



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

(11) BR 112012018134-3 B1



(22) Data do Depósito: 21/01/2011

(45) Data de Concessão: 29/11/2022

(54) Título: USO DE UM AGENTE TERAPÊUTICO E IMPLANTE DE LIBERAÇÃO SUSTENTADA BIODEGRADÁVEL PARA TRATAR UMA CONDIÇÃO OCULAR

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 31/5575; A61K 47/34.

(30) Prioridade Unionista: 22/01/2010 US 61/297,660.

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

(72) Inventor(es): MICHAEL R. ROBINSON; JAMES BURKE; RHETT SCHIFFMAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2011021971 de 21/01/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/091205 de 28/07/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/07/2012

(57) Resumo: USO DE UM AGENTE TERAPÊUTICO E IMPLANTE DE LIBERAÇÃO SUSTENTADA BIODEGRADÁVEL PARA TRATAR UMA CONDIÇÃO OCULAR. Aqui são descritos implantes intracamerais incluindo pelo menos um agente terapêutico para tratamento de pelo menos uma condição ocular. Os implantes descritos neste documento não são ancorados ao tecido ocular, mas sim são mantidos no lugar por correntes e pela gravidade presente na câmara anterior de um olho. Os implantes são preferencialmente poliméricos, biodegradáveis e fornecem liberação sustentada de pelo menos um agente terapêutico, tanto para a rede de malha trabecular quando para o tecido ocular associado, e fluidos dentro da câmara anterior de um olho.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE UM AGENTE TERAPÊUTICO E IMPLANTE DE LIBERAÇÃO SUSTENTADA BIODEGRADÁVEL PARA TRATAR UMA CONDIÇÃO OCULAR".

REFERÊNCIA CRUZADA

- 5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório US 61/297.660, depositado em 22 de janeiro de 2010, a revelação completa do qual é aqui incorporada por esta referência específica.

CAMPO DA INVENÇÃO

- 10 A presente invenção se refere a implantes de liberação sustentada intracamerais e métodos de produzir e utilizar os mesmos.

SUMÁRIO

- São aqui descritos sistemas intraoculares e métodos para o tratamento de condições oculares. Em particular, a administração local de um sistema de liberação de agente terapêutico de liberação sustentada à câmara anterior e/ou à câmara vítrea anterior do olho para tratar a pressão intraocular elevada da câmara aquosa é descrita.
- 15

- Além disso, são aqui descritos métodos para tratar uma condição ocular compreendendo as etapas de: fornecer pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradável contendo pelo menos um agente terapêutico; implantar pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradável na câmara anterior de um olho; e tratar a condição ocular, em que pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradável de cerca de 100 ng por dia do pelo menos um agente bioativo por um período superior a cerca de 1 mês.
- 20

- 25 Além disso, são aqui descritos métodos para tratar glaucoma em um olho compreendendo as etapas de: fornecer pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis contendo pelo menos um agente terapêutico; implantar pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis na câmara anterior do olho; permitir um tempo suficiente para pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis sedimentarem no ângulo inferior; permitir um tempo suficiente para pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis liberarem o pelo me-
- 30

nos um agente terapêutico; e tratar glaucoma, em que pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis liberam cerca de 100 ng por dia do pelo menos um agente bioativo por um período maior do que cerca de 1 mês.

5 Em uma modalidade, a condição ocular é glaucoma e/ou pressão intraocular elevada. Os implantes de liberação sustentada podem liberar cerca de 70% de pelo menos um agente terapêutico durante o primeiro mês. Em algumas modalidades, o pelo menos um agente terapêutico pode compreender cerca de 30% dos pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis e é selecionado do grupo que consiste em latanoprost, 10 bimatoprost e travoprost e seus sais, ésteres e profármacos.

 Em outra modalidade, pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis compreendem cerca de 5% a cerca de 70% de poli(D,L-lactida). Em outras modalidades, pelo menos dois implantes de libe- 15 ração sustentada biodegradáveis compreendem cerca de 5% a cerca de 40% de poli(D,L-lactida-co-glicolida). Ainda em outras modalidades, pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis compreendem cerca de 5% a cerca de 40% de polietileno glicol.

 Ainda em outras modalidades exemplares, os pelo menos dois 20 implantes de liberação sustentada biodegradáveis compreendem cerca de 30% de agente terapêutico, 65% de poli(D,L-lactida) e 5% de polietileno glicol ou cerca de 20% de agente terapêutico, 55% de poli(D,L-lactida), 10% de poli(D,L-lactida-co-glicolida) e 5% polietileno glicol.

 Os próprios implantes podem ser inseridos no tecido ocular usando um aplicador apropriado. Uma vez implantados, os pelo menos dois 25 implantes de liberação sustentada biodegradáveis podem sedimentar no ângulo inferior dentro de 24 horas da implantação dentro da câmara anterior.

 Em uma modalidade, o tempo suficiente para os pelo menos dois implantes de liberação sustentada biodegradáveis liberarem o pelo me- 30 nos um agente terapêutico é maior do que cerca de 42 dias.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 ilustra as duas vias diferentes para fluxo de saída de

humor aquoso da câmara anterior, ambas localizadas no ângulo iridocorneano.

A Figura 2 ilustra a colocação de um implante como aqui descrito no local do fluxo de saída de humor aquoso da câmara anterior.

5 A Figura 3 ilustra as correntes situadas dentro da câmara anterior de um olho bem como uma localização possível de um implante ou implantes como aqui descrito.

A Figura 4 ilustra graficamente um perfil de liberação dos implantes da presente descrição.

10 A Figura 5 ilustra graficamente um perfil de liberação dos implantes da presente descrição.

A Figura 6 ilustra a colocação de um implante de acordo com a presente descrição.

DEFINIÇÕES DE TERMOS

15 "Cerca de" significa mais ou menos dez por cento do número, parâmetro ou característica assim qualificada.

"Polímero biodegradável" significa um polímero ou polímeros que se degradam *in vivo*, e em que a erosão do polímero ou polímeros durante o tempo ocorre concomitante com ou subsequente à liberação do agente terapêutico. Os termos "biodegradável" e "bioerodível" são usados de modo intercambiável aqui. Um polímero biodegradável pode ser um homopolímero, um copolímero, ou um polímero compreendendo mais do que duas unidades poliméricas diferentes. O polímero pode ser um polímero tipo gel ou hidrogel, ácido polilático ou ácido poli(lático-co-glicólico) ou polímero polietileno glicol ou misturas ou derivados dos mesmos.

25 "Condição ocular" significa uma doença, enfermidade ou condição que afeta ou envolve a região ocular. De um modo geral, o olho inclui o globo ocular e os tecidos e fluidos que constituem o globo ocular, os músculos periorbitais (como os músculos oblíquo e reto) e a porção do nervo óptico, que está dentro ou adjacente ao globo ocular.

30 Uma condição ocular anterior é uma doença, enfermidade ou condição que afeta ou que envolve uma região ou local ocular anterior (ou

seja, frente do olho), tal como um músculo periocular, uma pálpebra do olho ou um tecido do globo ocular ou fluido que está localizado anterior à parede posterior da cápsula da lente ou músculos ciliares. Assim, uma condição ocular anterior principalmente afeta ou envolve a conjuntiva, a córnea, a câmara anterior, a íris, a câmara posterior (atrás da retina mas na frente da parede posterior da cápsula da lente), as lentes ou as cápsulas da lente e vasos sanguíneos e nervo que vascularizam ou inervam uma região ou local ocular anterior.

Assim, uma condição ocular anterior pode incluir uma doença, enfermidade ou condição, tal como, por exemplo, afacia; pseudofacia; astigmatismo; blefarospasmo; catarata; doenças da conjuntiva; conjuntivite; doenças de córnea; úlcera da córnea; síndromes de olho seco; doenças da pálpebra; doenças do aparelho lacrimal; obstrução do duto lacrimal; miopia; presbiopia; distúrbios da pupila; distúrbios de refração e estrabismo. Glaucoma pode ainda ser considerado uma condição ocular anterior devido a um objetivo clínico do tratamento de glaucoma pode ser reduzir uma hipertensão do fluido aquoso na câmara anterior do olho (ou seja, reduzir a pressão intraocular).

Uma condição ocular posterior é uma doença, enfermidade ou condição que afeta principalmente ou envolve uma região ocular posterior ou local, como coróide ou esclera (em uma posição posterior a um plano através da parede posterior da cápsula do cristalino), vítreo, câmara vítrea, retina, nervo óptico (ou seja, disco óptico), e os vasos sanguíneos e nervos que vascularizam ou inervam uma região ou local ocular posterior.

Assim, uma condição ocular posterior pode incluir uma doença, enfermidade ou condição, tal como, por exemplo, neuroretinopatia macular aguda; doença de Behcet; neovascularização coroidal; uveíte diabética; histoplasmose; infecções, como infecções causadas por fungos ou vírus; degeneração macular, como degeneração aguda da mácula, degeneração não exudativa da mácula relacionada à idade e degeneração exudativa da mácula relacionada à idade; edema, como edema macular, edema macular cistóide e edema macular diabético; coroidite multifocal; trauma ocular que afeta

um sítio ou local ocular posterior; tumores oculares; distúrbios da retina, como oclusão central da veia da retina, retinopatia diabética (incluindo retinopatia diabética proliferativa), vitreorretinopatia proliferativa (PVR), doença oclusiva arterial da retina, doença uveítica da retina; oftalmia simpática; 5 síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusão uveal; uma condição ocular posterior causada ou influenciada por um tratamento a laser ocular; condições oculares posteriores causadas ou influenciadas por uma terapia fotodinâmica, fotocoagulação, retinopatia com radiação, distúrbios de membrana epiretinal, oclusão de ramo da veia retinal, neuropatia óptica isquêmica anterior, disfunção da retina diabética não retinopatia, retinite pigmentosa, 10 e glaucoma. Glaucoma pode ser considerado uma condição ocular posterior porque o objetivo terapêutico é prevenir a perda ou reduzir a ocorrência de perda da visão devido ao dano a ou perda de células de retina ou células de nervo óptico (ou seja neuroproteção).

15 "Região ocular" ou "sítio ocular" significa qualquer área do globo ocular, incluindo o segmento anterior e posterior do olho, e que geralmente inclui, entre outros, qualquer tecido funcional (por exemplo, para visão) ou estrutural encontrado no globo ocular, ou tecidos ou camadas celulares que parcialmente ou completamente alinham o interior ou exterior do globo ocu- 20 lar. Exemplos específicos das áreas do globo ocular em uma região ocular incluem a câmara anterior (aquosa), a câmara posterior, a cavidade vítrea, o coróide, o espaço supracoroidal, a conjuntiva, o espaço subconjuntival, o espaço epiescleral, o espaço intracorneal, o espaço epicorneal, a esclera, a pars plana, as regiões avasculares cirurgicamente induzidas, a mácula, e a 25 retina.

"Liberação sustentada" ou "liberação controlada" se refere à liberação de pelo menos um agente terapêutico bioativo, ou fármaco, a partir de um implante em uma taxa predeterminada. Liberação sustentada implica que o agente bioativo terapêutico não é liberado do implante esporadicamente 30 em um modo não previsível e não "explode" do implante no contato com um ambiente biológico (ainda referenciado aqui como cinética de primeira ordem) salvo se especificamente pretendido para tal. No entanto, o termo "li-

beração sustentada" conforme usado aqui não impede um "fenômeno de explosão" associado com desenvolvimento. Em algumas modalidades exemplares de acordo com a presente descrição uma explosão inicial de pelo menos um agente terapêutico pode ser desejável seguida por uma liberação mais gradual depois disso. A taxa de liberação pode ser estado constante (comumente referenciado como "liberação temporizada" ou cinética de ordem zero), isto é, o pelo menos um agente terapêutico é liberado em quantidades iguais durante um tempo predeterminado (com ou sem uma fase inicial de explosão) ou pode ser uma liberação gradiente. Por exemplo, liberação sustentada pode não ter substancialmente nenhuma flutuação na liberação do agente terapêutico em comparação com a administração tópica.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa nível ou quantidade de agente necessária para tratar uma condição ocular, ou reduzir ou prevenir a lesão ou dano ocular sem causar efeitos colaterais significativos negativos ou adversos ao olho ou região do olho. Em vista do acima, a quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico, como latanoprost, é uma quantidade que é eficaz na redução de pelo menos um sintoma de uma condição ocular.

DESCRIÇÃO DETALHADA

São aqui descritos implantes intracamerais incluindo pelo menos um agente terapêutico. Os implantes aqui descritos são colocados na câmara anterior do olho, mas não estão ancorados no tecido ocular. Em vez disso, os implantes são mantidos no lugar por correntes e gravidade presentes na câmara anterior do olho. Os implantes são preferencialmente poliméricos, biodegradáveis e fornecem liberação sustentada de pelo menos um agente terapêutico para ambos a malha trabecular (TM) e os tecidos oculares associados, e os fluidos dentro do interior da câmara anterior do olho implantado.

A administração intravítrea intracameral direta ou anterior de implantes de liberação sustentada ou sistemas de liberação de agente terapêutico, como estabelecido aqui, é eficaz no tratamento de uma matriz de condições oculares delineadas aqui. Nessa condição o glaucoma é caracterizado por pressão intraocular elevada que pode ser tratada como descrito aqui ig-

norando os mecanismos de depuração de fármaco escleral robusta (por exemplo, gotas tópicas).

5 A variação de pressão intraocular (IOP) parece ser um fator de risco independente para dano glaucomatoso. A terapia convencional para
tratar hipertensão ocular ou glaucoma é o uso de gotas oftálmicas tópicas anti-hipertensivas para reduzir a IOP. Infelizmente, a dose em bolo com gotas oftálmicas tópicas resulta em níveis de agente terapêutico na câmara anterior com pico e de níveis de canaleta que resultam em variabilidade de controle de IOP ao longo do tempo. Esta flutuação em IOP pode resultar em
10 progressão do campo glaucomatoso, especialmente em pacientes com glaucoma avançado. Tratando dessa necessidade não atendida, em pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma que requerem tratamento médico, estão os implantes de liberação sustentada intracameral aqui descritos. Os implantes podem estabelecer flutuações baixas da IOP ao longo do dia e da
15 noite, quando gotas tópicas são inconvenientes. Um pico de IOP noturno ocorre entre 11 da noite e 6 da manhã em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, e isto pode contribuir para a perda progressiva do campo visual em alguns pacientes. A limitação adicional de terapia tópica é a falta de concentrações de estado constante de fármaco na câmara anterior com dosagem em bolo não controlando elevações da IOP noturna em inúmeros pa-
20 cientes. Os implantes aqui descritos estabelecem flutuações baixas da IOP durante toda a noite também, dessa forma aliviando as complicações da administração tópica nas horas noturnas.

A não conformidade com um regime médico contendo uma ou
25 mais gotas oftálmicas tópicas para tratar a hipertensão ocular ou glaucoma ocorre em mais de 50% dos pacientes e isto pode contribuir para a flutuação de IOP durante o dia quando as gotas não são usadas em um cronograma regular. Os implantes descritos aqui não requerem essa conformidade e são, portanto, mais amigáveis para o paciente.

30 São descritos aqui implantes de liberação sustentada intracameral de agente terapêutico que fornecem liberação contínua de agente terapêutico, assim evitando os níveis de agente terapêutico de pico e canaleta

que ocorrem no humor aquoso com doseamento tópico. As concentrações de fármaco de estado constante atingidas no humor aquoso com os implantes descritos aqui podem significativamente reduzir a flutuação de IOP durante o dia e noite diferente da administração tópica convencional de fármacos.

As câmaras anterior e posterior do olho são preenchidas com humor aquoso, um fluido predominantemente secretado pelo corpo ciliar com uma composição iônica semelhante ao sangue. A função do humor aquoso é dupla: 1) fornecer nutrientes às estruturas avasculares do olho, tal como as lentes e a córnea, 2) manter a IOP dentro de sua faixa fisiológica. A manutenção da IOP e o fornecimento de nutrientes ao segmento anterior são fatores que são críticos para a manutenção da acuidade visual normal.

Humor aquoso é predominantemente secretado para a câmara posterior do olho através dos processos ciliares do corpo ciliar e um mecanismo menor de produção de humor aquoso é através de ultrafiltração de sangue arterial (Figura 1). Humor aquoso, em seguida, atinge a câmara anterior pelo cruzamento da pupila e existem correntes de convecção onde o fluxo de aquoso adjacente à íris é voltado para cima, e o fluxo de aquoso adjacente à córnea flui para baixo (Figura 2).

Existem duas vias diferentes de fluxo para fora de humor aquoso, ambas localizadas no ângulo iridocorneano do olho (Figura 1). A via uveoscleral ou não convencional se refere ao humor aquoso deixando a câmara anterior por difusão através de espaços intercelulares entre as fibras do músculo ciliar. Embora isto pareça ser uma via de saída minoritária em seres humanos a via uveoscleral ou não convencional é o alvo de fármacos anti-hipertensivos específicas, tal como os lipídios hipotensivos que aumentam a funcionalidade desta rota por remodelação da matriz extracelular.

O humor aquoso drena 360 graus dentro da malha trabecular que inicialmente tem diâmetros de tamanho de poro que variam de 10 a menos de 30 microns em seres humanos. Humor aquoso é drenado através do canal de Schlemm e sai do olho através de 25 a 30 canais coletores para as veias aquosas e, eventualmente, para a vasculatura episcleral e veias da

órbita (ver Figura 3). A Figura 3 é um desenho esquemático no qual as setas indicam as correntes de convecção do humor aquoso na câmara anterior do olho. Um implante como aqui descrito, que libera pelo menos um agente terapêutico, é mostrado colocado inferiormente. Agentes terapêuticos livres que eluem do implante entram nas correntes de convecção do humor aquoso (setas). Os agentes terapêuticos são, então, dispersos ao longo da câmara anterior e entram nos tecidos alvo, tal como a malha trabecular e a região do corpo ciliar, através da região de raiz da íris.

Uma vantagem da injeção intracameral e da colocação do implante biodegradável aqui descritas é que a câmara anterior é um local imune privilegiado no corpo e menos susceptível de reagir a materiais estranhos, tal como sistemas de liberação de agentes terapêuticos poliméricos. Este não é o caso no espaço de sub-Tenon onde reações inflamatórias a materiais estranhos são comuns. Além disso da câmara anterior contendo fatores imunorreguladores que conferem privilégio imune, partículas com diâmetros superiores a 30 microns são menos imunogênicas e têm uma menor propensão de causar inflamação ocular. Macrófagos residentes no olho são a primeira linha de defesa com corpos estranhos ou agentes infecciosos, no entanto, as partículas maiores do que 30 microns são difíceis para fagocitose. Portanto, as partículas maiores do que 30 microns são menos propensas a ativação de macrófago e da cascata inflamatória que se segue. Esta redução na resposta inflamatória é benéfica a um paciente.

A eficiência da liberação dos agentes terapêuticos ou fármacos para o humor aquoso com um sistema de liberação polimérico é muito maior com um local intracameral em comparação com uma aplicação de sub-Tenon. Assim, menos de 1% de agente terapêutico liberado no espaço de sub-Tenon entrará no humor aquoso ao passo que 100% da fármaco liberada intracameralmente entrará no humor aquoso. Por conseguinte, menores cargas de agente terapêutico são necessárias para sistemas de liberação de fármacos intracamerais aqui descritos em comparação com as aplicações de sub-Tenon.

Como tal, haverá menos exposição da conjuntiva para agentes

terapêuticos e como resultado menos propensão para o desenvolvimento de hiperemia conjuntival quando liberando agentes terapêuticos tópicos, tal como prostaglandinas e prostaminas. Por último, os agentes terapêuticos entrarão no vaso sanguíneo conjuntival/episcleral através das veias aquosas diretamente após a implantação intracameral. Isto minimiza a hiperemia conjuntival com, por exemplo, análogos de prostaglandina em comparação com uma injeção de sub-Tenon onde numerosos vasos estão em risco de dilatação com uma alta concentração de agente terapêutico presente difusamente no espaço extravascular da conjuntiva. O implante direto intracameral ainda elimina a necessidade de conservantes, que quando usados em gotas tópicas podem irritar a superfície ocular.

Os implantes aqui descritos são feitos de materiais poliméricos para proporcionar aproximação máxima do implante ao ângulo iridocorneano. Além disso, o tamanho do implante, que varia de um diâmetro, largura ou de seção transversal de cerca de 0,1 mm a cerca de 1 mm, e comprimentos de cerca de 0,1 mm a cerca de 6 mm, permite que o implante seja inserido na câmara anterior usando um aplicador com uma agulha de pequeno calibre variando de cerca de 22G a cerca de 30G.

Os materiais de polímero usados para formar os implantes descritos aqui podem ser qualquer combinação de ácido polilático, ácido glicólico e/ou polietileno glicol que fornece uma liberação sustentada do agente terapêutico no sistema de fluxo de saída do olho ao longo do tempo. Outros sistemas de liberação de agente terapêutico de liberação sustentada a base de polímero para lipídios hipotensivos podem ainda ser usados de modo intracameral para reduzir a IOP.

Os implantes intracamerais descritos aqui podem liberar cargas de agente terapêutico durante vários períodos de tempo. Os implantes, quando inseridos intracameralmente, ou no vítreo anterior, fornecem níveis terapêuticos de pelo menos um agente terapêutico por períodos de tempo prolongados. Períodos de tempo prolongados podem ser de cerca de 1 semana, cerca de 6 semanas, cerca de 6 meses, cerca de 1 ano ou mais longos.

5 Materiais poliméricos apropriados ou composições para uso nos implantes incluem aqueles materiais que são compatíveis, isto é biocompatíveis, com o olho de modo a não causar nenhuma interferência substancial com o funcionamento ou a fisiologia do olho. Esses materiais preferencialmente são pelo menos parcialmente e, mais preferencialmente, substancialmente biodegradáveis ou bioerodíveis.

10 Em uma modalidade, exemplos de materiais poliméricos úteis incluem, sem limitação, aqueles materiais derivados de e/ou incluindo ésteres orgânicos e éteres orgânicos, que quando degradados resultam em produtos de degradação fisiologicamente aceitáveis, incluindo os monômeros. Ainda, materiais poliméricos derivados de e/ou incluindo, anidridos, amidas, ortoésteres e semelhantes, por si só ou em combinação com outros monômeros, podem ainda encontrar uso. Os materiais poliméricos podem ser polímeros de adição ou condensação, vantajosamente polímeros de condensação. Os materiais poliméricos podem ser reticulados ou não reticulados, por exemplo, não mais do que ligeiramente reticulados, tal como menos do que cerca de 5%, ou menos do que cerca de 1% do material polimérico sendo reticulado. Para a maior parte, além de carbono e hidrogênio, os polímeros incluirão pelo menos um de oxigênio e nitrogênio, vantajosamente oxigênio. O oxigênio pode estar presente como óxi, por exemplo, hidróxi ou éter, carbonila, por exemplo, não oxo-carbonila, tal como éster de ácido carboxílico e semelhantes. O nitrogênio pode estar presente como amida, ciano e amino.

25 Em uma modalidade, polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, sejam homopolímeros ou copolímeros, e polissacarídeos são úteis nos implantes. Poliésteres podem incluir polímeros de ácido D-lático, ácido L-lático, ácido lático racêmico, ácido glicólico, policaprolactona e combinações dos mesmos. Geralmente, empregando o L-lactato ou D-lactato, um polímero ou material polimérico de erosão lenta é obtido, enquanto a erosão é substancialmente melhorada com o racemato de lactato. Polissacarídeos úteis e poliéteres podem incluir, entre outros, polietileno glicol (PEG), alginato de cálcio e celulosas funcionalizadas, particularmente ésteres de carboxi-

metilcelulose caracterizados por serem insolúveis em água e tendo um peso molecular de cerca de 5 kD a cerca de 500 kD, por exemplo.

Outros polímeros de interesse incluem, entre outros, álcool polivinílico, poliésteres, e combinações dos mesmos que são biocompatíveis e podem ser biodegradáveis e/ou bioerodíveis. Algumas características preferenciais dos polímeros ou materiais poliméricos para uso nos presentes implantes podem incluir biocompatibilidade, compatibilidade com o agente terapêutico selecionado, facilidade de uso do polímero na produção do sistema de liberação de agente terapêutico descrito aqui, uma meia-vida desejada no ambiente fisiológico, e insolubilidade em água.

Em uma modalidade, um implante intracameral de acordo com a presente descrição tem uma formulação de 30% de agente terapêutico, 45% de R203S poli(D,L-lactida), 20% de R202H poli(D,L-lactida) e 5% de PEG 3350. Em outra modalidade, a formulação é de 20% de agente terapêutico, 45% de R203S poli(D,L-lactida), 10% de R202H poli(D,L-lactida), 20% de RG752S poli(DL-lactida-co-glicolida) e 5% de PEG 3350. A faixa de concentrações dos constituintes que podem ser usados é de cerca de 5% a cerca de 40% de agente terapêutico, cerca de 10% a cerca de 60% de R203S, cerca de 5% a cerca de 20% de R202H, cerca de 5% a cerca de 40% de RG752S e 0 a cerca de 15% de PEG 3350. Polímeros específicos podem ser omitidos, e outros tipos adicionados, para ajustar as taxas de liberação de agente terapêutico. Os polímeros usados estão comercialmente disponíveis.

Os polímeros usados para formar o implante têm propriedades independentes associadas com os mesmos que quando combinadas fornecem as propriedades necessárias para liberação sustentada de pelo menos um agente terapêutico uma vez implantado. Por exemplo, R203S poli(D,L-lactida) tem uma viscosidade inerente, ou viscosidade média, de cerca de 0,25 a cerca de 0,35 dl/g, ao passo que R202H poli(D,L-lactida) tem uma viscosidade inerente inferior de cerca de 0,16 a cerca de 0,24 dl/g. Como tal, as composições do polímero descritas aqui podem ter uma mistura de peso molecular inferior ou superior poli(D,L-lactida). Da mesma forma, RG752S

poli(DL-lactida-co-glicolida) tem uma proporção molar de D,L-lactida: glicolida de cerca de 73:27 a cerca de 77:23 e uma viscosidade inerente de cerca de 0,16 a cerca de 0,24 dl/g. O polietileno glicol usado aqui pode ter um peso molecular, por exemplo, de cerca de 3.000 a cerca de 3.500 g/mol, preferencialmente cerca de 3.350 g/mol. Polímeros tendo diferentes viscosidades inerentes e/ou pesos moleculares podem ser combinados para chegar a uma composição polimérica apropriada para liberação sustentada de um agente ou agentes terapêutico(s) particular(es).

Os materiais poliméricos biodegradáveis apropriados que são incluídos para formar a matriz polimérica são preferencialmente submetidos a instabilidade enzimática ou hidrolítica. Os polímeros solúveis podem ser reticulados com reticulações instáveis hidrolíticas ou biodegradáveis para fornecer polímeros insolúveis em água úteis. O grau de estabilidade pode ser amplamente variado, dependendo da escolha de monômero, se um homopolímero ou copolímero é empregado, empregando misturas de polímeros, e se o polímero inclui grupos ácidos terminais.

De igual importância para controlar a biodegradação do polímero e daí o perfil de liberação prolongada do implante é o peso molecular médio relativo da composição polimérica empregada nos implantes. Diferentes pesos moleculares das mesmas ou de composições poliméricas diferentes podem ser incluídos para modular o perfil de liberação do pelo menos um agente terapêutico.

Os implantes descritos aqui podem ser monolíticos, ou seja, tendo o pelo menos um agente terapêutico homogeneamente distribuído em toda a matriz polimérica, ou encapsulado, onde um reservatório de agente terapêutico é encapsulado pela matriz polimérica. Além disso, o agente terapêutico pode ser distribuído em um padrão não homogêneo na matriz. Por exemplo, os implantes podem incluir uma porção que tem uma concentração maior do agente terapêutico em relação a uma segunda porção do implante que pode ter menos.

O peso total de um implante é dependente do volume da câmara anterior e da atividade ou solubilidade do agente terapêutico. Geralmente, a

dose de agente terapêutico é geralmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 200 mg de implante por dose. Por exemplo, um implante pode pesar cerca de 1 mg, cerca de 3 mg, cerca de 5 mg, cerca de 8 mg, cerca de 10 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 175 mg, ou cerca de 200 mg, incluindo o agente terapêutico incorporado.

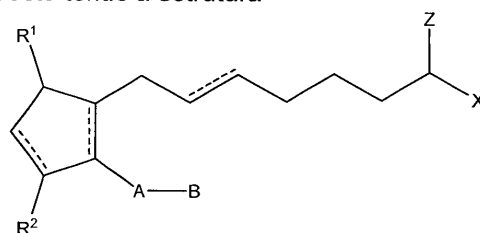
Uma carga do agente terapêutico associado com um implante terá uma propriedade de liberação sustentada ou perfila associado com ela. Por exemplo, durante os primeiros 30 dias após a implantação, os implantes descritos aqui podem liberar cerca de 1 µg/dia a cerca de 20 µg/dia. Durante o tempo de vida de um implante, cerca de 100 ng/dia a cerca de 900 ng/dia podem ser liberados. Em outras modalidades, cerca de 300 ng/dia, cerca de 675 ng/dia ou cerca de 700 ng/dia do agente terapêutico são liberados.

As proporções do agente terapêutico, polímero e qualquer outro modificador podem ser empiricamente determinadas por formulação de vários lotes de implantes com proporções médias variadas. As taxas de liberação podem ser estimadas, por exemplo, usando o método de fonte infinita, uma amostra pesada do implante é adicionada a um volume medido de uma solução contendo 0,9% de NaCl em água, onde o volume de solução será tal que a concentração do agente terapêutico após a liberação seja de menos do que 5% de saturação. A mistura é mantida a 37°C e agitada lentamente. A aparência do agente terapêutico dissolvido em função do tempo pode ser seguida por vários métodos conhecidos na técnica, tal como espectrofotometricamente, HPLC, espectrometria de massa e semelhantes até que a absorbância se torne constante ou até que mais do que 90% do agente terapêutico tenham sido liberados.

Os agentes terapêuticos que podem ser usados com os implantes descritos aqui são prostaglandinas, análogos de prostaglandina e prostamidas. Exemplos incluem oagonistas de receptor de prostaglandina incluindo prostaglandina E₁ (alprostadil), prostaglandina E₂ (dinoprostona), latanoprost e travoprost. Latanoprost e travoprost são profármacos de prostaglandina (ou seja, ésteres de l-isopropila de uma prostaglandina); no entanto, eles são referenciados como prostaglandinas porque eles agem no re-

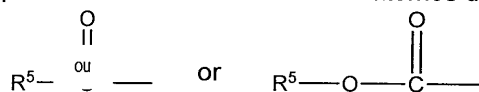
ceptor F de prostaglandina, após serem hidrolisados ao ácido 1-carboxílico. Uma prostamida (ainda chamada de uma prostaglandina-etanolamida) é um análogo de prostaglandina que é farmacologicamente único a partir de uma prostaglandina (ou seja, porque as prostamidas agem em um receptor celular diferente [o receptor de prostamida] do que o fazem as prostaglandinas), e é um lipídio neutro formado como um produto de oxigenação de enzima ciclooxigenase-2 ("COX-2") de um endocanabinoide (tal como anandamida). Além disso, prostamidas não hidrolisam *in situ* ao ácido 1-carboxílico. Exemplos de prostamidas são bimatoprost (sinteticamente preparado de etila amida de 17-fenila prostaglandina F_{2α}) e prostamida F_{2α}. Outros análogos de prostaglandina que podem ser usados como agentes terapêuticos incluem, entre outros, unoprostone e agonistas do receptor EP₂/EP₄.

Prostaglandinas conforme usadas aqui ainda incluem um ou mais tipos de derivados de prostaglandina, análogos de prostaglandina incluindo prostamidas e derivados de prostamida, profármacos, sais dos mesmos, e misturas dos mesmos. Em certos implantes, a prostaglandina compreende um composto tendo a estrutura



em que as ligações pontilhadas representam uma ligação simples ou dupla que pode estar na configuração *cis* ou *trans*; A é um radical alquileno ou alquenileno tendo de dois a seis átomos de carbono, cujo radical pode ser interrompido por um ou mais radicais óxidos e substituído por um ou mais grupos hidróxi, oxo, alquilóxi ou alquilcarbóxi em que o radical alquila compreende de um a seis átomos de carbono; B é um radical cicloalquila tendo de três a sete átomos de carbono, ou um radical arila selecionado de radicais hidrocarbila arila e heteroarila contendo de quatro a dez átomos de carbono em que o heteroátomo é selecionado de átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre; X é -OR⁴ ou -N(R⁴)₂ em que R⁴ é selecionado de hidrogê-

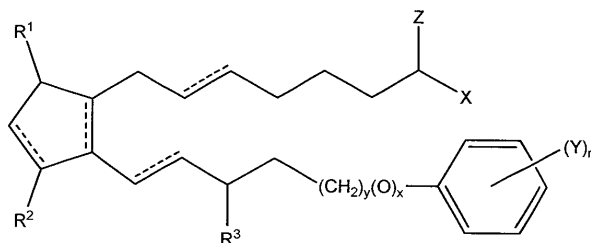
nio, um radical alquila inferior tendo de um a seis átomos de carbono,



em que R^5 é um radical alquila inferior tendo de um a seis átomos de carbono; Z é =O ou representa dois radicais hidrogênio; um de R^1 e R^2 é =O, -OH ou um grupo $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ e o outro é -OH ou $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, ou R^1 é =O e R^2 é hidrogênio, em que R^6 é um grupo hidrocarboneto saturado ou insaturado acíclico tendo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, ou $-(\text{CH}_2)_m\text{R}^7$ em que m é 0 ou um inteiro de 1 a 10, e R^7 é radical cicloalquila, tendo de três a sete átomos de carbono, ou um radical hidrocarbila, arila ou heteroarila, conforme definido acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

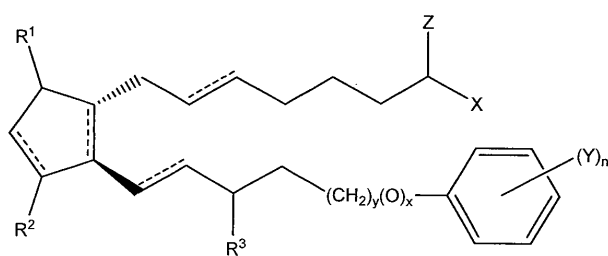
Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos são aqueles formados a partir de ácidos que formam sais de adição não tóxicos contendo ânions farmaceuticamente aceitáveis, tal como os sais de clodridrato, bromidrato, iodrato, sulfato ou bissulfato, fosfato ou fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato e p-tolueno sulfonato.

Em uma modalidade de exemplo, os implantes incluem uma prostaglandina tendo a estrutura



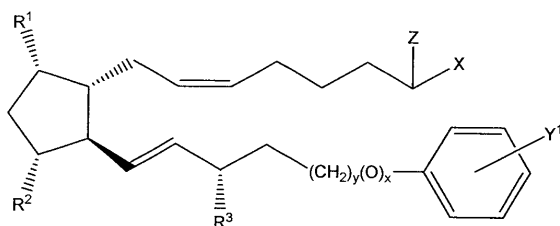
em que y é 0 ou 1, x é 0 ou 1 e x e y não são ambos 1, Y é selecionado do grupo que consiste em alquila, halo, nitro, amino, tiol, hidróxi, alquilóxi, alquilcarbóxi e halo alquila substituído, em que o dito radical alquila compreende de um a seis átomos de carbono, n é 0 ou um inteiro de 1 a 3 e R^3 é =O, -OH ou $\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$.

Em modalidades exemplares adicionais, a prostaglandina tem a fórmula



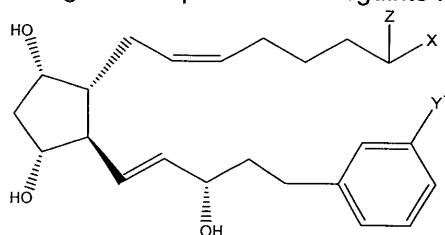
em que as linhas hachuradas indicam a configuração *alfa* e os triângulos sólidos indicam a configuração *beta*.

Em alguns implantes descritos aqui, a prostaglandina tem a fórmula



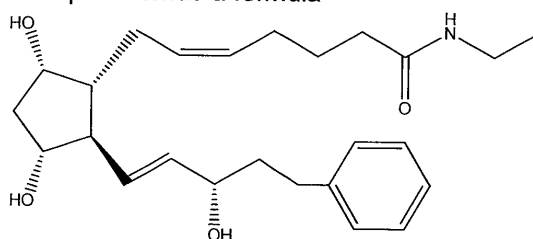
5 em que Y¹ é Cl ou trifluormetila.

Outras prostaglandinas podem ter a seguinte fórmula



e ésteres 9-, 11- e/ou 15 dos mesmos.

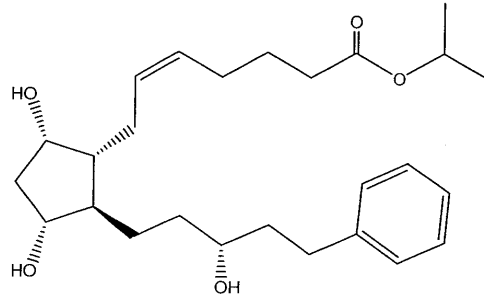
Em uma modalidade exemplar, o componente prostaglandina compreende um composto tendo a fórmula



10 Este composto é ainda conhecido como bimatoprost e é publicamente disponível em uma solução oftálmica sob o nome comercial LUMI-

GAN® (Allergan, Inc., Irvine, CA).

Em outra modalidade exemplar de um implante intraocular, a prostaglandina compreende um composto tendo a estrutura



Esta prostaglandina é conhecida como latanoprost e está publicamente disponível em uma solução oftálmica sob o nome comercial XALATAN®. Assim, os implantes podem compreender pelo menos um agente bioativo terapêutico que compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em latanoprost, um sal do mesmo, isômero, pró-fármaco ou misturas do mesmo.

O componente prostaglandina pode estar em uma forma particulada ou em pó e ele pode ser aprisionado pela matriz de polímero biodegradável. Geralmente, as partículas de prostaglandina terão um tamanho médio efetivo menor do que cerca de 3000 nanômetros. Em certos implantes, as partículas podem ter um tamanho de partícula médio efetivo de cerca de uma ordem de grandeza menor do que 3000 nanômetros. Por exemplo, as partículas podem ter um tamanho de partícula médio efetivo menor do que cerca de 500 nanômetros. Em implantes adicionais, as partículas podem ter um tamanho de partícula médio efetivo menor do que cerca de 400 nanômetros e ainda em outras modalidades um tamanho menor do que cerca de 200 nanômetros.

Outros agentes terapêuticos úteis com os implantes intracamerais descritos aqui incluem, mas não estão limitados a, antagonistas de receptor beta-adrenérgico (tal como timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol e propranolol, que diminuem a produção de humor aquoso pelo corpo ciliar); agonistas de receptor alfa adrenérgico, tal como brimonidina e apraclonidina (iopidina) (que agem por um mecanismo duplo, diminuindo a

- produção aquosa e aumentando o fluxo de saída uveoscleral); simpaticomiméticos menos seletivos, tal como epinefrina e dipivefrina (agem para aumentar o fluxo de saída de humor aquoso através da malha trabecular e possivelmente através da via de fluxo de saída uveoscleral, provavelmente por uma ação de 2-agonista beta); inibidores de anidrase carbônica, tal como dorzolamida, brinzolamida, acetazolamida (secreção inferior de humor aquoso inibindo anidrase carbônica no corpo ciliar); inibidores de rho-quinase (IOP inferior interrompendo o citoesqueleto de actina da malha trabecular; vaptanas (antagonistas de receptor de vasopressina); acetato de anecortavo e análogos; ácido etacrínico; canabinoides; agonistas colinérgicos incluindo agonistas colinérgicos de ação direta (agentes mióticos, parasimpatomiméticos), tal como carbacol, cloridrato de pilocarpina; nitrato de pilocarbina e pilocarpina (agem por contração do músculo ciliar, estreitamento da malha trabecular e permitindo o fluxo de saída aumentado do humor aquoso); inibidores de colinesterase, tal como demecarium, ecotiofato e fisostigmina; antagonistas de glutamato; bloqueadores de canal de cálcio incluindo memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofano, detrometorfano, di-hidropiridinas, verapamila, emopamila, benzotiazepinas, bepridila, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, fluspirileno, eliprodila, ifenprodila, tibalosina, flunarizina, nicardipina, nifedimpina, nimodipina, barnidipina, verapamila, lidoflazina, lactato de prenilarmina e amilorida; prostamidas, tal como bimatoprost, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou profármacos dos mesmos; e prostaglandinas incluindo travoprost, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-di-hidro-cloprostenol, isopropila unoprostona e latanoprost; AR-I 02 (um agonista FP de prostaglandina disponível de Aerie Pharmaceuticals, Inc.); AL-3789 (acetato de anecortave, um esteroide angioestático disponível de Alcon); AL-6221 (travaprost rravatan] um agonista FP de prostaglandina; PF-03187207 (uma prostaglandina doadora de óxido nítrico disponível de Pfizer) PF-04217329 (também disponível de Pfizer); INS1 15644 (um composto de lantrunculina B disponível de Inspire Pharmaceuticals) e INS1 17548 (inibidor de Rho-quinase também disponível de Inspire Pharmaceuticals).

Combinções de anti-hipertensivos oculares, tal como um beta bloqueador e um análogo de prostaglandina/prostamida, podem ainda ser usadas nos sistemas de liberação descritos aqui. Estas incluem bimatoprost/timolol, travoprost/timolol, latanoprost/timolol, brimonidina/timolol e dorzolamida/timolol. Em combinação com um agente terapêutico redutor de I-OP, um agente que confere neuroproteção pode ainda ser colocado no sistema de liberação e inclui memantina e serotonérgicos [por exemplo, agonistas 5-HT₂, tal como, mas não limitados a S-(+)-1-(2-aminopropil)-indazol-6-ol].

Outros agentes terapêuticos fora da classe de agentes hipotensivos oculares podem ser usados com os implantes intracamerais para tratar uma variedade de condições oculares. Por exemplo, anti-VEGF e outros compostos anti-angiogênese podem ser usados para tratar glaucoma neovascular. Outro exemplo é o uso de corticosteroides ou inibidores de calcineurina que podem ser usados para tratar doenças tais como uveíte e rejeição de transplante da córnea. Estes implantes podem ainda ser colocados no espaço subconjuntival e no vítreo.

Além disso, são descritos aqui novos métodos para fazer implantes. O agente terapêutico dos presentes implantes é preferencialmente de cerca de 1% a cerca de 90% em peso do implante. Mais preferencialmente, o agente terapêutico é de cerca de 5% a cerca de 30% em peso do implante. Em uma modalidade preferencial, o agente terapêutico é um agente anti-hipertensivo e compreende cerca de 15% em peso do implante (por exemplo, 5% a 30% peso). Em outra modalidade, o agente anti-hipertensivo compreende cerca de 20% ou cerca de 30% em peso do implante.

Além do agente terapêutico, os implantes descritos aqui podem incluir ou podem ser fornecidos nas composições que incluem as quantidades efetivas de agentes tamponantes, conservantes e semelhantes. Agentes tamponantes solúveis em água incluem, entre outros, carbonatos de alcalinos e alcalinos terrosos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, succinatos e semelhantes, tal como fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato, carbonato de sódio e semelhantes. Estes agentes podem estar presen-

tes em quantidades suficientes para manter um pH do sistema entre cerca de 2 a cerca de 9 e mais preferencialmente cerca de 4 a cerca de 8. Como tal, o agente tamponante pode ser tanto quanto cerca de 5% em peso do implante total. Conservantes solúveis em água apropriados incluem bissulfito de sódio, bissulfato de sódio, tiosulfato de sódio, ascorbato, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, parabenos, metilparabeno, álcool polivinílico, álcool de benzila, feniletanol e semelhantes e misturas dos mesmos. Estes agentes podem estar presentes em quantidades de cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso e preferencialmente cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso do implante.

Em uma modalidade, um conservante tal como cloreto de benzilalcônio é fornecido no implante. Em outra modalidade, o implante pode incluir tanto cloreto de benzilalcônio quanto bimatoprost. Em ainda outra modalidade, o bimatoprost é substituído por latanoprost.

Várias técnicas podem ser empregadas para produzir os implantes descritos aqui. Técnicas úteis incluem, mas não são necessariamente limitadas a, métodos de auto-emulsificação, métodos de fluido super crítico, métodos de evaporação de solvente, métodos de separação de fase, métodos de secagem por spray, métodos de moagem, métodos interfaciais, métodos de moldagem, métodos de moldagem por injeção, combinações dos mesmos e semelhantes.

Em uma modalidade, os métodos de produção de implantes envolvem a dissolução dos polímeros apropriados e agentes terapêuticos em um solvente. A seleção do solvente dependerá dos polímeros e agentes terapêuticos escolhidos. Para os implantes descritos aqui, incluindo um agente terapêutico como latanoprost, diclorometano (DCM) é um solvente apropriado. Uma vez que os polímeros e agentes terapêuticos foram dissolvidos, a mistura resultante é moldada em uma matriz de um formato apropriado.

Então, uma vez moldado, o solvente usado para dissolver os polímeros e agentes terapêuticos são evaporados em uma temperatura entre cerca de 20°C e cerca de 30°C, preferencialmente cerca de 25°C. O políme-

ro pode ser seco em temperatura ambiente ou mesmo em vácuo. Por exemplo, os polímeros moldados incluindo agentes terapêuticos podem ser secos por evaporação em um vácuo.

As etapas de dissolução e moldagem formam os implantes porque a dissolução dos polímeros e agentes terapêuticos permite ao sistema naturalmente particionar e formar na configuração mais natural baseada em propriedades tais como viscosidade de polímero e daí peso molecular, hidrofobicidade/hidrofiliabilidade do polímero, peso molecular do agente terapêutico, hidrofobicidade/hidrofiliabilidade do agente terapêutico e semelhantes.

Uma vez que os polímeros moldados são secos, eles podem ser processados em um implante usando qualquer método conhecido na técnica para tal. Em uma modalidade exemplar, o polímero moldado seco pode ser cortado em pequenos pedaços e extrusado em estruturas de forma de haste redondas ou quadradas em uma temperatura entre cerca de 50°C e cerca de 120°C, preferencialmente cerca de 90°C. Em outras modalidades exemplares, os filmes podem simplesmente ser moldados sem extrusão.

Outros métodos envolvem extrusão de pós de polímero secos e agentes terapêuticos secos ou líquidos. Os implantes são extrusados e formados em uma orientação aleatória dependendo da própria mistura de pó seco e não baseados em propriedades físicas dos componentes. Prostaglandinas, tal como latanoprost, são muito difíceis para incorporar em implantes extrusados por fusão a quente porque elas geralmente exudam a prostaglandina quando aquecidas. Portanto, a temperatura de extrusão é mantida o mais baixo possível para evitar perda e degradação da prostaglandina. Isto pode ser conseguido usando uma combinação selecionada de polímeros de peso molecular apropriado e um (polietilenoglicol) PEG tipo plastificante que são compatíveis com a prostaglandina. A prostaglandina e o PEG plastificam os polímeros a um grau que permite que a mistura seja extrusada em uma temperatura onde a prostaglandina não é degradada ou perdida.

O agente terapêutico tendo implantes discutidos aqui pode ser usado para tratar outras condições oculares além do glaucoma e/ou IOP

aumentada, tal como as seguintes: maculopatias/degeneração da retina: degeneração macular incluindo degeneração macular relacionada a idade (ARMD), tal como degeneração macular relacionada a idade não exudativa e degeneração macular relacionada a idade exudativa, neovascularização coroidal, retinopatia, incluindo retinopatia diabética, neuroretinopatia macular aguda e crônica, coriorretinopatia central serosa e edema macular, incluindo edema macular cistoide e edema macular diabético. Uveíte/retinite/coroidite: epiteliopatia pigmentar placoide multifocal aguda, doença de Behcet, retinocoroidopatia Birdshot, uveíte infecciosa (sífilis, lyme, tuberculose, toxoplasmose) incluindo uveíte intermediária (pars planite) e uveíte anterior, coroidite multifocal, síndrome do ponto branco evanescente múltiplo (MEWDS), sarcoidose ocular, esclerite posterior, coroidite serpiginosa, fibrose subretinal, síndrome de uveíte e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Doenças vasculares/doenças exudativas: doença oclusiva arterial da retina, oclusão da veia retinal central, coagulopatia intravascular disseminada, oclusão da veia retinal de ramo, alterações de fundo hipertensivo, síndrome isquêmica ocular, microaneurismas arteriais da retina, doença de Coat, telangiectase parafoveal, oclusão da veia hemi-retinal, papiloflebite, oclusão da artéria retinal central, oclusão artéria retinal de ramo, doença da artéria carótida (CAD), angite de ramo fosca, retinopatia de célula falciforme e outras hemoglobinopatias, estrias angioides, vitreorretinopatia exudativa familiar, doença de Eales. Traumática/cirúrgica: oftalmia simpática, doença uveítica da retina, deslocamento da retina, trauma, laser, PDT, fotocoagulação, hipoperfusão durante a cirurgia, retinopatia por radiação, retinopatia de transplante de medula óssea. Distúrbios proliferativos: retinopatia vítrea proliferativa e membranas de epirretina, retinopatia diabética proliferativa. Distúrbios infecciosos: histoplasmose ocular, toxocariase ocular, síndrome presumida de histoplasmose ocular (POHS), endoftalmite, toxoplasmose, doenças da retina associadas com infecção de HIV, doença coroidal associada com infecção de HIV, doença uveítica associada com infecção por HIV, retinite viral, necrose aguda de retina, necrose de retina exterior progressiva, doenças fúngicas de retina, sífilis ocular, tuberculose ocular, neurorretinite difusa su-

baguda difusa e miíase. Distúrbios genéticos: retinite pigmentosa, distúrbios sistêmicos com distrofias de retina associadas, cegueira noturna estacionária congênita, distrofias do cone, doença de Stargardt e fundus flavimaculatus, doença de Bests, padrão de distrofia do epitélio pigmentado da retina, 5 retinosquise ligada ao X, distrofia de fundos de Sorsby, maculopatia concêntrica benigna, distrofia de cristalino de Bietti, pseudoxantoma elástico. Rupturas/orifícios retinianos: deslocamento de retina, orifício macular, ruptura retinal gigante. Tumores: doença da retina associada com tumores, hipertrofia congênita de RPE, melanoma uveal posterior, hemangioma coroidal, osteoma coroidal, metástase coroidal, hamartoma combinado da retina e epitélio 10 pigmentado da retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos do fundo ocular, astrocitoma retinal, tumores linfoides intraoculares. Variadas: coriódopia interior punctata, epiteliopatia pigmentar placóide multifocal posterior, degeneração retinal miópica, epitelite aguda pigmentar da retina e semelhantes. 15

Em uma modalidade exemplar, um implante compreendendo ambos PLA, PEG e PLGA e incluindo um agente anti-hipertensivo é usado porque os implantes de tal composição resultam em significativamente menos inflamatório (por exemplo, menos hiperemia córnea) mediante administração 20 intracameral ou vítrea anterior. Outra modalidade pode compreender um sistema de liberação de agente terapêutico com uma pluralidade de agentes anti-hipertensivos contidos em diferentes segmentos do mesmo implante. Por exemplo, um segmento de um implante pode conter um agente muscarínico anti-hipertensivo, um segundo segmento do implante pode conter 25 uma prostaglandina anti-hipertensiva e o terceiro segmento do implante pode conter um beta bloqueador anti-hipertensivo. Tal implante pode ser injetado para aumentar o fluxo de saída aquoso através da malha trabecular, para melhorar o fluxo uveoscleral e para reduzir a produção de humor aquoso. Vários agentes hipotensores com diferentes mecanismos de ação podem 30 ser mais efetivos na redução de IOP do que a monoterapia, que é o uso de um tipo único de um agente anti-hipertensivo. Um implante segmentado múltiplo tem a vantagem de permitir doses inferiores de cada agente terapêutico

separado usadas do que a dose necessária com monoterapia, desse modo reduzindo os efeitos colaterais de cada agente terapêutico usado.

Em uma modalidade, quando usando um implante segmentado, cada segmento preferencialmente tem um comprimento não superior a cerca de 2 mm. Preferencialmente, o número total de segmentos administrados através de uma agulha de diâmetro de 22G a 25G é de cerca de quatro. Com uma agulha de diâmetro 27G o comprimento dos segmentos totais dentro do orifício ou lúmen da agulha pode ser de até cerca de 12 mm.

A ação de absorção de fluido da TM pode ser explorada para impedir os implantes que têm uma geometria apropriada de flutuarem ao redor da câmara anterior causando obscurecimento visual. A gravidade traz estes implantes para baixo até cerca da posição de 6 horas, por exemplo, de cerca de 20 graus mais ou menos e os implantes são estáveis (imóveis) nesta posição. Os implantes podem ser administrados por via intraocular por uma agulha de diâmetro 22G a 30G com comprimentos totalizando não mais do que cerca de 6 a 8 mm sendo mais preferenciais para ter vantagens do mecanismo de absorção de fluido de TM com imobilidade de implante intraocular resultante e sem obscurecimento visual. Assim, apesar de estarem firmemente na posição de 6 horas na câmara anterior devido ao efeito de absorção de TM, os implantes podem liberar taxas que excedem a taxa de depuração de TM e isto permite que agente(s) terapêutico(s) liberado(s) pelos implantes rapidamente preencham a câmara anterior e distribuam bem nos tecidos alvo junto com um padrão de distribuição de 360 graus. A avaliação dos implantes no ângulo da câmara anterior com gonioscopia mostrou que não há encapsulamento de nenhum tecido inflamatório na vizinhança dos implantes.

A liberação dos agentes terapêuticos para a frente do olho (câmara anterior) pode tanto reduzir a pressão intraocular (IOP) quando evadir depuração agressiva das barreiras transesclerais. As injeções intracamerais (ou seja, injeção direta na câmara anterior) de implantes conforme descrito aqui e injeções no vítreo anterior dos mesmos através de pars plana efetivamente evitam as barreiras transesclerais e melhoram a eficácia dos com-

postos oculares anti-hipertensivos. De modo importante, os presentes implantes requereram desenvolvimento de novos sistemas de liberação de agente terapêutico de liberação sustentada com características físicas particulares devido à anatomia e fisiologia únicas da câmara anterior.

- 5 Em uma modalidade exemplar, bimatoprost pode ser usado nos implantes descritos aqui. Bimatoprost pode melhorar o fluxo de saída aquoso através da malha trabecular (TM) mediado através de um receptor de prostamida. No olho humano, a via de fluxo principal é a via de fluxo de saída trabecular ou convencional. Este tecido contém três camadas diferenciadas.
- 10 A partir da parte interna para a mais externa, a camada de tecido mais próxima à câmara anterior é a malha uveal, formada por prolongamentos de tecido conjuntivo surgindo da íris e estromas do corpo ciliar e coberta pelas células endoteliais. Esta camada não oferece muita resistência ao fluxo de saída do humor aquoso devido aos espaços intracelulares serem grandes.
- 15 camada seguinte, conhecida como malha corneoescleral, é caracterizada pela presença de lamelas cobertas por células tipo endoteliais em uma membrana basal. As lamelas são formadas por glicoproteínas, colágeno, ácido hialurônico e fibras elásticas. A organização superior da malha corneoescleral, em relação à malha uveal, bem como seus espaços intracelulares
- 20 mais estreitos, são responsáveis pelo aumento na resistência do fluxo. A terceira camada, que está em contato direto com a parede interna de células endoteliais do canal de Schlemm, é a malha justa canalicular. Ela é formada por células embutidas em uma densa matriz extracelular e a maior parte da resistência do tecido ao fluxo aquoso é postulada estar nesta camada, devido
- 25 aos seus espaços intracelulares estreitos. A camada de células endoteliais do canal de Schlemm tem poros expansíveis que transferem o aquoso para o canal e responde por aproximadamente 10% da resistência total. Acredita-se que o humor aquoso cruza o endotélio da parede interna do canal de Schlemm por dois diferentes mecanismos: uma via paracelular através
- 30 das junções formadas entre as células endoteliais e uma via transcelular através de poros intracelulares expansíveis das mesmas células. Uma vez que há entrada no canal de Schlemm (Figura 2), o aquoso drena diretamen-

te para os dutos coletores e veias aquosas que anastomose com os plexos episcleral e conjuntival dos vasos. O fluxo de saída do humor aquoso através da via trabecular é dependente de IOP, geralmente medido como facilidade de fluxo de saída, e expresso em microlitros por minuto de mercúrio.

5 A pressão venosa episcleral controla o fluxo de saída através dos canais coletores e é um fator que contribui para a pressão intraocular. Aumentos em pressão venosa episcleral como observado com fístulas sino carotídeo-cavernosas, varizes orbitais, e síndrome de Sturge-Weber, podem levar a dificultar o gerenciamento do glaucoma. Reduzindo a pressão venosa episcleral em estados de doença, tal como tratando fístulas sino carotídeo-cavernosas, pode normalizar a pressão venosa episcleral e reduzir a pressão intraocular. O direcionamento dos canais de fluxo de saída e vasos para reduzir a pressão venosa episcleral com farmacoterapia pode reduzir a IOP.

15 **Exemplo 1**

Uma série de três experimentos foi realizada comparando as flutuações de IOP ao longo do tempo em grupos de animais tratados com gotas oftálmicas ou um implante de bimatoprost de liberação sustentada intracameral como descrito aqui. As IOPs foram registradas durante o tempo e a média de IOPs para cada animal foi calculada após o doseamento. O desvio padrão (SD) da média foi usado para comparar a variabilidade de controle de IOP para cada animal, e a média de todos os SD médios foi calculada. Um número inferior, por exemplo, poderia corresponder a menos flutuação de IOP. Este valor de SD final foi calculado para todos os animais no grupo dosado topicamente e ainda calculado para todos os animais que receberam um implante intracameral, e os valores foram comparados para determinar se os implantes intracamerais foram mais eficazes para reduzir a flutuação IOP.

30 **Experimento 1:** Seis cães normais beagle tiveram uma gota de solução oftálmica a 0,03% de bimatoprost (LUMIGAN®) aplicada no olho esquerdo diariamente. Os registros das IOP foram feitos com um pneumatonômetro perto de 10 h da manhã. A Tabela 1 mostra os registros de IOP em mmHG em

intervalos semanais por 1 mês em 6 cães recebendo gotas oculares de bimatoprost diariamente. A média da média dos SD para cada animal é de 1,38 mm Hg.

Tabela 1: Gotas Oftálmicas a 0,03% de Bimatoprost: Resultados de IOP

	Cão A	Cão B	Cão C	Cão D	Cão E	Cão F
Linha basal de IOP (mmHG)	15,7	20,2	16,5	20,7	12,7	20,7
Dia 8	8,3	8,0	9,7	10,0	10,0	7,5
Dia 15	7,2	6,2	8,8	9,0	6,8	10,3
Dia 22	8,5	7,8	12,8	9,2	7,5	14,5
Dia 29	9,0	7,7	11,7	9,3	9,5	11,3
Média	8,3	7,4	10,8	9,4	8,5	10,9
SD	0,76	0,83	1,83	0,43	1,54	2,89

- 5 Experimento 2: Um implante de bimatoprost com uma formulação contendo 30% de agente terapêutico, 45% de R203S, 20% de R202H e 5% de PEG 3350 foi fabricado com um peso total do implante de 900 ug (carga de fármaco 270 ug). As taxas de liberação *in vitro* deste implante são graficamente ilustradas na Figura 4. Este implante liberou cerca de 70% durante os primeiros 30 dias. Um implante com uma carga de fármaco de 270 ug liberaria 189 ug durante os primeiros 30 dias ou 6,3 ug por dia. O restante do implante (81 ug) é liberado durante o restante de quatro meses (por exemplo 675 ng por dia).

- 15 Os cães beagle normais receberam anestesia geral e uma lâmina de ceratôto de 3 mm de largura foi usada para penetrar na câmara anterior dos olhos direitos. Um implante de bimatoprost foi colocado na câmara anterior e é sedimentado no ângulo inferior dentro de 24 horas. Os resultados de IOP são mostrados na Tabela 2. A média da média do SD para cada animal é de 0,57 mm Hg com o Cão #4 tendo uma média SD de primeiro 20 mês de 0.

Tabela 2: Implante Intracameral de Bimatoprost: Resultados de IOP

	Cão #1 120 ug	Cão #2 120 ug	Cão #3 120 ug	Cão #4 270 ug
Linha basal de IOP (mmHG)	17,0	16,5	22,5	25,0
Dia 7	11,5	9,0	14,0	9,0
Dia 14	10,5	9,0	14,5	n/a
Dia 21	11,5	11,0	13,5	n/a
Dia 28	11,0	11,0	13,0	9,0
Média	11,1	10,0	13,8	9,0
SD	0,48	1,15	0,65	0

Experimento 3: Uma formulação de implante de bimatoprost adicional com 20% de agente terapêutico, formulação de 45% de R203S, 10% de R202H, 20% de RG752S e 5% de PEG 3350 foi fabricada com um peso total do implante de cerca de 300ug (carga da fármaco de cerca de 60 ug). Os pesos do implante são mostrados na Tabela 3, cada animal recebeu dois implantes. As taxas de liberação *in vitro* deste implante são mostradas na Figura 5. A Tabela 3 mostra os pesos do implante e as cargas de agente terapêutico usadas nos cães para o Experimento 3. Cada animal recebeu 2 implantes intracameraiis em 1 olho. Os implantes liberam cerca de 15% da carga de fármaco durante o primeiro mês. Um implante com uma carga de fármaco de 60 ug liberaria 9 ug durante os primeiros 30 dias ou 300 ng por dia, depois disso. Em outras palavras, o implante libera cerca de 50 ug durante 60 dias ou cerca de 700 ng/dia.

Tabela 3: Pesos do implante

ID do cão	Peso do Implante (mg)	Dose Total de Agente Terapêutico (20% carga, ug)
Cão #1	0,302	126,6
	0,331	
Cão #2	0,298	125,4
	0,329	
Cão #3	0,0306	126,6
	0,327	

Os implantes foram carregados em aplicadores customizados com agulhas 25G UTW. Sob anestesia geral, os cães beagle normais tiveram o implante inserido na câmara anterior direita através da córnea limpa e

a ferida foi auto-selada. Cada animal (n=3) recebeu dois implantes no olho direito. O implante não demonstrou inflamação clinicamente e uma fotografia representativa de um implante na câmara anterior é observada na Figura 6. Os resultados de IOP e o SD da média durante o primeiro mês são mostrados na Tabela 2. A média da média dos SD na Tabela 2 dos quatro cães (total) dos experimentos 2 e 3 tratados com implantes de bimatoprost foi de 0,57 mmHg.

A variabilidade na IOP dos cães no Experimento 1 dosados com gotas oculares de bimatoprost como medida pelo valor final de SD foi de 1,38 mmHg. Em contraste, o valor final de SD com implantes de bimatoprost de liberação sustentada foi de 0,57 mmHg. Houve aproximadamente uma redução de três vezes no valor final de SD demonstrando que o implante de liberação sustentada de bimatoprost descrito aqui é superior a dosagem em bolo com bimatoprost tópico para reduzir as flutuações de IOP ao longo do tempo.

Salvo se indicado de outra forma, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, propriedades, tal como peso molecular, condições de reação e assim por diante, usados no relatório descritivo e nas reivindicações devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de". Assim, salvo se indicado de outra forma, os parâmetros numéricos estabelecidos no relatório descritivo e nas reivindicações anexadas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se procuram obter pela presente invenção. No mínimo, e não como tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve ser pelo menos interpretado à luz do número de dígitos significativos reportados e aplicando técnicas de arredondamento ordinárias. Não obstante que os valores numéricos e parâmetros estabelecendo o amplo escopo da invenção são aproximações, os valores numéricos estabelecidos nos exemplos específicos são reportados o mais precisamente possível. Qualquer valor numérico, no entanto, inerentemente contém erros necessariamente resultando do desvio padrão encontrados em suas respectivas medições de testes.

Os termos "um," "uma", "o/a" e referentes semelhantes usados no contexto da descrição da invenção (especialmente no contexto das reivindicações seguintes) devem ser interpretados como incluindo o singular e o plural, salvo se indicado de outra forma aqui ou claramente contradito pelo contexto. A recitação das faixas de valores aqui é meramente destinada a servir como um método de atalho de referenciar individualmente cada valor separado caindo dentro da faixa. Salvo se indicado de outra forma aqui, cada valor individual é incorporado no relatório descritivo como se fosse especificamente mencionado aqui. Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em qualquer ordem apropriada salvo se indicado ao contrário aqui ou de outra forma claramente contradito pelo contexto. O uso de todo e qualquer exemplo, ou linguagem exemplar (por exemplo, "tal como"), fornecido aqui pretende meramente iluminar melhor a invenção e não possui uma limitação no escopo da invenção de outra forma reivindicada. Nenhuma linguagem no relatório deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado essencial à prática da invenção.

Grupos de elementos alternativos ou de modalidades da invenção revelados aqui não devem ser interpretados como limitação. Cada elemento do grupo pode ser referenciado e reivindicado individualmente ou em qualquer combinação com outros elementos do grupo ou outros elementos encontrados aqui. Deve ser antecipado que um ou mais elementos de um grupo podem ser incluídos ou deletados de um grupo por razões de conveniência e/ou patenteabilidade. Quando qualquer tal inclusão ou exclusão ocorrer, o relatório descritivo é considerado como contendo o grupo como modificado, assim satisfazendo a descrição escrita de todos os grupos Markush usados nas reivindicações anexadas.

Certas modalidades desta invenção são descritas aqui, incluindo o melhor modo dos inventores para conduzir a invenção. Claro, variações nestas modalidades descritas se tornarão aparentes aos especialistas na técnica mediante leitura da descrição acima. O inventor espera que o especialista na técnica empregue tais variações conforme apropriado e os inventores pretendem que a invenção seja praticada de outra forma que não a

especificamente descrita aqui. Assim, esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes do assunto objeto recitado nas reivindicações anexadas a este conforme permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as possíveis variações dos mesmos é incluída pela invenção salvo se indicado de outra forma aqui ou de outra forma claramente contradito pelo contexto.

Ainda, numerosas referências foram feitas a patentes e publicações impressas ao longo deste relatório descritivo. Cada uma das referências acima citadas e publicações impressas são individualmente incorporadas aqui por referência em suas totalidades.

Para encerrar, deve ser entendido que as modalidades da invenção reveladas aqui são ilustrativas dos princípios da presente invenção. Outras modificações que podem ser empregadas estão dentro do escopo da invenção. Assim, por meio de exemplo, mas não de limitação, configurações alternativas da presente invenção podem ser utilizadas de acordo com os ensinamentos neste documento. Assim, a presente invenção não é limitada aquilo precisamente como mostrado e descrito.

REIVINDICAÇÕES

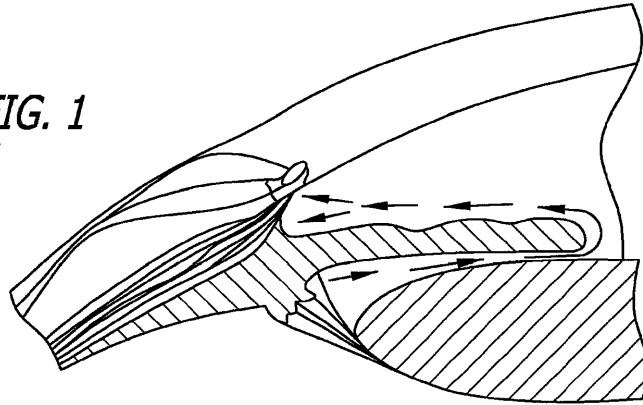
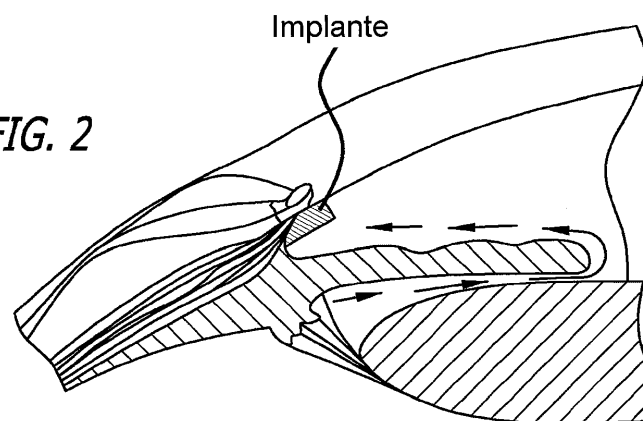
1. Implante de liberação sustentada biodegradável **caracterizado** pelo fato de que compreende:

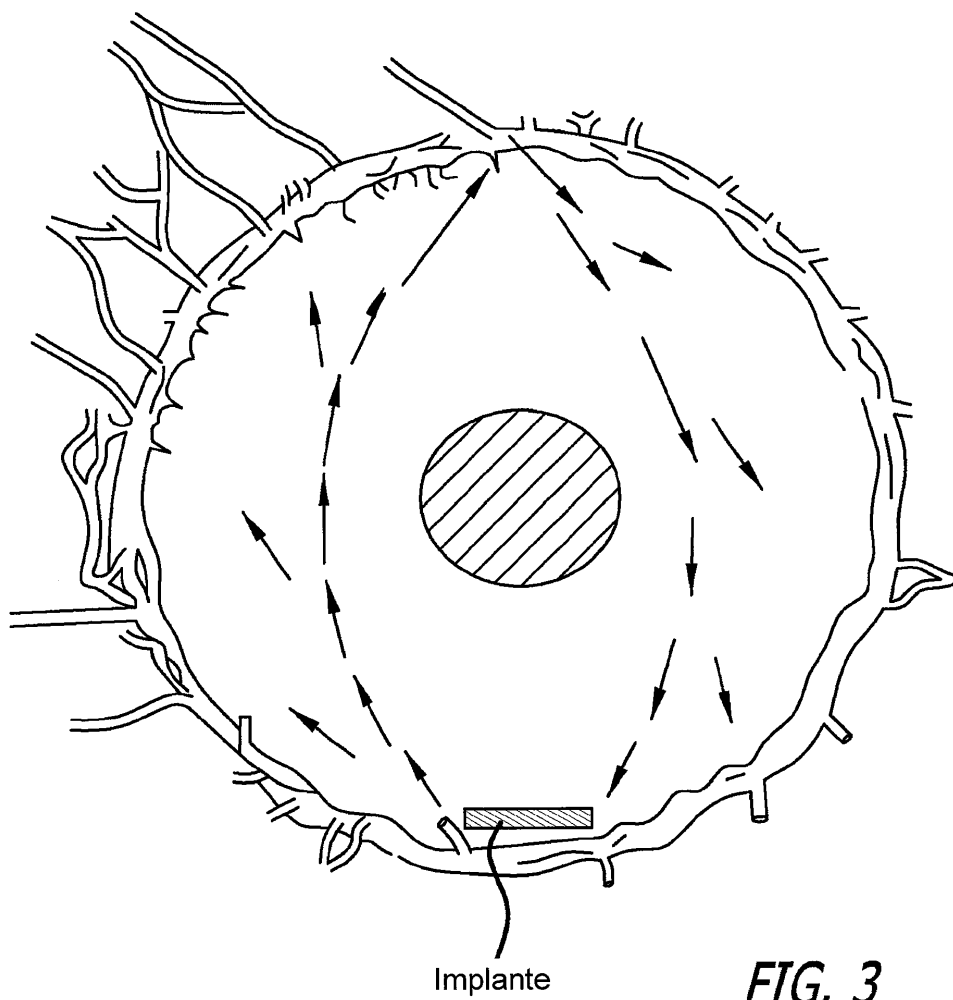
- (i) 5-40% em peso de bimatoprostato;
- (ii) 10-60% em peso de um poli (D,L-lactida) com uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g;
- (iii) 5-20% em peso de um poli (D,L-lactida) com uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g;
- (iv) 5-40% em peso de um poli- (DL-lactida-co-glicolida) que tem uma razão molar de D,L glicolida: lactida de 73:27 a 77:23 e uma viscosidade inerente de 0,16- 0,24 dl/g; e
- (v) 0-15% em peso de um polietilenoglicol com um peso molecular de 3.000-3.500 g/mol.

2. Implante de liberação sustentada biodegradável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

- (i) 20% em peso de bimatoprostato;
- (ii) 45% em peso de um poli (D,L-lactida) com uma viscosidade inerente de 0,25-0,35 dl/g;
- (iii) 10% em peso de um poli (D,L-lactida) com uma viscosidade inerente de 0,16-0,24 dl/g;
- (iv) 20% em peso de um poli- (DL-lactida-co-glicolida) que tem uma razão molar de D,L glicolida: lactida de 73:27 a 77:23 e uma viscosidade inerente de 0,16- 0,24 dl/g; e
- (v) 5% em peso de um polietilenoglicol com um peso molecular de 3.000-3.500 g/mol.

3. Uso de pelo menos um agente terapêutico **caracterizado** por ser na preparação de um implante de liberação sustentada biodegradável conforme definido na reivindicação 1 ou 2 para tratar glaucoma ou pressão intraocular elevada.

FIG. 1*FIG. 2*

**FIG. 3**

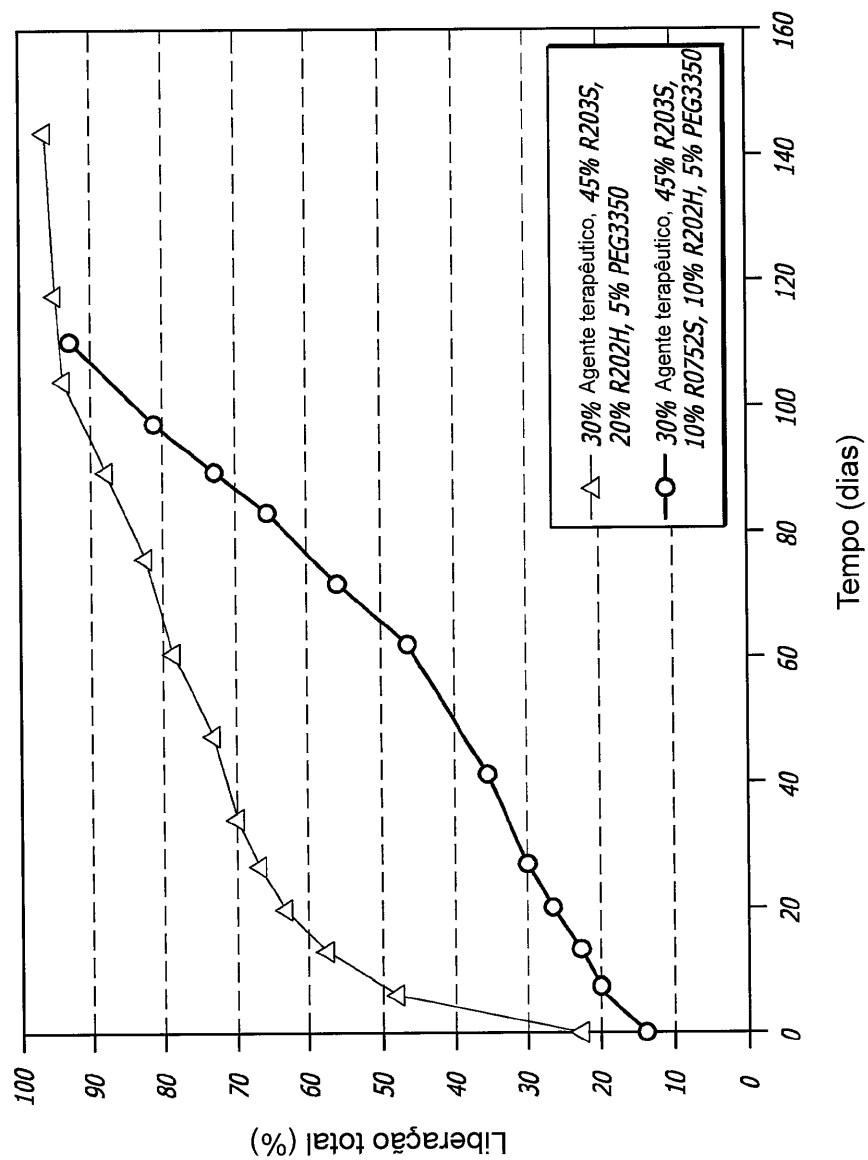


FIG. 4

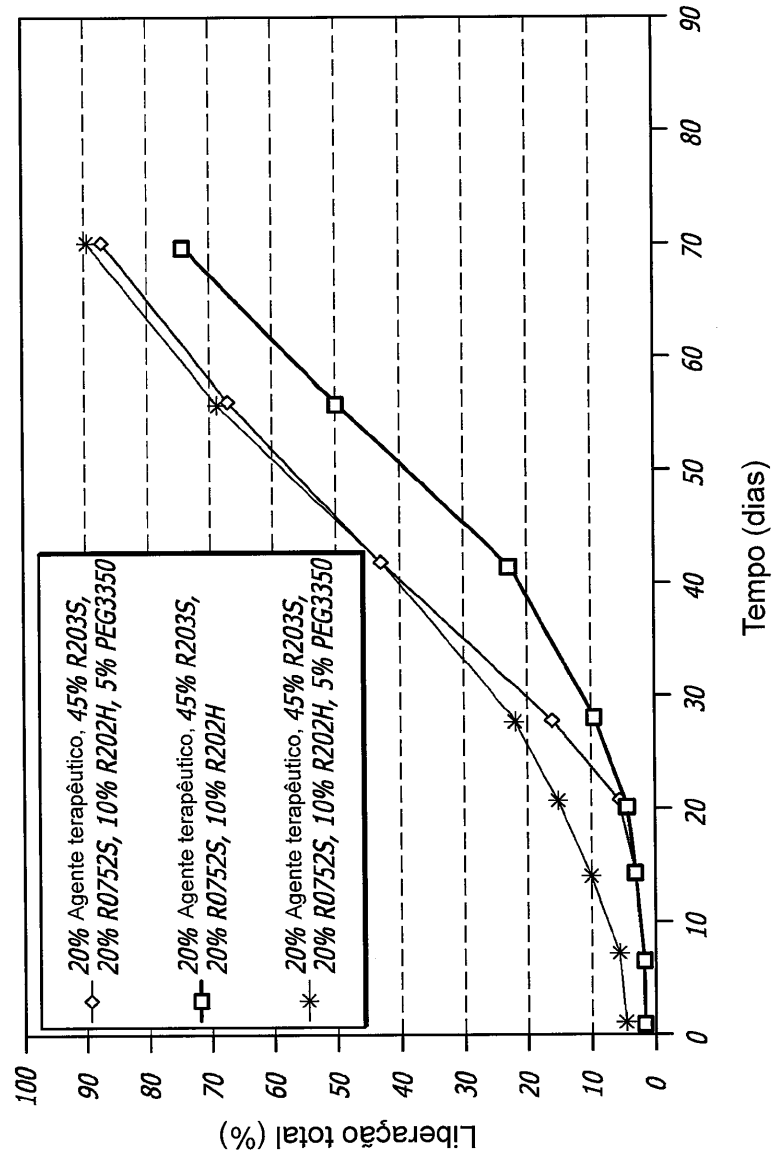


FIG. 5

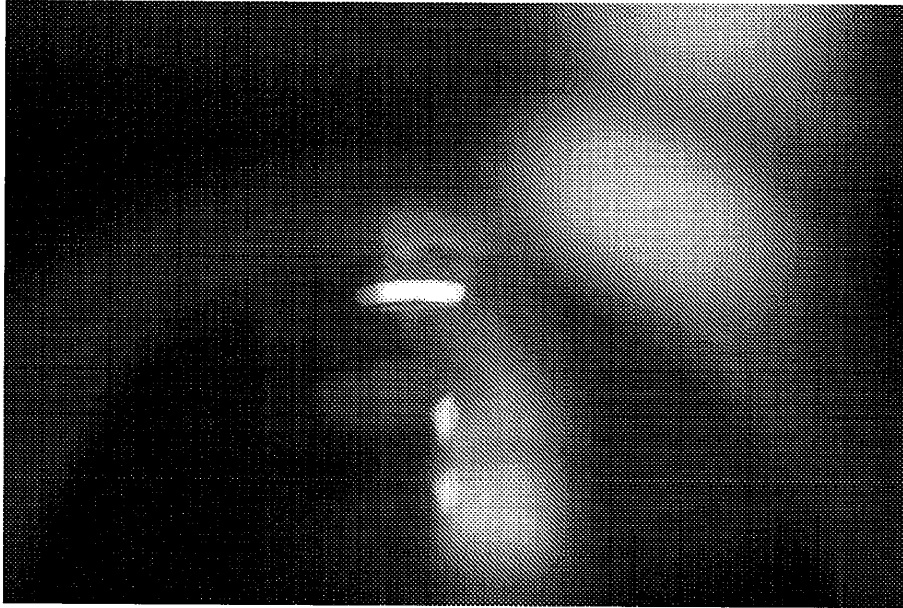


FIG. 6