

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 119853****(13) C2****(51) МПК****A61K 47/10** (2017.01)**A61K 47/34** (2017.01)**A61K 31/5575** (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61P 27/06** (2006.01)

**МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 04694	(72) Винахідник(и):	Гебремескел Алазар Н. (US), Робінсон Майкл Р. (US)
(22) Дата подання заявки:	31.10.2014	(73) Власник(и):	АЛЛЕРГАН, ІНК., 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.08.2019	(74) Представник:	Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/898,241	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2011/182966 A1, 28.07.2011 WO 2011/109384 A2, 09.09.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.10.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2016, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.08.2019, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2014/063569, 31.10.2014		

(54) ВНУТРІШНЬООЧНИЙ ІМПЛАНТАТ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ПРОСТАМІД, І СПОСІБ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Запропоновані внутрішньоочні імпланти, які містять простамід, що є біорозкладаними в оці й ефективні для зниження внутрішньоочного тиску в оці протягом тривалого періоду часу. Імпланти у загальному випадку містять простамід, такий як біматопрост, і щонайменше три різних біорозкладаних полімери, вибраних із полілактидних і полі (лактид-співгліколідних) полімерів, і оптимізовані для розміщення у передній камері ока, зокрема в куті передньої камери, і сумісності з нею. Описані способи виготовлення та застосування зазначених імплантів для ослаблення внутрішньоочної гіпертензії та зниження внутрішньоочного тиску в пацієнта.

UA 119853 C2

Перехресне посилання на родинні заявки

[1] Дана заявка претендує на пріоритет на підставі попередньої заявки на патент США № 61/898241, яка подана 31 жовтня 2013 року, зміст якої включений в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання.

5 Рівень техніки

[2] У даній заявці описані біорозкладані внутрішньоочні імплантати, що забезпечують тривале вивільнення біматопросту в кількості, що є ефективною для лікування стану очей, зокрема глаукоми й очної гіпертензії, і станів, пов'язаних із глаукомою, таких як підвищений внутрішньоочний тиск. Імплантатам, які можна виготовляти шляхом екструзії, надають розмір і конфігурацію, що підходить для розміщення у передній камері ока, де імплантат може доставляти простагмід безпосередньо в тканини, що регулюють вироблення та відтік внутрішньоочної рідини. Важливо відзначити, що внутрішньоочні імплантати, описані в даній заявці, не тільки виконані з можливістю забезпечення у пацієнта рівня біматопросту, що знижує внутрішньоочний тиск, протягом тривалого періоду часу, що становить 2 місяці або більше, але також мають такий розмір, що дозволяє вводити його в око, не ушкоджуючи ендотелій рогівки й не порушуючи поле зору. Незважаючи на те, що імплантати згідно з даним винаходом розроблені для доставки біматопросту, вони також можуть підходити для вповільненої доставки інших простагмідів. Описані способи виготовлення та застосування зазначених імплантатів для лікування стану очей.

[3] Простагміди являють собою високоактивні агенти для зниження внутрішньоочного тиску, що підходять для лікування різних станів, пов'язаних з очною гіпертензією, таких як глаукома, підвищений внутрішньоочний тиск й інші епізоди, що супроводжуються очною гіпертензією, включаючи епізоди очної гіпертензії після хірургії або лазерної терапії (1, 4). Простагміди належать до постійно поповнюючого сімейства, C-1 амідів простагландину F_{2α} (1-5). Біосинтез і фармакологічні властивості простагмідів описані докладно (1-3, 9). Наприклад, природні простагміди, такі як простагмід F_{2α}, утворюються в результаті біосинтезу з анандамиду по суті, в якому задіяна винятково COX-2. COX-1 не задіяна (1, 2, 15).



[4] Одним із простагмідів, що знайшов широке застосування для лікування очей, є біматопрост. Як і інші простагміди, біматопрост не вступає у взаємодію з рецепторами, чутливими до простагландину (PG), в якому-небудь значному ступені (3, 10). Проте, біматопрост являє собою високоактивний агент для боротьби з очною гіпертензією та має високу ефективність відносно зниження підвищеного внутрішньоочного тиску в пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією (1, 6-8). Біматопрост, як правило, призначають пацієнтам для застосування у вигляді офтальмологічного розчину, відомого під торговельною маркою LUMIGAN®. У стандартному курсі терапії пацієнти наносять одну краплю розчину LUMIGAN® один раз на день на поверхню ураженого (-их) ока (очей) для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску. Як вважають, біматопрост знижує внутрішньоочний тиск (BOT) за рахунок збільшення відтоку внутрішньоочної рідини за увеосклеральним шляхом (1, 3).

[5] Недивлячись на високу ефективність зниження внутрішньоочного тиску, регулярна щоденна інстиляція очних крапель біматопросту, проте, потребує, щоб пацієнт займався цим щодня. Для деяких пацієнтів було б ефективним використання імплантованих систем доставки лікарських засобів, таких як внутрішньоочні імплантати, які забезпечують доставку терапевтично ефективною кількістю біматопросту в око з постійною швидкістю протягом тривалого періоду часу й тим самим знижують внутрішньоочний тиск в оці з гіпертензією безупинно протягом тривалого періоду часу, такого як 2 місяці або більше. Біорозкладаний внутрішньоочний імплантат, що має розмір і конфігурацію, що підходить для безпечного та

зручного розміщення в оці, і отриманий належним чином для доставки терапевтичної кількості біматопросту в тканині ока, може ефективно закривати потребу в дотриманні пацієнтом схеми лікування, тому що пропадає необхідність у щоденному введенні очних крапель, і при цьому внутрішньоочний тиск підтримується на рівні, як правило, забезпечуваному при місцевому введенні, або на більш низькому рівні безупинно протягом тривалого періоду часу (такого як 2 місяці або більше), внутрішньоочний імплантат може поліпшувати ефективність терапії глаукоми і забезпечувати поліпшені терапевтичні результати у деяких пацієнтів. Існує опис внутрішньоочних імплантатів, що містять простамідний компонент і біорозкладаний полімер для тривалого вивільнення простаміду, такого як біматопрост, для лікування стану очей, такого як глаукома (див., наприклад, посилання 4).

[6] У загальному випадку глаукома являє собою прогресуюче захворювання ока, що характеризується прогресуючою оптичною нейропатією та пов'язаною з нею втратою поля зору. Глаукома також може бути пов'язана з підвищеним внутрішньоочним тиском. З урахуванням етіології виділяють первинну або вторинну глаукому. Первинна глаукома в дорослих може являти собою відкритокутову глаукому або гостру або хронічну закритокутову глаукому. Вторинна глаукома виникає в результаті попередніх захворювань очей, таких як увеїт, внутрішньоочна пухлина або збільшена катаракта.

[7] Причини первинної глаукоми в цей час невідомі. Фактори ризику включають високий або підвищений внутрішньоочний тиск, літній вік і сімейний анамнез. Збільшений або підвищений внутрішньоочний тиск викликаний скороченням відтоку внутрішньоочної рідини. При первинній відкритокутовій глаукомі передня камера та її анатомічні структури виглядають нормальними, але існують затруднення при видаленні внутрішньоочної рідини. При гострій або хронічній закритокутовій глаукомі передня камера ущільнюється, камерний кут звужується, і райдужна оболонка може заслоняти трабекулярну сітку на вході в шлемів канал. Розширення зіниці може видавлювати корінь радужки з кута та призвести до зіничного блоку й виникнення гострого епізоду. Очі з вузькими кутами передньої камери схильні до гострих епізодів закритокутової глаукоми різного ступеня тяжкості.

[8] Вторинна глаукома може бути викликана яким-небудь впливом на відтік внутрішньоочної рідини із задньої камери у передню камеру й згодом у шлемів канал. Запальне захворювання переднього сегменту може запобігати видаленню внутрішньоочної рідини за рахунок ініціації повної задньої синехії у бомбованій радужці та може порушувати рух внутрішньоочної рідини через зіницю, що призводить до підвищення внутрішньоочного тиску. Іншими розповсюдженими причинами є внутрішньоочні пухлини, збільшена катаракта, оклюзія центральної вени сітківки, травма ока, оперативне втручання та внутрішньоочна кровотеча. Якщо розглядати всі типи в цілому, то глаукома виникає приблизно у 2% населення після досягнення 40-літнього віку та може протікати роками безсимптомно, а потім прогресувати і призводити до значної втрати периферичного зору та наступної втрати центрального зору.

[9] Глаукому можна розглядати як стан передньої та задньої камери ока, тому що клінічним завданням при лікуванні глаукоми може бути не тільки зниження підвищеного внутрішньоочного тиску, пов'язаного з порушенням відтоку внутрішньоочної рідини з передньої камери, але також запобігання втрати або зниження втрати зору, пов'язаної з ушкодженням або втратою клітин сітківки або зорових нервових клітин (тобто гангліозних клітин) у задній камері ока (тобто нейропротекція). У клінічних випробуваннях було показано, що зниження ВОТ може сприяти вповільненню прогресування глаукоми, і постійне зниження ВОТ пов'язане із зниженим ризиком розвитку й прогресування ушкодження зорових нервів (11-13).

[10] Недотримання пацієнтом схеми місцевої терапії є однією з основних проблем при запобіганні втрати зору, викликаній глаукомою. Пацієнти, які не приймають лікарські засоби, піддані найвищому ризику втрати зору, викликаній глаукомою; проте, пацієнти, які приймають лікарські засоби з перервами, також піддані ризику, тому що коливання ВОТ також відносять до можливих факторів ризику, що визначає прогресування у деяких пацієнтів (14).

[11] Відповідно, системи доставки лікарського засобу з уповільненим вивільненням, такі як біорозкладані внутрішньоочні імплантати, які можуть забезпечувати безперервну доставку терапевтично ефективної кількості антигіпертензивного лікарського засобу, такого як біматопрост, безпосередньо у передню камеру ока, можуть сприяти зниженню залежності пацієнта від місцевих засобів для лікування очної гіпертензії або інших лікарських засобів проти глаукоми при контролюванні внутрішньоочного тиску та боротьбі з симптомами, пов'язаними з глаукомою.

[12] У даному винаході запропоновані зазначені системи доставки лікарських засобів і додаткові поліпшення, пов'язані з деякими існуючими біорозкладаними внутрішньоочними імплантатами. Автори даного винаходу розробили склад у вигляді біорозкладаного імплантата,

що набухає в меншому ступені та підданий прискореному біорозкладанню у порівнянні з деякими порівняними внутрішньоочними імплантатами, але при цьому уможливорює вивільнення терапевтично ефективної кількості біматопросту з практично лінійною або постійною швидкістю протягом тривалого періоду часу (наприклад, приблизно 60 днів) і тим самим забезпечує довгострокове ослаблення очної гіпертензії у пацієнта та можливо захист пацієнта від деяких небажаних ефектів, викликаних високим або підвищеним внутрішньоочним тиском.

[13] Зазначені якості є особливо кошковими для імплантатів, які розташовують у передній камері ока (заповненому рідиною просторі всередині ока, розташованому між радужкою й найбільш віддаленою поверхнею рогівки, ендотелієм рогівки). Тому що більшість імплантатів передньої камери мають більш високу щільність у порівнянні з внутрішньоочною рідиною, вони схильні осідати в нижній частині кута передньої камери (на місці з'єднання передньої поверхні радужки й задньої поверхні рогівки; також називають райдужним-рогівковим кутом) після введення у передню камеру, де вони можуть вступати в контакт і можливо ушкоджувати ендотелій рогівки. Невеликі слабонабухаючі швидкокорозкладані імплантати (тобто імплантати, які при набряканні після розміщення у передній камері збільшуються менше ніж в 3 рази (<3X) щодо початкового розміру), такі як ті, що описані в даній заявці, можуть знижувати ризик розвитку набряку рогівки, викликаного механічним подразненням ендотелію рогівки, у пацієнта. На противагу цьому, імплантати, які при набряканні після розміщення у передній камері збільшуються більше ніж в 3 рази (>3X) щодо початкового розміру, можуть мати підвищений ризик зіткнення з клітинами ендотелію рогівки і виникнення набряку рогівки. Набряк рогівки може призводити до помутніння прозорості у звичайних умовах рогівки і втрати зору у випадку поширення в центральній частині рогівки. Крім того, невеликий слабонабухаючий імплантат, що зберігає максимальний обсяг після набрякання протягом невеликого періоду часу перед зменшенням розміру, може забезпечувати безпечно введення імплантата лікарем збільшеної популяції пацієнтів, включаючи пацієнтів з невеликим або вузьким кутом передньої камери. Швидке біорозкладання імплантата після доставки лікарського засобу, що міститься в ньому, означає, що при необхідності пацієнтам можна вводити один або більше додаткових імплантатів за схемою тривалої терапії, при цьому відсутні побоювання, пов'язані з тим, що які-небудь залишкові імплантати можуть порушувати зір або зручність.

[14] Всі зазначені фактори, включаючи оптимальний розмір імплантата (наприклад, довжину, діаметр або ширину та загальну масу), були враховані при розробці імплантатів, описаних у даній заявці.

Список літератури:

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) "Prostamides (prostaglandin ethanalamides) 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. Патент США №7799336.
5. Патент США №6395787.
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 dynamics" Am. J. Ophthalmol. 131:19-24.
10. Schuster et al. (2000) "Synthetic modification of prostaglandin F2α indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" Mol. Pharmacology 58:1511-1516.
11. Collaborative Normal-tension glaucoma study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am. J. Ophthalmology 1998; 126:498-505.
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.

5 15. Yu et al. (1997) "Synthesis of prostaglandin E2 ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2" J. Biol. Chem. 272(34):21181-21186.

Короткий опис винаходу

10 [15] У даному винаході запропонований біорозкладаний внутрішньоочний імплантат, що містить біматопрост, для зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) в оці протягом щонайменше 2 місяців. Імплантат може бути ефективним для підтримки зниженого рівня внутрішньоочного тиску (відносно внутрішньоочного тиску в оці перед введенням імплантата) протягом 4 місяців, 4-6 місяців або 6-12 місяців або більше 12 місяців після розміщення в оці. Відносне зниження ВОТ в оці у відсотках після введення імплантата може бути різним залежно від розміру імплантата (а, отже, вмісту лікарського засобу) і від пацієнта, але може бути на 10-20%, 20-30% або 10-50% нижче ВОТ на вихідному рівні (внутрішньоочного тиску в оці перед введенням імплантата) і в деяких випадках може зберігатися на рівні 20-30% нижче ВОТ на вихідному рівні протягом щонайменше 2 місяців, 2-3 місяців, 4 місяців або більше, а в деяких випадках 6-12 місяців або більше після введення окремого імплантата.

20 [16] Імплантат можна вводити в зорову область ока пацієнта для зниження внутрішньоочного тиску в оці та лікування тим самим гіпертензії й станів ока, пов'язаних з підвищеним внутрішньоочним тиском, включаючи глаукому. Імплантат, який містить біматопрост, описаний у даній заявці, має спеціально підібраний розмір і призначений для розміщення у передній камері ока, але при бажанні може бути призначений і для застосування в склоподібному тілі ока (шляхом інтравітреальної ін'єкції), а при необхідності й у деяких пацієнтів з невеликим або вузьким кутом передньої камери або у пацієнтів із закритокутовою глаукомою. Ширину кута передньої камери можна класифікувати відповідно до системи Шаффера (Shaffer RN. (1960) "Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy, and perimetry" Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 64:112-127). Кути 1 і 2 ступеня за Шаффером можна розглядати як вузькі. Лікування пацієнтів, що мають кути 1 або 2 ступеня, шляхом імплантації в склоподібне тіло ока, але не у передню камеру, може бути бажаним для зниження можливих токсичних ефектів у рогівці. Пацієнти з відкритими кутами, такі як пацієнти, що мають кути 3 і 4 ступеня, можна розглядати як кандидатів для розміщення внутрішньокамерного імплантата або інтравітреального імплантата.

35 [17] Незважаючи на те, що внутрішньоочні імплантати або системи доставки лікарських засобів, описані в даній заявці, початково були розроблені для вповільненої доставки біматопросту, їх також можна застосовувати для доставки інших простамідів, включаючи, але не обмежуючись ними, сполуки, що мають формулу I, наведені далі.

40 [18] У загальному випадку внутрішньоочний імплантат відповідно до даного винаходу містить біматопрост як активний інгредієнт, матрицю біорозкладаного полімеру та необов'язково поліетиленгліколь або складається із зазначених компонентів. Біматопрост (або інший простамід) може становити від 5% до 90% за масою імплантата або від 5% до 30% за масою імплантата або 18-22% за масою імплантата, але переважно становить 20% за масою імплантата. Матриця біорозкладаного полімеру в загальному випадку містить суміш щонайменше трьох різних біорозкладаних полімерів, незалежно вибраних із групи, що складається з полі (D,L-лактидних) полімерів (PLA) і полі (D,L-лактид-спів-гліколідних) полімерів (PLGA). Наприклад, матриця біорозкладаного полімеру може містити перший, другий і третій біорозкладаний полімер, які відрізняються один від одного повторюваними ланками, характеристичною в'язкістю або кінцевими групами або будь-якою їхньою комбінацією, або складається із зазначених полімерів. У деяких випадках матриця біорозкладаного полімеру 50 відповідно до даного винаходу може містити перший, другий, третій і четвертий біорозкладані полімери, незалежно вибрані з групи, що складається з полі (D,L-лактидних) полімерів (PLA) і полі (D,L-лактид-спів-гліколідних) полімерів (PLGA), де перший, другий, третій і четвертий полімери відрізняються один від одного повторюваними ланками, характеристичною в'язкістю або кінцевими групами або їхньою комбінацією. Залежно від агента обриву ланцюга, використовуюваного при синтезі полімеру, полімер PLA або PLGA може містити кінцеву групу вільної карбонової кислоти або кінцеву групу складного алкільного ефіру, і його можна називати полімером PLA або PLGA з кислотною кінцевою групою або складноефірною кінцевою групою (або з кінцевою складноефірною групою), відповідно.

60 [19] В одному з варіантів реалізації матриця біорозкладаного полімеру містить перший, другий і третій біорозкладані полімери або складається із зазначених полімерів, де перший

біорозкладаний полімер являє собою полі (D,L-лактидний) полімер із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,25-0,35 дл/г, другий полімер являє собою полі (D,L-лактидний) полімер з кислотною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г, і третій полімер являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколідний) полімер із складноефірною кінцевою групою, що має мольне відношення D,L-лактид:гліколід, що становить від 73:27 до 77:23 або приблизно 75:25, і характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г, де характеристична в'язкість кожного полімеру визначена в 0,1% (мас./об.) розчині полімеру в хлороформі при 25 °C.

[20] Простамід, що міститься в імплантаті, може бути рівномірно або нерівномірно розподілений у матриці біорозкладаного полімеру. Простамід може бути диспергований всередині матриці біорозкладаного полімеру.

[21] Як зазначено вище, імплантат може додатково містити поліетиленгліколь. Поліетиленгліколь, що міститься в імплантаті, може мати середню молекулярну масу від 3000 до 20000 г/моль. В одному з варіантів реалізації імплантат містить поліетиленгліколь 3350 (ПЕГ 3350). Поліетиленгліколь у загальному випадку пов'язаний з матрицею біорозкладаного полімеру. Наприклад, поліетиленгліколь може бути диспергований всередині матриці біорозкладаного полімеру.

[22] Імплантати, які містять простамід, відповідно до даного винаходу призначені для i) мінімізації набрякання імплантата в рідині, що наповнює внутрішню частину ока, ii) прискорення розкладання імплантата після закінчення лікарського засобу, що міститься, і iii) вивільнення лікарського засобу з по суті постійною (або практично лінійною) швидкістю протягом тривалого періоду часу, що може становити 2 місяці або більше після розміщення в оці. Зазначені імплантати розглядають як добре підходящі для довгострокового зниження внутрішньоочного тиску в оці, в якому спостерігають гіпертензію. Як обговорювалося вище, імплантат має розмір, що відповідає куту передньої камери (також називаному райдужним-рогівковим кутом) ока (зокрема ока людини), і не вступає в контакт або не ушкоджує ендотелій рогівки. Мінімізація контакту імплантата з ендотелієм рогівки може знижувати або усувати можливість розвитку набряку рогівки у пацієнта, стану, що може викликати порушення зору та призводити до можливої втрати зору.

[23] З урахуванням вищевказаного, один із варіантів реалізації являє собою біорозкладаний внутрішньоочний імплантат для зниження внутрішньоочного тиску або очної гіпертензії у пацієнта, що містить матрицю біорозкладаного полімеру та простамід як активний агент, пов'язаний з матрицею біорозкладаного полімеру, де матриця біорозкладаного полімеру містить або складається з

a) R203S, що являє собою полі (D,L-лактид) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,25-0,35 дл/г;

b) R202H, що являє собою полі (D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г;

c) RG752S, що являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою, що має мольне відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 75:25 і характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г; і

d) поліетиленгліколь 3350;

де простамід становить 20% імплантата за масою, полі (D,L-лактид) із складноефірною кінцевою групою становить 20% імплантата за масою, полі (D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою становить 15% імплантата за масою, полі (D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою становить 40% імплантата за масою, і поліетиленгліколь (ПЕГ) 3350 становить 5% імплантата за масою, причому характеристична в'язкість кожного полі (D,L-лактидного) і полі (D,L-лактид-спів-гліколідного) полімеру виміряна в 0,1% розчині полімеру в хлороформі при 25 °C.

[24] У деяких варіантах реалізації простамід являє собою сполуку, що має формулу I. В одному з варіантів реалізації простамід являє собою біматопрост.

[25] Приклади внутрішньоочних імплантатів для застосування в способі лікування стану очей згідно з даним винаходом включають імплантати, наведені в таблицях 1 і 2 нижче. Наприклад, внутрішньоочний імплантат для зниження внутрішньоочного тиску й очної гіпертензії у пацієнта може містити 20% за масою біматопросту, 15% за масою R203S, 20% за масою RG858S, 40% за масою RG752S і 5% за масою поліетиленгліколю 3350. RG858S являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 1,3-1,7 дл/г і відношення D,L-лактиду до гліколіду, що становить від 83:17 до 87:13 або приблизно 85:15.

[26] Інший варіант реалізації являє собою біорозкладаний внутрішньоочний імплантат для лікування стану очей у пацієнта, що містить 18-22% за масою (мас./мас.) біматопросту, 18-22%

за масою R203S, 13,5-16,5% за масою R202H, 36-44% за масою RG752S і 3,5-6,5% за масою поліетиленгліколю.

[27] Додатковий варіант реалізації являє собою біорозкладаний внутрішньоочний імплантат для лікування стану очей у пацієнта, що містить 20% за масою (мас./мас.) біматопросту, 20% за масою R203S, 15% за масою R202H, 40% за масою RG752S і 5% за масою поліетиленгліколю.

[28] Інший варіант реалізації являє собою біорозкладаний внутрішньоочний імплантат для лікування стану очей у пацієнта, що містить 20% за масою (мас./мас.) біматопросту, 15% за масою RG858S, 35% за масою RG752S, 15% за масою RG755S і 15% за масою RG502S. RG755S являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколід), що містить складноєфірну кінцеву групу, що має характеристичну в'язкість приблизно 0,50-0,70 дл/г (при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C) і мольне відношення D,L-лактид:гліколід, що становить від 73:27 до 77:23 або приблизно 75:25. RG502S являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколід), що містить складноєфірну кінцеву групу, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г (при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C) і відношення D,L-лактид:гліколід, що становить від 48:52 до 52:48 або приблизно 50:50.

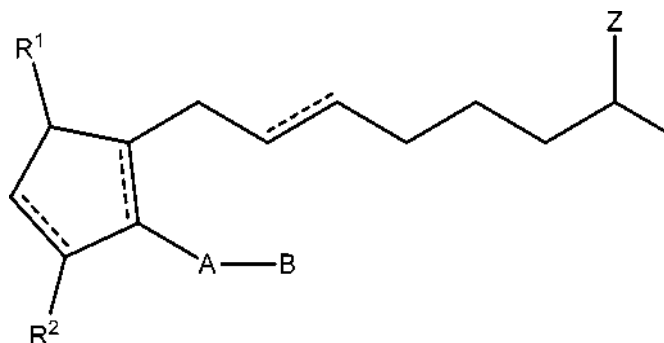
[29] Інший варіант реалізації являє собою біорозкладаний внутрішньоочний імплантат для лікування стану очей у пацієнта, що містить 20% за масою (мас./мас.) біматопросту, 30% за масою RG858S, 40% за масою RG752S, 5% за масою RG502 і 5% за масою RG502H. RG502H являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколід), що містить кислотну кінцеву групу, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г (при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C) і відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 50:50 (такий як, наприклад, RG502H).

[30] Інший варіант реалізації являє собою біорозкладаний внутрішньоочний імплантат, що містить 20% за масою (мас./мас.) біматопросту, 20% за масою RG752S, 50% за масою RG755S, 5% за масою RG502 і 5% за масою RG502H.

[31] Інший варіант реалізації являє собою біорозкладаний внутрішньоочний імплантат, що містить 20% за масою (мас./мас.) біматопросту, 25% за масою RG752S, 50% за масою RG755S і 5% за масою RG502.

[32] Інший варіант реалізації являє собою біорозкладаний внутрішньоочний імплантат, що містить 20% за масою (мас./мас.) біматопросту, 30% за масою RG752S, 20% за масою RG502 і 30% за масою RG858S.

[33] Як зазначено вище, склад у вигляді імплантата відповідно до даного винаходу може містити біматопрост або інший простамід. У деяких варіантах реалізації простамід, що міститься в імплантаті, містить сполуку, що має формулу (I)

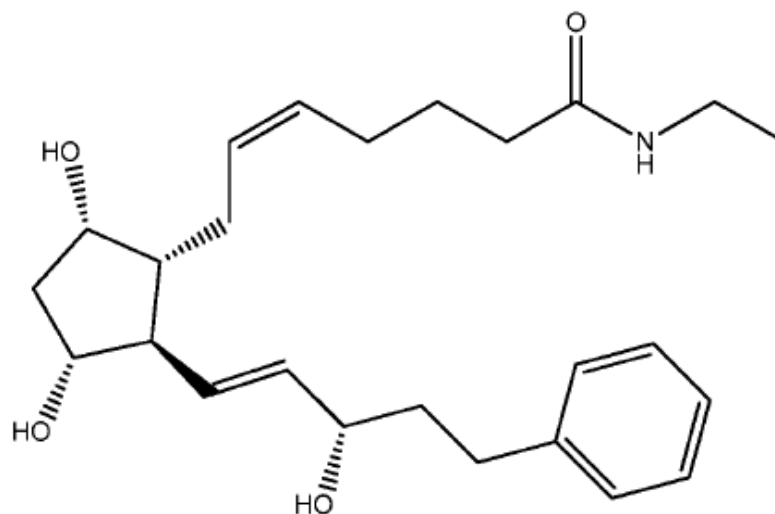


де пунктирні лінії являють собою простий або подвійний зв'язок, що може мати цис- або транс-конфігурацію, А являє собою алкіленовий або алкеніленовий радикал, що містить від двох до шести атомів вуглецю, де радикал може містити в ланцюзі один або більше оксидних радикалів і заміщений однією або більше гідрокси-, оксо-, алкілокси- або алкілкарбоксигрупами, причому зазначений алкільний радикал містить від одного до шести атомів вуглецю; В являє собою циклоалкільний радикал, що містить від трьох до семи атомів вуглецю, або арильний радикал, вибраний з групи, що складається з гідрокарбильного, арильного та гетероарильного радикалів, що містять від чотирьох до десяти атомів вуглецю, причому гетероатом вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню та сірки; Х являє собою -N(R⁴)₂, причому R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з водню та нижчого алкільного радикалу, що містить від одного до шести атомів вуглецю; Z являє собою =O; один із R¹ і R² являє собою =O, -OH або -O(CO)R⁶, а інший являє собою -OH або -O(CO)R⁶, або R¹ являє собою =O, і R² являє собою H, причому R⁶ являє собою насичену або ненасичену ациклічну вуглеводневу групу, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю, або -(CH₂)_mR⁷, причому m дорівнює 0 або являє собою ціле число від 1 до 10, і R⁷ являє собою циклоалкільний радикал, що містить від трьох до семи

атомів вуглецю, або гідрокарбільний, арильний або гетероарильний радикал, такий як визначено вище.

[34] У більш конкретному варіанті реалізації простаїд, що міститься в імплантаті, являє собою біматопрост, що має наступну хімічну структуру:

5



Біматопрост

Реєстраційний номер CAS 155206-00-1

- 10 [35] Інші приклади простаїдів (амідів простагландину F2 α) можуть включати, але не обмежуються ними, амід простагландину F2 α , описані у Woodward et al. (2008) "Prostamides (prostaglandin ethanolamides) and their pharmacology" British J. Pharmacology 153:410-419; і Schuster et al. (2000) "Synthetic modification of prostaglandin F2 α indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" Molecular Pharmacology 58:1511-1516; і амід простагландину F2 α , описані у патентах США №5688819 і 5834498.

- 15 [36] Матриця біорозкладаного полімеру, що входить до складу імплантата згідно з даним винаходом, може вивільняти простаїд із швидкістю, що забезпечує вповільнене вивільнення терапевтично ефективної кількості простаїду з імплантата протягом двох місяців після розміщення імплантата в зоровій області ока. У деяких випадках імплантат може бути ефективним для зниження внутрішньоочного тиску в оці протягом щонайменше 6 місяців, 4-6 місяців або більше, 6-12 місяців або 12-24 місяців після розміщення імплантата в оці. Імплантат призначений спеціально для розміщення у передній камері ока, але може підходити для розміщення в інших зорових областях для лікування станів, таких як глаукома й очна гіпертензія, або для загального зниження ВОТ в оці. Відповідно, імплантат згідно з даним винаходом можна розміщати, наприклад, у передній камері, задній камері або склоподібному тілі ока. У деяких випадках імплантат можна розміщати у підкон'юнктивному або субтеноновому просторі ока.

- 20 [37] Поліетиленгліколь (ПЕГ) відповідно до будь-якого із зазначених вище варіантів реалізації може мати середню молекулярну масу від 3000 до 20000 г/моль. У переважних варіантах реалізації поліетиленгліколь, що входить до складу імплантата, являє собою ПЕГ 3350. Наприклад, в одному з варіантів реалізації в даному винаході запропонований біорозкладаний внутрішньоочний імплантат, що містить 20% за масою (мас./мас.) біматопросту, 20% за масою R203S, 15% за масою R202H, 40% за масою RG752S і 5% за масою поліетиленгліколю 3350 (склад 2). Більш конкретно імплантат може містити 18-22% за масою (мас./мас.) біматопросту, 18- 22% за масою R203S, 13,5-16,5% за масою R202H, 36-44% за масою RG752S і 3,5- 6,5% за масою поліетиленгліколю.

- 35 [38] Внутрішньоочні імплантати згідно з даним винаходом можуть бути ефективними відносно зниження внутрішньоочного тиску в оці з нормальним тиском або гіпертензією протягом тривалого періоду часу. У деяких варіантах реалізації способів згідно з даним винаходом у пацієнта може бути присутньою глаукома нормального тиску (ГНТ), де внутрішньоочний тиск перебуває в діапазоні від 11 до 21 мм рт.ст. Для зазначених пацієнтів можуть вимагатися навіть більш низькі значення внутрішньоочного тиску для зниження ризику прогресуючого ушкодження зорового нерва та втрати поля зору, і внутрішньоочне введення

імплантата згідно з даним винаходом може чинити сприятливу дію. Таким чином, імплантат згідно з даним винаходом може бути ефективним для лікування всіх форм глаукоми, включаючи глаукому, що характеризується підвищеним внутрішньоочним тиском, а також глаукому низького тиску або нормального тиску, тому що у зазначених пацієнтів зниження внутрішньоочного тиску також може чинити сприятливу дію.

[39] Імплантат може бути ефективним для зниження внутрішньоочного тиску в оці на 10-20%, 20-30% і можливо на 30-40% або більше (при підвищеній швидкості вивільнення лікарського засобу) щодо внутрішньоочного тиску (ВОТ) в оці перед введенням імплантата протягом 2 місяців або більше, 4 місяців або більше та можливо 6 місяців або більше після розміщення імплантата в оці. Зазначені імплантати можуть бути ефективними також для зниження ризику розвитку, відстрочки прояву або вповільнення прогресування глаукоматозного ушкодження ока пацієнта. Глаукоматозне ушкодження ока може включати порушення функції й/або структури зорового нерва та загибель гангліозних клітин, що може призводити до втрати периферичного поля зору й в остаточному підсумку втрати центрального зору, що призводить до повної сліпоти. Підвищене ВОТ є основним чинником ризику втрати зору при глаукомі.

[40] Відповідно, імплантати, описані в даній заявці, можуть бути ефективними для лікування пацієнта, що страждає від або має поставлений діагноз стану очей, вибраний з глаукоми, відкритокутової глаукоми, первинної відкритокутової глаукоми, закритокутової глаукоми (іноді називаної вузькокутовою глаукомою), глаукоми нормального тиску, глаукоми низького тиску, псевдоексfolіативної глаукоми, вродженої глаукоми або пігментної глаукоми. Один або більше імплантатів згідно з даним винаходом також можуть підходити для зниження й тим самим для лікування очної гіпертензії або підвищеного внутрішньоочного тиску. Наприклад, імплантат згідно з даним винаходом може бути ефективним для зниження внутрішньоочного тиску в пацієнта з відкритокутовою глаукомою, закритокутовою глаукомою або очною гіпертензією. Пацієнт може являти собою людину або ссавця, відмінного від людини. Спосіб у загальному випадку включає стадію розміщення імплантата в око, уражене станом ока.

[41] Як наслідок можливості вивільняти терапевтично ефективну кількість біматопросту протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом 60 днів або більше), можна чекати, що імплантати згідно з даним винаходом можуть знижувати внутрішньоочний тиск у пацієнта протягом тривалих періодів (наприклад, протягом 4 місяців або більше) під час відсутності необхідності проведення частих внутрішньоочних ін'єкцій або регулярної інстиляції очних крапель на поверхню ока, що може вимагатися у випадку місцевої терапії. Відповідно, у деяких формах даного винаходу імплантати, описані в даній заявці, застосовують в якості монотерапії (тобто використовують окремо для контролювання ВОТ без застосування допоміжних очних крапель проти гіпертензії) для зниження внутрішньоочного тиску в пацієнта та для лікування тим самим стану очей, такого як описаний в даній заявці. Проте, імплантат згідно з даним винаходом при бажанні можна застосовувати у подвійній терапії разом з таким самим або терапевтичним агентом, що відрізняється, який наносять місцево.

[42] Таким чином, один із варіантів реалізації являє собою спосіб лікування стану очей у пацієнта, який включає розміщення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата згідно з даним винаходом в оці (очах), ураженому (-их) станом очей, для лікування тим самим стану ока (очей). Імплантат переважно розміщують у передній камері ока, але його можна розміщати й у задній камері (тобто в області ока, розташованій безпосередньо за радужкою у війковій борозні) або в склоподібному тілі ока. Розміщення в склоподібному тілі (інтравітреальне введення) може бути переважним для пацієнтів з вузьким кутом передньої камери, таких як пацієнти, які мають кут 1 або 2 ступеня за Шаффером, де радужка розташована досить близько до трабекулярної сітки на граничному рівні, починаючи з якого може відбуватися порушення відтоку внутрішньоочної рідини, що призводить до підвищення внутрішньоочного тиску. Пацієнтам, що мають кут 1 або 2 ступеня за Шаффером, варто вводити інтравітреальні імплантати замість внутрішньокамерних імплантатів для зниження можливого токсичного ефекту в рогівці. Кут 0 ступеня за Шаффером розглядають як закритий, при цьому радужка повністю закриває трабекулярну сітку, що призводить до високого внутрішньоочного тиску та можливого ушкодження зорового нерва й сліпоти. Пацієнти, яким може підходити або які можуть переносити максимальне збільшення діаметра внутрішньокамерного імплантата при набряканні приблизно до 400 мкм або більше, у загальному випадку мають кут 3 або 4 ступеня за Шаффером (широко відкритий), тоді як пацієнти, що мають кут 1 і 2 ступеня, підходять тільки імплантати, що мають максимальний діаметр при набряканні, який становить від приблизно 200 мкм до менше ніж приблизно 400 мкм.

[43] Імплантат переважно забезпечує терапевтично ефективну дозу простагміду в оці (очах) протягом щонайменше двох місяців після розміщення в оці та полегшує стан очей або

щонайменше одну ознаку або симптом або фактор ризику, пов'язаний з станом очей, протягом щонайменше 1 місяця або щонайменше 2 або 4 місяців після розміщення імплантата у передній камері ока. При бажанні в оці можна розміщати більше одного імплантата. Наприклад, у передній камері або склоподібному тілі ока можна розміщати два імплантати для доставки більш високої дози простаїду. Наприклад, в одному з способів в око можна вводити 20 мкг біматопросту шляхом одночасного розміщення двох 50 мкг імплантатів (кожний з яких містить 20% біматопросту за масою) у передню камеру ока, але не одного 100 мкг імплантата. За рахунок використання більш дрібних імплантатів може з'являтися можливість поліпшення переносимості імплантатів в оці та додатковому зниженні ризику приведення в контакт імплантата з ендотелієм рогівки, за рахунок чого знижується або навіть усувається ймовірність втрати щільності клітин ендотелію рогівки та появи набряку рогівки.

[44] Одним із прикладів внутрішньоочного імплантата, що містить простаїд, відповідно до даного винаходу є екструдований внутрішньоочний імплантат, який містить склад 2, такий як наведено далі в таблиці 1. У деяких варіантах реалізації імплантат містить кожний з складів 2-8 і має розмір, що підходить для розміщення у передній камері ока. Імплантат для передньої камери переважно відповідає куту передньої камери та не вступає в контакт або не натирає ендотелій рогівки після розміщення в оці.

[45] Як відзначалося вище, приклади стану очей, що підходять для зазначеного способу, включають підвищений внутрішньоочний тиск, очну гіпертензію та глаукому, включаючи, наприклад, відкритокутову глаукому або закритокутову глаукому. Незважаючи на те, що за допомогою способу відповідно до даного винаходу можна доставляти різні простаїди, імплантати, описані в даній заявці, особливо підходять для доставки біматопросту (і, таким чином, містять його в якості єдиного активного агента).

[46] Один із варіантів реалізації являє собою спосіб зниження внутрішньоочного тиску в оці ссавця, що включає розміщення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата відповідно до даного винаходу в оці ссавця, при цьому імплантат забезпечує простаїд в оці в кількості, що є ефективною для зниження внутрішньоочного тиску в оці. У деяких формах зазначеного способу ссавець являє собою пацієнта-людину, в якого спостерігають підвищений внутрішньоочний тиск, очну гіпертензію або глаукому, і імплантат розміщують у передній камері ураженого(-их) ока (очей) пацієнта. Імплантат може бути ефективним для зниження внутрішньоочного тиску в оці протягом щонайменше двох місяців після розміщення у передній камері ока. У деяких випадках імплантат може знижувати внутрішньоочний тиск в оці протягом 6-12 місяців або більше ніж 12 місяців після розміщення імплантата в оці. В одному з варіантів реалізації простаїд, забезпечуваний імплантатом, являє собою біматопрост. Переважно імплантат має розмір і склад, що підходить для розміщення у передній камері ока, і не вступає в контакт і/або не ушкоджує ендотелій рогівки після розміщення у передній камері ока, такого як, наприклад, очі людини. Недопущення контакту імплантата з ендотелієм рогівки може знижувати ризик зниження щільності клітин ендотелію рогівки і прояви набряку рогівки в оці.

[47] У даному винаході також запропонований спосіб зниження або пониження внутрішньоочного тиску в пацієнта, що включає розміщення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата в оці пацієнта, за рахунок чого відбувається зниження внутрішньоочного тиску в оці протягом тривалого періоду часу, такого як, наприклад, щонайменше один місяць, два місяці або щонайменше чотири місяці. У деяких випадках у пацієнта може бути присутнім відкритокутова глаукома або більш конкретно первинна відкритокутова глаукома й/або очна гіпертензія. Імплантат, застосовуваний у способі, може являти собою будь-який імплантат, що містить простаїд, описаний у даній заявці. У переважному варіанті реалізації спосіб включає розміщення екструдованого внутрішньоочного імплантата, що містить склад 2, в оці пацієнта. Імплантат можна розміщати, наприклад, у передній камері, склоподібному тілі або задній камері ока. У деяких випадках імплантат можна спеціально розміщати в куті передньої камери (райдужно-рогівковому куті) ока та більш конкретно в нижній частині райдужно-рогівкового кута ока.

[48] Приклади медичної сприятливої дії, які можуть забезпечувати способи лікування відповідно до даного винаходу, можуть включати, але не обмежуються ними, зниження внутрішньоочного тиску. У деяких випадках спосіб може сповільнювати або придушувати прогресування глаукоми або глаукоматозного ушкодження в оці та/або сповільнювати або відстрочувати втрату поля зору в пацієнта у порівнянні з пацієнтами, яким не вводять імплантат.

[49] Імплантати відповідно до даного винаходу можна вводити в око за допомогою різних способів з використанням підходящого пристрою доставки очного імплантата. Один із прикладів може включати пристрій, розкритий у патенті США №6899717.

[50] В одному з варіантів реалізації імплантат розміщують в оці (очах) з використанням пристрою внутрішньоочної доставки, який містить довгастий корпус і канюлю, що виходить з корпусу в повздовжньому напрямку, де зазначена канюля має ближній кінець і дальній гострий кінець і канал, що проходить вздовж канюлі, причому канал має внутрішній діаметр, достатній для введення імплантата й проходження імплантата через канал в око пацієнта. Пристрій може додатково містити стрижень, що виштовхує, або плунжер, функціонально пов'язаний з активуючим споживачем сполучним елементом, для видавлювання імплантата через канал в око.

[51] Інший варіант реалізації даного винаходу являє собою пристрій для доставки біорозкладаного внутрішньоочного імплантата в око пацієнта, який містить будь-який внутрішньоочний імплантат, такий як описаний в даній заявці, довгастий корпус і канюлю, що виходить з корпусу в повздовжньому напрямку, де зазначена канюля має ближній кінець, дальній гострий кінець і канал, що проходить вздовж канюлі, причому канал має внутрішній діаметр, достатній для введення внутрішньоочного імплантата й проходження імплантата через канал в око пацієнта. Канюля може являти собою голку 25 калібру, 26 калібру, 27 калібру, 28 калібру, 29 калібру або 30 калібру або може бути описана іншим способом, що як має внутрішній і зовнішній діаметри, еквівалентні голці 25 калібру, 26 калібру, 27 калібру, 28 калібру, 29 калібру або 30 калібру. Крім того, голка може являти собою тонкостінну або ультра-тонкостінну голку.

[52] У даному винаході також запропоновані способи виготовлення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата, який містить простамід, що вивільняє терапевтично ефективну кількість простаміду в око протягом щонайменше 60 днів (двох місяців). Спосіб у загальному випадку включає об'єднання простаміду, щонайменше трьох біорозкладаних полімерів і необов'язково поліетиленгліколю для одержання комбінації компонентів, змішування комбінації для одержання перемішаної суміші, нагрівання перемішаної суміші та наступну екструзію нагрітої суміші для одержання нитки й нарізування нитки для одержання імплантата, що підходить для розміщення в зоровій області ока пацієнта. Наприклад, імплантат може бути нарізаний таким чином, щоб мати довжину (розмір) підходящу (-ий) для розміщення у передній камері або склоподібному тілі ока пацієнта. Кожний з компонентів можна поєднувати у вигляді сухого порошку або сухої твердої речовини. Стадія змішування, таким чином, може включати змішування сухих порошоків. Щонайменше три біорозкладаних полімери можуть бути вибрані з групи, що складається з полі (D,L-лактидних) полімерів (PLA) і полі (D,L-лактид-спів-гліколідних) полімерів (PLGA). Наприклад, щонайменше три біорозкладаних полімери можуть складатися з першого, другого та третього біорозкладаних полімерів, які відрізняються один від одного повторюваними ланками, характеристичною в'язкістю та/або кінцевими групами. У деяких випадках щонайменше три біорозкладаних полімери можуть складатися з першого, другого, третього та четвертого біорозкладаних полімерів, які відрізняються один від одного. Перший, другий, третій і необов'язково четвертий біорозкладані полімери можуть бути вибрані з полімерів PLA і PLGA з кислотною кінцевою групою й складноефірною кінцевою групою. Наприклад, перший, другий, третій і необов'язково четвертий біорозкладані полімери, застосовувані для виготовлення імплантатів за допомогою способу, описаного вище, можуть бути вибрані з групи, що складається з біорозкладаних полімерів RESOMER® R203S, R202H, RG502, RG502H, RG752S, RG755S і RG858S, де RG502 являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколід), що містить складноефірну кінцеву групу та має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г і відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 50:50, RG502H являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколід), що містить кислу кінцеву групу та має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г і відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 50:50, і RG755S являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,50-0,70 дл/г і відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 75:25. В одному з варіантів реалізації поліетиленгліколь являє собою поліетиленгліколь 3350 (ПЕГ 3350).

[53] Таким чином, один із варіантів реалізації являє собою спосіб виготовлення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата, який включає змішування простаміду з а) полі (D,L-лактидом) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,25-0,35 дл/г, б) полі (D,L-лактидом) з кислотною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г, і с) полі (D,L-лактид-спів-гліколідом) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г і мольне відношення D,L-лактиду до гліколіду приблизно 75:25, і поліетиленгліколем 3350, екструзію суміші для одержання нитки і наступне нарізування нитки на фрагменти, що мають довжину, яка підходить для розміщення у передній камері або склоподібному тілі ока, і одержання тим самим внутрішньоочного імплантата, де простамід становить приблизно 20% імплантата за масою, полі (D,L-лактид) із складноефірною

кінцевою групою становить приблизно 20% імплантата за масою, полі (D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою становить приблизно 15% імплантата за масою, полі(D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою становить приблизно 40% імплантата за масою, і поліетилєнєліколь 3350 становить приблизно 5% імплантата за масою.

5 [54] Додатковий варіант реалізації являє собою внутрішньоочний біорозкладаний імплантат, виготовлений за допомогою будь-якого із способів, описаних вище.

[55] Якщо конкретно не зазначено інше, то характеристична в'язкість полімерів PLA і PLGA, наведена в даному описі, виміряна в 0,1% розчині полімеру в хлороформі при 25 °C.

Короткий опис креслень

10 [56] На Фіг.1 показане сумарне вивільнення in vitro біматопросту (у вигляді відсотка від загальної кількості біматопросту, що міститься в імплантаті) з часом з екструдованого імплантата, що містить склад 1 або склад 2 (див. таблицю 1), після розміщення імплантата в 0,01М фосфатний буферний сольовий розчин (pH 7,4) при 37 °C. Кожна точка відповідає середньому значенню по 3-4 зразкам. Маса кожного імплантата в зазначеному дослідженні становила приблизно 50 мкг, довжина становила приблизно 1,05 мм, діаметр приблизно 200 мкм.

[57] На Фіг.2A і B показана зміна діаметра та довжини (тобто набрякання) екструдованого імплантата, що містить склад 1 або склад 2, з часом в 0,01 М фосфатному буферному сольовому розчині (pH 7,4) при 37 °C. Початкова маса імплантатів становила приблизно 50 мкг, початкова довжина та діаметр імплантатів у зазначених дослідженнях становили приблизно 1,05 мм і приблизно 200 мкм, відповідно.

[58] На Фіг.3 показане набрякання та розкладання екструдованих імплантатів, що містять склад 1 або склад 2, in vitro з часом після розміщення імплантатів у фосфатний буферний сольовий розчин (pH 7,4) при 37 °C. Зображення імплантатів одержували при 150X збільшенні в різні моменти часу, проводили вимірювання довжини та діаметра. Початкова довжина кожного імплантата становила 1,05 мм, діаметр становив 200 мкм, початкова загальна маса кожного імплантата становила приблизно 50 мкг.

[59] На Фіг.4 показане зниження VOT в оці собаки після внутрішньокамерної ін'єкції імплантата, що містить біматопрост.

30 [60] На Фіг.5 показана зміна діаметра зіниці в оці собаки з часом після внутрішньокамерної ін'єкції імплантата, що містить біматопрост.

[61] На Фіг.6 показана зміна середньої щільності клітин ендотелію рогівки в оці після введення екструдованого імплантата, що містить біматопрост, у передню камеру. Один імплантат поміщали у праве око кожної собаки з 2, 3, 4 і 5 груп. Кожний імплантат містив склад 1 з 20, 30, 40 або 50 мкм біматопросту, що зазначено в дужках. Загальна маса ін'єктованого імплантата приблизно в 5 разів (5X) перевищувала масу біматопросту, тому що кожний імплантат містив приблизно 20% біматопросту за масою (див. склад 1 у таблиці 1). Відповідно, тваринам з 2, 3, 4 і 5 груп вводили імплантати з масою приблизно 100, 150, 200 і 250 мкг, відповідно. За віссю x відкладений час після введення дози.

40 [62] На Фіг.7 показаний поперечний переріз ока ссавця.

Докладний опис винаходу

Визначення

[63] Для завдань даного опису використовують наступні терміни, такі як визначено в зазначеному розділі, якщо відповідно до контексту не зазначено, що слово має значення, що відрізняється.

[64] Терміни

[65] Відповідно до даного опису «внутрішньоочний імплантат» і «система внутрішньоочної доставки лікарського засобу» відносяться до пристрою або елемента, що (який) має структуру, розмір або іншу конфігурацію, що підходить для розміщення в оці, і може доставляти терапевтичну кількість лікарського засобу в око. Внутрішньоочні імплантати та системи доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом у загальному випадку є біосумісними з фізіологічними умовами в оці та не викликають небажаних побічних ефектів або імунологічної реакції. Імплантати переважно є повністю біорозкладаними. Внутрішньоочні імплантати можна розміщати в оці, не порушуючи зір. Необмежуючі приклади включають екструдовання нитки або стрижні, що містять матрицю біорозкладаного полімеру й активний агент, такий як біматопрост, пов'язаний з полімерною матрицею, і нарізані на фрагменти, що мають довжину й діаметр, що підходять для розміщення в зоровій області ока, такий як передня камера.

[66] «Внутрішньокамерний імплантат» являє собою внутрішньоочний імплантат, що має структуру, розмір або іншу конфігурацію, що підходить для розміщення у передній камері ока. Передня камера ока відноситься до заповненого рідиною простору всередині ока,

розташованому між радужкою та найбільш віддаленою поверхнею рогівки (ендотелієм рогівки). Внутрішньокамерний імплантат переважно відповідає куту передньої камери, місцю з'єднання передньої поверхні радужки і задньої поверхні рогівки та не вступає в контакт із ендотелієм рогівки й тим самим не викликає ушкодження, запалення або набряк рогівки або подразнення радужки.

[67] «Інтравітреальний» імплантат являє собою внутрішньоочний імплантат, який має розмір, що підходить для розміщення в склоподібному тілі ока.

[68] Відповідно до даного опису «пов'язаний з матрицею біорозкладаного полімеру» може означати одне або більше з: змішування, диспергування, сполучення, покриття або заключення всередину. Як правило, простамід нековалентно зв'язаний з полімерною матрицею та диспергований всередині й/або за матрицею.

[69] Відповідно до даного опису «зорова область» або «зорова ділянка» у загальному випадку відноситься до будь-якої області очного яблука, включаючи передню та задню область ока й у загальному випадку включає, але не обмежується ними, будь-які функціональні (наприклад, відповідальні за зір) або структурні тканини, що є присутніми в очному яблуці, або тканини або клітинні шари, які частково або повністю визначають внутрішню або зовнішню частину очного яблука. Конкретні приклади зорових областей ока включають передню камеру, задню камеру, порожнину склоподібного тіла, склоподібне тіло, судинну оболонку ока, супракоріодальний простір, кон'юнктиву, підкон'юнктивний простір, субтеноновий простір, епісклеральний простір, внутрішньорогієвий простір, надрогоєвий простір, склеру, плоску частину війкового тіла, безсудинні зони після хірургії, макулу та сітківку.

[70] Відповідно до даного опису «стан ока» являє собою захворювання, хворобу або медичний стан, що вражає або зачіпає око або одну з частин або областей ока. Стан ока можна класифікувати як стан передньої або задньої області ока. Загалом око включає очне яблуко й тканини і рідини, що наповнюють очне яблуко, м'яза ока (такі як косі та прямі м'язи) і частина зорового нерва, розташована всередині очного яблука або поруч із ним. Приклади станів ока, включені в об'єм даного винаходу, включають підвищений внутрішньоочний тиск, очну гіпертензію та глаукому. Глаукому в пацієнта можна додатково класифікувати як відкритокутову глаукому або закритокутову глаукому. Зокрема у пацієнта може бути діагностована первинна відкритокутова глаукома.

[71] Стан передньої області ока являє собою захворювання, хворобу або стан, що вражає або зачіпає передню (тобто область, що перебуває у передній частині), або передню ділянку ока, такі як м'язи ока, повіка або тканини або рідини очного яблука, розташовані перед задньою стінкою капсули кришталика або війкових м'язів. Таким чином, стан передньої області ока уражає або зачіпає, головним чином, кон'юнктиву, роговицю, передню камеру, радужку, війкове тіло, задню камеру, кришталик або капсулу кришталика та кров'яні судини й нерви, які васкуляризують або іннервують передню область або ділянку ока. Глаукому також можна розглядати як стан передньої області ока, тому що клінічним завданням лікування глаукоми може бути зниження гіпертензії водної рідини у передній камері ока (тобто зниження внутрішньоочного тиску).

[72] Стан задньої області ока являє собою захворювання, хворобу або стан, що уражає або зачіпає, головним чином, задню область або ділянку ока, таку як судинну оболонку ока або склеру (у положенні за площиною, яка проходить від задньої стінки до капсули кришталика), склоподібне тіло, камеру склоподібного тіла, сітківку, зоровий нерв (тобто диск зорового нерва) і кров'яні судини та нерви, які васкуляризують або іннервують задню область або ділянку ока. Глаукому також можна розглядати як стан задньої області ока, тому що терапевтичним завданням є запобігання втрати або зниження втрати зору, викликаній ушкодженням або втратою клітин сітківки або клітин зорового нерва (тобто нейропротекція).

[73] Внутрішньоочний тиск відноситься до тиску рідини в оці та визначається різницею швидкості секреції й відтоку внутрішньоочної рідини. Приблизно 90% секретованої внутрішньоочної рідини виходить через трабекулярну сітку в передній камері. Поява перешкод для відтоку може призводити до підвищеного внутрішньоочного тиску. У деяких популяцій або груп пацієнтів із глаукомою нормального тиску (тобто нормотензивною глаукомою) ВОТ може становити від приблизно 11 до 21 мм рт.ст. У деяких груп пацієнтів або пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском або очною гіпертензією ВОТ може становити більше ніж 20 або 21 мм рт.ст. при вимірюванні з використанням тонометра. Можна чекати, що імплантати відповідно до даного винаходу можуть знижувати внутрішньоочний тиск у пацієнтів із глаукомою нормального тиску та гіпертензивною глаукомою.

[74] Термін «біорозкладаний полімер» і «біорозкладаний внутрішньоочний імплантат» відноситься до полімеру або внутрішньоочного імплантата, що розкладається *in vivo*, де

розкладання полімеру або імплантата відбувається під час або після вивільнення терапевтичного агента. Терміни «біорозкладаний» та «біоруйнівний» є еквівалентними, і в даному описі їх використовують взаємозамінно. Біорозкладаний полімер може являти собою гомополімер, співполімер або полімер, що містить більше двох різних полімерних ланок.

5 Прикладами біорозкладаних полімерів, включених в об'єм даного винаходу, є полі (D,L-лактидні) полімери та полі (D,L-лактид-спів-гліколідні) співполімери.

[75] Терміни «лікувати», «лікування» або «спосіб лікування», використовувані в даному описі, відносяться до зниження або нормалізації або запобігання стану ока, травми або ушкодження ока або прискорення зцілення ураженої або ушкодженої тканини ока. Лікування

10 може бути ефективним для полегшення щонайменше однієї ознаки або симптома стану ока або фактора ризику, пов'язаного з станом ока.

[76] Термін «терапевтично ефективна кількість», використовуваний у даному описі, відноситься до рівня або кількості агента, необхідного для лікування стану ока або для зниження або запобігання травми або ушкодження ока під час відсутності значних негативних

15 або небажаних побічних ефектів ока або області ока.

[77] «Активний агент», «лікарський засіб», «терапевтичний агент», «терапевтично активний агент» і «фармацевтично активний агент» відносяться до хімічної сполуки, що чинить терапевтичну дію у пацієнта, якому її вводять, і яку можна застосовувати для лікування стану

20 ока у пацієнта. Одним із прикладів терапевтично активного агента й терапевтичного агента в контексті даного винаходу є біматопрост. У переважних варіантах реалізації терапевтична дія являє собою дію, що забезпечує зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ), яку можна виявляти шляхом введення сполуки в око й оцінки можливого зниження внутрішньоочного тиску після введення.

[78] Якщо відсутні додаткові визначення, то «пацієнт» відноситься до суб'єкта-людини або ссавця, відмінного від людини, що потребує лікування стану очей. Наприклад, пацієнта можна

25 додатково визначати як пацієнта-людину. Термін «ссавець» включає пацієнта-людину та ссавця, відмінного від людини. Необмежуючі приклади ссавців, відмінних від людини, які можуть являти собою суб'єктів для будь-яких способів, розкритих у даному винаході, можуть включати коней, собак, мавп, свиней, кроликів і так далі.

[79] Термін «біосумісний» та «сумісний» означає сумісний з живою тканиною або живою системою. Біосумісні імплантати та полімери чинять незначну токсичну дію або не чинять її

30 взагалі, не є шкідливими або не вступають у фізіологічну взаємодію з живою тканиною та не викликають імунологічну реакцію.

[80] «Сумарний профіль вивільнення» означає загальний сумарний відсоток активного агента (такого як біматопрост), що вивільняється з імплантата в зорову область *in vivo* з часом

35 або в конкретне середовище вивільнення *in vitro* з часом.

[81] «Підходящий або маючий розмір (або конфігурацію), що підходить для введення, імплантації або розміщення в (або всередині) зорової області» при використанні відносно імплантата означає імплантат, що має такий розмір (просторові виміри), що його можна

40 вводити, імплантувати або розміщати в оці, не викликаючи надлишкового ушкодження тканини або не порушуючи фізично зір пацієнта, якому імплантують або вводять імплантат.

Опис

[82] Внутрішньоочні імплантати, запропоновані в даному описі, можуть бути ефективними для лікування стану очей пацієнта, включаючи стан очей, пов'язаний з підвищеним

45 внутрішньоочним тиском, і більш конкретно для полегшення щонайменше однієї ознаки або симптому або фактора ризику глаукоми. Спосіб у загальному випадку включає розміщення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата в зоровій області ока (очей) пацієнта, ураженого(-их) станом очей. Один із варіантів реалізації являє собою спосіб зниження внутрішньоочного тиску в пацієнта, що страждає від підвищеного внутрішньоочного тиску, очної гіпертензії або глаукоми, що включає розміщення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата, що містить простамід, згідно з даним винаходом в оці пацієнта для зниження тим

50 самим внутрішньоочного тиску в оці. Контрольоване й уповільнене введення простаміду, такого як біматопрост, в око за допомогою застосування одного або більше внутрішньоочних імплантатів, що містять простамід, описаних у даній заявці, може поліпшувати спосіб лікування глаукоми за рахунок зниження внутрішньоочного тиску в пацієнта, що страждає від глаукоми або очної гіпертензії, протягом тривалого періоду часу, такого як 4, 5 або 6 місяців або більше після розміщення імплантата в оці. Ін'єкція одного або двох імплантатів згідно з даним

55 винаходом в око пацієнта може знижувати добові коливання внутрішньоочного тиску (ВОТ) в оці протягом приблизно двох місяців або більше у порівнянні з добовими коливаннями в оці, в якому один раз на день місцево вводять біматопрост.

60

[83] Відповідно до наведеного вище опису імплантати містять або складаються з простаміду та матриці біорозкладаного полімеру, що призначена для вивільнення простаміду з часом протягом тривалого періоду часу, такого як 60 днів або більше. Поліетиленгліколь, такий як ПЕГ 3350, можна необов'язково включати до складу імплантата. Простамід може містити сполуку,

що має формулу I. У переважному варіанті реалізації простамід являє собою біматопрост. [84] Внутрішньоочні імплантати призначені для забезпечення терапевтично ефективної кількості простаміду безпосередньо в зоровій області ока, переважно у передній камері, протягом 2-4 місяців або більше. Таким чином, після єдиного введення імплантата терапевтично ефективна кількість простаміду стає доступною у ділянці, де це потрібно, і підтримується протягом тривалого періоду часу, що тим самим відрізняється від необхідності повторюваного введення ін'єкцій або як у випадку очних крапель, що вводять самостійно, від необхідності щоденного введення доз.

[85] Імплантат може бути монолітним, тобто містити активний агент (наприклад, біматопрост), однорідно розподілений у полімерній матриці. Як альтернатива, активний агент може бути розподілений у полімерній матриці неоднорідно. Наприклад, імплантат може включати фрагмент, що має більш високу концентрацію простамідної сполуки у порівнянні з другим фрагментом імплантата.

[86] Один із прикладів внутрішньоочного імплантата (тобто системи доставки лікарських засобів), включеного в об'єм даного винаходу, являє собою екструдований біорозкладаний внутрішньоочний імплантат, що має розмір, який підходить для імплантації у передню камеру ока, де імплантат містить або складається з 20% за масою (мас./мас.) біматопросту, 5% за масою ПЕГ 3350, 20% за масою R203S, що являє собою полі (D,L-лактидний) полімер із складноєфірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,25-0,35 дл/г, 15% за масою R202H, що являє собою полі (D,L-лактидний) полімер з кислотною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г, і 40% за масою RG752S, що являє собою полі (D,L-лактид-спів-гліколідний) полімер із складноєфірною кінцевою групою, що має мольне відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 75:25 і характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г, де характеристична в'язкість кожного полімеру виміряна в 0,1% (мас./об.) розчині у хлороформі при 25 °C. Імплантат може забезпечувати вповільнене вивільнення терапевтично ефективної кількості біматопросту в око протягом двох місяців або більше.

[87] У деяких варіантах реалізації внутрішньоочний імплантат має розмір і склад, який підходить для розміщення у передній камері ока (тобто для внутрішньокамерного введення). Імплантат, що має розмір, який підходить для розміщення у передній камері ока та забезпечує доставку терапевтично ефективної кількості біматопросту в око свавця протягом тривалого періоду часу, згідно з даним винаходом в загальному випадку має масу від 20 мкг до 200 мкг, довжину від 0,5 до 3,0 мм і діаметр від 0,1 до 0,5 мм (або інший найменший вимір, як у випадку нециліндричних імплантатів). У деяких варіантах реалізації імплантат, що має розмір, який підходить для розміщення у передній камері (внутрішньокамерний імплантат) може мати масу (тобто має загальну масу) від приблизно 30 до приблизно 150 мкг і містить від приблизно 6 мкг до приблизно 30 мкг біматопросту або іншого простаміду. У переважному варіанті реалізації внутрішньокамерний імплантат має загальну масу від 30 до 150 мкг і діаметр від 150 мкм до 300 мкм і довжину від 0,5 мм до 2,5 мм. У більш переважному варіанті реалізації біорозкладаний внутрішньокамерний імплантат згідно з даним винаходом має загальну масу від 30 мкг до 100 мкг і діаметр від 150 мкм до 300 мкм і довжину від 0,5 мм до 2,5 мм. У деяких варіантах реалізації імплантат має діаметр або ширину від приблизно 150 до приблизно 300 мкм, довжину від приблизно 1,0 мм до приблизно 2,5 мм і загальну масу від приблизно 30 мкг до приблизно 100 мкг. У деяких варіантах реалізації імплантат має діаметр або ширину від 150 до приблизно 300 мкм, довжину від 1,0 мм до 2,5 мм і загальну масу від 30 мкг до 75 мкг або від 30 до 90 мкг. Імплантат може являти собою екструдований імплантат (тобто імплантат можна виготовляти за допомогою способу екструзії). У деяких варіантах реалізації імплантат виготовляють за допомогою способу екструзії, і він має діаметр або ширину від 150 до 300 мкм, довжину від 0,5 до 2,5 мм і загальну масу від 30 до 100 мкг.

[88] Таким чином, внутрішньокамерний імплантат відповідно до даного винаходу може мати загальну масу 20-120 мкг, 30-100 мкг, 30-90 мкг, 30-75 мкг або 30-50 мкг. Необмежуючі приклади включають екструдовані імплантати, які містять приблизно 6 мкг, 10 мкг, 15 мкг або 20 мкг ($\pm 5\%$) біматопросту та мають загальну масу, що становить приблизно 30 мкг, 50 мкг, 75 мкг або 100 мкг ($\pm 5\%$), відповідно. У певних формах екструдований імплантат може мати діаметр приблизно 200 мкм або 250 мкм ($\pm 5\%$) (перед розміщенням в око або іншу рідину або текуче середовище) і довжину приблизно 2,3 мм, 1,5 мм або 1,0 мм ($\pm 5\%$). Переважно імплантат можна вводити й ін'єкувати в око з використанням ультра-тонкостінної голки 27, 28 або 30 калібру.

Голки невеликого діаметра, такі як зазначено вище, можуть бути бажаними для доставки імплантатів у передню камеру ока. Імплантати, що мають конкретний розмір, описані в даній заявці, можуть мати додаткову перевагу, яка полягає в тому, що вони відповідають куту передньої камери ока та не ушкоджують роговицю (наприклад, не викликають набряк) і не дратують радужку. В одному з варіантів реалізації внутрішньокамерний імплантат має діаметр від приблизно 200 мкм до приблизно 300 мкм і довжину від приблизно 1,0 до 2,3 мм. Імплантат, що має розмір, який підходить для розміщення у передній камері ока, згідно з даним винаходом і будь-яким із вищевказаних варіантів реалізації може містити 20% (мас./мас.) біматопросту, 20% (мас./мас.) R203S, 15% (мас./мас.) R202H, 40% (мас./мас.) RG752S і 5% (мас./мас.) поліетиленгліколю (ПЕГ) 3350. Імплантати мають розмір і склад, який підходить для розміщення у передній камері згідно з даним винаходом, тобто запобігають контакту з ендотелієм рогівки (імплантат не вступає в контакт із ендотелієм рогівки) після розміщення у передній камері ока. Контакт із ендотелієм рогівки може призводити до втрати клітин ендотелію рогівки (до зниження щільності) і прояву набряку рогівки. Ризик зазначених небажаних ефектів у загальному випадку збільшується при збільшенні розміру імплантата. У випадку більших імплантатів підвищується ймовірність контакту з ендотелієм рогівки, наприклад, за рахунок торкання передньої частини ендотелію по лінії Швальбе.

[89] Один із варіантів реалізації являє собою екструдований біорозкладаний внутрішньоочний імплантат відповідно до даного винаходу, що має розмір, який підходить для розміщення у передній камері ока, де імплантат має діаметр від 150 до 300 мкм, довжину від 0,50 до 3 мм і загальну масу від 25 до 100 мкг. Інший варіант реалізації являє собою екструдований біорозкладаний внутрішньоочний імплантат відповідно до даного винаходу, що має розмір, який підходить для розміщення у передній камері ока, де імплантат має діаметр від 150 до 250 мкм ($\pm 5\%$), довжину від 0,75 до 2 мм і загальну масу від 50 до 75 мкг. Імплантат відповідно до одного з варіантів реалізації, як правило, містить 20% за масою біматопросту як активний агент разом з матрицею біорозкладаного полімеру, що містить або складається з i) полі (D,L-лактиду) із складноефірною кінцевою групою, ii) полі (D,L-лактиду) з кислотною кінцевою групою та iii) полі (D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою, що має відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 75:25 і характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г, де характеристична в'язкість виміряна в 0,1% розчині полімеру в хлороформі при 25 °C. У більш конкретному варіанті реалізації полі (D,L-лактид) із складноефірною кінцевою групою має характеристичну в'язкість 0,25-0,35 дл/г, і полі (D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г.

[90] В склоподібному тілі ока можна розміщати відносно більші імплантати, які мають загальну масу в діапазоні 250-5000 мкг і діаметр у діапазоні від 0,5 мм до 3 мм і довжину в діапазоні від 5 до 10 мм. При бажанні імплантат, що має розмір, який підходить для розміщення у передній камері, також можна застосовувати для розміщення в склоподібному тілі ока.

[91] Розмір і геометрію імплантата також можна використовувати для контролювання швидкості вивільнення, тривалості лікування та концентрації лікарського засобу в місці імплантації. Більші імплантати доставляють пропорційно більш високу дозу, але залежно від відношення площі поверхні до маси можуть мати більш низьку швидкість вивільнення. Конкретний розмір і форму імплантата вибирають таким чином, щоб вони підходили для місця імплантації, а також відповідали розміру голки, яка використовується для ін'єкції імплантата в око.

[92] Можна виготовляти імплантати відповідно до даного винаходу, що мають різну форму, включаючи стрижень, пластину, плівку, капсулу або пресовану таблетку, але переважно форму екструдованого стрижня. Екструдований стрижень може мати циліндричну або нециліндричну форму. Імплантати можуть бути монолітними, тобто містити активний агент або агенти, однорідно розподілений(-і) у полімерній матриці.

[93] Імплантат відповідно до даного винаходу при бажанні може забезпечувати по суті постійну швидкість вивільнення простаміду з імплантата протягом терміну служби імплантата. Наприклад, може бути бажаним вивільнення простаміду в кількості від 0,01 мкг до 2 мкг на день до вивільнення 80-100% лікарського засобу, що міститься. Проте, швидкість вивільнення можна збільшувати або знижувати залежно від складу матриці біорозкладаного полімеру. Крім того, профіль вивільнення простамідного компонента може включати одну або більше лінійних ділянок.

[94] Терапевтично ефективна кількість біматопросту для зниження внутрішньоочного тиску в оці пацієнта може відповідати швидкості вивільнення біматопросту в око, що становить від приблизно 50 до 500 нг/день. Імплантат, що має склад 2, наприклад, (таблиця 1), що має загальну масу приблизно 25 мкг і має приблизно 20% за масою біматопросту (тобто приблизно

5 мкг біматопросту) може вивільняти приблизно 50 нг біматопросту на день після розміщення в оці. Імплантат, що має склад 2 із загальною масою 250 мкг і має приблизно 50 мкг біматопросту, може вивільняти приблизно 500 нг біматопросту на день після розміщення в оці.

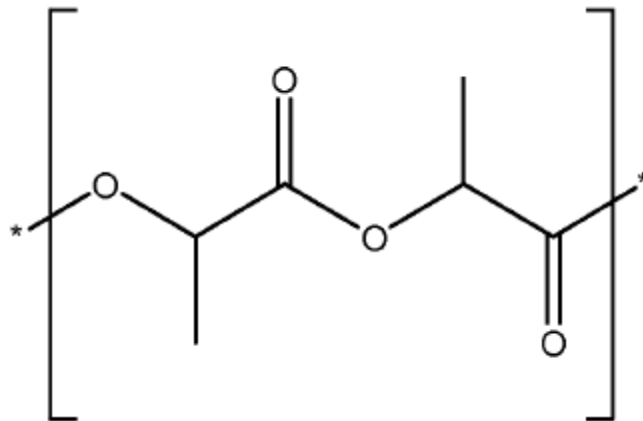
[95] Вивільнення простаміду з матриці біорозкладаного полімеру може бути результатом декількох процесів, включаючи дифузію з полімеру, розкладання полімеру та/або руйнування або розкладання полімеру. Деякі фактори, що впливають на кінетику вивільнення активного агента з імплантата, можуть включати розмір і форму імплантата, розмір частинок активного агента і розчинність активного агента, відношення активного агента до полімеру(-ів), спосіб виготовлення, площу ураженої поверхні та швидкість руйнування полімеру(-ів). Наприклад, полімери можуть розкладатися в результаті гідролізу (крім інших механізмів), і, тим самим, будь-які зміни складу імплантата, що збільшують поглинання води імплантатом, ймовірно призводять до збільшення швидкості гідролізу, за рахунок чого збільшується швидкість розкладання та руйнування полімеру і, таким чином, збільшується швидкість вивільнення активного агента. Відносна середня молекулярна маса полімерної композиції, застосовуваної в складі імплантата, має таку ж значимість для контролювання біорозкладання полімеру і, отже, для збільшення тривалості профілю вивільнення імплантата. Для модуляції профілю вивільнення в імплантат можна включати однакові або різні полімери, що мають різну молекулярну масу.

[96] Кінетика вивільнення імплантатів, описаних у даній заявці, може залежати частково від площі поверхні імплантата. Більш висока площа поверхні може забезпечувати вплив внутрішньоочної рідини на збільшену кількість полімеру й активного агента та може призводити до прискореного руйнування полімерної матриці й розчинення частинок активного агента в рідині. Таким чином, розмір і форму імплантата також можна використовувати для контролювання швидкості вивільнення, тривалості лікування та концентрації активного агента в місці імплантації. Як обговорюється в даному описі, матриця, що входить до складу внутрішньоочного імплантата, може розкладатися з швидкістю, що є ефективною для вповільненого вивільнення кількості біматопросту або іншого простаміду протягом двох місяців після імплантації в око.

[97] Швидкість вивільнення активного агента, такого як біматопрост, з імплантата можна визначати емпірично за допомогою різних способів. Схвалений USP спосіб дослідження розчинення або вивільнення можна використовувати для вимірювання швидкості вивільнення (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). Наприклад, у способі безперервного занурення зважених зразок системи доставки лікарських засобів (наприклад, імплантат) додають у вимірний об'єм розчину, що містить 0,9% NaCl у воді (або іншого відповідного середовища вивільнення, такого як фосфатний буферний сольовий розчин), де об'єм розчину є таким, щоб концентрація лікарського засобу після вивільнення становила менше 20% і переважно менше 5% від концентрації насиченого розчину. Суміш витримують при 37 °C і повільно перемішують для забезпечення вивільнення лікарського засобу. Залежність кількості лікарського засобу, що вивільняється в середовище, від часу можна визначати за допомогою різних способів, відомих у даній області техніки, таких як спектрофотометрія, ВЕРХ, мас-спектроскопія і так далі.

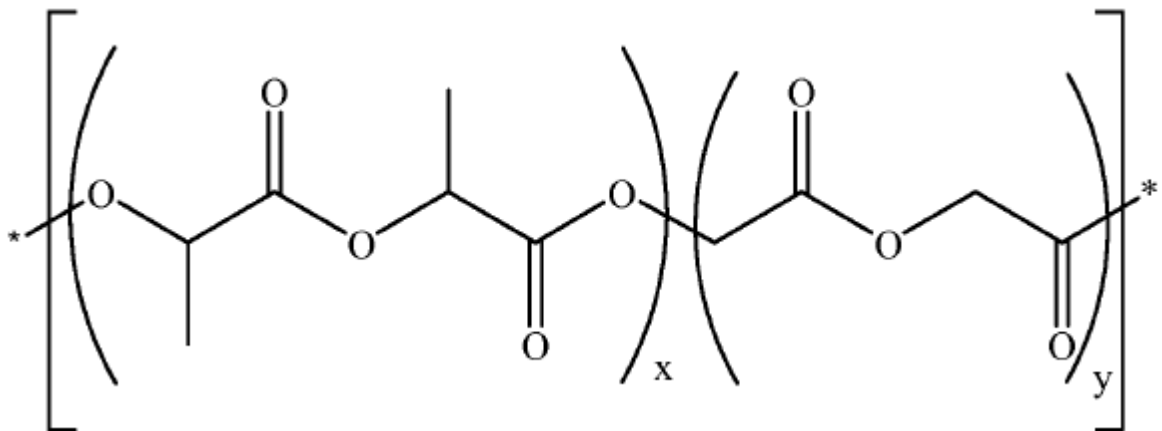
[98] Внутрішньоочні імплантати, описані в даній заявці, містять суміш щонайменше трьох різних біорозкладаних полімерів, вибраних із групи, що складається з полі (D,L-лактидних) полімерів (PLA) і полі (D,L-лактид-спів-гліколідних) полімерів (PLGA). Три полімери можуть розрізнятися кінцевими групами, характеристичною в'язкістю або повторюваними ланками або будь-якою їхньою комбінацією.

[99] Полі (D,L-лактид) або PLA може бути визначений номером CAS 26680-10-4 і представлений наступною формулою:



[00098] Полі (D,L-лактид-спів-гліколід) або PLGA може бути визначений номером CAS 26780-50-7 і представлений наступною формулою:

5



[00099] Таким чином, полі (D,L-лактид-спів-гліколід) містить один або більше блоків повторюваних ланок D,L-лактиду (x) і один або більше блоків повторюваних ланок гліколіду (y), де розмір і кількість відповідних блоків можуть бути різними. Процентний мольний вміст кожної повторюваної ланки у полі (лактид-спів-гліколідному) співполімері (PLGA) може незалежно становити 0-100%, 50-50%, приблизно 15-85%, приблизно 25-75% або приблизно 35-65%. У деяких варіантах реалізації D,L-лактид може становити від приблизно 50% до приблизно 85% полімеру PLGA у перерахунку на кількість молів. Іншу частину полімеру можуть по суті становити повторювані ланки гліколіду. Наприклад, гліколід може становити від приблизно 15% до приблизно 50% полімеру PLGA у перерахунку на кількість молів.

[000100] Більш конкретно, щонайменше три різних біорозкладаних полімери, що містяться у внутрішньоочному імплантаті згідно з даним винаходом, незалежно вибрані з групи, що складається з:

а) полі (D,L-лактиду), що містить кислотну кінцеву групу та має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C (такому як, наприклад, R202H);

б) полі (D,L-лактиду), що містить складноєфірну кінцеву групу та має характеристичну в'язкість 0,25-0,35 дл/г при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C (такому як, наприклад, R203S);

в) полі (D,L-лактид-спів-гліколід), що містить кислотну кінцеву групу, яка має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г (при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C) і мольне відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 50:50 (такому як, наприклад, RG502H);

г) полі (D,L-лактид-спів-гліколід), що містить складноєфірну кінцеву групу, яка має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г (при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C) і мольне відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 50:50 (такому як, наприклад, RG502);

е) полі (D,L-лактид-спів-гліколід), що містить складноєфірну кінцеву групу, яка має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г (при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при

25 °C) і мольне відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 75:25 (такому як, наприклад, RG752S);

f) полі (D,L-лактид-спів-гліколіду), що містить складноефірну кінцеву групу, яка має характеристичну в'язкість 0,50-0,70 дл/г (при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C) і мольне відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 75:25 (такому як, наприклад, RG755S); і

g) полі (D,L-лактид-спів-гліколіду), що містить складноефірну кінцеву групу, яка має характеристичну в'язкість 1,3-1,7 дл/г (при вимірюванні в 0,1% розчині в хлороформі при 25 °C) і мольне відношення D,L-лактид:гліколід приблизно 85:15 (такому як, наприклад, RG858S).

[000101] Якщо конкретно не зазначено інше, характеристичну в'язкість полімерів PLA і PLGA, наведену в даному описі, визначали в 0,1% (мас./об.) розчині полімеру в хлороформі (CHCl₃) при 25 °C. Біорозкладані полімери PLA і PLGA, такі як біорозкладані полімери RESOMER® R203S, R202H, RG752S, RG755S і RG858S, комерційно доступні в джерелах, таких як Evonik Industries, AG, Німеччина (Evonik Rohm Pharma GmbH) і Sigma-Aldrich.

[000102] Біматопрост описаний, наприклад, у патентах США №6403649 і 5688819.

[000103] Крім біматопросту та щонайменше трьох різних біорозкладаних полімерів деякі імплантати відповідно до даного винаходу додатково містять поліетиленгліколь, що має молекулярну масу від 300 Да до 20000 Да. Наприклад, імплантат може містити поліетиленгліколь 3350 (ПЕГ 3350) або як альтернатива поліетиленгліколь 20000 (ПЕГ 20K).

[000104] Простамідний компонент імплантата може бути присутнім у дисперсній або порошковій формі та може бути заключений, включений або розподілений однорідно або неоднорідно в матриці біорозкладаного полімеру. В імплантатах, запропонованих у даному описі, простамід, як правило, становить приблизно 20% імплантата у перерахунку на масу (мас./мас.). Інакше кажучи, простамід становить приблизно 20% імплантата за масою. Більш конкретно, простамід може становити (тобто є присутнім у кількості або становить) від 18% до 22% імплантата за масою.

[000105] Крім біматопросту або іншого простаміду, внутрішньоочні імплантати та інші системи доставки лікарських засобів (наприклад, мікросфери), запропоновані в даному описі, можуть необов'язково містити один або більше буферних агентів, консервантів, антиоксидантів або інших допоміжних речовин або їх комбінації. Підходящі водорозчинні буферні агенти включають без обмежень карбонати, фосфати, бікарбонати, цитрати, борати, ацетати, сукцинати лужних і лужноземельних металів і так далі, такі як фосфат, цитрат, борат, ацетат, бікарбонат, карбонат натрію і так далі. Зазначені агенти, для того, щоб бути ефективними, присутні в кількостях, достатніх для підтримки рН системи від 2 до 9 і більш переважно від 4 до 8. Підходящі водорозчинні консерванти включають бісульфіт натрію, бісульфат натрію, тіосульфат натрію, аскорбат, хлорид бензалконію, хлорбутанол, тимеросал, ацетат фенілртуті, борат фенілртуті, нітрат фенілртуті, парабени, метилпарабен, полівініловий спирт, бензиловий спирт, фенілетанол і так далі та їх суміші. Зазначені буферні агенти, консерванти, антиоксиданти та інші допоміжні речовини можуть бути присутніми у кількості від 0,001 до 10% за масою імплантата.

[000106] Приклади антиоксидантів включають аскорбат, аскорбінову кислоту, альфа-токоферол, маніт, відновлений глутатіон, різні каротиноїди, цистеїн, сечову кислоту, таурин, тирозин, супероксиддисмутазу, лютеїн, зеаксантин, криптоксантин, астаксантин, лікопен, N-ацетилцистеїн, карнозин, гамма-глутамілцистеїн, кверцетин, лактоферин, дигідроліпоєву кислоту, цитрат, екстракт гінкго білоба, чайні катехіни, екстракт чорниці, вітаміни E або складні ефіри вітаміну E та ретинілпальмітат.

[000107] Імплантат відповідно до даного винаходу може містити один тип простамідної сполуки (наприклад, біматопрост) в якості єдиного активного агента або може містити комбінацію двох або більше простамідів.

[000108] Біорозкладані імплантати відповідно до даного винаходу можна стерилізувати шляхом гамма-опромінення або пучком електронів і вводити або розміщати у передню камеру або склоподібне тіло ока за допомогою різних способів і пристроїв, включаючи пристрої доставки, обладнані голкою, які можуть вводити імплантат у зорову область ока. Ефективна доза опромінення для стерилізації може становити приблизно 20-30 кГр. Один із прикладів пристрою, який можна застосовувати для введення імплантата в око, розкритий у публікації патенту США №6899717. Очний аплікатор або ін'єктуєчий пристрій у загальному випадку містить голку відповідного розміру. Більш дрібні голки є переважними для мінімізації ушкодження ока (наприклад, голки 25, 27, 28 або 30 калібру). У деяких варіантах реалізації ручний аплікатор містить голку з нержавіючої сталі 25-30 калібру, важіль, привід і плунжер або стрижень, що виштовхує, сприятливий видавлюванню імплантата з пристрою в око. Деякі

варіанти реалізації включають розміщення двох імплантатів у зорову область ока, таку як, наприклад, передня камера або склоподібне тіло ока.

[000109] Для забезпечення передбачуваного терапевтичного ефекту (наприклад, довгострокового зниження внутрішньоочного тиску) у пацієнта, включаючи пацієнта, що страждає від глаукоми, імплантат згідно з даним винаходом можна розміщати у передній камері ока. Передня камера відноситься до простору всередині ока між радужкою та найбільш віддаленою частиною поверхні рогівки (ендотелієм). Проте, для деяких пацієнтів, таких як пацієнти з вузьким кутом передньої камери, може бути кращим розміщення імплантата в склоподібному тілі ока. Інші можливі місця розміщення імплантата включають підкон'юнктивний простір, субтенонівний простір і задню камеру, що являє собою простір усередині ока між задньою частиною радужки і передньою частиною склоподібного тіла. Задня камера включає простір між кришталиком і війковими відростками, які виробляють внутрішньоочну рідину, що підживлює роговицю, радужку та зіницю й підтримує внутрішньоочний тиск. Відповідно до фігури 7 показаний поперечний переріз зазначених та інших зорових областей ока (100). Конкретні області ока (100) включають роговицю (102) і радужку (104), які оточують передню камеру (106). За радужкою (104) знаходиться задня камера (108) і кришталик (110). Всередині передньої камери перебуває кут передньої камери (112) і трабекулярна сітка (114). Також показані епітелій рогівки (118), склера (116), склоподібне тіло (119), війкові зв'язки (120) і війкові відростки (121). Задня частина ока займає дві задні третини очного яблука (за кришталиком) і включає склоподібне тіло, сітківку та зоровий нерв.

[000110] Спосіб імплантації може включати введення голки або імплантаційного пристрою в цільову ділянку зорової області. Після досягнення цільової ділянки, наприклад, передньої камери або порожнини склоподібного тіла, можна натискати важіль ручного пристрою для того, щоб привід видавлював вперед плунжер або виштовхуючий стрижень, або інший підходящий засіб. Плунжер, що просувається вперед, може видавлювати імплантат у цільову ділянку. Розташування імплантата може впливати на градієнт концентрації лікарського засобу навколо імплантата й, таким чином, впливає на швидкість вивільнення (наприклад, імплантат, розміщений у склоподібному тілі, що являє собою густий гель, може забезпечувати знижену швидкість вивільнення у порівнянні з імплантатом, розміщеним у внутрішньоочній рідині (тобто нев'язкій воді)). У деяких формах способу лікування пацієнта відповідно до даного винаходу може бути бажаним розміщення у передній частині склоподібного тіла. У випадку розміщення в склоподібному тілі передня частина склоподібного тіла може виявитися ідеальною, тому що вона зберігає в'язкість протягом всього життя пацієнта. У результаті зазначене в'язке середовище оточує імплантат і підтримує імплантат по сусідству з цільовими тканинами (тобто з війковим тілом) для максимізації фармакологічної активності простаміду. На противагу цьому, задня частина склоподібного тіла може розріджуватися з віком і не у всіх випадках забезпечує достатню близькість імплантата до війкового тіла для оптимізації фармакологічних характеристик імплантата.

[000111] Для виготовлення біорозкладаних внутрішньоочних імплантатів можна застосовувати різні способи. Підходящі способи включають способи екструзії (наприклад, екструзію гарячого розплаву), способи пресування, пресування гранул, формування зануренням у розчин, технологію печатки, гаряче тиснення, способи лиття шляхом м'якої літографії, способи інжекційного лиття, способи гарячого пресування й так далі. Як обговорювалося раніше, біорозкладаний внутрішньоочний імплантат відповідно до даного винаходу може мати конфігурацію стрижня, капсули, пластини, плівки або пресованої таблетки. Литі плівки або пластини можна подрібнювати до мікрочастинок, які можуть підходити для деяких застосувань. Біорозкладані мікросфери, які отримані за допомогою емульсійного способу та мають будь-який склад, описаний у даній заявці, також можуть знаходити застосування в способі відповідно до даного винаходу.

[000112] Переважно внутрішньоочний імплантат відповідно до даного винаходу являє собою твердий стрижнеподібний імплантат, який отриманий за допомогою способу екструзії (екструдований стрижень) і має розмір, що підходить для розміщення у передній камері ока. Способи виготовлення внутрішньоочного імплантата, що містить біматопрост, шляхом екструзії відомі фахівцям у даній області техніки. Див., наприклад, заявки на патент США №2008/0145403 і 2005/0244464. Екструдований імплантат (наприклад, екструдований стрижень) можна виготовляти за допомогою способів одинарної або подвійної екструзії. Вибір способу та регулювання параметрів способу, які застосовують для виготовлення імплантатів, можуть впливати на швидкість вивільнення лікарського засобу. Способи пресування при кімнатній температурі можуть забезпечувати імплантат, що містить роздільні мікрочастинки лікарського засобу та полімер, що перебуває між ними. Способи екструзії можуть забезпечувати імплантати

із значно більш однорідним розподілом лікарського засобу в безперервній полімерній матриці при збільшенні температури виготовлення. Застосування способів екструзії може забезпечувати великомасштабне виготовлення імплантатів і призводити до одержання імплантатів з однорідним розподілом лікарського засобу в полімерній матриці.

5 [000113] Температура під час способу екструзії повинна бути досить високою для розм'якшення полімеру, але досить низкою, щоб запобігати значній втраті активності простаміду. З урахуванням цього, в способах екструзії можна застосовувати температуру від 50 °C до 130 °C, але більш переважно температура екструзії становить від 50 °C до 80 °C або 10 ще більш переважно від 55 °C до 70 °C, зокрема у випадку виготовлення імплантатів, що містять біматопрост. Наприклад, температура екструзії при виготовленні імплантата, що містить біматопрост, або імплантата, що містить інший простамід, може становити від 60 °C до 75 °C або від 60 °C до 70 °C. Низькі температури, такі як зазначено вище, можуть бути переважними для найкращого збереження активності різних простамідів, включаючи біматопрост, у кінцевому екструдованому імплантаті.

15 [000114] За допомогою різних способів екструзії можна виготовляти імплантати з різними характеристиками, включаючи, але не обмежуючись ними, однорідність розподілу активного агента у полімерній матриці. Наприклад, за допомогою поршневого екструдера, одношнекового екструдера та двошнекового екструдера можна виготовляти імплантати із значно більш однорідним розподілом активного агента. При використанні одного способу екструзії параметри екструзії, такі як температура, швидкість подачі, час циркуляції, швидкість витягування (якщо його застосовують), швидкість екструзії, геометрія форми й якість поверхні форми, впливають на профіль вивільнення імплантатів, що виготовляють.

20 [000115] В одному з варіантів виготовлення імплантатів за допомогою способів поршневої або двошнекової екструзії спочатку змішують лікарський засіб і полімери, включаючи поліетиленгліколь, якщо його використовують, при кімнатній температурі, а потім нагрівають до відповідної температури для розм'якшення суміші або перевodu суміші у напіврозплавлений стан протягом періоду часу від 0 до 1 години, від 1 до 10 хвилин, від 1 хвилини до 30 хвилин, 1-5 хвилин, від 5 до 15 хвилин або 10 хвилин. Потім імплантати екструдують при температурі від 50 °C до 80 °C. У деяких варіантах температура екструзії може перебувати в діапазоні 60-75 °C або 30 або 60-65 °C. У деяких способах шнекової екструзії порошкову суміш активного агента й полімеру додають в одно- або двошнековий екструдер, попередньо нагрітий до температури від 50 °C до 130 °C, і безпосередньо екструдують у вигляді нитки або стрижня при мінімальному часі розміщення в екструдері. Потім екструдовану нитку нарізають на фрагменти, що мають довжину, яка підходить для розміщення у передній камері або склоподібному тілі ока. 35 Очевидно, що загальна маса імплантата пропорційна довжині та діаметру імплантата, і імплантати можна нарізати для забезпечення бажаної цільової маси й відповідно дозування біматопросту. Наприклад, внутрішньокамерний імплантат відповідно до даного винаходу можна нарізати до досягнення цільової маси від 20 до 150 мкг ($\pm 5\%$). У деяких варіантах реалізації імплантати нарізають до досягнення цільової маси 50 мкг ($\pm 5\%$), 75 мкг ($\pm 5\%$) або 100 мкг ($\pm 5\%$), 40 де біматопрост становить 20% за масою імплантата.

[000116] В способах пресування можна застосовувати тиск 50-150 psi (345-1035 кПа), більш переважно 70-80 psi (480-550 кПа), ще більш переважно приблизно 76 psi (525 кПа) і температуру від 0 °C до 115 °C, більш переважно приблизно 25 °C.

45 [000117] В одному з варіантів реалізації способів виготовлення імплантатів включає розчинення відповідних полімерів і терапевтичного простаміду в розчиннику. Вибір розчинника залежить від вибраних полімерів і терапевтичних агентів. У випадку імплантатів, описаних у даній заявці, що містить терапевтичний агент, такий як біматопрост, відповідним розчинником є дихлорметан (ДХМ). Інші розчинники можуть включати метиленхлорид й етилацетат. Після розчинення полімерів і терапевтичного(-их) агента(-ів) отриману суміш виливають у заготовку відповідної форми. Після лиття розчинник, застосовуваний для розчинення полімерів і 50 терапевтичного(-их) агента(-ів), випарюють при температурі від 20 °C до 30 °C, переважно приблизно при 25 °C. Полімер можна сушити при кімнатній температурі або у печі з використанням вакууму. Наприклад, литі полімери, що містять терапевтичні агенти, можна сушити шляхом випарювання у вакуумі. Після сушіння литих полімерів їх можна переробляти в імплантат за допомогою будь-якого способу, відомого в даній області техніки. В одному з 55 типових варіантів реалізації висушений литий полімер можна нарізати й/або подрібнювати на більш дрібні фрагменти або частинки й екструдувати з утворенням структур у вигляді стрижня круглого або квадратного перетину при температурі від 50 °C до 80 °C.

60 [000118] У порівнянні з існуючими імплантатами імплантат відповідно до даного винаходу переважно по суті повністю розкладається менше ніж за 5 місяців, менше ніж за 10 місяців або

менше ніж за 12 місяців після розміщення в оці. Імплантат по суті повністю розкладається, якщо в оці залишається не більше 5% вихідної маси імплантата, або якщо молекулярна маса полімерів після розкладання стає нижче 1000 дальтон. Швидкість розкладання й, отже, передбачуваний термін служби імплантата *in vitro* можна вимірювати, наприклад, з використанням імплантатів в 0,01 М PBS (рН 7,4) при постійному струшуванні при 37 °С.

[000119] У порівнянні з існуючими імплантатами імплантат відповідно до даного винаходу при розміщенні в оці переважно набухає таким чином, що діаметр перевищує вихідний діаметр не більше ніж у чотири рази, і/або довжина перевищує вихідну довжину не більше ніж у два рази.

[000120] Внутрішньоочний імплантат відповідно до даного винаходу при розміщенні у передній камері або склоподібному тілі ока може бути ефективним для зниження внутрішньоочного тиску в оці протягом 2-6 місяців або 2-9 місяців або навіть 2-12 місяців або більше після розміщення в оці та при цьому не викликає набряк рогівки. Один із варіантів реалізації включає спосіб відстрочки, вповільнення або зменшення втрати поля зору або поліпшення зору в оці пацієнта, ураженого глаукомою, що включає розміщення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата відповідно до даного винаходу в передній камері або склоподібному тілі ока, що тим самим безперервно знижує внутрішньоочний тиск в оці протягом 4-12 місяців або 6-12 місяців.

[000121] У даному винаході запропонований біорозкладаний внутрішньоочний імплантат для зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) в оці, що містить матрицю біорозкладаного полімеру, поліетиленгліколь 3350 і простамід як активний агент, де простамід і поліетиленгліколь 3350 пов'язані з матрицею біорозкладаного полімеру, що містить полі (D,L-лактид) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,25-0,35 дл/г, полі (D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г, і полі (D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г і мольне відношення D,L-лактиду до гліколіду приблизно 75:25, причому простамід становить від 18 до 22% імплантата за масою, полі (D,L-лактид) із складноефірною кінцевою групою становить від 18 до 22% імплантата за масою, полі (D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою становить від 13,5 до 16,5% імплантата за масою, полі (D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою становить від 36 до 44% імплантата за масою, і поліетиленгліколь 3350 становить від 3,5 до 6,5% імплантата за масою, при цьому характеристична в'язкість кожного з полі (D,L-лактидних) і полі (D,L-лактид-спів-гліколідних) полімерів визначена в 0,1% розчині полімеру в хлороформі при 25 °С. У конкретному варіанті реалізації простамід становить 20% імплантата за масою, полі (D,L-лактид) із складноефірною кінцевою групою становить 20% імплантата за масою, полі (D,L-лактид) із кислотною кінцевою групою становить 15% імплантата за масою, полі (D,L-лактид-спів-гліколід) із складноефірною кінцевою групою становить 40% імплантата за масою, і поліетиленгліколь 3350 становить 5% імплантата за масою.

[000122] У деяких варіантах реалізації імплантат, визначений вище, має форму стрижня й отриманий за допомогою способу екструзії гарячого розплаву такого, що виготовлений імплантат має діаметр або ширину від 150 до 300 мкм, довжину від 0,50 до 2,5 мм і загальну масу від 30 до 100 мкг, причому імплантат не вступає в контакт із ендотелієм рогівки після розміщення у передній камері ока. Імплантат переважно є ефективним для зниження внутрішньоочного тиску в оці протягом 2 місяців або більше після розміщення в оці. В одній з форм імплантата простамід являє собою біматопрост.

Приклад

Виготовлення та дослідження внутрішньокамерних імплантатів, що містять біматопрост і матрицю біорозкладаного полімеру

[000123] Було поставлене завдання запропонувати твердий біорозкладаний внутрішньокамерний імплантат, що не тільки вивільняє терапевтично ефективну кількість біматопросту протягом тривалого періоду часу (переважно протягом двох місяців або більше), але також відповідає куту передньої камери ока та не ушкоджує ендотелій рогівки або не дратує радужку. Було виявлено, що важливо запобігати ушкодженню ендотелію рогівки, тому що воно може призвести до запалення та можливо до помутніння рогівки і набряку рогівки, які можуть бути викликані механічним ушкодженням ендотелію рогівки імплантатом. Відповідно, розмір імплантата, а, отже, і діаметр (або ширину) і довжину імплантата точно розраховували при розробці імплантата.

[000124] Інші розглянуті властивості включали 1) швидкість і тривалість вивільнення лікарського засобу з імплантата; переважним був лінійний профіль вивільнення лікарського засобу; 2) ступінь набрякання імплантата при розміщенні у водному середовищі (у порівнянні з

початковим розміром імплантата); полімерні склади, які поглинають або абсорбують меншу кількість рідини з більшою ймовірністю будуть відповідати куту передньої камери і залишатися сумісними із зазначеним простором протягом терміну служби імплантата; і 3) час повного розкладання імплантата після завершення вивільнення лікарського засобу (тобто час біорозкладання імплантата). В ідеальному варіанті імплантат не зберігається в оці протягом тривалого часу після використання лікарського засобу, що міститься, але розкладається та видаляється з ока незабаром після вичерпання лікарського засобу, що міститься.

[000125] Внутрішньокамерні імплантати, що містять біматопрост, для зазначеного дослідження виготовляли шляхом екструзії гарячого розплаву у двошнековому мікрозмішувачі/екструдері Нааке або DSM. Інші можливі способи можуть включати пряме пресування, одношнекову екструзію, лиття зануренням у розчин, інжекційне лиття, м'яку літографію, гаряче тиснення та технологію печатки. Екструдовані імплантати в зазначеному дослідженні мали форму стрижня, але їм можна надавати будь-яку геометричну форму шляхом зміни екструзійної або пресової матриці. Біорозкладані полімери (такі як полімери RESOMER®, позначені нижче в таблицях номером полімеру) використовували у тому вигляді, в якому їх одержували у постачальника полімерів, такого як Evonik Industries.

[000126] Імплантати виготовляли шляхом об'єднання біматопросту з біорозкладаними полімерами в контейнері з нержавіючої сталі, що містить дві 10-мм кулі з нержавіючої сталі, і перемішували протягом 15 хвилин з використанням змішувача Turbula. Контейнер видаляли із змішувача та порошок суміш розтирали шпателем. Досліджували однорідність порошкової суміші та повторювали процедуру змішування. Налаштовували двошнековий мікрозмішувач/екструдер відповідно до інструкцій виробника. До виходу екструдера підключали лазерний мікрометр і пристрій для витягування для контролювання товщини екструдованої нитки. Залишали двошнековий мікрозмішувач/екструдер для встановлення рівноваги при температурі екструзії; потім на шнеки екструдера подавали порошок суміш із швидкістю, що підтримувала постійне навантаження та крутий момент. Нитку екструдували в напрямний механізм і нарізали на окремі імплантати (стрижні), що мають певну довжину, для досягнення тим самим бажаної цільової маси ($\pm 5\%$) і вмісту лікарського засобу в імплантаті. Наприклад, імплантати, що містять 10 мкг, 15 мкг і 20 мкг біматопросту, можна виготовляти шляхом нарізування екструдованих ниток до цільової маси, що становить $50 \pm 2,5$ мкг (5%), $75 \pm 3,75$ мкг (5%) і 100 ± 5 мкг (5%), відповідно.

[000127] В таблицях 1 і 2 наведені лікарський засіб і полімерна композиція (склад), що входять до складу деяких імплантатів, виготовлених і випробовуваних у зазначеному дослідженні. Склад 1 був описаний раніше в опублікованій заявці на патент США №2011/0182966. У таблиці 3 наведені результати для деяких імплантатів. Для кожного імплантата вимірювали 1) швидкість вивільнення біматопросту з імплантата *in vitro* з часом у середовищі вивільнення, що складається з 0,01 М фосфатного буферного розчину (PBS), pH 7,4, при 37 °C (проводили розрахунки та будували графіки залежності середнього загального вивільнення біматопросту у відсотках для декількох імплантатів від часу), 2) ступінь і рівень набрякання імплантата з часом в 0,01 М фосфатному буферному розчині (PBS), pH 7,4, при 37 °C, і 3) швидкість розкладання імплантата в 0,01 М фосфатному буферному розчині (PBS), pH 7,4, при 37 °C. Оцінений термін служби імплантата *in vitro* визначали для кожного складу імплантата на основі результатів розкладання. У випадку дослідження *in vivo* імплантати поміщали у пробірку та стерилізували з використанням 25-40 кГр дози гамма-випромінювання.

[000128] У попередніх дослідженнях було показано, що імплантати, які містять більше 30% за масою біматопросту, часто забезпечують «вибухове» вивільнення біматопросту після занурення в конкретне середовище вивільнення, таке як PBS. З іншого боку, у випадку імплантатів, що містять менше 20% за масою біматопросту, вивільнення біматопросту іноді відбувається із затримкою, що призводить до появи періоду затримки між часом розміщення імплантата в середовищі вивільнення та часом появи значних кількостей біматопросту в середовищі. Відповідно, для забезпечення внутрішньокамерного імплантата з уповільненим вивільненням і досягнення цільового профілю вивільнення лікарського засобу всі імплантати, отримані для зазначеного дослідження, містили 20% за масою біматопросту.

[000129] Відповідно до наведених нижче результатів був виявлений полімерний склад (склад №2), що може забезпечувати вповільнене вивільнення біматопросту *in vitro* з практично лінійною швидкістю (кінетика вивільнення приблизно половинного порядку) протягом приблизно 60 днів під час відсутності значного початкового «вибухового» ефекту або періоду затримки (фігура 1). Швидкість вивільнення значно перевищує швидкість при використанні імплантата, що має склад №1. Більше того, імплантат, що має склад №2, забезпечує значне поліпшення у

порівнянні з складом №1 через причини, обговорювані далі, зокрема у порівнянні з внутрішньокамерними імплантатами, які осідають у нижній частині кута передньої камери ока.

[000130] Несподівано було виявлено, що за рахунок регулювання відносного вмісту трьох біорозкладаних полімерів (R203S, RG752S і R202H) у вихідній системі доставки лікарських засобів, що містять три полімери (склад 1), можна значно знижувати час життя імплантата *in vitro* (таблиця 3) і при цьому підтримувати практично лінійну швидкість вивільнення лікарського засобу протягом приблизно 60-денного періоду, що спостерігали раніше для складу 1 (фігура 1). Як показано в таблиці 3, імплантат, що має склад 2, розкладається *in vitro* практично у два рази швидше у порівнянні з імплантатом, що має склад 1. Крім того, незначна зміна полімерної композиції складу 2 у порівнянні з складом 1 також поліпшувала характеристики набрякання імплантата (фігури 2A і B). Як показано на фігурах 2A і B, імплантат, що має склад 2, має максимальний діаметр набрякання, що становить від приблизно 550 до 600 мкм, і максимальну довжину приблизно 1,5 мм приблизно через два місяці після розміщення у PBS (pH 7,4, 37 °C), а після цього починає стискуватися, тоді як імплантат, що має склад 1, продовжує набухати навіть через два місяці, збільшується і за діаметром, і за довжиною протягом наступних 3-4 місяців, у які проводили виміри. Розходження швидкості розкладання та характеристик набрякання імплантатів, що мають склади 1 і 2, також наочно видні на мікроскопічних зображеннях зазначених імплантатів, показаних на фігурі 3. Характеристики складу 2, такі як низьке набрякання та швидке розкладання, розглядають як ідеальні для внутрішньокамерного імплантата, що в остаточному підсумку осідає або спеціально розміщається в куті передньої камери ока пацієнта з глаукомою або очною гіпертензією. Крім того, практично лінійне довгострокове вивільнення біматопросту, спостережуване для зазначеного імплантата *in vitro*, дозволяє припустити, що екструдований імплантат, що має склад 2, може бути ефективним для зниження внутрішньоочного тиску в оці протягом тривалого періоду часу, можливо протягом двох місяців або більше, після розміщення у передній камері ока.

[000131] Дослідження вивільнення лікарського засобу *in vitro* проводили шляхом інкубації імплантатів в 2 мл 0,01 М PBS, pH 7,4 (1 імплантат у пробірці) на водяній лазні, яку струшують, встановленій на 37 °C, при 50 об./хв. Зразки відбирали через 24 години, а потім щотижня протягом першого місяця та раз на два тижні після цього. Середовище вивільнення заміняли на свіже середовище під час кожного відбору проби та проводили кількісну оцінку концентрації біматопросту в PBS шляхом ВЕРХ. Профілі вивільнення біматопросту для імплантатів, що мають склад 1 і 2 (таблиця 1), показані на фігурі 1. Точки на графіку відповідають середньому вивільненню для 3-4 зразків імплантатів.

[000132] Дослідження розкладання полімеру *in vitro* проводили шляхом інкубації імплантатів в 0,01 М PBS, pH 7,4, на водяній лазні, яку струшують, встановленій на 37 °C. Для кожного складу 20 імплантатів довжиною приблизно 6 мм інкубували у трьох повторюваннях протягом 8 тижнів. Щотижня відбирали зразки. Максимальну молекулярну масу (MM) визначали шляхом ГПХ із використанням детектора RI і полістиролу як стандарт. Константи швидкості розкладання обчислювали за кривими кінетики 1-го порядку для визначення констант швидкості розкладання полімеру *in vitro* для всіх складів. Класифікація складів на основі всіх даних констант швидкості й оцінений термін служби *in vitro* (t_{1000}) для кожного складу імплантата наведені в таблиці 3. t_{1000} відповідає часу, після якого очікувана молекулярна маса полімерів, що входять до складу імплантата, знижується менше ніж до 1000 дальтон.

[000133] Для дослідження набрякання імплантата (фігури 2A, 2B і 3 і таблиця 3) кожний імплантат інкубували приблизно в 400 мкл PBS (pH 7,4, 0,01 М) в 96-ямкових планшетах для дослідження Microwell і поміщали в гібридизаційну піч Shake N Bake, встановлену на 37 °C і 50 об./хв. Зображення імплантатів одержували з 150X збільшенням у кожний момент часу та вимірювали довжину і діаметр за допомогою цифрового мікроскопа Keyence. Зображення одержували на початку дослідження, потім щотижня протягом першого місяця та раз на два тижні потім.

[000134] Дослідження здорових собак біглей *in vivo* проводили для оцінки ефективності, перенесення та безпеки імплантатів *in vivo*. Проводили оцінку чотирьох складів (таблиця 4) з використанням собак у групах 2, 3, 4 і 5. Групі 1 вводили імплантати з плацебо. Кожний склад вводили односторонньо (OD) у вигляді окремого 20 мкг (дозування) імплантата; кожний склад вводили чотирьом собакам; друге око використовували як контроль. Вимірювання BOT і безпеки проводили щотижня протягом 3 місяців, потім раз на два тижні протягом до 6 місяців. Ефективність оцінювали за BOT і діаметром зіниці, перенесення – за щільністю клітин ендотелію центральної частини рогівки та товщиною рогівки і клітинної опалесценції та реакції у передній камері; і безпеку – за гістологією ока через 6 місяців. Якщо розглядати ефективність, то всі чотири склади знижували BOT і діаметр зіниці (після впливу біматопросту в собак

спостерігали звуження зіниці) (фігури 4 і 5). Зниження діаметра зіниці в собак є показником дії біматопросту в передній камері.

[000135] Що стосується імплантатів, описаних у таблиці 4, то розходження наступних показників перенесення в оброблених і необроблених очах були відсутні: щільність клітин ендотелію центральної області рогівки, товщина центральної області рогівки та клітинна опалесценція й реакція у передній камері. Первинним показником безпеки була гістологія, значні або небажані зміни структури тканин ока були відсутні. Зазначені результати, отримані для зазначених імплантатів (таблиця 4), показують, що внутрішньокамерне введення однієї дози нових складів відповідно до винаходу має чудову ефективність, перенесення та безпеку.

[000136] Зниження щільності клітин ендотелію рогівки в оці після ін'єкції імплантата у передню камеру вказує на те, що імплантат ушкоджує ендотелій рогівки. Це відбувається, наприклад, якщо імплантат не відповідає куту передньої камери у випадку, коли він є занадто великим, що призводить до його осідання та подразнення ендотелію рогівки, або коли він відповідає куту, але при цьому набухає настільки, що він вступає в контакт і дратує ендотелій рогівки. Подразнення ендотелію рогівки в такий спосіб в остаточному підсумку призводить до зниження щільності клітин ендотелію у фокальному центрі рогівки й можливо до осередкового затемнення, набряку рогівки та неоваскуляризації рогівки.

[000137] Щільність клітин ендотелію в центрі рогівки вимірювали в собак через 2, 5, 10, 16 і 26 тижнів після внутрішньокамерної ін'єкції 100 мкг, 150 мкг, 200 мкг або 250 мкг (загальна маса) імплантата, який виготовлений за допомогою способу екструзії та містить склад 1. Тваринам (із груп 2-5) вводили один імплантат у передню камеру правого ока, при цьому лікування лівого ока не проводили. Одній групі собак, групі 1, ін'єкцію не проводили ні в одне око. Як показано на фігурі 6, до 26 тижня зниження щільності клітин ендотелію рогівки спостерігали у тварин, яким вводили 150 мкг, 200 мкг і 250 мкг імплантати. На противагу цьому, клінічно значиме зниження щільності клітин ендотелію рогівки в собак, яким вводили 100 мкг імплантат, що містив 20 мкг біматопросту, було відсутнє, що показано на фігурі 6. Зазначені результати показують, що розмір внутрішньокамерного імплантата є важливим чинником для сумісності імплантата з передньою камерою ока та підтвердження того, що імплантат відповідає куту передньої камери й не викликає небажані ефекти, такі як набряк або затемнення, протягом тривалого періоду часу після розміщення в оці.

Таблиця 1

Склади, що містять біматопрост, для вповільненої доставки (1-5) для виготовлення екструдованих внутрішньокамерних імплантатів

Склад №	Біматопрост % (мас./мас.)	Полімерна допоміжна речовина, % (мас./мас.)				
		R203S	R202H	RG752S	RG858S	ПЕГ 3350
1	20	45	10	20		5
2	20	20	15	40		5
5	20	15		40	20	5

Таблиця 2

Склади, що містять біматопрост, для вповільненої доставки (6-8) для виготовлення екструдованих внутрішньокамерних імплантатів

Склад №	Біматопрост % (мас./мас.)	Полімерна, % (мас./мас.)				
		RG752S	RG755S	RG502	RG502H	RG58S
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

Таблиця 3

Властивості in vitro окремих внутрішньокамерних імплантів, виготовлених за допомогою способу екструзії

Склад імплантата	Розмір імплантата (діаметр х довжина) і загальна маса	Тривалість вивільнення лікарського засобу in vitro	Термін служби in vitro t_{1000} (місяці)	Набрякання імплантата in vitro (max) щодо початкового розміру
1	250 мкм х 2,3 мм 150 мкг	~ 60 днів	9-11	Діаметр: 2,7-3,0X Довжина: 1,2X
2	250 мкм х 2,3 мм 150 мкг	~ 60 днів	4-6	Діаметр: 2,7-3,0X Довжина: 1,2X
5	250 мкм х 2,3 мм 150 мкг	~ 60 днів	4-6	Діаметр: 2,7-3,0X Довжина: 1,0X
3	250 мкм х 2,3 мм 150 мкг	~ 60 днів	3-4	Діаметр: >4X Довжина: <0,5X
4	250 мкм х 2,3 мм 150 мкг	~ 60 днів	3-4	Діаметр: >4X Довжина: <0,5X

Таблиця 4

Екструдовані внутрішньокамерні імплантати, що містять біматопрост, використовувані в дослідженні собак in vivo

Група собак	Склад №	Доза біматопросту (мкг)	Морфологія імплантата (форма)	Розмір імплантата (мм)	Загальна маса імплантата (мкг)
1	Плацебо: 62,5% RG755S 25% RG752S 6,25% RG502H 6,25% 502S	0	Стрижень	Діаметр: ~0,257 Довжина: ~1,43	~98,2
Група собак	Склад №	Доза біматопросту (мкг)	Морфологія імплантата (форма)	Розмір імплантата (мм)	Загальна маса імплантата (мкг)
2	2	20	Стрижень	Діаметр: ~0,252 Довжина: ~1,61	~103
3	6	20	Стрижень	Діаметр: ~0,256 Довжина: ~1,51	~99,8
4	7	20	Стрижень	Діаметр: ~0,248 Довжина: ~1,50	~101,6
5	8	20	Стрижень	Діаметр: ~0,249 Довжина: ~1,59	~99,1

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Біорозкладаний внутрішньоочний імплантат для зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) в оці, який містить матрицю з біорозкладаного полімеру, поліетиленгліколь 3350 і простамід як активний агент, де простамід і поліетиленгліколь 3350 пов'язані із зазначеною матрицею з біорозкладаного полімеру, який містить:

10

а) полі(D,L-лактід) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,25-0,35 дл/г;

b) полі(D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г, і

c) полі(D,L-лактид-співгліколід) із складноефірною кінцевою групою, що має характеристичну в'язкість 0,16-0,24 дл/г і мольне відношення D,L-лактиду до гліколіду приблизно 75:25;

5 де простаїд становить від 18 до 22 % імплантата за масою, полі(D,L-лактид) із складноефірною кінцевою групою становить від 18 до 22 % імплантата за масою, полі(D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою становить від 13,5 до 16,5 % імплантата за масою, полі(D,L-лактид-співгліколід) із складноефірною кінцевою групою становить від 36 до 44 % імплантата за масою, і поліетиленгліколь 3350 становить від 3,5 до 6,5 % імплантата за масою, причому характеристична в'язкість кожного з полі(D,L-лактидних) і полі(D,L-лактид-співгліколідних) полімерів визначена для 0,1 % розчину зазначеного полімеру в хлороформі при 25 °C.

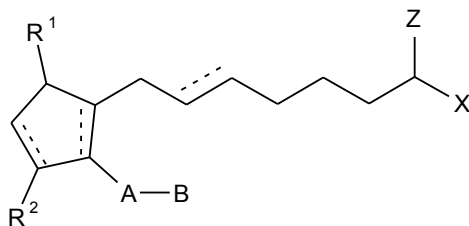
2. Біорозкладаний внутрішньоочний імплантат за п. 1, який **відрізняється** тим, що простаїд становить 20 % імплантата за масою, полі(D,L-лактид) із складноефірною кінцевою групою становить 20 % імплантата за масою, полі(D,L-лактид) з кислотною кінцевою групою становить 15 % імплантата за масою, полі(D,L-лактид-співгліколід) із складноефірною кінцевою групою становить 40 % імплантата за масою, і поліетиленгліколь 3350 становить 5 % імплантата за масою.

3. Імплантат за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що зазначений імплантат має форму стрижня й отриманий методом екструзії гарячого розплаву, при цьому зазначений імплантат має діаметр або ширину від 150 до 300 мкм, довжину від 0,50 до 2,5 мм і загальну масу від 30 до 100 мкг.

4. Імплантат за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що зазначений імплантат не контактує з ендотелієм рогівки після розміщення у передній камері ока.

5. Імплантат за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що зазначений імплантат є ефективним для зниження внутрішньоочного тиску протягом 2 місяців або більше після розміщення в оці.

6. Імплантат за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що простаїд являє собою сполуку, яка має формулу (I)



де пунктирні лінії відповідають простому або подвійному зв'язку, що може бути в цис- або транс-конфігурації, А являє собою алкіленовий або алкеніленовий радикал, що містить від двох до шести атомів вуглецю, де зазначений радикал може містити в ланцюзі один або більше оксидних радикалів і може бути заміщений однією або більше гідрокси-, оксо-, алкілокси- або алкілкарбоксигрупами, при цьому зазначений алкільний радикал містить від одного до шести атомів вуглецю; В являє собою циклоалкільний радикал, що містить від трьох до семи атомів вуглецю, або арильний радикал, вибраний з групи, що складається з гідрокарбильного, арильного та гетероарильного радикалів, які містять від чотирьох до десяти атомів вуглецю, причому гетероатом вибраний з групи, що складається з атомів азоту, кисню та сірки; Х являє собою -N(R⁴)₂, де R⁴ незалежно вибраний з групи, що складається з водню та нижчого алкільного радикалу, який містить від одного до шести атомів вуглецю; Z являє собою =O; один із R¹ і R² являє собою =O, -ОН або групу -O(CO)R⁶, а другий являє собою -ОН або -O(CO)R⁶, або R¹ являє собою =O, а R² являє собою Н, причому R⁶ являє собою насичену або ненасичену ациклічну вуглеводневу групу, яка містить від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю, або -(CH₂)_mR⁷, де m дорівнює 0 або являє собою ціле число від 1 до 10, і R⁷ являє собою циклоалкільний радикал, який містить від трьох до семи атомів вуглецю, або гідрокарбильний, арильний або гетероарильний радикал, такий як визначено вище.

7. Імплантат за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що простаїд являє собою біматопрост.

8. Спосіб зниження внутрішньоочного тиску в оці у ссавця, який включає розміщення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата за п. 1 або 2 в оці ссавця, де зазначений

імплантат тим самим забезпечує вміст простаміду в оці, ефективний для зниження внутрішньоочного тиску в оці.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що ссавець являє собою пацієнта - людину з підвищеним внутрішньоочним тиском, очною гіпертензією або глаукомою.

5 10. Спосіб за п. 8 або 9, який **відрізняється** тим, що імплантат розміщують у передній камері ока пацієнта.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 8-10, який **відрізняється** тим, що імплантат є ефективним для зниження внутрішньоочного тиску в оці протягом щонайменше двох місяців після розміщення у передній камері ока.

10 12. Спосіб за будь-яким із пп. 8-11, який **відрізняється** тим, що простахід являє собою біматопрост.

13. Спосіб за будь-яким із пп. 8-12, який **відрізняється** тим, що імплантат отриманий методом екструзії та має діаметр або ширину від 150 до 300 мкм, довжину від 0,50 до 2,5 мм і загальну масу від 30 до 100 мкг.

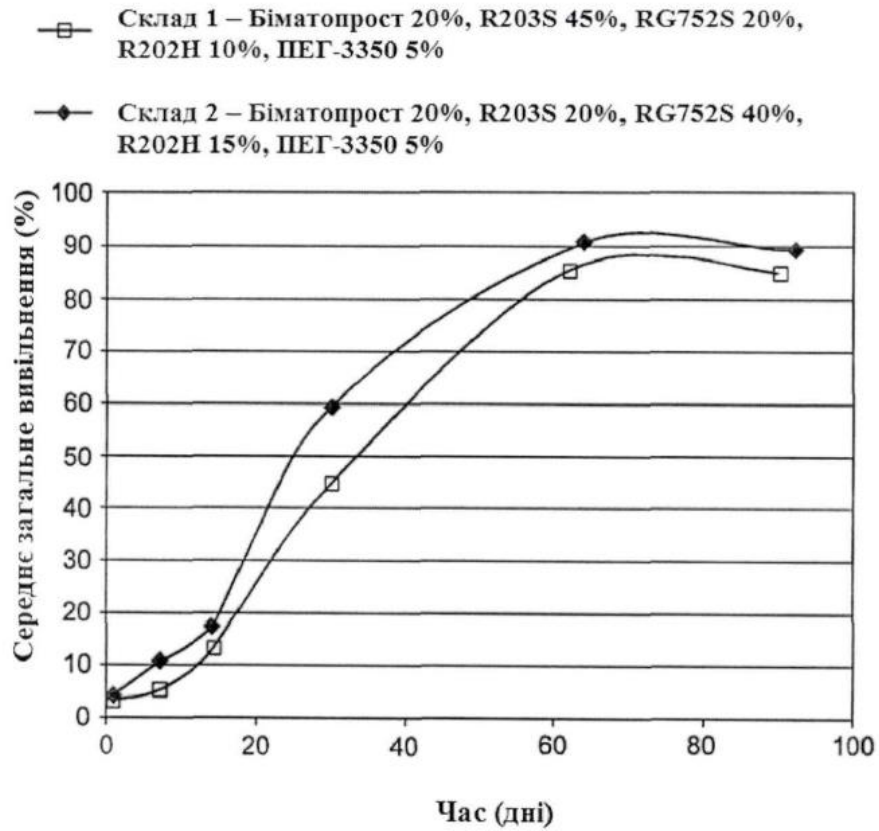
15 14. Спосіб за будь-яким із пп. 8-13, який **відрізняється** тим, що імплантат не контактує з ендотелієм рогівки після розміщення у передній камері ока.

15. Спосіб за будь-яким із пп. 8-14, який **відрізняється** тим, що імплантат розміщують в оці (очах) із застосуванням пристрою внутрішньоочної доставки, який містить довгастий корпус і канюлю, що виходить з корпусу в повздовжньому напрямку, де зазначена канюля має ближній кінець і дальній гострий кінець і канал, що проходить вздовж канюлі, причому канал має внутрішній діаметр, достатній для введення імплантата й проходження імплантата через канал в око пацієнта.

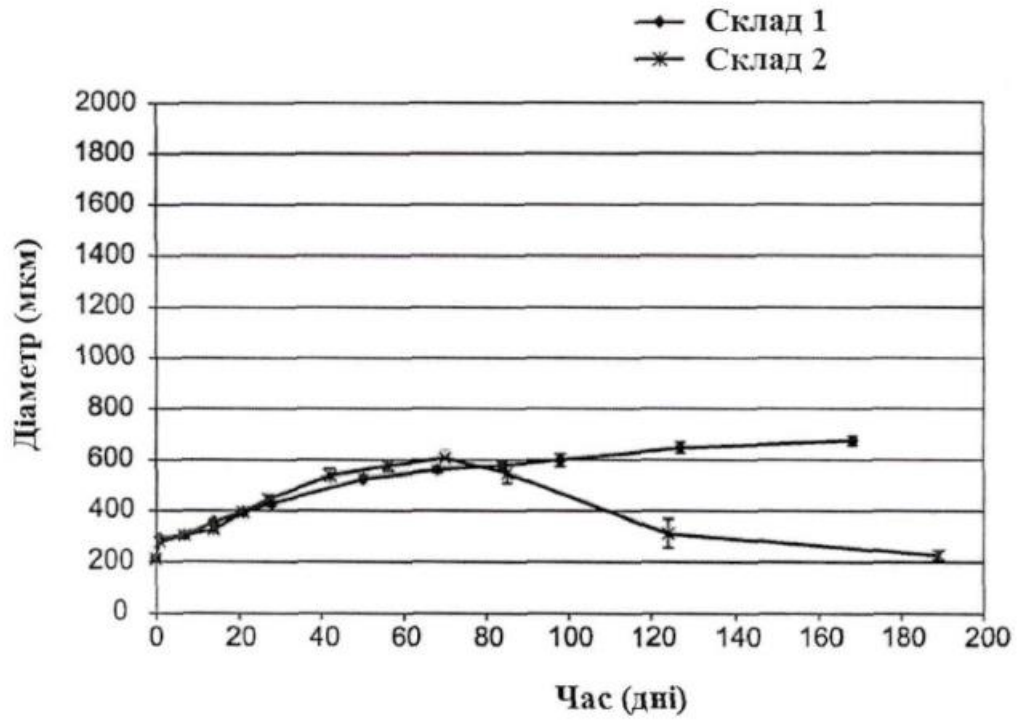
16. Пристрій для доставки біорозкладаного внутрішньоочного імплантата в око пацієнта, який містить внутрішньоочний імплантат за п. 1, довгастий корпус і канюлю, що виходить з корпусу в повздовжньому напрямку, де зазначена канюля має ближній кінець і дальній гострий кінець і канал, що проходить вздовж канюлі, причому канал має внутрішній діаметр, достатній для введення імплантата й проходження імплантата через канал в око пацієнта.

17. Пристрій за п. 16, який **відрізняється** тим, що канюля являє собою голку 25 калібру, 26 калібру, 27 калібру, 28 калібру, 29 калібру або 30 калібру.

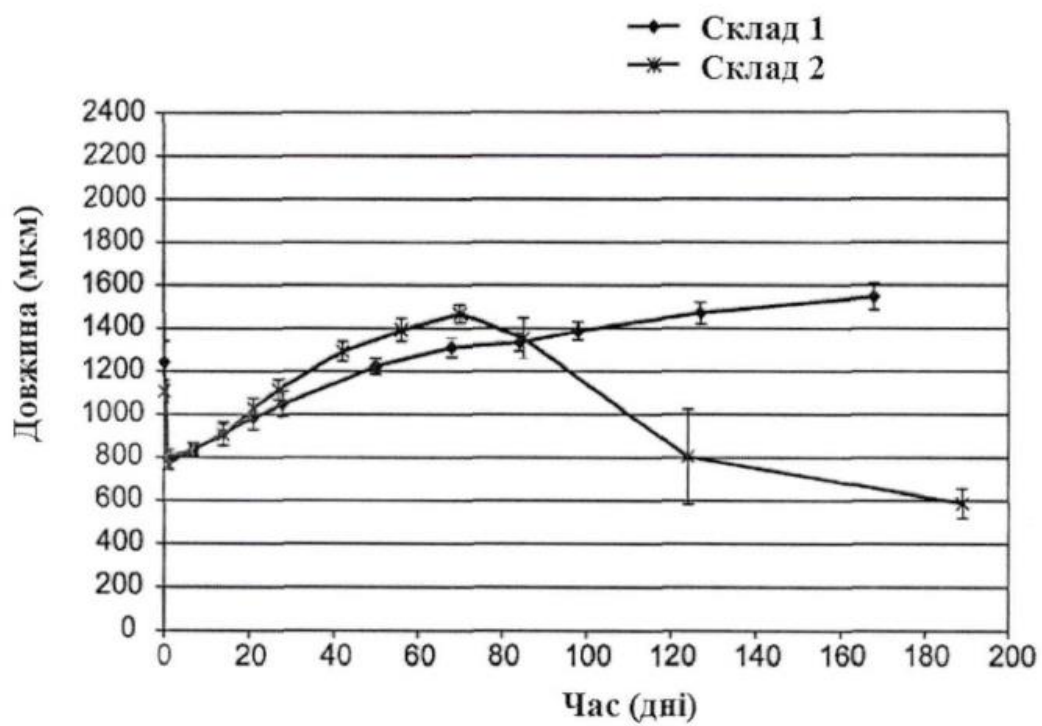
30 18. Спосіб виготовлення біорозкладаного внутрішньоочного імплантата за п. 1, який включає змішування простаміду з полі(D,L-лактидними) і полі(D,L-лактид-співгліколідними) полімерами та поліетиленгліколем 3350, екструзію зазначеної суміші з одержанням нитки та наступне нарізування нитки на фрагменти, що мають довжину, яка підходить для розміщення у передній камері або склоподібному тілі ока, з одержанням тим самим внутрішньоочного імплантата.



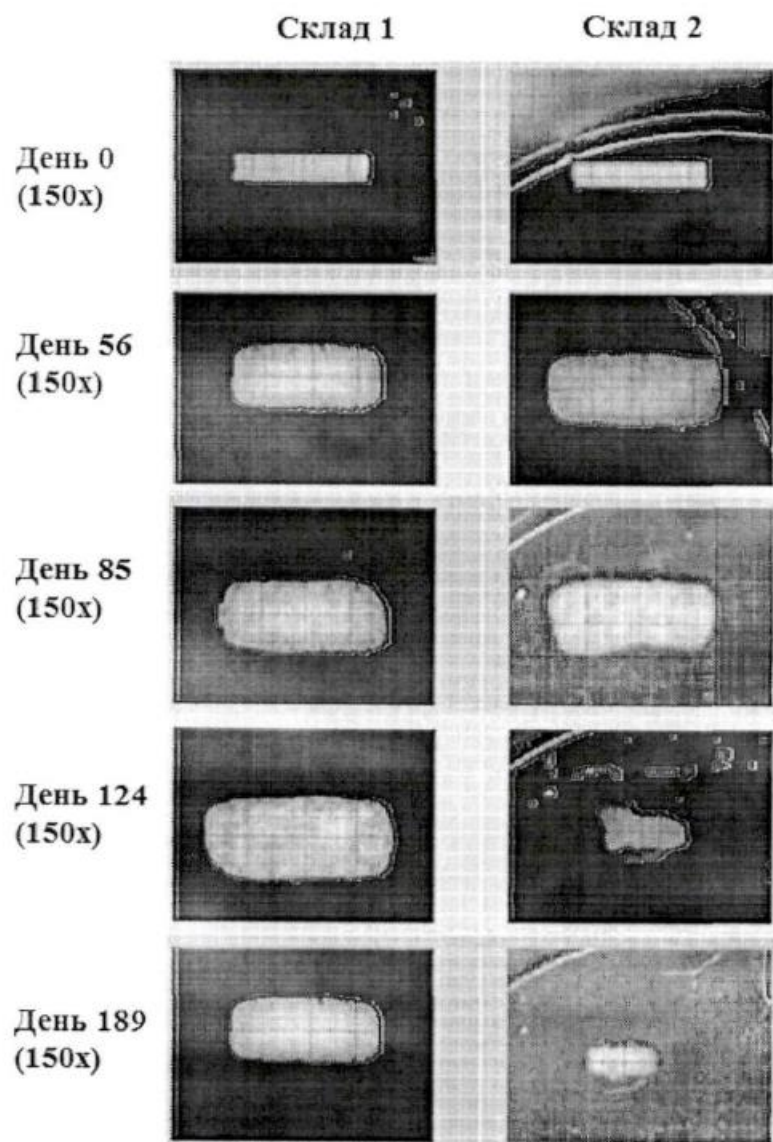
ФІГ. 1



ФІГ. 2А

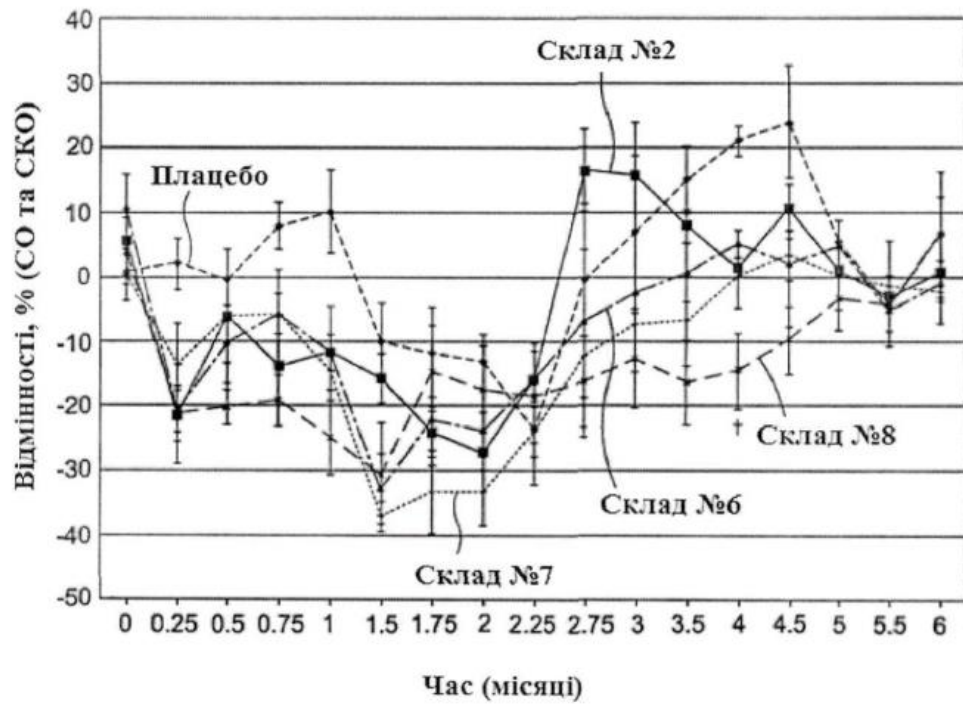


ФІГ. 2В



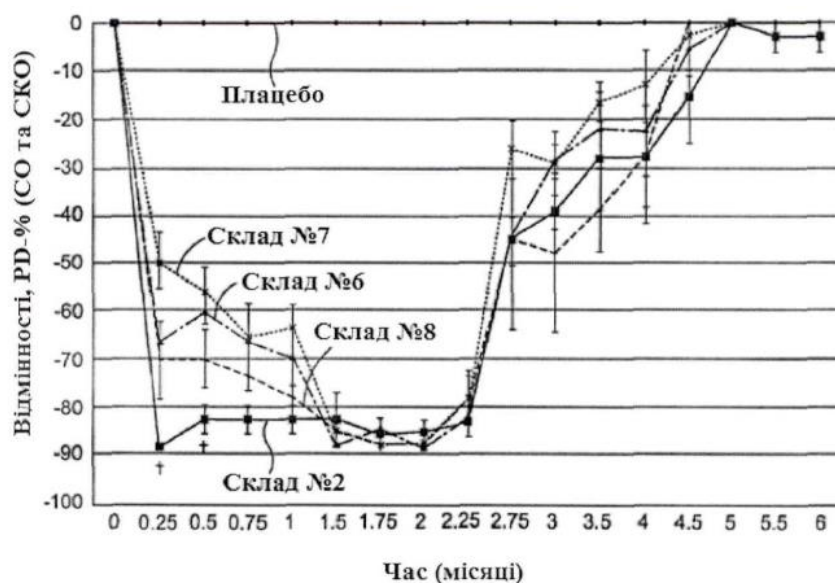
Набухання імплантатів з біматопростом, що мають склад 1 і 2

ФІГ. 3



Групове порівняння складів з біматопростом №2, 6, 7 і 8 щодо зниження ВОР у здорових собак породи бігль шляхом ANOVA; $t = p < 0,05$. Через 4 місяці спостерігали статистично значимі відмінності, які підтверджували ефективність складу 8.

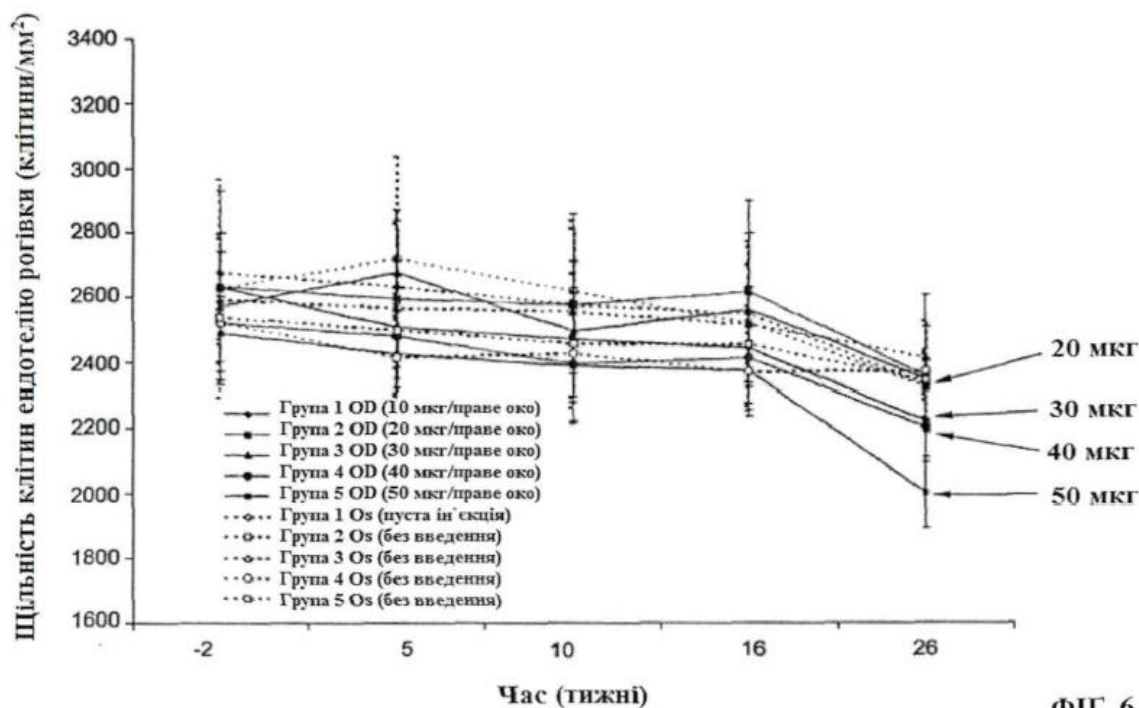
ФІГ. 4



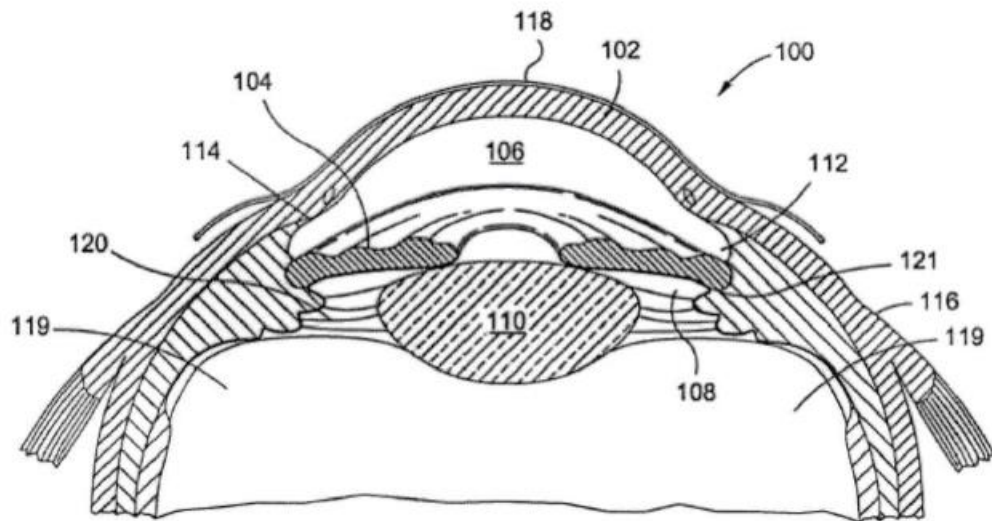
Групове порівняння складів № 2, 6, 7 і 8 щодо зменшення розміру зіниці у здорових собак породи бігль шляхом ANOVA; $t = p < 0,05$. Через 0,25 і 0,5 місяця спостерігали статистично значимі відмінності, які підтверджують ефективність складу 2.

ФІГ. 5

Середня щільність клітин ендотелію рогівки у собак породи бігль (різної статі) у період до 26 тижнів фази дозування після введення імплантата, що містить біматопрост, у передню камеру ока. Імплантати містили склад 1 і були виготовлені за допомогою способу екструзії. Собакам, яким проводили лікування, вводили імплантат у праве око.



ФІГ. 6



ФІГ. 7

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601