

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 554**

51 Int. Cl.:
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05800193 .4**
96 Fecha de presentación: **26.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1802373**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **CARBOXI-AMIDO-TRIAZOLES PARA EL TRATAMIENTO LOCAL DE ENFERMEDADES OCULARES.**

30 Prioridad:
24.09.2004 US 612683 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2011

73 Titular/es:
**RFE PHARMA LLC
57 JOSEPH ROAD
FRAMINGHAM, MA 01701, US**

72 Inventor/es:
**ROBINSON, Gary;
SHAPIRO, Gideon;
FRANKLIN, Alan, J. y
JURCZYK, Simona**

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 554 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

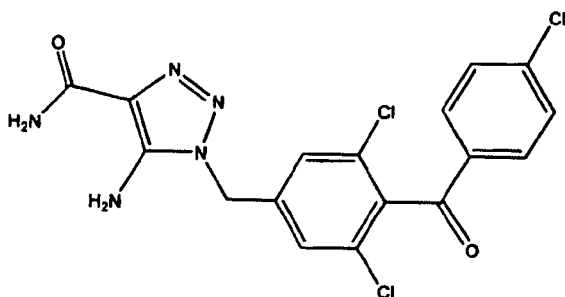
Carboxi-amido-triazoles para el tratamiento local de enfermedades oculares

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/612.683, presentada el 24 de septiembre de 2004.

Antecedentes de la invención

Los derivados de 5-amino-1,2,3-triazol-4-carboxamida fueron descubiertos primero como agentes antiparasitarios y posteriormente han demostrado ser agentes antiproliferativos y agentes con potencial terapéutico para cáncer. Se ha demostrado que el compuesto específico, 5-amino-[4-(4-clorobenzoil)-3,5-diclorobencil-1,2,3-triazol-4-carboxamida (fórmula I que se muestra a continuación, se muestra como la forma de base libre), tiene actividad antiproliferativa y antimetastásica que está ligada a la disminución de calcio intracelular por inhibición de los canales de calcio no dependientes de voltaje. Se han descrito también para este compuesto actividades mecánicas farmacológicas frente a la tirosina quinasa y metaloproteinasas y actividad antiangiogénica relevantes para la eficacia antitumoral. El compuesto de fórmula I será referido en la descripción siguiente usando el acrónimo CAI (carboxi-amido-triazol) que se usa generalmente para describir el compuesto.



Formula I

Se han realizado investigaciones clínicas con CAI en el tratamiento de enfermedades que amenazan la vida. Por ejemplo, CAI se ha utilizado en el tratamiento de una variedad de tumores refractarios, incluyendo cáncer de próstata, linfomas, glioblastomas, cáncer peritoneal, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de ovario epitelial, carcinoma avanzado de células renales, carcinoma renal metastásico, y cáncer de pulmón de célula grande (Bauer, K.S. *et al Clin Cancer Res.* 5:2324-2329, 1999; Kohn, E.C. *et al Cancer Res.* 52:3208-3212, 1992; Kohn, E.C. *et al. J. Biol Chem.* 269:21505-21511, 1994a; Kohn, E.C. *et al. Proc Natl Acad Sci USA.* 92:1307-1311, 1995; Kohn, E.C. *et al. Cancer Res* 56:569-573, 1996; Kohn, E.C. *et al. J Clin Oncol.* 15:1985-1993, 1997; Kohn, E.C. *et al. Clin Cancer Res.* 7:1600-1609, 2001). Así como para tratar retinopatías (documentos de patente de Estados Unidos US 5602156 y US 5744492).

Mientras que estos estudios utilizando CAI indican que CAI tiene eficacia clínica intrínseca para muchos tipos de cáncer, hasta la fecha los regímenes de dosis oral sistémica y las formulaciones usadas en un entorno clínico se han asociado con efectos secundarios limitativos de la dosis. Además, se han observado efectos tóxicos (ataxia del cerebelo, neuropatía periférica y exacerbación de la depresión) en estudios clínicos a dosis de CAI requeridas para conseguir concentraciones en la circulación que estén dentro de un intervalo pequeño de las proyectadas por los estudios farmacológicos como requeridas para una inhibición eficaz de la neovascularización patológica. Además, un efecto secundario grave asociado con el uso de CAI por administración sistémica ha sido la pérdida de visión para el que se han descrito dos casos (Berlin, J. *et al. Clin Cancer Res.* 8:86-94, 2002). Por lo tanto el uso de CAI como se aplica actualmente en la investigación clínica del cáncer está efectivamente negado para el tratamiento agudo o crónico de condiciones que no amenacen la vida, en particular para el tratamiento de enfermedades oculares descrito en esta solicitud.

Para tratar ciertas enfermedades oculares, tales como la degeneración macular asociada con la edad (o AMD), y la retinopatía diabética, o enfermedades con manifestaciones oculares específicas, tales como el síndrome de Landau-von Piel, los tratamientos terapéuticos se basan en la oclusión de los vasos sanguíneos usando fotocoagulación umbral de láser o láser sub-umbral combinado con un tinte fotoactivado. Sin embargo, dicho tratamiento ocasiona o daño a la retina de espesor completo por destrucción térmica, o daño a los vasos del coroides medios y largos evitando de esta manera cualquier recuperación visual potencial. Además, al paciente le queda una cicatriz y escotoma visual. Además, las recurrencias son comunes, y la prognosis visual es mala.

- Investigaciones recientes en el tratamiento de la neovascularización han tenido el objetivo de provocar un cierre más selectivo de los vasos sanguíneos, a fin de preservar la retina neurosensorial superpuesta. Dichas estrategias se han utilizado para el tratamiento de la retinopatía diabética, la principal causa de ceguera entre los adultos en edad de trabajar en Europa y Estados Unidos. Sin embargo, pueden ocurrir daños extensos en los tejidos oculares después de fotocoagulación panretinal, con la discapacidad visual de una visión periférica más limitada y visión nocturna mala. Con el tratamiento con láser focal, la fotocoagulación a menudo puede comprometer aún más el flujo sanguíneo macular. Como alternativa, una variedad de moléculas están en vías de desarrollo o han sido aprobadas que usan las vías angiogénicas como diana (por ejemplo, la vía VEGF). Así, el uso de compuestos antiangiogénicos es una alternativa al uso del láser en estos pacientes.
- CAI es un compuesto antiangiogénico; sin embargo, la solubilidad acuosa mala de los compuestos de CAI, así como los informes de neurotoxicidad de CAI, significan que se requieren métodos de administración nuevos y una administración tipo diana de los compuestos de CAI para proporcionar dosis seguras y eficaces para tratar enfermedades en general y enfermedades que no amenazan la vida en particular.
- Pueden requerirse concentraciones locales altas de CAI para tratar síntomas de enfermedad aguda mientras que las concentraciones más bajas pueden ser eficaces como una terapia de seguimiento o una terapia profiláctica. Adicionalmente puede también usarse la frecuencia de administración de una formulación de un compuesto de CAI para asegurar concentraciones locales seguras y eficaces para ralentizar el crecimiento vascular. El tratamiento puede ser necesario desde una dosificación cada semana, a cada mes, a unos cuantos meses, a anual con moléculas apropiadas en sistemas de liberación retardada.
- La neovascularización del segmento posterior (NV) es la patología que amenaza la visión responsable de las dos causas más comunes de ceguera adquirida en los países desarrollados: AMD exudativa y retinopatía proliferativa diabética (PDR). Actualmente los únicos tratamientos aprobados para la NV del segmento posterior que sucede durante la AMD exudativa son la fotocoagulación por láser, la terapia fotodinámica con VISUDYNE®, y el aptámero oligonucleótido que se une al VEGF Macugen®. Las terapias de láser y fotodinámicas envuelven la oclusión de la vasculatura afectada lo que ocasiona daño localizado a la mácula inducido por el láser. Para los pacientes con PDR, intervenciones quirúrgicas con un láser en toda la retina, o vitrectomía y eliminación de las membranas prerretínicas, o tratamiento con Maculen® son las únicas opciones de tratamiento disponibles actualmente. Sin embargo, además del oligonucleótido aptámero anti-VEGF recientemente aprobado Macugen®, se están evaluando clínicamente varios compuestos diferentes, incluyendo, por ejemplo, el acetato de anecortave (Alcon Research, Ltd.), y Lucentis (ranibizumab, Genentech), lactato de escualamina (Genaera Corporation), LY333531 (Lilly), Cand5 (Acuity Pharmaceuticals), Talaporfin de sodio (Light Sciences Corp.), y fluocinolona (Bausch & Lomb).
- Los tratamientos que usan regímenes de dosificación, rutas de administración y formulaciones de CAI descritos hasta la fecha no tienen la seguridad adecuada para tratar enfermedades proliferativas serias que no amenazan la vida. Hay una necesidad no satisfecha de nuevos regímenes de dosificación, rutas de administración y formulaciones de CAI que proporcionen efectos terapéuticos en enfermedades proliferativas que no son mortales, como ejemplifican las enfermedades oculares que se caracterizan por la neovascularización y proliferación celular patológica e invasión.

Breve compendio de la invención

- La invención proporciona formulaciones acuosas estériles de compuestos CAI, para uso en el tratamiento localizado de enfermedades oculares. En algunas realizaciones de la invención, se proporcionan profármacos de CAI nuevos y ventajosos, y formulaciones de compuestos CAI según las reivindicaciones para el tratamiento localizado de enfermedades oculares. Los nuevos profármacos de CAI y formulaciones estériles acuosas de la invención son especialmente útiles en el tratamiento localizado de enfermedades que no amenazan la vida, tales como enfermedades oculares o condiciones oculares, y enfermedades neovasculares oculares.
- Los compuestos CAI como se describen en esta solicitud son formas cristalinas y de pequeñas partículas de base libre pura de CAI, profármacos de CAI y formas de sal de adición de ácido de CAI. Realizaciones adicionales de la invención proporcionan formulaciones estériles acuosas terapéuticamente eficaces de formas cristalinas y de pequeñas partículas de base libre pura de compuestos de CAI.
- Enfermedades específicas que pueden tratarse con las formulaciones de compuestos de CAI incluyen la enfermedad ocular, incluyendo la enfermedad ocular neovascular, enfermedad ocular edematosa, tumores oculares, e inflamación intraocular.
- Formulaciones acuosas, estériles como se describen en esta solicitud proporcionan la administración localizada de concentraciones elevadas de compuestos CAI (que normalmente no son muy solubles) en el tratamiento de dichas indicaciones terapéuticas agudas como se ejemplifican por los estadios de la enfermedad ocular grave neovascular de ARMD "húmeda" o retinopatía diabética. De forma similar, para uso crónico, la invención proporciona formulaciones acuosas, estériles para la liberación controlada de compuestos CAI por medio de rutas de

administración local, donde dichas formulaciones aseguran el mantenimiento de concentraciones terapéuticas de compuestos CAI con variabilidad baja y confiables en aplicaciones crónicas.

5 El tratamiento de enfermedades oculares localizadas proliferativas, incluyendo las caracterizadas por patología neovascular, con la administración local de formulaciones de compuestos CAI como se describe en esta solicitud, proporciona una ventaja significativa sobre la administración sistémica de CAI, dicha administración sistémica se ha practicado en el cáncer hasta la fecha.

10 La administración local de formulaciones de compuestos CAI como se describe en esta solicitud permite el mantenimiento de concentraciones eficaces, no tóxicas de fármaco CAI libre en el lugar de enfermedad del tejido, proporcionando así un margen de seguridad grande y permitiendo el tratamiento terapéuticamente eficaz de las enfermedades, particularmente enfermedades que no amenazan la vida. El tratamiento localizado de enfermedades que no amenazan la vida usando formulaciones de compuestos CAI descrito en esta solicitud proporciona una ventaja significativa en relación al tratamiento sistémico con formas y formulaciones de CAI descritas hasta la fecha que tienen umbrales bajos de seguridad inaceptables. De forma similar, según el tema de la invención, la administración local de formulaciones de compuestos CAI por medio de un dispositivo de administración de fármaco o implante colocado cerca del sitio de tejido local proporciona el mantenimiento de concentraciones eficaces y seguras de ingrediente activo de fármaco CAI en el sitio de la enfermedad del tejido local. Así, el tema de la invención proporciona un alto margen de seguridad y permite su uso en el tratamiento de enfermedades oculares no mortales para las que CAI con dosis sistémicas, dosificado en las formas descritas hasta la fecha, prácticamente estaba excluido.

20 En una realización, la administración local de formulaciones de compuestos CAI como se describe en esta solicitud es adecuada para la terapia de la enfermedad ocular aguda y la inducción de remisión de los signos de la enfermedad y síntomas. En otra realización la administración local de formulaciones de compuestos CAI como se describe en esta solicitud es adecuada para la terapia de la enfermedad ocular aguda y el mantenimiento de la remisión de los signos de la enfermedad y síntomas.

25 De acuerdo con el tema de la invención, la administración local ocular de formulaciones de compuestos CAI según la invención, atenúa los procesos de enfermedad patológica ocular sin comprometer indebidamente la función ocular saludable normal. Así, la administración local ocular de una formulación de compuesto CAI proporciona un intervalo de concentración controlada de CAI eficaz pero seguro directamente en el ojo.

30 Terapias oculares basadas en CAIs, como se describen en esta solicitud, proporcionan ventajas significativas para tratar la enfermedad ocular neovascular en relación con las modalidades actuales de tratamiento por cirugía con láser incluyendo la fotocoagulación en toda la retina, que puede ir acompañada de daño extenso al tejido ocular. En los ejemplos de enfermedades oculares neovasculares posteriores, tal como la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, las patologías oculares diana y los tejidos para el tratamiento están especialmente localizados para los compartimentos de la retina, coroides y ocular de la córnea.

35 Se contempla en esta solicitud que las formulaciones de compuestos CAI como se describen en esta solicitud puedan fácilmente penetrar el tejido humano escleral después de la administración periocular a pacientes con enfermedad ocular. Esta propiedad específica de formulaciones basadas en CAI descritas en esta solicitud permite la administración eficaz mínimamente invasiva de la entidad terapéutica parental de CAI (referida también en esta solicitud como la base libre de CAI) al compartimento(s) del tejido ocular enfermo del paciente en una concentración terapéutica sin causar la toxicidad ocular que se ha observado previamente con la administración sistémica del fármaco de origen CAI biológicamente activo a pacientes de cáncer.

40 Según el tema de la invención, tejidos diana para el tratamiento localizado usando las formulaciones de compuestos CAI incluyen el tejido ocular. Según esto, la administración de formulaciones de compuestos CAI como se describen en esta solicitud puede usarse para tratar enfermedades oculares. En una realización preferida, las formulaciones de compuestos CAI son útiles para tratar patologías de enfermedades locales oculares que son una diana del (los) mecanismo(s) de acción farmacológicos establecidos para CAI de inhibir el aumento patológico en la concentración de calcio intracelular y así bloquear las patologías hiperproliferativa, inflamatoria, neurodegenerativa, edematosa, y macroscópica asociadas con las enfermedades oculares localizadas diana que se describen en esta solicitud.

45 En una realización preferida, la presente invención proporciona profármacos de CAI y formulaciones de compuestos de CAI que proporcionan la liberación controlada de CAI farmacológicamente activo en un tejido de destino y en concentraciones terapéuticamente eficaces. Tales profármacos y formulaciones de compuestos de CAI pueden ser enviados o administrados localmente a un tejido de destino *in vivo* por mecanismos espontáneos pasivos, biológicamente acelerados, o asistidos (tales como sonoforesis o galvánicos, por ejemplo, iontoforesis).

50 Los profármacos y formulaciones de compuestos de CAI son ventajosos porque superan problemas relacionados con la esterilidad, estabilidad, toxicidad, falta de especificidad para el tejido de destino, seguridad, eficacia, tamaño y variabilidad de la biodisponibilidad, que existen con la administración de la forma activa de CAI. Los profármacos de la invención presente y formulaciones de compuestos de CAI, son especialmente ventajosos para reducir al mínimo

los efectos secundarios indeseables asociados con el actual tratamiento o terapia de CAI, tales como la pérdida de visión, ataxia del cerebelo, neuropatía periférica y exacerbación de la depresión.

5 Como se contempla en el tema de la invención, donde un compuesto de CAI comprende un profármaco de CAI, el profármaco se puede convertir en un compuesto de CAI biológicamente activo a una velocidad controlada vía mecanismos pasivos (tales como la hidrólisis acuosa) o biológicamente mediados (tal como mecanismos biocatalíticos o enzimáticos, por ejemplo, por esterasas intraoculares). Una ventaja de la conversión *in vivo* de los profármacos basados en CAI es que el CAI subsiguiente proporciona efectos terapéuticos localizados en el tejido de destino enfermo con altos márgenes terapéuticos de seguridad.

10 Una realización adicional proporciona el uso de formulaciones de compuestos de CAI junto con un sistema de administración de fármacos en forma de un implante o de un dispositivo para el tratamiento de condiciones como se establece en la presente solicitud. Algunas realizaciones de la invención contemplan el uso de formulaciones de compuestos de CAI que comprenden una capa por ejemplo de un dispositivo junto con implantes del dispositivo físico tales como cánulas y stents de banda.

15 Una realización adicional del tema de la invención proporciona la administración local de compuestos de CAI en combinación con otros tratamientos farmacológicos. Como se contempla en el tema de la invención, las terapias de combinación de formulaciones de compuestos de CAI con otros medicamentos cuya diana es mecanismos de enfermedad ocular similares o diferentes tienen ventajas que incluyen mayor eficacia en el tratamiento terapéutico de una enfermedad y mayores márgenes de seguridad en relación a las monoterapias respectivas con medicinas específicas o separadas.

20 En una realización, una formulación de un compuesto de CAI se usa para tratar la enfermedad ocular neovascular lo que comprende la administración conjunta localizada (por ejemplo, en el tejido ocular) de uno o más medicamentos cada uno de los cuales puede actuar para bloquear la angiogénesis por un mecanismo farmacológico. Dichas combinaciones actuarían proporcionando una eficacia mayor por medio de mecanismos de acción de adición, sinergia, o mejora de los efectos secundarios. Medicamentos que pueden ser administrados junto con una
25 formulación de un compuesto de CAI de la invención incluyen, pero no están limitados a, bloqueadores del factor de crecimiento endothelial vascular VEGF (por ejemplo por moléculas neutralizadoras de VEGF que se unen a VEGF tales como Macugen (Eyeteck) y Lucentis (ranibizumab, Genentech), lactato de escualamina (Genaera Corporation); e inhibición de la tirosina kinasa VEGF) para tratar enfermedades neovasculares oculares (AMD y retinopatía diabética) y glucocorticoides (por ejemplo triamcinolona) para tratar el edema macular. Otros factores de crecimiento
30 que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de CAI de la invención (preferiblemente en formulaciones estériles, acuosas) incluyen, pero no están limitados a, el factor derivado del pigmento del epitelio (PEDF), eritropoyetina (EPO), integrina, endostatina, R-cadherina, angiostatina y factor de crecimiento de fibroblastos.

35 La definición "profármaco de CAI" significa un compuesto según la fórmula II o fórmula III como se indica en las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

40 La invención objeto proporciona profármacos y formulaciones de compuestos de CAI para su uso en el tratamiento localizado de enfermedades oculares no mortales. Las formulaciones de compuestos de CAI del objeto de la invención pueden comprender al CAI como una base libre y un profármaco de CAI en forma microcristalina, como micropartículas y como una emulsión. La invención objeto proporciona además un tratamiento de enfermedades oculares no mortales que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de compuestos de CAI de la invención (es decir, mediante sistemas de administración nuevos y terapias de combinación), que son eficaces y están asociados con pocos o ningún efecto adverso secundario.

45 Las vías de administración previstas en el presente documento para la administración de formulaciones de compuestos de CAI por administración local incluyen la ocular, intraocular, intravítrea, peribulbar, periocular, subtenon, justaescleral, retrobulbar, subretinal y rutas subconjuntivas posteriores justaesclerales. Dichas vías de administración pueden realizarse por inyección con jeringa utilizando una aguja o cánula o por sistemas libres de aguja: administración tópica por medio de una formulación que comprende gotas, ungüentos y cremas, o en conjunto con sistemas de administración de medicamentos ejemplificados por la liberación controlada de un
50 compuesto de CAI de una matriz que incluye lentes de contacto, (para la administración de fármacos a un tejido del ojo), desde un dispositivo, de un implante, para liberación de fármacos al tejido próximo, y por uso de un sistema iontoforético por ejemplo, para mejorar la tasa de penetración del fármaco a través de un tejido de barrera.

55 En una realización preferida de esta invención, una formulación de un compuesto de CAI es administrada localmente al tejido ocular a través de una ruta que atenúa los procesos de enfermedad patológica ocular sin comprometer indebidamente la función ocular normal o saludable, actuando directamente en el ojo (o sea, en el sitio de los tejidos enfermos) en una manera controlada terapéuticamente eficaz y localizada.

I. Definición de términos

El término " compuesto de CAI," como se usa en esta solicitud, se refiere al CAI como base libre y a los análogos de CAI y profármacos de CAI de fórmulas II o III, y a cualquier sal como sus sales ácidas. Los compuestos de CAI de la invención son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades que no amenazan la vida.

5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en esta solicitud, se refiere a la cantidad necesaria para obtener una respuesta deseada biológica tales como la mejora o reducción en severidad de un síntoma por una cantidad en porcentaje. De acuerdo con el objeto de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de CAI es la cantidad necesaria para tratar enfermedades que no amenazan la vida. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de CAI, o su formulación, puede mejorar la severidad de los síntomas y/o complicaciones asociados con una enfermedad que no amenaza la vida. La mejora en la gravedad de los síntomas y/o complicaciones puede ser una disminución en la gravedad de un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99%. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de CAI administrado localmente en el tratamiento de una enfermedad ocular es una dosis de 5 mg a 50 mg. Más preferentemente se administran 5 mg intravitrealmente y 50 mg periocularmente. Más preferentemente, el compuesto de CAI es CAI base libre.

20 El término "paciente", como se usa en esta solicitud, describe un organismo, incluyendo mamíferos, a los que se proporciona tratamiento con las composiciones de acuerdo con la invención presente. Especies de mamíferos que se benefician de los métodos de tratamiento y compuestos divulgados incluyen, pero no se limitan a, los simios, chimpancés, orangutanes, seres humanos, monos; y animales domesticados (por ejemplo, mascotas) como caballos, perros, gatos, ratones, ratas, conejillos de Indias y hamsters.

El término "tratamiento" como se usa en esta solicitud, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad que no amenazan la vida según las reivindicaciones en un paciente, particularmente un ser humano, que comprende la administración de un compuesto y/o formulación de un compuesto de esta invención e incluye:

25 I. Prevención de la enfermedad que pueda producirse en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado como que la tenga;

II. Inhibición de la enfermedad, por ejemplo, inhibiendo la aparición de una enfermedad adicional; o deteniendo su desarrollo, induciendo la remisión o manteniendo la remisión de la enfermedad;

III. Alivio de la enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión de la enfermedad o actuando disminuyendo o reduciendo los síntomas; o

30 IV. Inhibición de la reaparición de la enfermedad.

"Administración conjunta" y "administrar al mismo tiempo," en esta solicitud, incluye la administración de un compuesto o formulación con un método terapéutico adecuado para uso con los compuestos y métodos de la invención (por ejemplo, la administración de un profármaco de CAI de Fórmula II o III, a continuación) en el tratamiento de enfermedades graves, que no amenazan la vida.

35 "Enfermedades que no amenazan la vida" como se usa en esta solicitud, se refiere a enfermedades oculares no mortales. Algunos ejemplos de enfermedades graves oculares, que no amenazan la vida, incluyen la retinopatía diabética (DR), degeneración macular neovascular relacionada con la edad (ARMD), edema macular diabético (DME), edema macular cistoide (CME) y tumores oculares tales como el retinoblastoma (RB), retinopatía del prematuro (ROP), oclusiones vasculares de la retina (RVO), neovascularización de la córnea, neovascularización del iris, glaucoma neovascular, daños neuronales isquémicos, uveítis, glaucoma y pterigion, enfermedades neovasculares de la retina tales como retinopatías hiperproliferativas, vitreoretinopatías y degeneración de la retina asociada con enfermedades sistémicas tales como la diabetes melitus, condiciones hipóxicas e isquémicas asociadas con oclusiones de las venas y arterias de la retina (por ejemplo, de la enfermedad de células falciformes o trombosis), degeneración de la retina resultante del desprendimiento de retina y degeneración macular asociada con la edad. Enfermedades que no amenazan la vida, tal como se define en esta solicitud, incluyen cualquier enfermedad que sea directa o indirectamente mediada por CAI. Las enfermedades que no amenazan la vida son enfermedades que no pueden causar la muerte de un paciente. Una enfermedad que no amenaza la vida puede estar presente en un paciente junto con una enfermedad mortal tal como la diabetes melitus.

50 La invención presente puede también usarse para tratar síntomas oculares que se originan con enfermedades o condiciones que tienen tanto síntomas oculares como síntomas no oculares. Algunos ejemplos incluyen trastornos relacionados con el SIDA tales como la retinitis de citomegalovirus y trastornos del vítreo; síndrome de von Hippel-Lindau (una enfermedad que tiene neovascularizaciones oculares y no oculares); trastornos relacionados con el embarazo, tales como cambios hipertensos en la retina; y los efectos oculares de diversas enfermedades infecciosas tales como la tuberculosis, sífilis, enfermedad de Lyme, enfermedad parasitaria, toxocara canis, oftalmomiasis, cercosis quística e infecciones por hongos.

55

Las siguientes definiciones son aplicables a tales estructuras como se definen para la fórmula II y fórmula III, a continuación.

5 A menos que se especifique otra cosa, en este documento, el término "alquilo" se refiere a un resto de cadena alquílica lineal o ramificada. En una realización, el resto de alquilo es alquilo_{C₁₋₈}, que se refiere a un resto de alquilo que tiene de uno a ocho átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo y octilo.

10 El término "alquilo" también incluye cicloalquilo, por ejemplo, ciclohexilo y similares. El término "alquilo" también incluye alqueno, que se refiere a un resto de alquilo lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces de carbono, de estereoquímica E o Z, donde sea el caso y, por ejemplo, incluye vinilo, 1-propenilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

El término "alquilo" también se refiere a un resto alicíclico que tiene de tres a seis átomos de carbono y que tiene además un doble enlace. Tales grupos, también conocidos como "cicloalqueno", incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

15 El término "alquilo" también se refiere a restos alquinos, como por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 1- y 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es como se ha descrito en esta solicitud.

El término "halógeno" se refiere al flúor, cloro, bromo y yodo.

20 El término "arilo" se refiere a un anillo aromático carbocíclico, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido y grupos similares, así como a anillos que están fusionados, por ejemplo, naftilo, bifenilo indarilo y similares. Grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 grupos de alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo alquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, N(R)₂, S(O)₂N(R)₂, CH₂N(R)₂, CO₂R y C(O)N(R)₂ en donde los grupos R son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo.

25 El término "arilalquilo" se refiere a un resto en el que los grupos "arilo" y "alquilo" son como se han descrito en este documento.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un resto heterocíclico saturado que tiene de dos a seis átomos de carbono y uno o más heteroátomos del grupo N, O y S (o las versiones oxidadas de éstos) que puede estar benzofusionado en cualquier posición disponible opcionalmente. Esto incluye, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, benzodioxolilo y similares.

30 El término "heterocicloalquilo" también se refiere a un resto alicíclico que tiene de tres a seis átomos de carbono y uno o más heteroátomos del grupo N, O y S y que tiene además un doble enlace. Dichas entidades también pueden ser conocidas como "heterocicloalqueno" e incluyen, por ejemplo, dihidropiranilo y similares.

En caso de que el resto de heterociclo contenga un átomo de nitrógeno que puede estar sustituido, se puede elegir entonces un sustituyente del grupo R.

35 El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, de cinco a diez átomos en los que al menos un átomo se selecciona de O, N y S, en los que un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de conexión, y en los que un átomo de carbono adicional opcionalmente se sustituye con un heteroátomo seleccionado de O o S, y en los que de 1 a 3 átomos de carbono adicionales están reemplazados por heteroátomos de nitrógeno. El grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados de alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, N(R)₂, S(O)₂N(R)₂, (CH₂NR)₂, CO₂R, y C(O)N(R)₂ en donde los grupos R son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo.

40

Este término incluye, por ejemplo, imidazolilo, tetrazolilo, furano, tiofeno, piridilo, indolilo, quinolilo, benzotriazolilo, benzofurazano, benzotriazolilo y similares.

45 Algunos de los términos definidos anteriormente pueden producirse más de una vez en las fórmulas II y III y cuando esto pase cada término se definirá independientemente del otro.

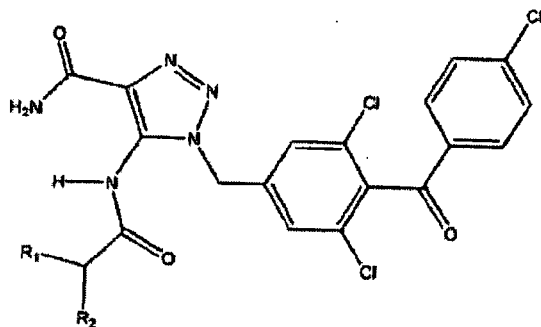
"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento, elemento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos donde dicho evento se produce y casos en que no.

Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución por un sustituyente mencionado.

Cuando se divulgan múltiples entidades sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente por una o más de las entidades sustituyentes divulgadas o reclamadas, solas o en pluralidad.

II. Profármacos de CAI de la invención

Se proporcionan profármacos de CAI de fórmula II como sigue:

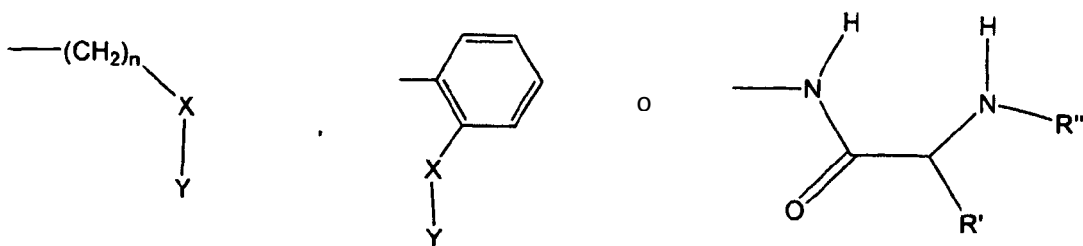


5

Fórmula II

en donde

R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilamino, dialquilamino, morfolino, piperazinilo, aquilpiperazinilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo y alcoxialquilo o es un grupo de fórmula



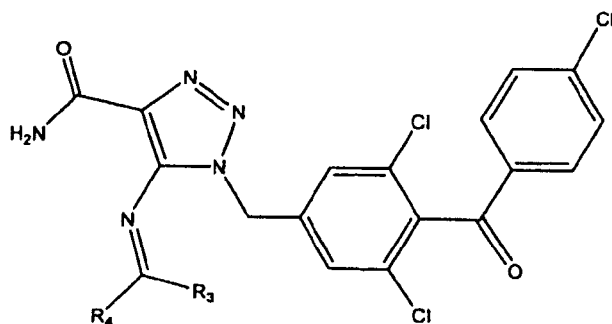
10

en donde X es O, NH o S; Y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilamino, dialquilamino e hidroxialquilo; R' se selecciona de hidrógeno y una cadena lateral de un aminoácido natural; R'' se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilamino y alquilhidroxilo.

15

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilamino, dialquilamino, morfolino, piperazinilo, aquilpiperazinilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o bien cuando en conjunto pueden formar un anillo carbocíclico, heterocíclico y heteroarilo

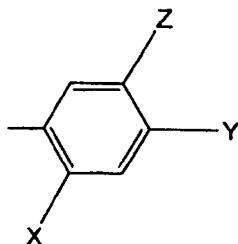
En algunas otras realizaciones de la invención objeto, se proporcionan profármacos de CAI de la fórmula III como sigue:



Formula III

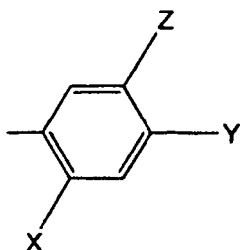
en donde

R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo y heteroarilo o es un grupo de fórmula



- 5 en donde X, Y y Z son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, nitro o ciano.

R₄ es hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o heteroarilo o un grupo de fórmula



- 10 en donde X, Y y Z son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, nitro o ciano.

Profármacos preferidos de CAI de fórmula II son los que proporcionan un alto margen terapéutico de seguridad a través de la conversión a CAI a un ritmo que produce efectos terapéuticos localizados en los tejidos de destino (tales como tejidos oculares, en donde la conversión de las esterasas de un profármaco de CAI esterificado es una realización preferida) y compartimientos de administración. Los compuestos profármaco preferidos de la invención objeto son particularmente ventajosos ya que proporcionan un perfil de seguridad aceptable consistente con la enfermedad ocular aguda y/o crónica.

En una realización particularmente preferida, los profármacos de CAI pueden penetrar fácilmente el tejido humano escleral y efectivamente enviar la entidad terapéutica de CAI de origen biológicamente activa al compartimento(s) de destino del tejido de la enfermedad ocular en una concentración terapéutica sin causar la toxicidad ocular que ha sido descrita anteriormente para el fármaco de origen de CAI cuando se administra sistémicamente a pacientes con cáncer. Un profármaco de CAI de la invención presente puede convertirse en el compuesto de CAI de origen, después de la administración, tanto por mecanismos pasivos (por ejemplo, la hidrólisis acuosa dependiente del pH) o mediados biológicamente (por ejemplo, enzimáticos).

En determinadas realizaciones, los profármaco de CAI de la invención pueden convertirse *in vivo* en compuestos de CAI biológicamente activos por mecanismos de hidrólisis pasiva. Por ejemplo, un profármaco de CAI de fórmula II puede convertirse en un CAI *in vivo* por hidrólisis espontánea. La tasa de hidrólisis espontánea de profármacos de CAI de fórmula II puede ser afinada por una selección adecuada de los grupos R_1 y R_2 . Específicamente, para favorecer la hidrólisis espontánea de los compuestos de fórmula II, una realización proporciona compuestos de fórmula II que contienen grupos catalíticos nucleófilos, tales como las funciones amino e hidroxilo, incorporados en uno o ambos de los grupos R_1 y R_2 tal que se cataliza la interna "asistencia anquimérica" de la reacción hidrolítica mediante la formación de un intermedio cíclico con un tamaño de anillo que va de 3 a 7 átomos.

Alternativamente, la conversión de los profármacos de amida de CAI de fórmula II a CAI *in vivo* puede ser mediada por enzimas hidrolíticas endógenas tales como proteasas y esterases en el ojo. Se sabe que tales enzimas hidrolíticas particularmente metaloproteasas de matriz son reguladas en aumento en tejidos de destino de la enfermedad neovascular en las indicaciones de relevancia de la enfermedad proliferativa neovascular especificadas en esta solicitud. Los profármacos de amida de CAI de fórmula II pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en una forma determinada diastereomérica, racémica o enantiomérica.

Los derivados de imina y amida de funciones amina son profármacos bien establecidos en la técnica de la química medicinal. Como se describió anteriormente, CAI es un compuesto orgánico conocido designado como 5-amino-[4-(4-clorobenzoi)-3,5-diclorobencil]-1,2,3-triazol-4-carboxamida y tiene una estructura ilustrada en la Fórmula I. La base libre amorfa de CAI que es el material de partida para formas cristalinas, formas de sal y otras formulaciones que son objeto de esta invención, es fácilmente sintetizada usando métodos anteriormente descritos (véase, por ejemplo, los documentos de patente de Estados Unidos N°. 4.590.201 y 5.602.156), por una persona versada en la técnica de química orgánica. Profármacos de amida de CAI de fórmula II son fácilmente sintetizados por una persona versada en la técnica por ejemplo haciendo reaccionar CAI con un derivado reactivo de un ácido carboxílico (por ejemplo un cloruro o anhídrido de un ácido carboxílico) en presencia de una base tal como una base orgánica en un disolvente orgánico para promover la formación de un enlace de amida. Ejemplos de cloruros y anhídridos de ácido carboxílico incluyen el cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, anhídrido propiónico, cloruro de pivaloilo; ejemplos de bases orgánicas incluyen la piridina, 4-dimetilaminopiridina y trietilamina y disolventes orgánicos adecuados incluyen dimetilformamida, tetrahidrofurano y diclorometano. Los compuestos de fórmula III son fácilmente sintetizados por personas versadas en la técnica por reacción de CAI con el compuesto de cetona o aldehído específico en un disolvente orgánico en presencia de un catalizador o agente de secado para formar los profármacos de ketimina o aldimine de CAI. Ejemplos de cetonas y aldehídos incluyen acetaldehído, propionaldehído, benzaldehído, acetofenona, benzofenona, acetona y etilmetilcetona; disolventes orgánicos incluyen dimetilformamida, tetrahidrofurano y diclorometano; catalizadores y agentes de secado se ejemplifican con el sulfato de magnesio y tetraisopropóxido de titanio.

III. Sales de CAI de la invención

Realizaciones adicionales de la invención presente son formas de sal de adición de ácido nuevas de la base libre de CAI y profármacos de CAI que se utilizan para preparar una formulación farmacéutica utilizando cualquiera de las técnicas de formulación conocidas por las personas versadas en la técnica o como se establecen en la presente solicitud. Particularmente preferidas son las formas de sal de adición de ácido que, con la administración local, sirven para mantener una concentración terapéutica, libre de CAI que es eficaz para aliviar la patología de la enfermedad y tiene un perfil de seguridad consistente con la aplicación práctica terapéutica.

Realizaciones preferidas de la invención objeto proporcionan formas de sal de adición de ácido de CAI derivadas de ácidos orgánicos que tienen efectos estabilizadores de la membrana o efectos antiinflamatorios incluyendo, el ácido cólico, ácidos grasos insaturados de cadena larga, y ácidos sulfónicos anfifílicos de cadena larga y derivados de esteroides. Dichas sales y complejos pueden prepararse de manera convencional y pueden exhibir actividad superior y perfil de liberación controlada *in vivo* en relación con la base libre simple del compuesto principal de CAI. Dichas sales se refieren a sales no tóxicas o biocompatibles de CAI o profármacos de CAI de la invención que generalmente son preparados por una persona experta en la materia haciendo reaccionar el CAI en su forma de origen de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Ácidos orgánicos o inorgánicos representativos para la preparación de sales de CAI y sales de profármacos de CAI de la invención objeto incluyen las siguientes: ácido bórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico y nitrato de hidrógeno, ácido fosfórico o fosfato de trihidrógeno, de dihidrógeno o monohidrógeno, ácido sulfúrico o sulfato de dihidrógeno y sulfato de monohidrógeno. Sales representativas de ácidos orgánicos hidrófilos incluyen las siguientes: citrato, fumarato, gluconato, glutamato, lactato, maleato, mandelato, mesilato, oxalato, tartrato de succinato y valerato. Sales representativas de ácidos orgánicos hidrófobos incluyen las siguientes: bencenosulfonato, benzoato, colato, hidroxinaftoato, laurato, napsilato, oleato, palmoato, palmitato, salicilato, estearato, tosilito y taurocolato. Sales adicionales de aminoácidos esenciales son útiles.

Particularmente preferidas son las formas de sal de adición de ácido de CAI que, con administración local, sirven para mantener una concentración terapéutica de forma libre de CAI que es eficaz para aliviar la patología de la enfermedad sin perfil de efectos secundarios tóxico o dañino para los tejidos o discapacitación de la función del

tejido que pueda prohibir el uso terapéutico práctico. Incluso más preferidas son realizaciones de formas de sal de adición de ácido de CAI derivadas de o que comprenden ácidos orgánicos que tienen efectos de estabilización de membranas o efectos antiinflamatorios tales como el ácido cólico, ácidos grasos insaturados de cadena larga y ácidos sulfónicos anfífilos de cadena larga y derivados de esteroides.

5 III. Formulaciones de compuestos de CAI

En una realización adicional, se proporcionan formulaciones de compuestos de CAI para el tratamiento de enfermedades oculares que no amenazan la vida, dichas formulaciones y tratamientos comprenden el objeto de esta invención. Dichas formulaciones sirven para superar las limitaciones de biodisponibilidad de CAI al ser un compuesto poco soluble en agua y/o proporcionar un aumento, con respecto a una solución acuosa de CAI base libre, de la biodisponibilidad de la base libre de CAI para el tejido de destino enfermo y proporcionar exposición al tejido enfermo a un ritmo deseado para lograr y mantener una cantidad terapéuticamente eficaz de CAI en una concentración farmacológicamente activa.

En una realización, formulaciones acuosas de compuestas de CAI administradas como se describe en esta solicitud proporcionan una liberación inmediata y completa de CAI de una formulación. Como alternativa, formulaciones acuosas de compuestos de CAI de la invención, cuando se administran, proporcionan un ritmo lento de liberación de CAI tal como una liberación controlada o una liberación de orden cero o una liberación de aproximadamente el 1% a 5% de la cantidad de fármaco administrada durante un período de tiempo de alrededor de 1 hora a alrededor de 1 mes. En realizaciones relacionadas, formulaciones de compuestos de CAI de la invención incluyen, pero no se limitan a, formas microcristalinas, formulaciones de partículas sólidas de tamaño de micra y submicra, formulaciones de emulsión y microemulsión y formulaciones de encapsulación de polímero donde el fármaco puede ser disuelto o suspendido en una matriz que comprende un polímero biocompatible y/o biodegradable.

En otra realización, las formulaciones de compuestos de CAI de la invención proporcionan un ritmo lento de liberación de CAI en el tejido de destino de la enfermedad en un periodo de más de una semana a 3 años después de una sola administración. Ciertas formulaciones de los compuestos de CAI de la invención proporcionan concentraciones farmacológicamente eficaces de CAI en el tejido de destino de la enfermedad en un periodo de 15 minutos a una semana después de una administración única.

Las formulaciones de compuestos de CAI que se describen a continuación pueden ser preparadas en proporciones de ingredientes (compuesto de CAI e ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como excipientes, tensioactivos, disolventes y similares), que se determinan por la naturaleza química y la solubilidad del compuesto o formulación de CAI, la vía de administración elegida y la práctica médica estándar. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de micropartículas de CAI adicionalmente en una formulación acuosa, por ejemplo en presencia de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o un agente activo de superficie farmacéuticamente aceptable.

A. Formulaciones de emulsión

Las formulaciones de emulsión de compuestos de CAI de la invención incluyen, pero no se limitan a, composiciones preparadas mediante procesos de formulación que comprenden un lípido, tensioactivo y disolvente que se realizan fácilmente por una persona experta en el arte de la elaboración de formulaciones. En una formulación de emulsión preferida de compuestos de CAI que se administra como se describe en esta solicitud, la formulación proporciona la liberación inmediata o a corto plazo de al menos el 90% de la cantidad de CAI en la formulación y proporciona concentraciones farmacológicamente eficaces de CAI en el tejido de destino de la enfermedad durante un periodo de 15 minutos a una semana después de la administración única.

En general las formulaciones de emulsión de compuestos de CAI de la invención se preparan mediante una selección de las siguientes cinco clases de excipientes (Pouton, C. W. *Eur. J. Pharm. Sci.* **11** Suppl 2: S93-98, 2000): 1) aceites triglicéridos puros; 2) glicéridos mixtos; 3) tensioactivos lipófilos; 4) tensioactivos hidrófilos; y 5) codisolventes solubles en agua. Ejemplos de formulaciones de fármacos basadas en lípidos aplicables a compuestos de CAI, profármacos de CAI y sus sales incluyen emulsiones preparadas para el fármaco lipófilo inmunosupresor ciclosporina (Fahr, A. *et al. Clin. Pharmacokinet.* **24**, 472-495, 1993; Fricker, G. *et al. Br. J. Pharmacol.* **117**, 217-223, 1996) y halofantrina un fármaco antimalario lipófilo de molécula pequeña (Porter, C.J., *et al. J. Pharm. Sci.* **85**, 357-361, 1996).

En ciertas realizaciones, las formulaciones de emulsión de la invención comprenden gotitas de líquido de formulación que comprende CAI o un compuesto de CAI, dichas gotitas son dispersiones de gotitas estabilizadas en la superficie de tamaño inferior a 10 micras en medio acuoso. Alternativamente, las formulaciones de emulsión del objeto de la invención pueden localmente ser administradas al tejido de destino como una microemulsión de aceite en agua de tamaños de gotita de menos de 100 nanómetros. Estas microemulsiones están compuestas de CAI, profármacos de CAI y sus sales disueltos en una mezcla de vehículo lipófilo y mezclados con tensioactivos y cotensioactivos.

- En otras realizaciones, ambos de estos resultados finales (vehículo lipófilo y mezcla con tensioactivos y cotensioactivos) se consiguen a partir de una solución preconcentrada o una solución concentrada de un compuesto de CAI en un vehículo que forma una emulsión de aceite en agua de tamaño de gotitas de menos de 10 micrómetros espontáneamente cuando se mezcla con los fluidos corporales (es decir, líquido lagrimal, líquido vítreo, líquido escleral, sangre, líquido cefalorraquídeo, fluido vaginal, mucosas). Alternativamente, pueden lograrse formulaciones de emulsión de la invención a partir de una solución preconcentrada o una solución concentrada de un compuesto de CAI en un vehículo que forma una microemulsión de aceite en agua de tamaño de gotitas de menos de 100 nanómetros espontáneamente cuando se mezcla con los fluidos corporales. De esta manera se facilita la generación in-situ de las gotitas de pequeño tamaño en la que no se requiere la aplicación de energía.
- Las formulaciones de emulsión de compuestos de CAI son generalmente seleccionadas y preparadas como se describe a continuación. En primer lugar, se seleccionan vehículos de aceite o triglicéridos preferiblemente un vehículo de aceite o triglicérido farmacéuticamente aceptable fácilmente disponible (tales como los aceites triglicéridos puros) adecuados de una fuente comercial por ejemplo aceite de soja (Fluka, Buchs, Suiza), aceite de sésamo (Fluka, Buchs, Suiza), Miglyol® (810, 812, 818, Hulls, Puteaux, Francia) y otra selección de candidatos entre los cuales la elección se basa preferentemente en la solubilidad más alta y más largo plazo de estabilidad del compuesto CAI puro, sus sales o profármacos como ingrediente activo en el aceite, respectivamente, la solubilidad y estabilidad se determinan en la evaluación de la preformulación disolviendo CAI en el vehículo, +/- tensioactivo, +/- agua (que contiene opcionalmente una sal de tampón) para determinar las concentraciones de saturación de CAI en función de la temperatura y, a continuación, determinar la estabilidad de CAI en función del tiempo (1 día, 2 días, 4 días, 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses y mensualmente a partir de entonces, cada uno a temperaturas constantes de alrededor de 20° C, 30° C y 40° C. Se preparan a continuación las formulaciones que contienen tensioactivos hidrófobos y tensioactivos hidrófilos con un intervalo de composición del vehículo aceitoso de 25-45%, intervalo de tensioactivos hidrófobos de 25-45% e intervalo de tensioactivos hidrófilos de 10-20%.
- Tensioactivos hidrófobos previstos para su uso en la preparación de formulaciones de emulsión de la invención incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de glicerilo y Pluronic® (por ejemplo, Pluronic®F68, Pluronic®F127, Sigma, St. Louis, Missouri). Co-tensioactivos hidrófilos previstos incluyen pero no se limitan a, Tween (por ejemplo, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Sigma, St. Louis, Missouri) y Labrasol® (Gattefosse, Saint Priest, Francia). Formulaciones de emulsión preferidas de la invención exhiben tamaño de gotita en la submicra baja, alta estabilidad de ingrediente activo de CAI y alta carga de ingrediente activo de CAI.
- Alternativamente, de acuerdo con el objeto de la invención, puede formularse un compuesto de CAI como una suspensión acuosa de partículas estabilizadas en la superficie. La distribución de tamaño de partícula de tales formulaciones de suspensión cuidadosamente se mantiene a menos de 10 micrómetros de manera que se pueda evitar la irritación local al tejido de destino (por ejemplo el tejido del ojo). Por ejemplo, una realización de la invención proporciona una preparación de solución concentrada de un compuesto de CAI. Específicamente, el compuesto de CAI está disuelto o suspendido directamente en los vehículos que forman una suspensión de compuesto de CAI estabilizada en la superficie con partículas de tamaño inferior a 10 micras. Los vehículos proporcionan concentraciones terapéuticamente eficaces de CAI farmacológicamente activo en el sitio de destino enfermo con la administración local al tejido de destino o compartimento de tejido enfermos por los métodos de administración que se describe en esta solicitud. La estabilización superficial de las partículas en estas realizaciones se proporciona con un agente activo de superficie farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un agente activo de superficie seleccionado del grupo que consiste de lecitina, fosfolípidos cargados o sin carga, tensioactivos poliméricos, tensioactivos no poliméricos, tensioactivos cargados (por ejemplo, tensioactivos aniónicos o catiónicos), tensioactivos no cargados (por ejemplo, tensioactivos de poliéter tales como un tensioactivo que contenga polietilenglicol y tensioactivo que contengan polietilenglicol-co-polipropilenglicol), uno o más de los ácidos biliares y sus sales o combinaciones de los mismos.
- Alternativamente, las formulaciones de compuestos de CAI pueden ser preparadas como un complejo molecular con beta-ciclodextrina o sus derivados. Además, una formulación alternativa consiste en un complejo molecular de un compuesto de CAI con uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables, seleccionados del grupo de lecitina, fosfolípidos cargados o no, tensioactivos poliméricos, tensioactivos no poliméricos, tensioactivos cargados, tensioactivos no cargados, uno o más de los ácidos biliares y sus sales, triglicéridos, u otros disolventes lipófilos o combinaciones de los mismos.

B. Formulaciones de liposomas:

- Además, los compuestos de la invención presente también pueden ser administrados en la forma de liposomas o similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, los sistemas de administración como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar los liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como la lecitina y fosfatidilcolinas, opcionalmente con colesterol añadido y/o estearilamina.

C. Formulaciones farmacéuticas. En General

Los compuestos de CAI pueden proporcionarse en formulaciones que contienen sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables tal como se requiere para aproximar las condiciones fisiológicas, tal como por ejemplo ajuste de pH para ajustar el pH de un medio acuoso, por ejemplo a aproximadamente pH 7,4 y agentes tampones para mantener tal pH, agentes ajustadores de la tonicidad que pueden ser útiles, por ejemplo, para ajustar la tonicidad de una formulación a fuerza iónica fisiológica, agentes humectantes y similares, por ejemplo, acetato sódico, lactato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, etc.

La concentración de los compuestos de CAI en sus respectivas formulaciones farmacéuticas puede variar ampliamente (% p/v), por ejemplo, desde menos de un 0,1%, a generalmente a por lo menos un 2% a hasta tanto como de 20% a 50% o más en peso y será seleccionada principalmente por los niveles de dosis deseada, volúmenes de fluidos, viscosidades, etc., de conformidad con el modo particular y vía de administración seleccionado y tejido de destino. Preferiblemente, la concentración de un compuesto de CAI en las formulaciones acuosas, terapéuticas de la invención está en el intervalo de sobre 0,01 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml. Más preferentemente, la concentración del compuesto CAI en las formulaciones acuosas, terapéuticas de la invención para el tratamiento localizado de enfermedades oculares está en el intervalo de sobre 1 mg/ml a 60 mg/ml de formulación.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden incluir a agentes que mejoren la administración que se pueden utilizar solos, en combinación unos con otros, o en combinación con otros agentes que mejoren la administración. El término "agentes que mejoran la administración " incluye agentes que facilitan la transferencia de CAI a la célula de destino. Ejemplos de dichos agentes que mejoran la administración incluyen, ésteres de ácidos grasos, tensioactivos, detergentes, alcoholes, glicoles, tensioactivos, sales biliares, antagonistas de la heparina, inhibidores de la ciclooxigenasa, soluciones salinas hipertónicas, y acetatos.

Como se contempla en la presente solicitud, alcoholes que pueden actuar como mejoradores de la administración incluyen los alcoholes alifáticos tales como el etanol, n-propanol, isopropanol, alcohol butílico, y alcohol de acetilo. Glicoles que pueden actuar como mejoradores de la administración de acuerdo con el tema de la invención incluyen, la glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y otros glicoles de bajo peso molecular tales como el glicerol y tioglicerol. Acetatos tales como el ácido acético, ácido glucónico y acetato de sodio son ejemplos adicionales de agentes mejoradores de la administración. Soluciones de sal hipertónicas como NaCl 1 M también son ejemplos de agentes mejoradores de la administración.

Ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables que pueden suministrarse en formulaciones farmacéuticas de la invención, incluyen el dodecilsulfato sódico (SDS) y lisolectina, polisorbato 80, nonilfenoxipolioxi-etileno, lisofosfatidilcolina, polietilenglicol 400, polisorbato 80, éteres de polioxi-etileno, los tensioactivos de éter de poliglicol y DMSO. Pueden utilizarse sales biliares como el taurocolato, tauro-desoxicolato de sodio, desoxicolato, quenodesoxicolato, ácido glicocólico, ácido glicoqueno desoxicólico y otros astringentes como nitrato de plata. Antagonistas de la heparina como amins cuaternarias tales como sulfato de protamina pueden también usarse. Pueden utilizarse inhibidores de la ciclooxigenasa como el salicilato sódico, ácido salicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroídicos (NSAIDS) como indometacina, naproxeno, y diclofenaco.

Ejemplos de detergentes farmacéuticamente aceptables que pueden suministrarse en formulaciones farmacéuticas de la invención pueden seleccionarse de los detergentes aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos y no iónicos. Detergentes farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen el taurocolato, desoxicolato, taurodesoxicolato, cetilpiridio, cloruro de benalconio, detergente ZWITTERGENT-3-14, CHAPS (3-((3-colamidopropil) dimetilamonio)-1-propanosulfonato hidrato, Aldrich), Big CHAP, desoxi Big CHAP, detergente Tritón X-100, C12E8, octil-B-D-glucopiranosido, detergente PLURONIC-F68, detergente TWEEN-20 y detergente TWEEN-80.

La concentración de un agente mejorador de la administración en una formulación farmacéutica de la invención dependerá de varios factores conocidos por una persona de ordinaria habilidad en la técnica. Esos factores incluyen el agente particular mejorador de la administración que se utiliza, el tampón, pH, tejido u órgano de destino y modo de administración. En algunas realizaciones de la invención, la concentración del agente mejorador de la administración estará en el intervalo de 1% a 50% (v/v), preferiblemente 10% a 40% (v/v) y más preferentemente 15% al 30% (v/v). Preferiblemente, la concentración de detergente en la formulación final administrada al paciente es alrededor de 0,5 a alrededor de 2 veces la concentración de micelización crítica (CMC).

Pueden incluirse excipientes en las formulaciones de la invención. Los ejemplos incluyen codisolventes, tensioactivos, aceites, humectantes, emolientes, conservantes, estabilizantes y antioxidantes. Puede utilizarse un tampón farmacológicamente aceptable, por ejemplo, los tampones tris o fosfato. Cantidades eficaces de diluyentes, aditivos y excipientes son esas cantidades que son eficaces para obtener una formulación farmacéuticamente aceptable en términos de solubilidad, estabilidad y actividad biológica.

Las formulaciones de la invención pueden incluir también, dependiendo de la formulación y el modo de administración deseado, vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen vehículos usados corrientemente para formar composiciones farmacéuticas para la administración a un ser humano o animal. El diluyente se selecciona para que no se afecte indebidamente a la actividad biológica de la combinación. Son ejemplos de tales diluyentes que son especialmente útiles para formulaciones inyectables el agua, las diversas soluciones de sales disponibles comercialmente farmacéuticamente aceptables, orgánicas o inorgánicas, solución de Ringer, solución de dextrosa y solución de Hank. Además, la composición farmacéutica o formulación puede incluir aditivos tales como otros vehículos; adyuvantes; o estabilizadores no tóxicos, no terapéuticos, no inmunogénicos y similares.

10 El vehículo empleado puede ser, por ejemplo, tanto un sólido como un líquido. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen la lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos incluyen los jarabes, aceite de cacahuete, aceite de oliva, el agua y similares. Del mismo modo, un vehículo para uso oral puede incluir material para retrasar el tiempo bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

15 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas comprenden un compuesto de CAI (preferentemente, CAI mismo) y un vehículo como materiales de hospedaje de compuesto de inclusión. Los "materiales de hospedaje de compuesto de inclusión" como se describe en esta solicitud, interactúan con el compuesto de CAI para aumentar la solubilidad acuosa, aumentar la estabilidad química y/o mejorar la administración de un fármaco (como un compuesto de CAI) a y a través de las membranas biológicas. Se cree que gracias a un vehículo tal como un material de hospedaje de compuesto de inclusión, una molécula de compuesto de CAI estabilizado puede administrarse a un paciente a una dosis que no inducirá toxicidad. Además, dichos materiales de vehículo pueden incluir materiales de revestimiento (por ejemplo, de recubrimiento entérico) que permitan la disolución del recubrimiento en medio alcalino, tal como en el intestino.

25 Los materiales de hospedaje de compuesto de inclusión que se pueden utilizar de acuerdo con el objeto de la invención incluyen los divulgados en el documento de patente de Estados Unidos N° 20040033985. Los materiales de hospedaje de compuesto de inclusión contemplados incluyen proteínas (como la albúmina), éteres de corona, polioxialquilenos, polisiloxanos, zeolitas, colestiramina, colestipol, colesevelam, colestimida, sevelamer, derivados de celulosa, derivados de dextrano, almidón, derivados de almidón, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Derivados de celulosa contemplados y derivados de dextrano incluyen DEAE-celulosa, guanidinoetilcelulosa o Sefadex DEAE. Almidones favorables o derivados de almidón que se incluyen en las composiciones de la invención incluyen ciclodextrina, almidón retrogradado, almidón degradado, una combinación de almidón retrogradado y almidón degradado, almidón hidrófobo, amilasa, dietilaminoetiléter-almidón y 2-hidroxietiléter-almidón.

35 De acuerdo con el objeto de la invención, formulaciones acuosas de compuestos de CAI comprenden el CAI y materiales de hospedaje de compuesto de inclusión seleccionados de, ciclodextrina y/o sus derivados (por ejemplo, metil β -ciclodextrina (M- β -CD), hidropropil β -ciclodextrina (HP- β -CD); hidroetil β -ciclodextrina (HE- β -CD), policiclodextrina, etil β -ciclodextrina (E- β -CD) y ciclodextrina ramificada. Como comprenderá una persona experta en la técnica, se puede utilizar cualquier ciclodextrina o mezcla de ciclodextrinas, polímeros de ciclodextrina o ciclodextrinas modificadas con arreglo a la presente invención. Las ciclodextrinas están disponibles de Wacker Biochem Inc., Adrian, Michigan o Cerestar USA, Hammond, Indiana, así como otros proveedores. La formación de complejos de inclusión usando ciclodextrinas o sus derivados protege al constituyente (es decir, al compuesto de CAI) de pérdidas por evaporación, de ataque de oxígeno, ácidos, luz visible y ultravioleta y reacciones intra- e intermoleculares.

45 La fórmula química general de la ciclodextrina es $(C_6O_5H_9)_n$. El contenido de los materiales de hospedaje de compuesto de inclusión en las composiciones del objeto de la invención puede estar en el intervalo de alrededor de 1 a 80% en peso. Preferentemente, el contenido de materiales de hospedaje de compuesto de inclusión en las composiciones de la invención está en el intervalo de alrededor de 1 a 60% en peso. La cantidad real de materiales de hospedaje de compuesto de inclusión utilizada dependerá en gran medida del contenido real de agentes terapéuticos y compuestos de CAI, si los hubiere, utilizados en la preparación de las composiciones de la invención.

50 Preferiblemente, pueden prepararse formulaciones acuosas farmacéuticas de compuestos de CAI como complejos moleculares con beta-ciclodextrina o sus derivados. Además, una formulación alternativa farmacéutica consiste en un complejo molecular de compuesto(s) de CAI con uno o más lípidos seleccionados del grupo de lecitina, fosfolípidos con o sin carga, tensioactivos poliméricos, tensioactivos no poliméricos, tensioactivos con carga, tensioactivos sin carga, uno o más de los ácidos biliares y sus sales, triglicéridos, u otros disolventes lipófilos o combinaciones de los mismos.

La formulación acuosa del compuesto de CAI según el objeto de la invención puede ser preparada de acuerdo con métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles. Las formulaciones se describen en un número de fuentes, que son bien conocidas y fácilmente disponibles a los expertos en la materia. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science (Martin EW [1995] Easton, Pensilvania, Mack Publishing Company, 19° ed.)

describe formulaciones que se pueden utilizar en relación con el objeto de la invención. Formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas de inyección estériles, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y de espesamiento. Las formulaciones pueden presentarse en envases de unidad de dosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una forma de secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición de vehículos líquidos estériles, por ejemplo, agua para inyecciones, antes de su uso. Pueden prepararse suspensiones y soluciones extemporáneas de inyección de polvo estéril, gránulos, comprimidos, etc. Debería entenderse que además de los ingredientes específicamente mencionados anteriormente, las formulaciones del objeto de la invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica para el tipo de formulaciones en cuestión.

Los compuestos de CAI de la invención pueden administrarse en formulaciones tópicas o matrices de polímero, matrices de hidrogel, implantes de polímero o formulaciones encapsuladas para permitir la liberación lenta o sostenida de las composiciones. Una formulación especialmente preferida es una suspensión o solución del sistema de administración en una formulación tópica ocular, tal como gotas de ojo.

Las aplicaciones tópicas pueden formularse en vehículos tales como bases hidrófobas o hidrófilas para formar ungüentos, cremas, lociones, en líquidos acuosos, oleaginosos o alcohólicos para formar pinturas o en diluyentes secos para formar polvos. Tales formulaciones tópicas pueden utilizarse para tratar enfermedades oculares.

Algunas realizaciones de la invención están diseñadas para administrar localmente CAI bioactivo al tejido de destino desde implantes que se inyectan en o alrededor del ojo, para la administración sostenida de CAI bioactivo al ojo. Como alternativa, se diseñan vehículos en forma de pomadas o geles o suspensiones viscosas o emulsiones viscosas que liberan el fármaco con la administración en o alrededor de los ojos durante períodos prolongados para provocar la deseada acción farmacológica. La forma de dosificación también puede ser una suspensión estéril de flujo libre para administración tópica o suspensiones estériles de flujo libre para inyección en o alrededor de ojo.

Cuando el compuesto de CAI se formula como una solución o suspensión, el sistema de administración es en un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, adecuado en cuanto a la compatibilidad con los tejidos locales. Puede utilizarse una variedad de vehículos acuosos, por ejemplo, agua, agua tamponada, solución salina de 0,8%, glicina al 0,3%, ácido hialurónico y similares. Tales formas de administración pueden ser esterilizadas por técnicas de esterilización convencionales, bien conocidas, por ejemplo, esterilización por calor o vapor de agua de formulaciones en frascos sellados a alrededor de 130° C durante al menos 15 minutos, o las formulaciones líquidas pueden ser filtradas de forma estéril, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de 0,2 micras en un entorno farmacéutico estéril.

IV. Rutas de administración

Las formulaciones de compuestos CAI se pueden utilizar en una variedad de vías de administración, incluyendo, por ejemplo, la inyectable y tópica (por ejemplo, dérmica, ocular, transdérmica, nasal). En una realización, pueden estar en forma de dosificación unitaria, es decir, en unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el consumo humano, cada unidad contendría una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables, es decir, diluyentes o vehículos.

Las rutas preferidas de administración localizada para el tratamiento de enfermedades oculares mediante una formulación del compuesto de CAI de la invención incluyen administración en la arteria oftálmica, inyección subretinal, inyección intravítrea e inyección periocular o administración juxtaescleral. En el caso de las enfermedades angiogénicas tal como la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, las formulaciones de la invención presente se administran en un curso de tratamiento desde semanas a años. Las rutas preferidas de administración para el tratamiento de dichas enfermedades incluyen administración en la arteria oftálmica, inyección subretinal, inyección intravítrea e inyección periocular o administración juxtaescleral. Formulaciones de liberación sostenida, tales como implantes también serían adecuadas para el tratamiento de tales indicaciones de la enfermedad a largo plazo. Estas formulaciones también pueden administrarse en combinación con otros agentes antiangiogénicos.

En una realización de la invención, una formulación de un compuesto de CAI puede inyectarse intraocularmente mediante inyección intravítrea (en el vítreo), subconjuntiva (en la subconjuntiva), subretinal (debajo de la retina) o retrobulbar (detrás del globo ocular). Para la inyección subconjuntival, puede utilizarse una dosis de CAI en el intervalo de alrededor de 0,1 ng/ml hasta 10 mg/ml. Para inyección intravítrea puede utilizarse una dosis de CAI en el intervalo de alrededor de 0,1 ng/0,1 ml hasta alrededor de 10 mg/0,1 ml. Para inyección retrobulbar puede utilizarse una dosis de CAI en el intervalo de alrededor de 1 ng/ml hasta alrededor de 10 mg/ml. Para inyección subretinal puede utilizarse una dosis de CAI en el intervalo de alrededor de 0,1 ng/0,1 ml hasta alrededor de 10 mg/0,1 ml.

A. Ruta de administración de liberación controlada

Pueden utilizarse sistemas de liberación lenta o extendida, tales como sistemas de administración que comprenden un biopolímero (sistemas biológicamente basados), liposomas, coloides, resinas y otros sistemas de administración poliméricos farmacéuticamente aceptables o depósitos compartimentados, con las composiciones descritas en esta solicitud para proporcionar una fuente de liberación continua o de liberación a largo plazo de compuesto terapéutico. Tales sistemas de liberación lenta son aplicables a las formulaciones para la administración vía tópica e intraocular. La administración a zonas dentro del ojo, in situ puede realizarse por inyección, tal como a través de una aguja y jeringuillas, por uso de una cánula u otro dispositivo invasivo diseñado para introducir cantidades precisamente medidas de una formulación deseada en un compartimento especial o tejido dentro del ojo (por ejemplo, la cámara anterior o posterior, uvea o retina). Puede administrarse un implante sólido, semisólido o líquido subretinalmente mediante la instrumentación y métodos descritos en los documentos de patente de los Estados Unidos nº 5.817.075 y 5.868.728.

En una formulación de liberación controlada, las microesferas, cápsulas, liposomas, etc. pueden contener una concentración de CAI que podría ser tóxica si se administrara como una dosis de bolo. La administración como liberación controlada, sin embargo, está formulada para que la concentración liberada durante cualquier período de tiempo no exceda la cantidad tóxica. Esto se logra, por ejemplo, mediante diversas formulaciones del vehículo (microesferas recubiertas o sin recubrir, cápsulas recubiertas o sin recubrir, componentes lípidos o polímeros, estructura unilamelares o multilamelares y combinaciones de lo anterior, etc.). Otras variables pueden incluir parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos del paciente (por ejemplo, masa, corporal, género, tasa de aclaramiento del plasma, función hepática, composición genética, etc.). Dependiendo de la cantidad de CAI en la formulación y la tasa de liberación de CAI, un paciente podría ser dosificado con CAI durante un período de años con un implante único o inyección única que comprendiera un compuesto de CAI. Como ejemplos ilustrativos, una cápsula o un dispositivo, por ejemplo, para uso de implantación, puede cargarse con una formulación basada en CAI que comprende una concentración dentro del intervalo de 1 a 200 mg de ingrediente activo de CAI (por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 40 mg, 80 mg, 100 mg, 121 mg, 155 mg, 200 mg); si la cápsula está formulada para liberar algunos (por ejemplo, de 1 a 100) microgramos de fármaco de ingrediente activo de CAI por día, la enfermedad del paciente podría tratarse durante un período que va desde unos 7-1.000 días (1 semana a 3 años) por medio de una administración única de la cápsula o dispositivo. Dicha formulación proporciona beneficios que incluyen la dosificación exacta con mayor conveniencia para el paciente, ya que no se requiere frecuente intervención o administración, más bien la administración puede hacerse en algunos casos sólo una o dos veces por década, o incluso menos frecuentemente. La formación y la carga de microesferas, microcápsulas, liposomas, etc. y su implantación ocular son técnicas estándar conocidas por personas expertas en la materia, por ejemplo, el uso de un implante de liberación sostenida de ganciclovir para tratar la retinitis de citomegalovirus, divulgado en Vitreoretinal Surgical Techniques, Peyman et al., Eds. (Martin Dunitz. Londres 2001, capítulo 45); Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Wise, Ed. (Marcel Dekker, Nueva York, 2000).

B. Formas de dosificación

Dependiendo de las necesidades clínicas de un paciente, las formulaciones del objeto de la invención (véase la sección IV supra) se preparan ya sea para administrar localmente el CAI bioactivo inmediatamente después de la administración o para la liberación del CAI bioactivo en un tejido de destino (por ejemplo, tejido del ojo) de su vehículo de manera sostenida durante un período de tiempo adecuado para la acción farmacológica deseada.

Una cantidad eficaz del compuesto de interés es empleada en el tratamiento. La dosis de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención varía según el compuesto y la condición a tratar. Por ejemplo, la edad, peso y estado clínico del paciente receptor; y la experiencia y el juicio del médico o profesional de administración de la terapia se encuentran entre los factores que afectan la dosis seleccionada. Otros factores incluyen: la ruta de administración, el paciente, historia clínica del paciente, la severidad del proceso de enfermedad y la potencia del compuesto específico. La dosis debería ser suficiente para mejorar los síntomas o signos de la enfermedad ocular tratada sin producir toxicidad inaceptable para el paciente. En general, una cantidad eficaz del compuesto es la que proporciona o un alivio subjetivo de los síntomas o una mejora objetivamente identificable como se pudiera observar por el médico u otros observadores calificados. En el caso de enfermedades angiogénicas tales como la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, las formulaciones de la invención presente son administradas en un curso de tratamiento en el intervalo de semanas a años.

C. Terapias de combinación

Una realización adicional del objeto de la invención proporciona la administración local de un compuesto de CAI junto con otras terapias farmacológicas para el tratamiento de enfermedades que no amenazan la vida. Por ejemplo, una formulación de un compuesto de CAI de la invención puede administrarse junto con otros tratamientos clínicos tales como la administración simultánea con compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, combretastatina, angiostatina, endostatina, vitaxin, 2ME₂, anecortave, escualamina, macugen, lucentis, PEDF), que pueden tener diversos mecanismos de acción (por ejemplo, neutralización de VEGF, inhibición del receptor de tirosina kinasa), glucocorticoides y fármacos antiinflamatorios no esteroídicos.

La invención presente proporciona la administración concurrente, localizada de terapias y formulaciones de compuesto de CAI, en donde la terapia se dirige a una enfermedad ocular que no amenaza la vida (por ejemplo, ciertas enfermedades no cancerosas proliferativas y angiogénicas) distinta de la tratada por las formulaciones de compuestos de CAI de la invención. Por ejemplo, una realización de la invención proporciona la administración tópica de un profármaco de CAI y formulaciones novedosas para el tratamiento de graves enfermedades dermatológicas que incluyen la soriasis severa, eccema y rosácea y la administración local intraarticular para la artritis severa inhibiendo la proliferación de células inflamatorias y vasculares.

Una realización adicional de la invención proporciona para el tratamiento de enfermedades neovasculares y edematosas oculares la administración ocular de un compuesto de CAI, como se describe en esta solicitud, en combinación con otros tratamientos farmacológicos de antiangiogénesis. Las terapias de antiangiogénesis contempladas comprenden las que incluyen glucocorticoides (glucocorticoides preferidos incluyen, dexametasona, fluorometalona, administración de medrisona, budesonida, betametasona, flucinalona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, rimexolona, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos), acetato de anecortave, moléculas que se unen a VEGF (aptámeros de oligonucleótido por ejemplo, Macugen®), anticuerpos de proteínas (por ejemplo, Lucentis®), inhibidores del receptor tirosina quinasa incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos (FCF), otros inhibidores de factores de crecimiento directos o indirectos, incluyendo agonistas de receptores de somatostatina (que inhiben la liberación de hormona de crecimiento y de IGF-I), inhibidores de transcripción de oligonucleótidos de RNAi de dianas moleculares de enfermedades oculares incluyendo factores de crecimiento descritos anteriormente.

Agentes activos adecuados para la administración conjunta con una formulación de un compuesto de CAI incluyen antiinfecciosos, incluyendo, antibióticos, antivirales y antifúngicos; antialérgicos y estabilizadores de mastocitos; agentes antiinflamatorios esteroídicos y no esteroídicos; inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo, sin limitación, los inhibidores de Cox I y Cox II; combinaciones de agentes antiinfecciosos y antiinflamatorios; agentes anti-glaucoma, incluyendo adrenérgicos, agentes bloqueantes de beta-adrenérgicos, agonistas de α -adrenérgicos, agentes parasimpaticomiméticos, inhibidores de la colinesterasa, inhibidores de la anhidrasa carbónica, y prostaglandinas; combinaciones de agentes anti-glaucoma; antioxidantes; suplementos nutricionales; fármacos para el tratamiento del edema macular cistoide incluyendo agentes antiinflamatorios no esteroídicos; fármacos para el tratamiento de ARMD, incluyendo inhibidores de la angiogénesis y suplementos nutricionales; fármacos para el tratamiento de las infecciones por herpes e infecciones oculares por CMV; fármacos para el tratamiento de la vitreorretinopatía proliferativa, incluyendo antimetabolitos y fibrinolíticos; agentes moduladores de las heridas, entre ellos, los factores de crecimiento; anti metabolitos; fármacos neuroprotectores, incluyendo el eliprodil; y esteroides angiostáticos para el tratamiento de enfermedades o condiciones del segmento posterior del ojo incluyendo, ARMD, CNV, retinopatías, retinitis, uveitis, edema macular y glaucoma. Tales esteroides angiostáticos se comunican más plenamente en los documentos de patente de Estados Unidos Nos. 5.679.666 y 5.770.592. Los preferido de estos esteroides angiostáticos incluyen el 4,9, (11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona y 4,9(11)pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona-21-acetato. Un antiinflamatorio no esteroídico preferido para el tratamiento del edema macular cistoide es el nepafenac.

Una realización más del objeto de la invención proporciona el tratamiento de enfermedades oculares proliferativas edematosas a través de la administración conjunta de un compuesto de CAI y un compuesto antiangiogénico. Compuestos antiangiogénicos diversos que pueden utilizarse en un tratamiento combinatorio de la invención, incluyen aquellos con diversos mecanismos de acción (por ejemplo, neutralización de VEGF, inhibición del receptor de tirosina quinasa, inhibición de araquidonato y regulación en aumento de Bc1-2), tal como glucocorticoides, y fármacos antiinflamatorios no esteroídicos.

Una realización más del objeto de la invención proporciona la administración local de un compuesto de CAI y sus formulaciones relacionadas, en combinación con otros tratamientos farmacológicos diseñado específicamente para proporcionar eficacia con limitados efectos secundarios, por ejemplo, agentes neuroprotectores, inhibidores del flujo de fármacos, inhibidores de metabolitos, agentes sinérgicos, y agentes diseñado para disminuir los efectos secundarios específicos.

Una realización más del objeto de la invención proporciona el tratamiento de enfermedades oculares tales como el glaucoma y enfermedad inflamatoria ocular por administración ocular de un compuesto de CAI o sus formulaciones, como se describe en esta solicitud, en combinación con otros agentes farmacológicos incluyendo la terapia fotodinámica de verteporfina (QLT Pharmaceuticals), acetato de anecortave (Alcon Research Ltd.), Macugen (Eyeteck Pharmaceuticals), Lucentis (ranibizumab, Genentech), lactato de escualamina (Genaera Corporation), LY333531 (Eli Lilly) y Fluocinolona (Bausch & Lomb), timolol, bromodidina, ciclosporina, cis-platino, carboplatino, metotrexato, esteroides, BDNF, CTF y bloqueantes de TNF- α tales como la talidomida y sus derivados y profármacos.

La dexametasona se ha detectado a 13 ng/ml en la cavidad vítrea tras una inyección peribulbar de 5 mg en seres humanos (Weijtens *et al Ophthalmology* 107(10): 1932-8 2000; Weijtens *et al Am J Ophthalmol* 128(2): 192-7 1999). Este resultado es una concentración vítrea de aproximadamente 0,10-0,13 μ M asumiendo un volumen vítreo de 4-5

ml. El transporte al espacio subretinal es diez veces mayor tras la inyección en la subconjuntiva (Weijtens *et al Am J Ophthalmol* 123(3): 358-63 (1997). La vida media en suero de la dexametasona (18-36 horas) es significativamente más corta que la de CAI (111 horas). Las concentraciones de los tejidos fisiológico de CAI están en el intervalo de 1-10 μ M por lo que parece razonable postular basado en la permeabilidad de la esclera y la vida media prolongada de CAI en el suero que puede ser efectivamente administrado a través de la esclera al espacio de la subretina, y la cavidad vítrea en concentraciones fisiológicas (Weijtens *et al Ophthalmology* 107 (10): 1932-8 2000; Weijtens *et al Am J Ophthalmol* 128(2): 192-7 1999). Las tasas de liberación de compuesto de CAI o sus formulaciones, desde dispositivos de liberación sostenida son también favorables. Una desventaja potencial de los implantes en el vítreo que fueron construidos con CAI fue que algunos demostraron rápida expansión debido a la naturaleza higroscópica de CAI (Weijtens *et al Am J Ophthalmol* 123(3): 358-63 1997). Esta rápida expansión puede mitigarse mediante el desarrollo de un depósito no acuoso para el compuesto de CAI o sus formulaciones, pellets, o por formulaciones de un profármaco como se indica en esta patente.

La invención presente también contempla el uso de un agente glucocorticoide y/o neuroprotector en combinación con la formulación del compuesto de CAI. Un glucocorticoide solo o agente neuroprotector en combinación con formulaciones de compuestos de CAI, es útil para el tratamiento de las personas que padecen angiogénesis ocular patológica, en particular, AMD exudativa y/o PDR, así como edema de la subretina o retina asociado con cualquiera de estas condiciones. Además de ser eficaz para inhibir la neovascularización asociada con AMD húmeda y PDR húmeda, el compuesto de CAI o sus formulaciones, podría ser útil en el control de cualquier aumento de IOP asociado con el uso de un glucocorticoide, o para proteger la retina del daño isquémico asociado con la microangiopatía o oclusiones vasculares de la retina.

D. Administración por medio de dispositivos

Una realización adicional proporciona el uso de formulaciones de compuestos de CAI junto con un sistema de transporte de fármacos en la forma de un implante o un dispositivo para el tratamiento de las condiciones como se ha establecido en esta solicitud.

La presente invención también proporciona formulaciones del compuesto de CAI para el uso como recubrimientos en conjunción con implantes de material físico tal como cánulas y ligaduras de bandas usadas para tratar enfermedades vasculares. En una realización preferida las cánulas recubiertas de las formulaciones del compuesto de CAI del objeto de la invención pueden usarse en el tratamiento de alteraciones vasculares tales como la restenosis.

La administración tópica de fármacos en forma de gotas para los ojos es también de poca utilidad cuando el fármaco es una proteína o péptido que carece de la capacidad de atravesar la córnea y estar a disposición en el vítreo, la retina u otras estructuras de la subretina como el epitelio de pigmento de la retina ("RPE") o la vascularización del coroides. Una inserción extraocular es un sistema de administración de lentes de contacto que libera medicación durante un período prolongado. Véase, por ejemplo, JAMA, 260:24, página 3556 (1988). La lente generalmente sólo dura un periodo de horas o días antes de la disolución o liberación de todo el compuesto terapéutico. La administración continua de medicamentos no es conveniente, requiere reaplicación frecuente. De nuevo, estas lentes de contacto sólo proporcionan fármaco a la córnea y la cámara anterior.

En casos raros, la administración directa de fármacos también se puede llevar a cabo con tubos externos. Esto requiere la inserción del extremo del tubo en la córnea del ojo del paciente. El otro extremo del tubo se pega en la frente del paciente y termina en un septum, a través del cual se envía la medicación. Este método no es deseable, por ser incómodo e inconveniente. Ya que la medicación debe ser inyectada a través del septum, el dispositivo es incapaz del envío continuo del fármaco. Además, estos tubos pueden infectarse y en algunos casos, en última instancia pueden comprometer la visión del paciente. También se puede lograr el envío directo de fármacos por la inyección intraocular del fármaco, o de microesferas que contienen o comprenden el fármaco. Sin embargo, las microesferas tienden a migrar dentro del ojo, al eje visual o a lugares de tejido adyacente.

Un inserto intraocular está actualmente disponible para la administración de ganciclovir en el ojo. Conocido como Vitrasert, el dispositivo consta de un paquete de polímero no erosionable, de liberación sostenida que contiene ganciclovir, un análogo de nucleósidos no proteínico. El dispositivo se implanta quirúrgicamente en el humor vítreo del ojo para tratar la retinitis por citomegalovirus. Véase, por ejemplo, Anand, R., et al., Arch Ophthalmol., 111, págs. 223-227 (1993). Otro inserto intraocular se describe en el documento de patente de los Estados Unidos N°. 5.466.233. Este dispositivo en forma de tachuela se implanta quirúrgicamente de forma que la cabeza de la tachuela está externa al ojo pegada a la superficie de la esclerótica. La parte posterior de la tachuela atraviesa la esclerótica y se extiende en el humor vítreo, donde proporciona la liberación del fármaco al vítreo.

Las formulaciones del compuesto de CAI de la invención pueden administrarse quirúrgicamente como un implante ocular. Como ejemplo, puede implantarse un depósito con una pared para la difusión de alcohol polivinílico o acetato de polivinilo o acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (por ejemplo, de alrededor del 1% a alrededor del 99% hidrolizado) y que contiene miligramos (por ejemplo, en el intervalo de sobre 1 mg a alrededor de 100 mg) de CAI en o sobre la esclerótica. Como otro ejemplo, CAI en cantidades de mg puede incorporarse en una matriz polimérica con dimensiones de unos 2 mm por 4 mm y hecha de un polímero biocompatible y opcionalmente biodegradable tal como de policaprolactona, ácido poli(glicólico), ácido poli(láctico) o un polianhidrido o un lípido como ácido sebácico

y puede implantarse en la esclerótica o en el ojo. Normalmente esto se realiza en un paciente que recibe ya sea anestesia tópica o local y utilizando una pequeña (incisión de 3-4 mm) hecha detrás de la cornea. A continuación la matriz, que contiene las formulaciones del compuesto de CAI, se inserta a través de la incisión y se sutura la esclerótica con nylon de 9-0.

5 Por ejemplo, en el documento de patente de los Estados Unidos N° 5.773.019, se describen dispositivos implantables de liberación controlada para la administración de fármacos al ojo en donde el dispositivo implantable tiene un núcleo interno que contenga una cantidad eficaz de un fármaco de baja solubilidad cubierta por una capa de recubrimiento de polímero no bioerosionable que es permeable al fármaco de baja solubilidad. El documento de
10 patente de los Estados Unidos. N° 5.378.475 describe dispositivos de administración de fármacos de liberación sostenida que tienen un núcleo interno o depósito que comprende un fármaco, una primera capa de recubrimiento que es esencialmente impermeable al paso del fármaco y una segunda capa de recubrimiento que es permeable al fármaco. La primera capa de recubrimiento cubre al menos una parte del núcleo interno pero al menos una pequeña porción del núcleo interno no está recubierta con la primera capa de recubrimiento. Esencialmente la segunda capa del recubrimiento cubre completamente la primera capa del recubrimiento y la parte sin recubrir del núcleo interno. El
15 documento de patente de los Estados Unidos. N°. 4.853.224 describe implantes oculares biodegradables que comprenden fármacos microencapsulados para la implantación en las cámaras anterior y/o posterior del ojo.

El agente polimérico de encapsulamiento o agente lipídico de encapsulamiento es el elemento principal de la cápsula. El documento de patente de los Estados Unidos. N° 5.164.188 describe el uso de implantes biodegradables en el supracoroideo de un ojo. Generalmente los implantes están encapsulados. La cápsula, en su mayor parte, es
20 un agente de encapsulamiento polimérico. También puede utilizarse material capaz de ser colocado en un área determinada del supracoroideo sin migración, "como oxícel, gelatina, silicona, etc.". El documento de patente de los Estados Unidos. N° 6.120.789, describe el uso de una composición no polimérica para formación in situ de una matriz sólida en un animal y el uso de la composición como un dispositivo médico o como un sistema de liberación sostenida para un agente biológicamente activo, entre otros usos. Tales implantes pueden proporcionar el
25 compuesto CAI o formulaciones del mismo, de la invención a pacientes para tratar enfermedades no mortales.

Otro dispositivo implantable que puede usarse para enviar formulaciones de la presente invención son los implantes biodegradables descritos en el documento de patente de los Estados Unidos N° 5.869.079. Dispositivos intracorpóreos adicionales a los que las formulaciones del compuesto de CAI pueden añadirse por ejemplo en forma de un recubrimiento incluyen, pero no se limitan a, catéteres, cánulas, balones angioplásticos, marcapasos, etc.

30 En todavía otros aspectos de la presente invención, se proporcionan métodos para expandir el lumen de una vía intracorpórea, que comprenden insertar una cánula dentro de la vía intracorpórea, la cánula tiene generalmente una estructura tubular, la superficie de la estructura de cánula está recubierta con una composición que comprende una formulación de un compuesto de CAI, opcionalmente en presencia de paclitaxel, de forma que la vía intracorpórea se expanda. Dentro de diversas realizaciones de la invención, se proporcionan métodos para eliminar obstrucciones
35 biliares, que comprende la inserción de una cánula biliar en un conducto biliar; para eliminar obstrucciones uretrales que comprende la inserción de una cánula uretral en la uretra; para eliminar obstrucciones del esófago, que comprende la inserción de una cánula esofágica en el esófago; y para la eliminación de obstrucciones de tráquea/bronquios, que comprende la inserción de una cánula traqueal / bronquial en la tráquea o los bronquios. Dentro de cada una de estas realizaciones la cánula tiene una estructura tubular por lo general, la superficie de la
40 estructura está recubierta con una composición que comprende una formulación del compuesto de CAI y, opcionalmente, está junto con otros agentes farmacéuticamente activos para una terapia de combinación.

V. Modelos de eficacia en animales y modelos de seguridad

Se ha demostrado que el compuesto origen de CAI y los principios en los que las formulaciones del compuesto de CAI de las invenciones descritas en este documento derivan tienen actividad antiproliferativa y antimetastásica que
45 ha sido vinculada a la disminución de calcio intracelular por la inhibición de los canales de calcio no dependientes del voltaje. Además, ha sido bien establecida la actividad antiangiogénica de CAI, el ingrediente activo contenido en las formulaciones del compuesto de CAI, o aplicado vía sistemas de suministro del fármaco y rutas de administración que son objeto de esta invención, que confiere eficacia en enfermedades neovasculares.

Las formulaciones del compuesto de CAI, usadas directamente o junto con un método de suministro o dispositivo como se describe en esta solicitud tienen una eficacia terapéutica y seguridad muy ventajosas para uso clínico como
50 tratamiento local de la enfermedad en comparación con tratamientos sistémicos de CAI descritos hasta ahora. Las ventajas de los métodos de administración y formulaciones del compuesto de CAI de esta invención se proporcionan por medio de concentraciones del fármaco de CAI libre, controladas, seguras y eficaces al tejido de destino. La eficacia de las formulaciones del compuesto de CAI y sistemas de administración del fármaco descritos en esta
55 solicitud para tratar enfermedades descritas en esta solicitud pueden confirmarse usando modelos estándar de la enfermedad en animales *in vivo*. Estos modelos incluyen el modelo de retinopatía de neovascularización de la retina del ratón en el ratón prematuro (Smith LE *et al. Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 35(1):101-11, 1994) así como la demostración de un efecto antiproliferativo en células endoteliales coroides y RPE en cultivo (Hoffman *et al Ophthalmologie* 2004). Además, la habilidad de las formulaciones del compuesto de CAI, para proporcionar niveles
60 seguros, controlados, adecuados para tratar enfermedades oculares neovasculares o proliferativas humanas puede

confirmarse usando estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales de pruebas estándar *in vivo* oculares en animales.

El ingrediente activo del compuesto origen de CAI del que la invención de las formulaciones del compuesto de CAI descritas en esta solicitud derivan, ha demostrado acción farmacológica primaria para disminuir la concentración de calcio intracelular por inhibición de los canales de calcio no dependientes de voltaje (Kohn, E.C. et al. CAI. *Cancer Res.* 54:935-942, 1994) afectando así diversos procesos de transducción de señales. Además, los mecanismos de acción de CAI farmacológicos incluyen la inhibición de la enfermedad mediante moléculas que incluyen factores de crecimiento (por ejemplo VEGF), citoquinas (por ejemplo IL-6), metaloproteinasas de matriz (MMps) y ácido araquidónico (Felder, C.C et al. *J. Pharmacol Exp Ther.* 257:967-971, 1991; Fox DA et al. *Ann N Y Acad Sci.*; 893:282-5, 1999; Cole K. et al., *Cancer Metastasis Rev.* Mar; 13(1):31-44,1994). Estos mecanismos farmacológicos descritos para CAI proporcionan las bases fundamentales de la actividad antiproliferativa en diversos tipos de células de cáncer (melanoma, mama, escamosa, próstata, ovario, glioblastoma, colon y cáncer de célula pequeña de pulmón) relevantes para aplicaciones clínicas habituales de CAI como un fármaco administrado sistémicamente en indicaciones de cáncer que comprometen la vida. Además, estos mecanismos farmacológicos descritos para CAI proporcionan las bases fundamentales de la actividad antiproliferativa frente a otros tipos de células no cancerosas directamente relevante para la invención, que incluyen pero no se limitan a, células endoteliales de la retina y vasculares humanas, células endoteliales coroides y del pigmento de la retina (Hoffman et al *Ophthalmologie* 2004), células inflamatorias que incluyen linfocitos y eosinófilos. Además, puesto que se conoce que los aumentos patológicos en el calcio intracelular (por ejemplo el mediado por la activación patológica de los canales del receptor de NMDA por el exceso de glutamato en condiciones isquémicas) en neuronas produce la muerte neuronal, se anticipa por esta invención que la administración de las formulaciones del compuesto de CAI, como se describen en este documento pueden ser neuroprotectoras. Por tanto, basado en los mecanismos farmacológicos las formulaciones del compuesto de CAI descritas en esta solicitud tienen efectos antiangiogénicos, antiinflamatorios y neuroprotectores asociados con el tratamiento de enfermedades relevantes como se describe en esta solicitud.

Formulaciones del compuesto de CAI usadas directamente o en conjunción con un dispositivo o método de administración de un fármaco como se describe en este documento tienen efectos terapéuticos muy ventajosos y seguridad para uso clínico como tratamiento local de la enfermedad en comparación con tratamientos sistémicos de CAI descritos hasta la fecha. Las ventajas de las formulaciones de compuestos y métodos de administración de CAI de esta invención son proporcionadas por la controlada, eficaz y segura concentración del fármaco de CAI libre administrada o alcanzada en el tejido de destino. Las concentraciones en plasma de CAI que se han asociado con la eficacia en cáncer descrita en pacientes varían desde aproximadamente 1,0 a 10 micromolar mientras que las concentraciones en plasma superiores a 100 micromolar pueden estar asociadas con toxicidad inaceptable. La invención anticipa concentraciones farmacológicamente activas de CAI como proporciona la formulación del compuesto de CAI de esta invención para exhibir efectos terapéuticos en el tejido local de destino en el intervalo entre 0,5 y 100 micromolar. Como un ejemplo concreto esta invención anticipa la administración periocular de una formulación de compuesto de CAI, dicha formulación contiene 5 mg de ingrediente activo de CAI, a fin de proporcionar CAI a los compartimentos de la subretina y vítreo de destino en concentraciones que van desde 0,1 a 10 micromolar durante un período de tiempo de un día. La capacidad de las formulaciones del compuesto de CAI para proporcionar niveles controlados, seguros, adecuados para las enfermedades descritas en esta solicitud puede confirmarse mediante estudios estándar farmacocinéticos *in vivo* en animales sanos o modelos de la enfermedad en animales. Las formulaciones del compuesto de CAI se administran como se describe en este documento y se analizan las muestras del tejido de destino para la concentración del principio activo de CAI utilizando métodos conocidos, por ejemplo, (Tutsch, K.D. et al. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 37:A1133, 1996, o métodos bioanalíticos adaptados al tejido. Por ejemplo, una formulación de CAI que contiene 5 mg de ingrediente activo de CAI se da a los conejos por administración periocular, y los animales son sacrificados en momentos diferentes en un período de 24 horas. Se toman muestras de los tejidos y humor líquido de los ojos y el ingrediente activo de CAI se extrae y se somete a análisis por HPLC-MS con un estándar interno adecuado en los compartimentos de la enfermedad de destino incluyendo la retina, coroides y compartimento vítreo.

La eficacia de las formulaciones del compuesto de CAI solo o en combinación con sistemas de administración de medicamentos para tratar enfermedades descritas en esta solicitud puede confirmarse mediante modelos de ensayo *in vivo* en animales de la enfermedad. Estos modelos incluyen el modelo de retinopatía en prematuros de neovascularización de la retina del ratón (Smith LE et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35 (1): 101-11, 1994). En este modelo, crías de ratón se colocan en 75% O₂, junto con sus madres lactantes, en el día postnatal 7. Se mantienen en este nivel de oxígeno durante cinco días, momento en el que se devuelven a la normoxia. En los próximos cinco días, se administra a los cachorros las formulaciones del compuesto de CAI usando los métodos descritos en esta solicitud. En el día 17, los animales son sacrificados, enucleados, y los ojos fijados en 4% de formaldehído tamponado durante la noche, transferidos luego a solución salina, embebidos en parafina y seccionados. Las secciones seriadas se recogen (secciones de 6 micras, cada 30^{ava} sección) y se tiñen con hematoxilina y eosina. Individuos que desconocen la identidad del tratamiento cuentan entonces el número de núcleos pre-retinales y los efectos de las formulaciones del compuesto de CAI en la reducción del número de núcleos pre-retinales se evalúa con relación al control. Se cuentan por lo menos ocho secciones para cada ojo. Otro modelo es el modelo de ratón adulto de neovascularización coroides inducida por la isquemia que imita la degeneración macular inducida por la edad. En este modelo el ratón adulto se somete a fotocoagulación por láser de una manera similar a Ryan (Ryan S.J. et al. *Trans Am Ophthalmol Soc* 77: 707-7 45, 1979. Tres puntos de quemadura se producen en la coroides

utilizando un láser de longitud de onda de argón verde con una potencia de 910-1030 mW durante 0,05 segundos para inducir la ruptura del coroides y posterior neovascularización. Las quemaduras están en tres cuadrantes de la coroides, un área de disco de diámetro y un área de disco desde el nervio óptico. Esta distancia fija permite que las quemaduras sean tanto reproducibles como aisladas unas de otras. El láser produce una burbuja en la mayoría de los casos, que es indicativo de ruptura de la membrana de Bruch. En menos de un 5% de los animales, el sangrado puede observarse después del tratamiento. Los ratones son sacrificados en dos semanas después de recibir la fotocoagulación con láser y los ojos se sacan para la evaluación de la neovascularización coroidea.

VI. Aplicaciones terapéuticas

En una realización, las formulaciones del compuesto de CAI de la presente invención puede utilizarse para la administración a un paciente humano que sufre una enfermedad ocular que no amenaza su vida, como tratamiento de dicha enfermedad, cuya enfermedad ocular que no amenaza su vida puede ser, por ejemplo una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad edematosa, una enfermedad neurodegenerativa y/o una enfermedad neurotóxica o una enfermedad mediada por transducción de una señal, o una enfermedad mediada por una metaloproteinasas de matriz.

Ejemplos de enfermedades o trastornos que pueden ser mediados directamente, o indirectamente, por la administración de formulaciones del compuesto de CAI de la invención incluyen, pero no están limitados a: degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión vascular de la retina, proliferación angiomas del coroides y la retina, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de célula falciforme, rubeosis iridis, uveítis, neoplasmas, iridociclitis heterocrómica de Fuch, glaucoma neovascular, neovascularización de la córnea, neovascularización resultante de vitrectomía combinada y lentes, lesiones oculares de contusión y retinopatía del prematuro y otras anomalías vasculares, por ejemplo, retinitis pigmentosa, endoftalmítis, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias pero no infecciosas, degeneraciones de la retina periférica, degeneraciones de la retina y tumores, trastornos coroideas y tumores, trastornos vítreos, desprendimiento de retina, trauma penetrante y trauma no penetrante, complicaciones post-cataratas y neuropatías ópticas inflamatorias.

Las enfermedades vitreoretinales y retinales degenerativas hereditarias tratables con formulaciones del compuesto de CAI de la invención, solo o en terapias de combinación, incluyen: retinopatías pigmentadas primarias, todos los tipos de genes (participación solamente ocular); retinitis pigmentosa autosómica dominante, por ejemplo, degeneración de la varilla del cono y degeneraciones del cono de la varilla; retinitis pigmentosa autosómica recesiva, degeneración de la varilla del cono y degeneraciones del cono de la varilla, amaurosis congénita de Leber; retinopatías pigmentadas recesivas ligadas a X por ejemplo, coroideremia. Retinopatías pigmentadas secundarias (retinopatías asociadas con enfermedades sistémicas); retinopatías pigmentadas autosómicas dominantes por ejemplo, la enfermedad de Batten, enfermedad de Refsum, síndrome de Usher; retinopatías pigmentadas recesivas ligadas a X, lesiones como resultado de agentes físicos (por ejemplo radiación), agentes químicos (por ejemplo ácidos, endoftalmítis de disolventes cáusticos), y etiologías inmunológicas (por ejemplo, enfermedad de ulceración de la córnea, y otras enfermedades vasculares del colágeno). El síndrome de von Hippel-Lindau es una enfermedad neovascular específica que tiene ambas manifestaciones, oculares y no oculares que podrían ser tratadas por formulaciones del compuesto de CAI.

Las formulaciones y usos de las mismas de la invención presente también pueden usarse para tratar síntomas oculares derivados de enfermedades o condiciones que tienen síntomas oculares y no oculares. Algunos ejemplos incluyen trastornos relacionados con el SIDA como retinitis por citomegalovirus y trastornos del vítreo; trastornos relacionados con el embarazo, como cambios de hipertensión en la retina; y efectos oculares de varias enfermedades infecciosas tales como la enfermedad de Lyme, enfermedad por parásitos, toxocara canis, oftalmomiasis, cercosis cística e infecciones fúngicas. Enfermedades no oculares pueden también incluir artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, queratitis, conjuntivitis, escleritis, carcinoma de célula escamosa y condiloma.

La angiogénesis y neovascularización en el animal adulto es usualmente un proceso patológico, y está en oposición directa a la neovascularización no patológica, que generalmente se presenta en la embriogénesis normal (por ejemplo, el desarrollo del sistema vascular embrionario). De acuerdo con el objeto de la invención, la neovascularización se refiere específicamente a neovascularización patológica. La vascularización aberrante o patológica es un componente clave en numerosos estados de enfermedad. Por ejemplo, la vascularización es un elemento crítico de la mayoría de los tumores sólidos, tales como el cáncer de cerebro, tracto genitourinario, del sistema linfático, estómago, laringe y pulmón. Estos incluyen el linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmón y cáncer de pulmón de células pequeñas. El crecimiento vascular aberrante en la retina puede conducir a la degeneración visual que puede culminar en ceguera. En consecuencia, el objeto de la invención proporciona formulaciones del compuesto de CAI para el tratamiento de la neovascularización.

Una realización del objeto de la invención proporciona la administración local ocular de las formulaciones del compuesto de CAI por medio de la administración periocular, retrobulbar, intravítrea, subretinal, juxtaescleral posterior, tópica y subconjuntiva mediante inyección o sistema libre de aguja o administración tópica a través de instilación local, gotas, pomadas, o junto con sistemas de administración de fármacos ejemplarizados por las lentes de contacto, dispositivos e implantes. Una realización relacionada proporciona el tratamiento de una amplia gama de enfermedades oculares, incluyendo la retinopatía diabética (DR), la degeneración macular neovascular proliferativa

relacionada con la edad (ARMD), edema macular diabético (DME), edema macular cistoide (CME) y tumores oculares como retinoblastoma (RB), retinopatía del prematuro (ROP), oclusiones vasculares de la retina (RVO), uveítis, glaucoma, neovascularización de la córnea, neovascularización del iris, glaucoma neovascular, daños neuronales isquémicos y pterigion por la administración local ocular de formulaciones del compuesto de CAI directamente o en conjunción con un sistema de administración de fármacos como se describe en esta solicitud.

Los siguientes son ejemplos, que ilustran los procedimientos para la práctica de la invención.

Es conveniente definir varias abreviaturas antes de describir los ejemplos. Debería apreciarse que las abreviaturas siguientes se utilizan a lo largo de esta solicitud.

CAI = 5-amino-[4-(4-clorobenzoil)-3, 5-diclorobencil]-1,2,3-triazol-4-carboxamida

10 **Tween 80** = monooleato de polioxietilensorbitano

Pluronic = copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno

Pluronic F-68, F-127 = copolímeros de bloques de -hidro-omega-hidroxipoli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-polioxietileno

15 Ejemplo 1-procedimientos para preparar e-identificar formulaciones acuosas de compuestos de CAI estables, autoclavables

Procedimiento general

El ingrediente farmacéuticamente activo de CAI en forma de sólido amorfo de la base libre que tiene la fórmula 1 (5-amino-[4-(4-clorobenzoil)-3,5-diclorobencil]-1,2,3-triazol-4-carboxamida), puede sintetizarse por un experto en la materia de química orgánica de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos de patente de los Estados Unidos nos. 4.590.201 y 5.602.156, se disuelve primero en un volumen mínimo de etanol absoluto a 40^o C. Se agregan aditivos a esta solución, seleccionados de un tensioactivo iónico (preferiblemente un ácido orgánico lipófilo que tiene al menos 8 átomos de carbono tal como el ácido oleico), un aceite orgánico, como un éster alquílico de ácido graso y/o un monoglicérido, diglicérido, o triglicérido, o glicérido (por ejemplo, aceite de soja, o sus mezclas) y otros aditivos solubilizadores orgánicos (por ejemplo, tweens, Pluronic, ciclodextrinas, polisorbatos, ésteres de sorbitano, ésteres de sacarosa y otros tensioactivos no iónicos, polietilenglicoles, especialmente los que son líquidos a temperatura ambiente) en proporciones que originan una solución clara de CAI en concentraciones de 1 a 200 mg/ml. Las proporciones preferidos de estos ingredientes principales de formulación son seleccionados en base a su idoneidad para alcanzar concentraciones de CAI de 1 a 100mg/ml. Después de agregar agua a la solución orgánica resultante de CAI, una mezcla orgánica acuosa estable con CAI se produce como una solución homogénea, emulsión estable o polvo seco autoemulsificable. El etanol se elimina de la mezcla orgánica descrita anteriormente por evaporación (por ejemplo, a presión reducida mediante un rotavapor). Se agrega agua a la mezcla resultante orgánica y el pH se ajusta a un intervalo aceptable terapéuticamente aplicable (preferentemente de alrededor de pH 3,0 a pH 8,0 y más preferentemente de alrededor de pH 5,0 a alrededor de pH 8,0). El ajuste del pH exacto se realiza mediante adición de una solución básica (hidróxido de sodio acuoso preferiblemente) o una solución ácida (preferiblemente ácido clorhídrico acuoso) o ambos en cantidades suficientes para proporcionar el pH deseado.

Formulaciones preferidas se seleccionan primero de forma preliminar por simple inspección basada en la estabilidad de la solución final frente a la separación en fases acuosas y orgánicas distintas después de permanecer al menos 3 días dentro de un intervalo de temperatura ambiente. Las formulaciones donde se separan las fases son inestables y se descartan. Se preparan a continuación formulaciones estériles estables, por tratamiento con autoclave durante suficiente tiempo a temperaturas adecuadas para matar eficazmente los microorganismos que puedan estar presentes en la formulación, por ejemplo, 121^o C durante unos 30 minutos.

Un método alternativo para la fabricación de formulaciones estériles estables puede ser fácilmente realizado por filtración a través de membranas de filtración estéril (por ejemplo, membranas de 0,1 micras, membranas de 0,2 micras).

45 Formulación 1

La formulación 1 está preparada de conformidad con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 utilizando las siguientes cantidades de reactivos o correspondientes proporciones relativas: CAI base libre (50 mg), ácido oleico (150 mg), aceite de soja (150 mg), Tween-80 (100 mg), Pluronic F-68 (100 mg). Se forma una emulsión cremosa de apariencia blanco lechoso después de dilución con agua a una concentración final de CAI de 36 mg/ml (3,6%). La emulsión de la formulación I es estable basado en la estabilidad para la separación de fases, definida en el ejemplo 1. El ingrediente activo de CAI es estable en condiciones de esterilización por autoclave de 121^o C a una presión de 15 psi como se define en el ejemplo 1. Así, después de autoclavar la formulación 1 bajo estas condiciones durante 30 minutos no pudo detectarse ninguna descomposición de CAI o formación de nuevas impurezas por cromatografía de alta presión en fase reversa (RP-HPLC) con detección UV (condiciones: columna de RP-18: 5 µ de tamaño de partícula, longitud = 13 cm, diámetro = 8 mm; sistema de disolventes: disolvente A = ácido trifluoroacético al 0,001%, disolvente B = acetonitrilo, gradiente = 80% A/20% B a 10% A/90% B 12 min a una velocidad de flujo de 2,5 ml/min; tiempo de retención de CAI = 6,3min.).

Formulación 2

La formulación 2 se prepara de conformidad con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 utilizando las siguientes cantidades de reactivos o correspondientes proporciones relativas: CAI base libre (50 mg), ácido oleico (200 mg), aceite de soja (200 mg) y Tween-80 (100 mg). Se forma una emulsión de apariencia blanco lechoso después de dilución con agua a una concentración final de CAI de 60 mg/ml (6,0%). La emulsión de la formulación 2 es estable basado en la estabilidad para la separación de fases a temperatura ambiente. El ingrediente activo de CAI es estable en condiciones para las condiciones de esterilización en autoclave de 121⁰ C a una presión de 15 psi definidas en el ejemplo 1. Así, después de esterilizar la formulación 2 bajo estas condiciones durante 30 minutos no pudieron detectarse ninguna descomposición de CAI o formación de nuevas impurezas por análisis de RP-HPLC con detección UV (condiciones: columna de RP-18: tamaño de partícula 5 μ , longitud = 13 cm, diámetro = 8mm; sistema de disolvente: disolvente A = ácido trifluoroacético al 0,001%, disolvente B = acetonitrilo, gradiente = 80% A/20% B a 10% A/90% B durante 12 minutos a una velocidad de flujo de 2,5 ml/min; tiempo de retención de CAI = 6,3 min).

Formulación 3

La formulación 3 se prepara de conformidad con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 usando las siguientes cantidades de reactivos o correspondientes proporciones relativas: CAI base libre (50 mg), ácido oleico (300 mg), Pluronic F-127 (100 mg) y Tween-80 (100 mg). Se formó una emulsión de apariencia blanco lechoso después de dilución con agua a una concentración final de CAI de 36 mg/ml (3,6%). La emulsión de la formulación 3 es estable basado en la estabilidad de la separación de fases a temperatura ambiente. El ingrediente activo de CAI es estable en condiciones de esterilización de autoclave de 151⁰ C a una presión de 15 psi, como se define en el ejemplo 1. Así, después de esterilizar la formulación 3 en estas condiciones durante 30 minutos ninguna descomposición de CAI o formación de nuevas impurezas pudo detectarse por análisis de RP-HPLC con detección UV (condiciones: columna de RP-18: tamaño de partícula 5 μ , longitud = 13 cm, diámetro = 8 mm; sistema de disolvente: disolvente A ácido trifluoroacético al 0,001%, disolvente B = acetonitrilo, gradiente = 80% A/20% B a 10% A/90% B durante 12 minutos a una velocidad de flujo de 2,5 ml/min; Tiempo de retención de CAI = 6,3 min).

Formulación 4

La formulación 4 se prepara de conformidad con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 usando las siguientes cantidades de reactivos o correspondientes proporciones relativas: CAI base libre (50 mg), ácido oleico (150 mg), aceite de soja (150 mg), Pluronic F-68 (100 mg) y Tween-80 (100 mg). Se forma una emulsión cremosa de apariencia blanco lechoso después de dilución con agua a una concentración final de CAI de 36 mg/ml (3,6%). La emulsión de la formulación 4 es estable basado en la estabilidad de la separación de fases a temperatura ambiente. El ingrediente activo de CAI es estable a las condiciones de esterilización en autoclave de 121⁰ C a una presión de 15 psi definido en el ejemplo 1. Así, después de autoclavar la formulación 4 bajo estas condiciones hasta 30 min ninguna descomposición de CAI o formación de nuevas impurezas pudo detectarse por análisis de RP-HPLC con detección UV (condiciones: columna de RP-18: 5 μ de tamaño de partícula, longitud = 13 cm, diámetro = 8 mm; sistema de disolvente: disolvente A = ácido trifluoroacético al 0,001%, disolvente B = acetonitrilo, gradiente = 80% A/20% B a 10% A/90% B durante 12 minutos a una velocidad de flujo de 2,5 ml/min; tiempo de retención de CAI = 6,3 min).

Formulación 5

La formulación 5 se prepara de conformidad con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 usando las siguientes cantidades de reactivos o correspondientes proporciones relativas: CAI base libre (50 mg), ácido oleico (150 mg), aceite de soja (150 mg), Pluronic F-127 (100 mg) y Tween-80 (100 mg). Se forma una emulsión cremosa de apariencia blanco lechoso después de dilución con agua a una concentración final de CAI de 36 mg/ml (3,6%). La emulsión de la formulación 5 es estable basado en la estabilidad a la separación de fases a temperatura ambiente. El ingrediente activo de CAI es estable a las condiciones de esterilización en autoclave de 121⁰ C a una presión de 15 psi definido en el ejemplo 1. Así, después de autoclavar la formulación 5 bajo estas condiciones durante 30 min. ninguna descomposición de CAI o formación de nuevas impurezas pudo detectarse por análisis de RP-HPLC con detección UV (condiciones: columna de RP-18: 5 μ de tamaño de partícula, longitud = 13 cm, diámetro = 8 mm; sistema de disolvente: disolvente A = ácido trifluoroacético al 0,001%, disolvente B = acetonitrilo, gradiente = 80%A/20%B a 10% A/90% B en 12 minutos a una velocidad de flujo de 2,5 ml/min; tiempo de retención de CAI = 6,3 min).

Formulación 6

La formulación 6 se prepara de conformidad con el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 usando las siguientes cantidades de reactivos o proporciones relativas correspondientes: CAI base libre (25 mg), ácido oleico (150 mg), aceite de soja (150 mg), Pluronic F-68 (100 mg) y Tween-80 (100 mg). Una emulsión cremosa de apariencia blanco lechoso se formó después de dilución con agua a una concentración final de CAI de 8 mg/ml (0,8%). La emulsión de la formulación 6 es estable basado en la estabilidad de la separación de fases a temperatura ambiente. El ingrediente activo de CAI es estable a las condiciones de esterilización en autoclave de 121⁰ C a una presión de 15 psi definido en el ejemplo 1. Así, después de autoclavar la formulación 6 bajo estas condiciones durante 30 min ninguna descomposición de CAI o formación de nuevas impurezas pudo detectarse por análisis de

RP-HPLC con detección UV (Condiciones: columna de RP-18: 5 μ de tamaño de partícula, longitud = 13 cm, diámetro = 8 mm; sistema de disolventes: disolvente A = ácido trifluoroacético al 0,001%, disolvente B = acetonitrilo, gradiente = 80% A/20% B a 10% A/90% B en 12 minutos a una velocidad de flujo de 2,5 ml/min; tiempo de retención de CAI = 6,3min).

5 Ejemplo 2-Inyección intravítrea

Concentraciones farmacológicamente eficaces en los sistemas de modelo in vitro e in vivo diversos de CAI en concentraciones de 0,5 a 10 micromolar son consistentes con una dosis de 0,2 ng a 40 ng del fármaco en un compartimento de alrededor de 4 a 5 ml para el ojo para un mantenimiento a largo plazo de 4 a 6 semanas de una dosis controlada que indica un intervalo de dosis de 50 ng a 500 ng del ingrediente activo de CAI o superior.

10 La inyección intravítrea sería administrada por el pars plana inferotemporal, en un protocolo similar a triamcinolona, Macugen o Lucentis. Como una sola dosis de 5 mg de dexametasona administrada por vía subconjuntiva puede alcanzar concentraciones micromolares en el espacio de la subretina y vítreo y CAI posee cinética similar de permeabilidad trans-escleral, propondríamos una dosis inicial de 5 a 50 mg para la administración periocular. Una cantidad eficaz del compuesto de interés es empleada en el tratamiento.

15 Como se entiende por el médico calificado, la dosis de los compuestos utilizados en la invención varía según el compuesto y la condición a tratar. Por ejemplo, la edad, peso y estado clínico del paciente receptor; y la experiencia y juicio del médico o profesional que administra la terapia se encuentran entre los factores que afectan la dosis seleccionada. Otros factores son: la ruta de administración, el paciente, historia clínica del paciente, la severidad del proceso de la enfermedad y la potencia del compuesto particular. La dosis debería ser suficiente para mejorar los síntomas o signos de la enfermedad tratada sin producir toxicidad inaceptable para el paciente. En general, una cantidad eficaz del compuesto es la que proporciona o alivio subjetivo de los síntomas o una mejora objetivamente identificable como es observado por el médico u otros observadores calificados.

Ejemplo 3: formulación de ingrediente único

25 Concentración del ingrediente p/v % CAI 0,1 a 2% Fosfato de sodio monobásicos dihidratado 0,051% Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado 0,5% Tiloxapol 0,05-0,4% Cloruro de sodio 0,76% Ajustar el pH con NaOH/HCl a 5,0-8,4 Agua para inyección q.s. 100%.

Ejemplo 4-formulación de la combinación con esteroides

30 Concentración de ingredientes p/v % CAI 0,1 a 2% Acetonido de triamcinolona 0,5-4,0% Fosfato de sodio monobásico dihidratado 0,051% Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado 0,5% Tiloxapol 0,05-0,4% Cloruro de sodio 0,76% Ajustar el pH con NaOH/HCl a 5,0-8,4 Agua para inyección q.s. 100%.

Ejemplo 5-Formulación de combinación neuroprotectora

Concentración del ingrediente p/v % CAI 0,1 a 2% Agente neuroprotector 0,5-4,0 % Fosfato de sodio monobásico dihidratado 0,051% Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado 0,5% Tiloxapol 0,05-0,4% Cloruro de sodio 0,76% Ajustar el pH con NaOH/HCl a 5,0-8,4 Agua para inyección q.s. 100%.

35 Ejemplo 6-Fomulation de combinación con agente quelante

Concentración de ingrediente p/v % CAI 0,1 a 2% Agente quelante 0,5-4,0% Fosfato de sodio monobásico dihidratado 0,051% Fosfato de sodio dodecahidratado 0,5% Tiloxapol 0,05-0,4% Cloruro de sodio 0,76% Ajustar el pH con NaOH/HCl a 5,0-8,4 Agua para inyección q.s. 100%.

Ejemplo 7-Formulación tópica

40 Un ejemplo típico de formulación tópica de CAI es la siguiente: concentración del ingrediente p/v % (intervalo preferido) CAI Polyquad 0,0005-0,01% (0,0001%) HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) 0,02 a 1,0% (0,5%) Manitol (b) 0,0-5,0% (3,82%) Cloruro de sodio (d) 0,0-0,8% (0,17%) Edetato disódico 0,0-0,2% (0,01%) Polisorbato-80 (c) 0,005-0,4% (0,05%) NaOH y/o HCl q.s. pH 5,0-8,4 (6,8-7,8) Agua purificada q.s. 100% (a) otros polímeros adecuados incluyen polímeros celulósicos como HPMC, HEC (hidroxietilcelulosa), sodio CMC (carboximetilcelulosa de sodio), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poliacrilamida y otros polímeros miscibles/solubles en agua para impartir viscosidad al producto y estabilizar la suspensión. (b) los agentes no iónicos así como iónicos se utilizan para ajustar la osmolaridad del producto solo o en combinación. Esto también estabiliza la suspensión. (c) otros tensioactivos que se pueden utilizar son no iónicos (tiloxapol, Tween, Span) aniónicos (lecitina, lecitinas hidrogenadas), o aniónicos (laurilsulfato sódico, sales biliares).

50 Los siguientes casos clínicos previstos de angiogénesis se presentan como ejemplos de métodos de tratamiento y no como limitaciones. Otras ilustraciones de tratamiento sistémico o localizado de angiogénesis no se presentan, ya que los principios son similares y serán evidentes al lector experto basado en la revisión de las manifestaciones clínicas individuales y las realizaciones preferidas de las composiciones de la invención.

Ejemplo 8-Complicaciones diabéticas

55 Se determina que el paciente A está experimentando una aguda recaída de la diabetes, o sea, un coma diabético. El paciente A tiene una historia de diabetes en los últimos 20 años, con creciente debilidad proveniente de la

retinopatía diabética progresiva, nefropatía y neuropatía. El paciente A no ha tenido todavía fotocoagulopatía por láser de pan-retina pero ha sido tratado con láser focal para el edema macular. El examen de la retina revela que el paciente A no ha avanzado a los criterios de umbral para la fotocoagulación de pan-retina según las directrices del estudio de la retinopatía diabética (DRS).

5 Según el objeto de la invención, el paciente A requerirá la programación de una visita de seguimiento y tratamiento de dosis bajas con un compuesto de CAI de la invención en un intento de demorar o eliminar la necesidad de la fotocoagulopatía de laser de pan retina. Se administra al paciente A una inyección directa intravítrea de una alta dosis de CAI, 50 microgramos/inyección cada semana durante 4 semanas. La dosis se mantiene constante con inyecciones semanales y al paciente A se le programa para la fotocoagulopatía de laser de pan-retina con continuo
10 seguimiento semanal de examen de la retina para determinar el curso de la enfermedad para confirmar la necesidad de la fotocoagulopatía de láser de pan-retina.

Después de la regresión de la neovascularización, el paciente A es tratado con la terapia de láser focal para el edema macular, si es necesario y se le proporciona mensualmente, o menos frecuentemente, inyecciones intravítreas de CAI con la frecuencia de administración y dosis ajustadas según las manifestaciones clínicas del paciente y para mantener la regresión neovascular. Las inyecciones intravítreas pueden completarse o ser
15 sustituidas por otras vías adecuadas de administración y esto podría ser dictado por la presentación clínica del paciente, salud, perfil esperado de cumplimiento del tratamiento y adecuación del tratamiento local, sistémico, o de liberación controlada del paciente. El tratamiento de CAI se orientaría a la finalización del tratamiento profiláctico de liberación sistémica o controlada, según la condición mejore suficientemente.

20 Se ha determinado que la paciente B está también experimentando una aguda recaída de la diabetes, o sea, coma diabético y tiene una historia de diabetes en los últimos 20 años, con creciente debilidad proveniente de la retinopatía diabética progresiva, nefropatía y neuropatía. La paciente B todavía no ha tenido fotocoagulopatía de láser ni ha sido tratada con láser focal de edema macular. La paciente B no ha desarrollado el umbral de la retinopatía diabética proliferativa. Esta paciente es clínicamente similar al paciente A, pero la evidencia de ningún
25 signo en la mácula obvia la necesidad de la programación de la fotocoagulación de láser focal.

De acuerdo con la invención, la paciente B recibe una inyección directa intravítrea de una dosis baja de CAI, 5 microgramos/inyección. La dosis se mantiene constante con una segunda inyección intravítrea 4 semanas más tarde. La paciente B es seguida clínicamente cada 3 meses y tratada con terapia de láser focal, si es necesario, o
30 recibe inyecciones intravítreas de CAI con frecuencia de administración y dosis ajustada de acuerdo con las manifestaciones clínicas de la paciente B. Las inyecciones intravítreas pueden ser suplementadas o sustituidas por otras vías adecuadas de administración y esto podría ser dictado por el estado clínico del pacientes, su salud, el perfil esperado de cumplimiento del tratamiento y adecuación del tratamiento de liberación local, sistémica o controlada. El tratamiento de CAI está dirigido como tratamiento profiláctico sistémico o de liberación controlada, si la condición mejora suficientemente.

35 Ejemplo 9- retinopatía diabética proliferativa

Un hombre de 62 años de edad con retinopatía diabética proliferativa y características de umbral de alto riesgo se presenta con hemorragia vítrea. El paciente también tiene fibrilación atrial y miocardiopatía isquémica que requiere Coumadin oral. El paciente es intolerante a la fotocoagulación de pan-retina tópica. El INR se mide a justo menos de
40 2. Debido a este evento agudo se administra por inyección intravítrea una dosis media de 50 mcg de CAI con alguna regresión neovascular. La hemorragia vítrea del paciente se resuelve lentamente y el paciente es capaz de disminuir su Coumadin de manera que pueda realizarse fotocoagulación de pan-retina con anestesia retrobulbar. Alternativamente el paciente permanece con el Coumadin y, a continuación, se le trata con un inserto periorcular de parche de CAI para disminuir la neovascularización.

Ejemplo 10-Complicaciones del tratamiento de escotoma central

45 Una mujer de 78 años de edad con una historia de dos semanas de escotoma central. Ella desarrolló una gran cicatriz disciforme en el contralateral del ojo tras varias sesiones de terapia fotodinámica. En el examen y la angiografía de fluoresceína se aprecia que es predominantemente la membrana subfovea clásica. Se proporciona la inyección intravítrea de una dosis alta, 200 mcg, de CAI para acelerar la regresión neovascular. Después de esta alta dosis de CAI intravítreo se administra una inyección periorcular de CAI en una solución de liberación sostenida y
50 se produce la regresión neovascular.

Ejemplo 11-Complicación de degeneración macular relacionada con la edad

Un hombre blanco de 67 años de edad que ha tenido tres años de mala visión secundaria a una cicatriz disciforme asociada con la degeneración macular asociada a la edad. Tiene alto riesgo de pigmentación de drusen y parafoveal. Se fija un implante subconjuntival o periorcular de dosis baja de 1 mg de CAI de larga duración en el ojo
55 de vista buena como profilaxis frente a la neovascularización.

Ejemplo 12-Complicación de glaucoma

Una mujer de 82 años de edad con glaucoma con tensión baja. Ella tiene una historia de maculopatía hipotónica en el ojo izquierdo después de trabeculectomía con pérdida de agudeza visual de 20/200 secundaria a la maculopatía

hipotónica asociada con una presión intraocular de 7 a 8. En el ojo derecho está progresivamente sangrando con una relación de Copa/Disco de 0,85 a pesar del tratamiento médico máximo y una presión intraocular de 11. Se administra una baja dosis de 1 mg de inserto periocular por inyección de CAI a fin de maximizar la neuroprotección.

Ejemplo 13-Retinopatía diabética proliferativa

- 5 Un hombre de 28 años de edad diabético no cumplidor presentó inicialmente una retinopatía diabética proliferativa agresiva. Se llevó a cabo la fotocoagulación de pan-retina grande y completa, sin embargo hay una hemorragia del vítreo residual recurrente de una pequeña fronda activa de neovascularización que está dentro de grandes cicatrices de fotocoagulación de pan-retina. Se administra una inyección intravítrea de dosis moderadas, 100 mcg, de CAI para causar involución neovascular y el paciente se mantiene con una dosis moderada de 10 mg administrada por inyección periocular de CAI en una solución de liberación sostenida.

Ejemplo 14-Retinopatía diabética proliferativa

- 15 Un hombre blanco de 37 años de edad que tiene retinopatía diabética proliferativa y ha sufrido vitrectomía plana de Trans Pars x 2 por hemorragia vítrea. Tiene un gran patrón de cicatrices de fotocoagulación de pan retina y se cree que tiene neovascularización derivada de los sitios de esclerotomía y/o el pars plana que está causando una hemorragia persistente. Se administra intravítreamente una dosis alta de 200-mcg de CAI y, a continuación, dos semanas después se realiza un intercambio de aire-líquido para pacientes externos, y se administra una dosis moderada, por inyección periocular de 10 mg de CAI para evitar más hemorragias vítreas.

Ejemplo 15-Pérdida de la visión

- 20 Una mujer de 16 años de edad que presenta una historia de varios meses de pérdida de la visión y en la que se encuentra una gran lesión angiomasosa que está causando un desprendimiento de retina subtotal. La lesión no es susceptible de crioterapia y fotocoagulación de láser estándar, secundario al tamaño de la lesión. Inicialmente se suministra una alta dosis de 200 mcg de CAI intravítreamente y dos semanas más tarde se coloca un inserto periocular de 10 mg, dosis moderadas de CAI en la esclerótica que cubre la lesión.

Ejemplo 16- Oclusión de la vena retiniana central

- 25 Un hombre mayor de 66 años se presenta con una oclusión de la vena retiniana central y neovascularización del iris florido con glaucoma neovascular. Como complemento a la fotocoagulación panretiniana secundaria a la actividad neovascular florida, se suministra una alta dosis de 200 mcg de CAI como una medida sinérgica para causar la regresión de la neovascularización del segmento anterior y la normalización de la presión.

Ejemplo 17-Neovascularización preretiniana y del iris

- 30 Un hombre blanco de 39 años de edad se golpea la cabeza en un armario de laboratorio. Esto provoca un desprendimiento de retina periférica crónica con neovascularización del iris y neovascularización preretinal. Para reducir el riesgo de hemorragia intraocular y glaucoma asociado con la sujeción de la retina, se administra una dosis moderada de 100 mcg de CAI intravítreamente y una semana más tarde se lleva a cabo la cirugía de la reincorporación de la retina con éxito.

Ejemplo 18 Retinopatía de célula falciforme proliferativa

- 35 Un hombre de 40 años de edad con antecedentes de desprendimiento de retina por tracción y pérdida de visión en un ojo por retinopatía proliferativa de células falciformes. El paciente desarrolló una hemorragia vítrea en el ojo compañero y tiene sólo regresión incompleta después de la dispersión periférica por láser. Se administra una dosis relativamente baja de CAI, 1 mg periocularmente, para causar la involución de la pequeña cantidad de neovascularización residual que está causando la hemorragia vítrea persistente.

Ejemplo 19-Complicaciones de la membrana neovascular coroidea

- 40 Un hombre blanco 44 años de edad con una historia de membrana de neovascularización coroidea secundaria a miopía alta. Un ojo tiene manchas de Fuch y visión 20/200. El segundo ojo se ve afectado con una membrana de neovascularización coroidea subfoveal y visión 20/80. Se administra una sola inyección de dosis moderadas, 100 mcg, de CAI intravítreamente para acelerar la regresión neovascular.

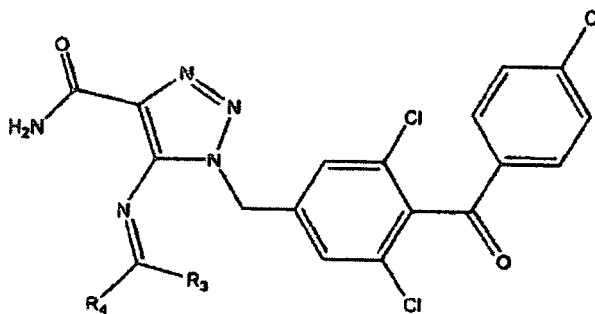
Ejemplo 20-Complicaciones de la terapia fotodinámica

- 45 Una mujer de 32 años de edad con coroiditis multifocal y cicatrices maculares en un ojo después de varias sesiones de terapia fotodinámica. Se presenta con visión reducida en el segundo ojo y una membrana neovascular coroidea subfoveal. Se administra una mezcla de 4 mg de Kenalog y una dosis alta de 200 mcg de CAI intravítreo para acelerar la regresión neovascular.

REIVINDICACIONES

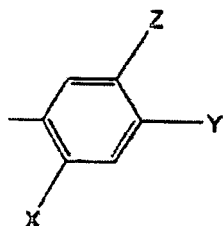
1. Un profármaco de CAI seleccionado del grupo que consiste en: un compuesto de la fórmula III, una forma cristalina de la fórmula III, una sal de adición de ácido de la fórmula III, un estereoisómero de la fórmula III y una forma enantiomérica de la fórmula III.

5 en donde en la fórmula III:



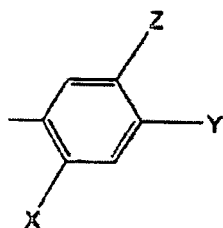
Fórmula III

R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo y heteroarilo o es un grupo de la fórmula



en donde X, Y y Z son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, nitro o ciano:

R₄ es hidrógeno, alquilo, arilo, alquilarilo o heteroarilo, o un grupo de fórmula

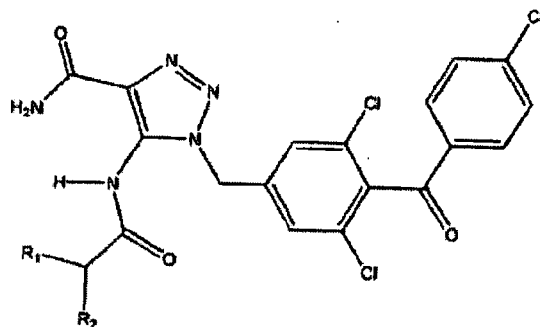


En donde X, Y y Z son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, nitro o ciano.

2. Una formulación de CAI acuosa estéril que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de CAI: 5-amino-[4-(4-clorobenzoil)-3,5-diclorobencil] 1,2,3-triazol-4-carboxamida:

20 i) un compuesto de CAI seleccionado del grupo que consiste en CAI en forma de base libre y CAI en forma de sal de adición de ácido;

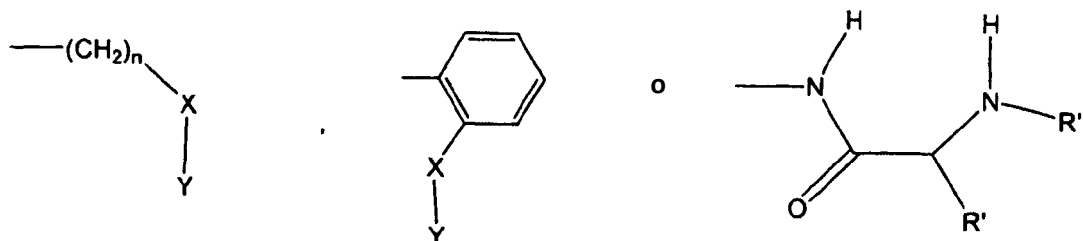
ii) un profármaco de CAI seleccionado del grupo que consiste en: un compuesto de la fórmula II, una forma cristalina de la fórmula II, una sal de adición de ácido de la fórmula II, un estereoisómero de la fórmula II y una forma enantiomérica de la fórmula II,



Fórmula II

en donde en la fórmula II

- 5 R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilamino, dialquilamino, morfolino, piperazinilo, alquilpiperazinilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo y alcoxialquilo o es un grupo de fórmula



en donde X es O, NH o S; Y se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilamino, dialquilamino e hidroxialquilo; R' se selecciona de hidrógeno y la cadena lateral de un alfa-aminoácido natural; R'' se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilamino y alquilhidroxilo;

- 10 R² se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilamino, dialquilamino, morfolino, piperazinilo, alquilpiperazinilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alternativamente cuando tomados juntos pueden formar un anillo de carbociclo, heterociclo y heteroarilo; o

iii) un profármaco de CAI según la reivindicación 1;

- 15 para usar en el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad ocular mediante la administración local ocular de la formulación al paciente.

3. La formulación para uso según la reivindicación 2, en donde dicha enfermedad ocular se selecciona del grupo que consiste en: degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusión vascular de la retina, proliferación angiomasosa de la retina y el coroides, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, rubeosis iridis, uveítis, neoplasmas, iridociclitis heterocrómica de Fuch, glaucoma neovascular, neovascularización de la córnea, neovascularización resultante de vitrectomía y lentescomía combinada, lesiones oculares por contusión, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa, endoftalmitis, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias pero no infecciosas, degeneraciones de la retina periféricas, degeneraciones de la retina y tumores, alteraciones coroides y tumores, trastornos vitreos, desprendimiento de la retina, trauma no penetrante y penetrante, complicaciones postcataratas, neuropatías inflamatorias ópticas, retina degenerativa hereditaria y enfermedades vitreoretinales hereditarias, retinopatías pigmentadas primarias, retinitis pigmentosa dominante autosómica, retinitis pigmentosa recesiva autosómica, amaurosis congénita de Leber, retinopatías pigmentadas recesivas ligadas a X, retinopatías pigmentadas secundarias, retinopatías pigmentadas autosómicas dominantes, enfermedad de Refsum, síndrome de Usher, retinopatías pigmentadas recesivas ligadas a X, enfermedad de ulceración de la córnea y síndrome de von Hippel-Lindau, neovascularización corioidea, neovascularización de la retina, neovascularización del iris, vascularización de la córnea y tumores oculares.

4. La formulación para uso según la reivindicación 2, en donde la administración ocular local es la administración tópica o inyección ocular.

5. La formulación para uso según la reivindicación 4, en donde la inyección ocular es una cualquiera o combinación de las rutas seleccionadas del grupo que consiste en inyección intraocular, inyección intravítrea,

inyección en la subconjuntiva, inyección peribulbar, inyección periocular, inyección subtenon, inyección yuxtaescleral, inyección retrobulbar, inyección subretinal e inyección subconjuntival yuxtaescleral posterior.

6. La formulación para uso según las reivindicaciones 4 y 5, en donde la administración ocular local es asistida por sonoforesis o iontoforesis.
- 5 7. La formulación para usar según la reivindicación 2, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de CAI es de 0,1 mg/ml a 100 mg/ml de formulación.
8. La formulación para uso según la reivindicación 7, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de CAI es de 1 mg/ml a 60 mg/ml de formulación.
- 10 9. La formulación para uso según la reivindicación 2, en donde el compuesto de CAI está como partícula sólida suspendida en la formulación, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de CAI es 0,1 a 10 mg del compuesto de CAI.
- 10 10. La formulación para uso según la reivindicación 2, en donde la formulación acuosa estéril es una formulación de liberación retardada.
- 15 11. La formulación para uso según la reivindicación 2, en donde dicho compuesto de CAI se solubiliza con materiales de excipiente seleccionados del grupo que consiste en: aceites triglicéridos puros, diglicéridos, monoglicéridos, glicéridos mixtos, tensioactivos lipófilos, tensioactivos hidrófilos y codisolventes solubles en agua y en donde dicha formulación consta de 0,1 mg/ml a 100 mg/ml del compuesto de CAI.
- 20 12. La formulación para uso según la reivindicación 11, en donde el compuesto de CAI es una forma de sal de adición de ácido orgánico o inorgánico seleccionado del grupo que consiste en: borato, bromhidrato, clorhidrato, nitrato, fosfato, dihidrogenofosfato, sulfato, hidrogenosulfato, citrato, fumarato, gluconato, glutamato, lactato, maleato, mandelato, mesilato, oxalato, tartrato succinato, valerato, bencenosulfonato, benzoato, colato, hidroxinaftoato, laurato, napsilato, oleato, palmoato, palmitato, salicilato, estearato, tosilato y taurocolato.
- 25 13. La formulación para uso según la reivindicación 11, que además comprende una cualquiera o combinación de las sustancias seleccionadas del grupo que consiste en: vehículos farmacéuticamente aceptables, sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, diluyentes, tensioactivos, detergentes, estabilizadores, excipientes, vehículos y agentes que mejoran la administración.
14. La formulación para uso según la reivindicación 11, en donde la formulación consiste en de 1 mg/ml a 60 mg/ml del compuesto de CAI.
- 30 15. La formulación para uso según la reivindicación 2, en donde la formulación es un líquido, emulsión, pomada o crema.
16. La formulación para uso según la reivindicación 2, en donde la formulación es una suspensión de partículas estabilizadas de superficie.
17. La formulación para uso según la reivindicación 16, en donde la composición es una formulación liposómica o una formulación basada en una emulsión.
- 35 18. La formulación de la reivindicación 16 o 17, en donde las partículas estabilizadas de superficie son seleccionadas del grupo que consiste en: lecitina, fosfolípidos cargados o no cargados, tensioactivos poliméricos, tensioactivos no poliméricos, tensioactivos cargados, tensioactivos no cargados y uno o más ácidos biliares y sus sales.
- 40 19. La formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde la formulación además comprende cualquiera o la combinación de materiales seleccionados del grupo que consiste en: una fuente de ingresos farmacéuticamente aceptable, diluyentes, modificadores de viscosidad, estabilizantes y matrices erosionables.
20. La formulación para uso según la reivindicación 2, que además comprende un vehículo concentrado que forma una microemulsión de aceite en agua cuando se mezcla con el tejido corporal después de la administración.
- 45 21. La formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de CAI es de 0,1 mg/ml a 100 mg/ml y el compuesto de CAI es soluble en soluciones acuosas, en las que el compuesto de CAI es solubilizado con uno cualquiera o combinación de excipientes seleccionado del grupo que consiste en: aceites triglicéridos puros; monoglicéridos, diglicéridos, glicéridos mixtos; tensioactivos lipófilos; tensioactivos hidrófilos y codisolventes solubles en agua.
- 50 22. La formulación para uso según la reivindicación 2, que además comprende un material de compuesto hospedante de inclusión.
23. La formulación para uso según la reivindicación 22, en donde el material de compuesto hospedante de inclusión es la ciclodextrina, y en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de CAI es de 0,1 a 10 mg.

24. La formulación para uso según la reivindicación 23, en donde el material de compuesto hospedante de inclusión es hidropopil β -ciclodextrina.
25. La formulación para uso según la reivindicación 2, que comprende formas de micropartículas de un compuesto de CAI, en la que el tamaño de las micropartículas es de 10 micras o menos.
- 5 26. La formulación para usar según la reivindicación 25, en donde la composición es una composición acuosa y las formas de micropartículas del compuesto de CAI están suspendidas en la composición.
27. La formulación para uso según la reivindicación 25 o 26, en donde las formas de micropartículas se seleccionan del grupo que consiste en: formas amorfas de CAI base libre, profármacos de CAI y sus sales; o formas cristalinas de CAI base libre, profármacos de CAI, y sus sales; y las mezclas de CAI base libre, profármacos de CAI y sus sales con aditivos.
- 10 28. La formulación para uso según la reivindicación 27, en donde se selecciona el aditivo del grupo que consiste en polímeros y tensioactivos.
29. La formulación para uso según la reivindicación 2, en donde la formulación además comprende una sustancia terapéutica ocular seleccionada de los grupos que consisten en: una molécula de unión de VEGF y un inhibidor del receptor de tirosina quinasa, en donde la enfermedad ocular es la enfermedad neovascular.
- 15 30. La formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 29, en la que la molécula de unión de VEGF es seleccionada del grupo que consiste en ranibizumab (Lucentis®) y pegatanib (Macugen®).