração cis ou trans,

A é um radical alquileno ou alquenileno tendo de dois a seis átomos de carbono, radical que pode ser interrompido por um ou mais radicais de óxido e substituídos com um ou mais grupos hidroxi, oxo, alquiloxi ou alquilcarboxi em que o referido radical alquil compreende de um a seis átomos de carbono;

B é um radical cicloalquil tendo de três a sete átomos de carbono, ou um radical aril, selecionado do grupo que consiste em radicais hidrocarbil, aril, e heteroaril tendo de quatro a dez átomos de carbono em que o heteroátomo é selecionado do grupo que consiste em átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre; X é $-N(R^4)_2$ em que R^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e uma radical alquil inferior tendo de um a seis átomos

de carbono; Z é =O; um de R^1 e R^2 é =O, -OH ou um grupo $-O(CO)R^6$ e o outro é -OH ou $-O(CO)R^6$, ou R^1 é =O e R^2 é H, em que R^6 é um grupo hidrocarboneto acíclico saturado ou insaturado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, ou $-(CH_2)mR^7$, em que m é 0 ou um número inteiro de 1 a 10, e R^7 é radical cicloalquil, tendo de três a sete átomos de carbono, ou um radical hidrocarbil aril ou heteroaril, como definido acima.

7. Implante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por a prostamida ser bimatoprosta.

8. Implante, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** por o implante intraocular ser um implante intracameral.

9. Uso de um implante intraocular biodegradável, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** por ser na preparação de um medicamento para reduzir a pressão ocular no olho de um mamífero, segundo o qual o implante fornece uma prostamida para o olho em uma quantidade eficaz para reduzir a pressão ocular no olho.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** por o mamífero ser um paciente humano que possui pressão intraocular elevada, hipertensão ocular, ou glaucoma.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, **caracterizado** por o implante ser colocado na câmara anterior do olho do paciente.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, **caracterizado** por o implante ser eficaz para reduzir a pressão intraocular no olho por pelo menos dois meses após colocar na câmara anterior do olho.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, **caracterizado** por a prostamida ser bimatoprosta.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13, **caracterizado** por o implante ser formado por um processo de extrusão e em que o implante tem 150 a 300 µm de diâmetro ou largura, 0,50 a 2,5 mm de comprimento, e 30 a 100 µg em peso total.

15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a

14, **caracterizado** por o implante não contatar o endotélio corneal após colocar na câmara anterior do olho.

16. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 15, **caracterizado** por o implante ser colocado nos olhos utilizando um aparelho de liberação intraocular, o aparelho compreendendo uma carcaça alongada e uma cânula se estendendo longitudinalmente desde a carcaça, a cânula tendo uma extremidade proximal e uma extremidade afiada distal e tendo um lúmen se estendendo através dessa, o lúmen tendo um diâmetro interno suficiente para receber o implante e permitir a translação do implante através do lúmen e dentro do olho do paciente.

17. Aparelho para liberar um implante intraocular biodegradável no olho de um paciente **caracterizado** por compreender um implante intraocular, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, uma carcaça alongada e uma cânula se estendendo longitudinalmente da carcaça, a cânula tendo uma extremidade proximal, uma extremidade afiada distal, e um lúmen se estendendo através da mesma, o lúmen tendo um diâmetro interno suficiente para receber o implante intraocular e permitir a translação do implante através do lúmen e dentro do olho do paciente.

18. Aparelho, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado** por a cânula ser uma agulha de calibre 25, calibre 26, calibre 27, calibre 28, calibre 29, ou calibre 30.

19. Método para preparar um implante intraocular biodegradável, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, o método **caracterizado** por compreender misturar a prostamida com os polímeros poli(D,L-lactida) e poli(D,L-lactida-co-glicolida) e polietilenoglicol 3350, realizar a extrusão a mistura para formar um filamento, seguido por corte do filamento até comprimento adequado para colocar na câmara anterior ou corpo vítreo do olho para assim formar um implante intraocular.

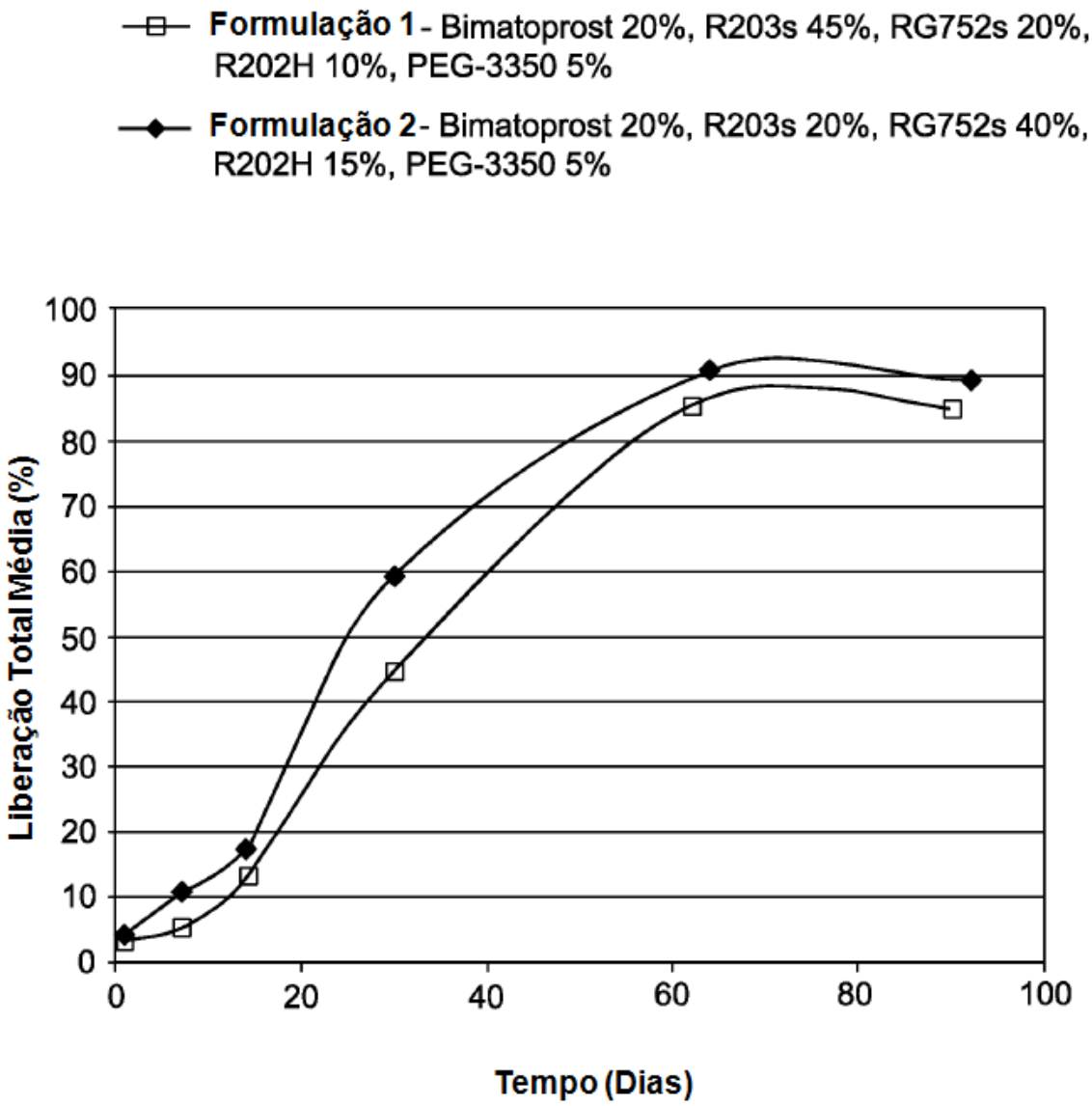

Formulação 1 - Bimatoprost 20%, R203s 45%, RG752s 20%, R202H 10%, PEG-3350 5%
Formulação 2 - Bimatoprost 20%, R203s 20%, RG752s 40%, R202H 15%, PEG-3350 5%
Liberação Total Média (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
20
40
60
80
100
Tempo (Dias)

FIG. 1

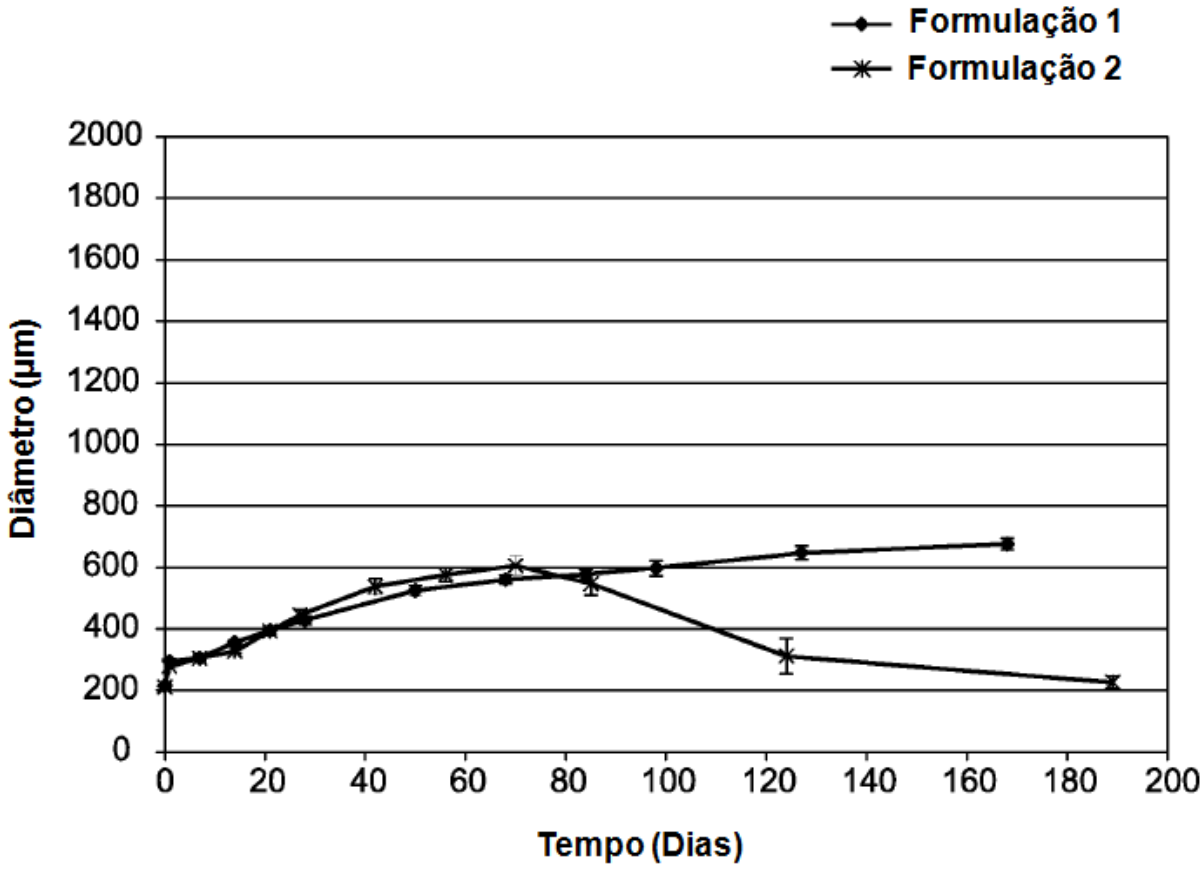

Formulação 1
Formulação 2
Diâmetro (µm)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Tempo (Dias)

FIG. 2A

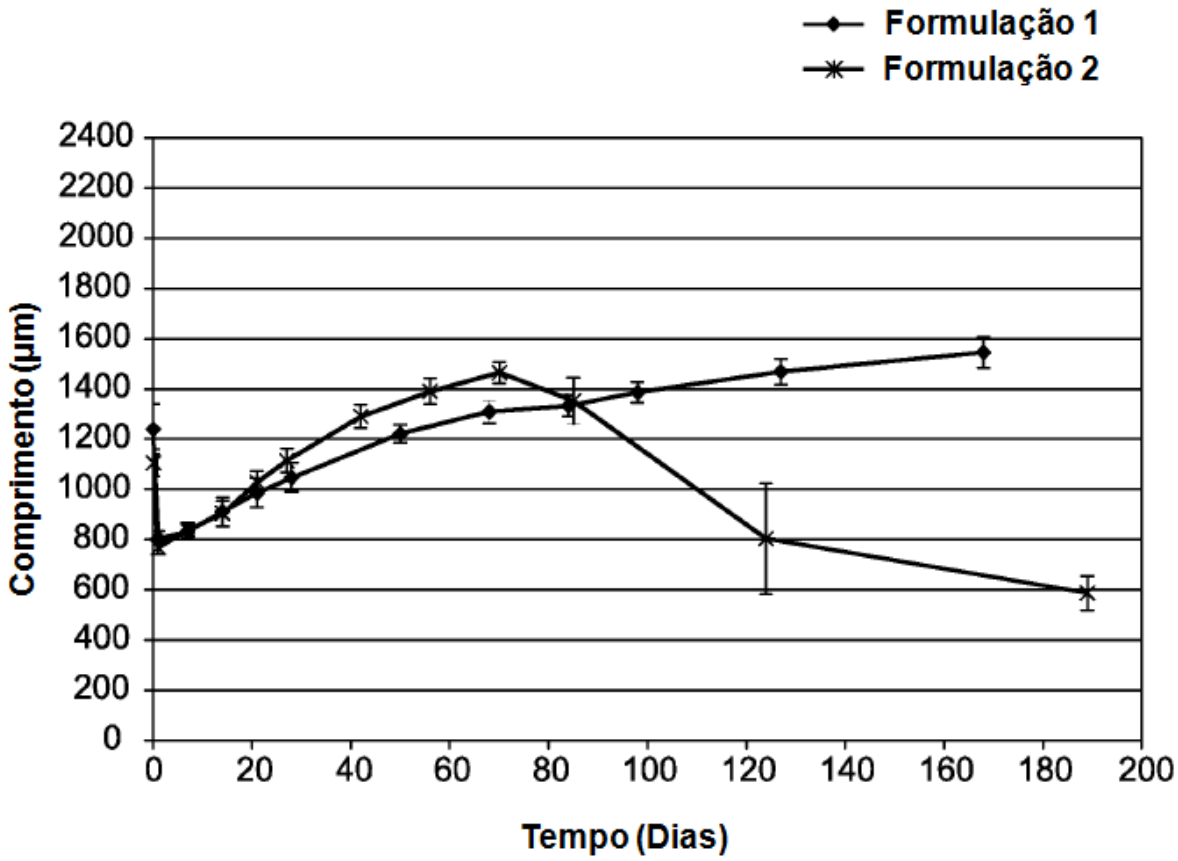
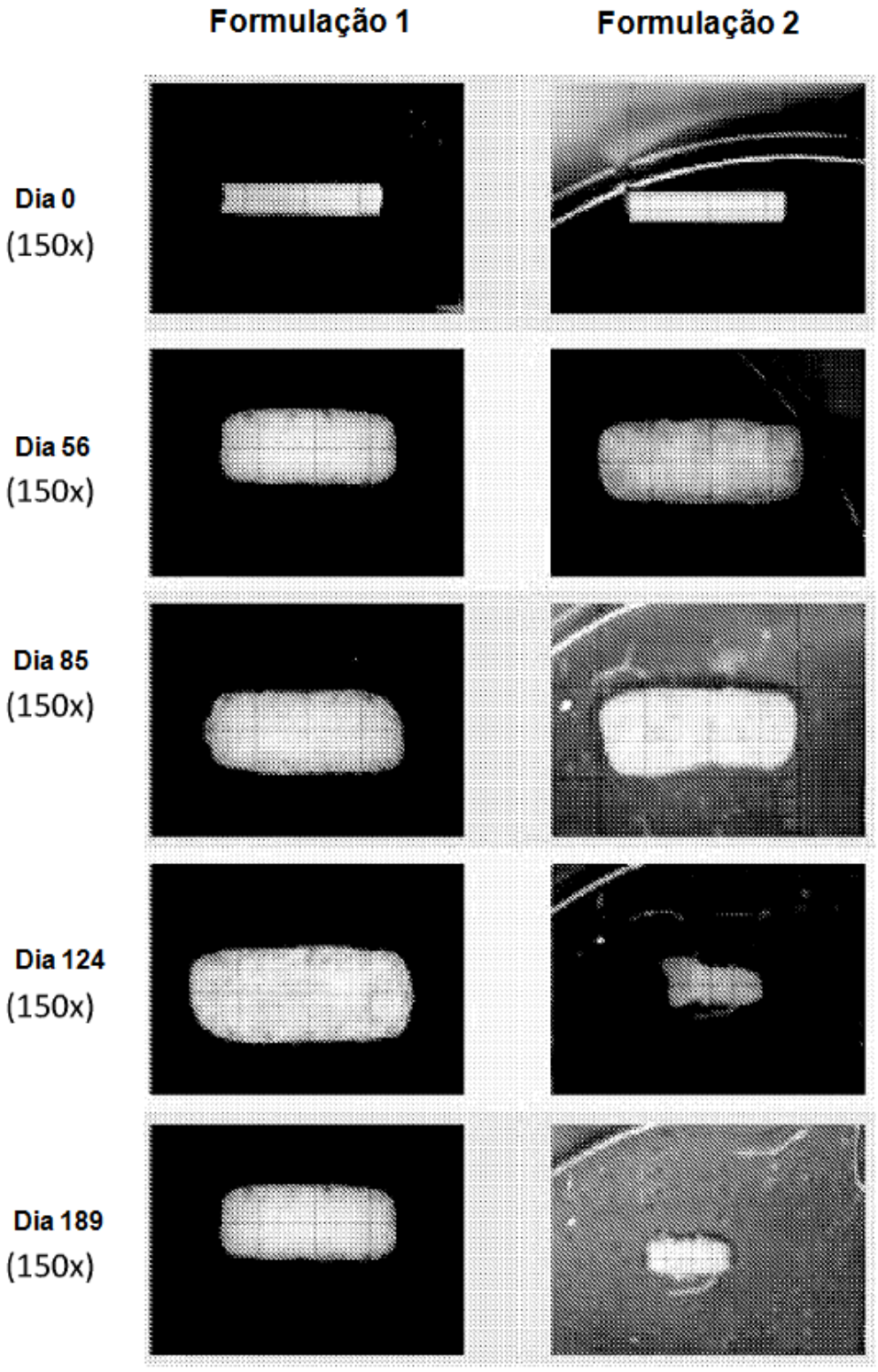
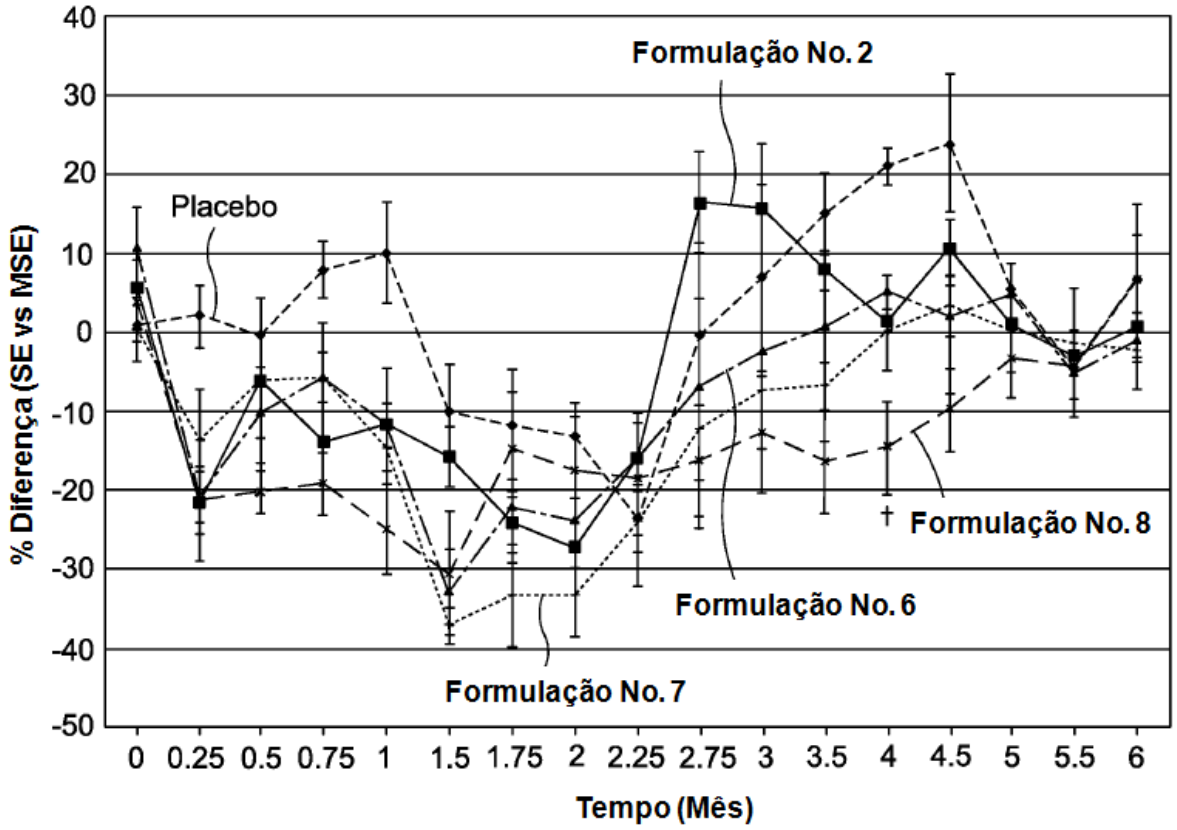

Formulação 1
Formulação 2
Comprimento (µm)
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Tempo (Dias)

FIG. 2B



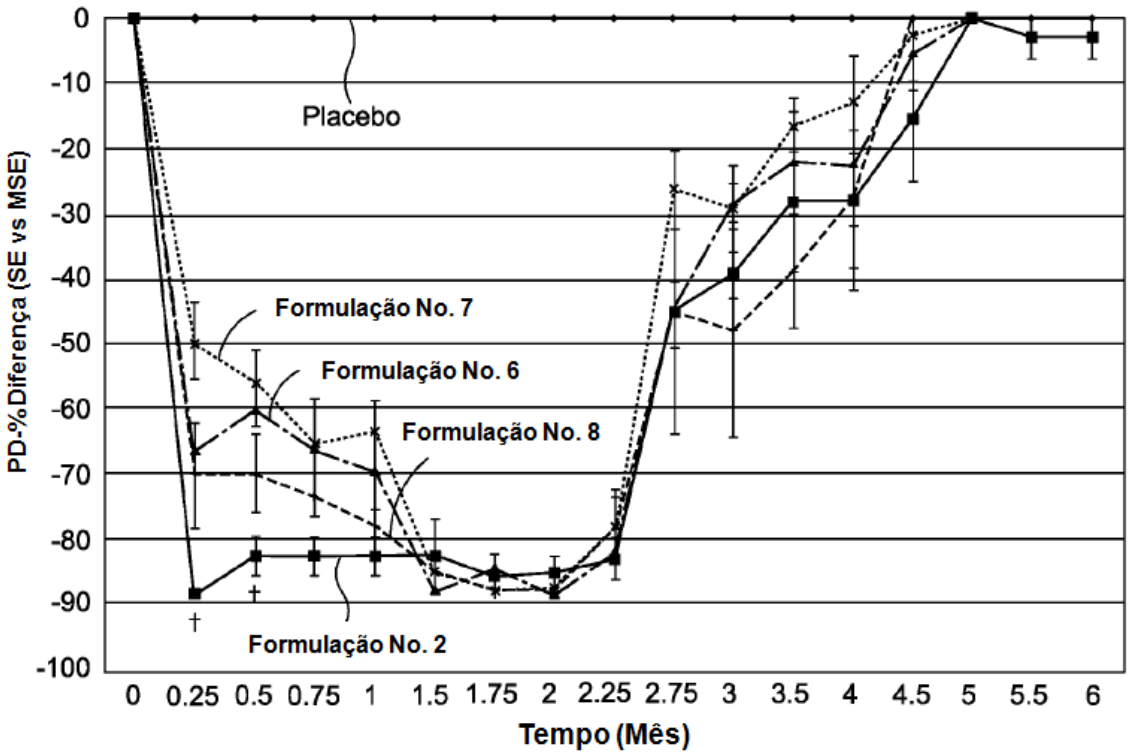
Comportamento de inchaço para Formulações de Implante de Bimatoprost 1 e 2

FIG. 3



Comparação entre grupo de formulações de bimatoprost 2, 6, 7 e 8 na redução de IOP em cães Beagle normais usando ANOVA; t = p<0,05. Houve uma diferença estatisticamente significativa em 4 meses em favor da formulação 8.

FIG. 4



Comparação entre grupo de formulações de bimatoprost 2, 6, 7 e 8 na redução do tamanho da pupila em cães Beagle normais usando ANOVA; t = p<0,05. Houve uma diferença estatisticamente significativa em 0,25 e 0,5 meses em favor da formulação 2.

FIG. 5

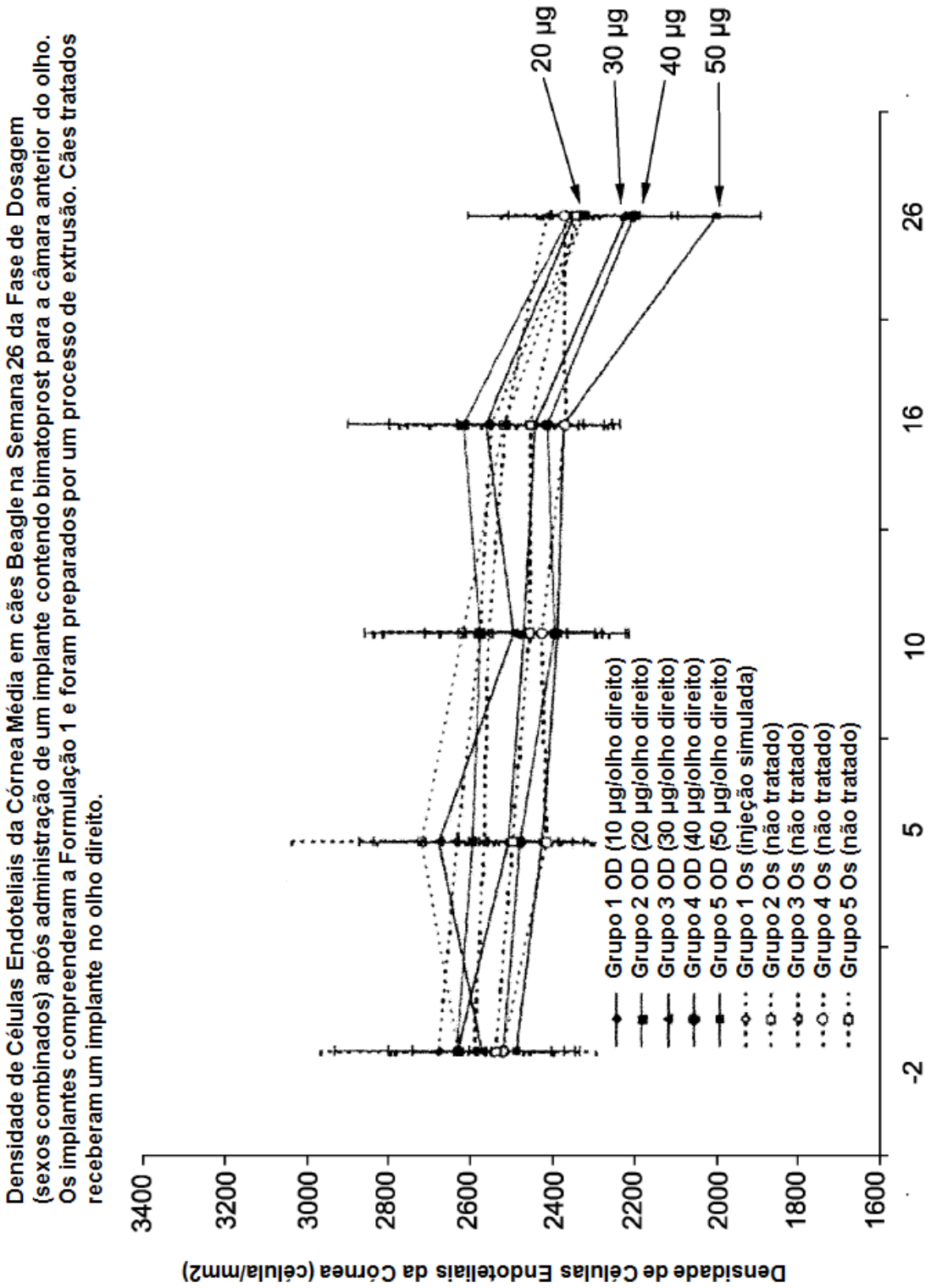

Densidade de Células Endoteliais da Córnea Média em cães Beagle na Semana 26 da Fase de Dosagem (sexos combinados) após administração de um implante contendo bimatoprost para a câmara anterior do olho. Os implantes compreenderam a Formulação 1 e foram preparados por um processo de extrusão. Cães tratados receberam um implante no olho direito.
Densidade de Células Endoteliais da Córnea (célula/mm2)
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
-2
5
10
16
26
Tempo (Semanas)
20 µg
30 µg
40 µg
50 µg
Grupo 1 OD (10 µg/olho direito)
Grupo 2 OD (20 µg/olho direito)
Grupo 3 OD (30 µg/olho direito)
Grupo 4 OD (40 µg/olho direito)
Grupo 5 OD (50 µg/olho direito)
Grupo 1 Os (injeção simulada)
Grupo 2 Os (não tratado)
Grupo 3 Os (não tratado)
Grupo 4 Os (não tratado)
Grupo 5 Os (não tratado)

FIG. 6

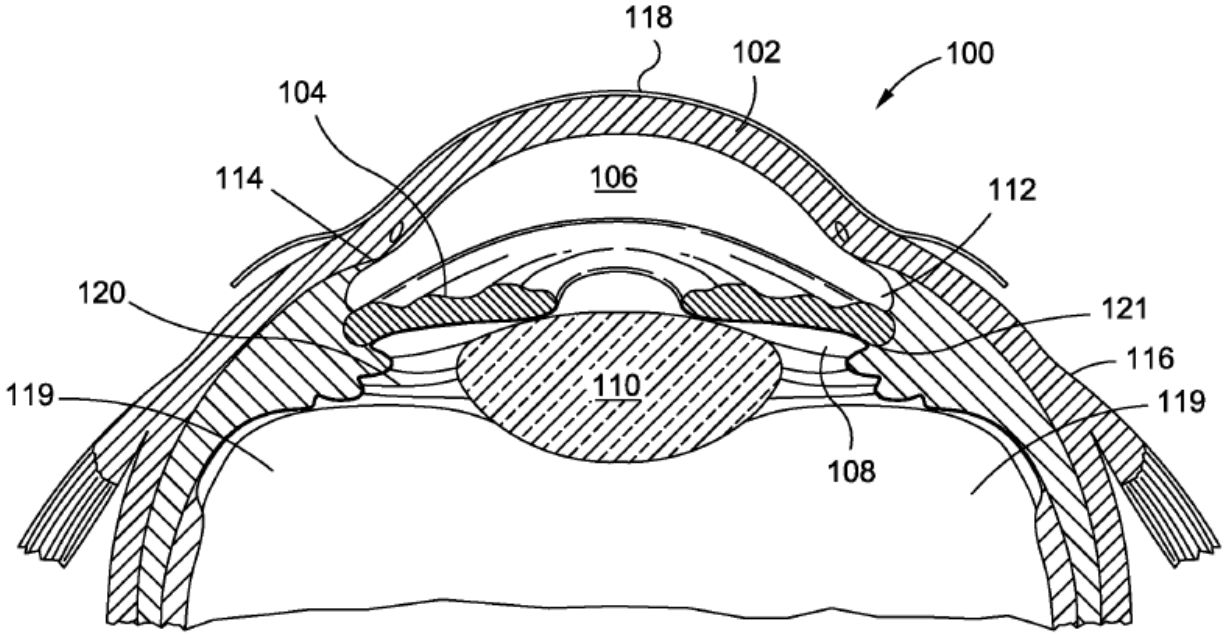


FIG. 7