

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 574**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2003 E 03772122 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1534313**

54 Título: **Procedimiento y soluciones de irrigación oftalmológica**

30 Prioridad:

30.07.2002 US 399899 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.03.2013

73 Titular/es:

**OMEROS CORPORATION (100.0%)
201 Elliott Avenue West
Seattle, WA 98119, US**

72 Inventor/es:

**DEMOPULOS, GREGORY A.;
PALMER, PAMELA PIERCE y
HERZ, JEFFREY M.**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 397 574 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

Procedimiento y soluciones de irrigación oftalmológica.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a soluciones de irrigación quirúrgica para su utilización durante procedimientos oftalmológicos.

10 **Antecedentes de la invención**

La cirugía oftalmológica requiere típicamente la utilización de una solución fisiológica de irrigación para proteger y mantener la integridad fisiológica de los tejidos intraoculares. Son ejemplos de procedimientos quirúrgicos oftalmológicos que habitualmente requieren soluciones de irrigación las operaciones de catarata, las operaciones de trasplante de córnea, las operaciones vitreoretinales y las operaciones de trabeculectomía para el glaucoma.

Entre las soluciones que se han utilizado en la irrigación quirúrgica oftalmológica se incluyen la solución salina normal, la solución de lactato de Ringer y la solución de lactato de Ringer-lactato de Hartmann, aunque éstas no son óptimas debido a potenciales efectos corneales y endoteliales desfavorables. Entre otras soluciones acuosas que incluyen agentes tales como electrolitos, agentes tamponadores para el ajuste del pH, glutatión y/o fuentes energéticas tales como dextrosa, protegen mejor los tejidos del ojo, pero no tratan otros procesos fisiológicos asociados a la cirugía. Una solución utilizada comúnmente para la irrigación oftalmológica es una solución en dos partes de electrolito de glutatión dada a conocer en la patente US nº 4.550.022 de Garabedian *et al.* Las dos partes de esta solución se mezclan inmediatamente antes de la administración para garantizar la estabilidad. Estas soluciones se formulan con el objetivo de mantener la salud de los tejidos oculares durante la cirugía.

Se han propuesto modificaciones de las soluciones acuosas de irrigación convencionales mediante la adición de agentes terapéuticos. Por ejemplo, la patente US nº 5.523.316 de Gan *et al.* da a conocer la adición de uno o más agentes para el control de la presión intraocular a soluciones de irrigación. Son ejemplos específicos de agentes para controlar la presión intraocular dados a conocer en la patente de Gan *et al.* los beta-bloqueantes (es decir, los antagonistas del receptor adrenérgico beta) y los agonistas del receptor adrenérgico alfa-2. También se hace referencia a los agonistas muscarínicos, inhibidores de anhidrasa carbónica, esteroides angiostáticos y prostaglandinas como clases de fármacos que controlan la presión intraocular. Únicamente se contemplan agentes destinados al control de la presión intraocular.

Otro ejemplo de una solución modificada se da a conocer en la solicitud de patente internacional WO 94/08602 a nombre de los inventores Gan *et al.* Esta solicitud da a conocer la inclusión de un agente midriático, tal como epinefrina, en soluciones de irrigación ocular. Se proporciona todavía otro ejemplo en la solicitud de patente PCT internacional WO 95/16435 a nombre de los inventores Cagle *et al.*, que da a conocer la inclusión de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en una solución de irrigación oftalmológica.

Se da a conocer una solución oftalmológica tópica en la patente US nº 5.811.446 de Thomas, que incluye histidina y que puede incluir por lo menos otro agente activo tal como un agente antiglaucoma, tal como timolol o fenilefrina, un esteroide o un AINE. Esta referencia enseña la aplicación de la composición a la limitación de la inflamación asociada a los procedimientos oftálmicos. La solución se administra con un cuentagotas en el fondo de saco ocular.

La patente US nº 5.624.893 de Yanni incluye composiciones que incluyen un agente cicatrizante de heridas, tal como un esteroide o un factor de crecimiento, y/o un mediador del dolor, tal como un AINE, un antagonista de bradiquinina o un antagonista de la neuroquinina-1. Las composiciones están destinadas al tratamiento y prevención de la opacidad corneal asociada a la irradiación y fotoablación con láser.

Aunque se encuentran disponibles o han sido propuestos muchos agentes de aplicación tópica para tratar la inflamación ocular, para producir la midriasis (típicamente necesaria para llevar a cabo muchos tipos de cirugía oftalmológica) o para controlar la presión intraocular, no se ha realizado ningún intento previamente de combinar dichos agentes para la utilización en una solución de irrigación ocular perioperatoria que se administre de manera que proporcione una administración controlada constante de múltiples agentes terapéuticos que actúen sobre múltiples dianas moleculares con efectos sobre múltiples funciones fisiológicas, en los tejidos del ojo mediante un procedimiento.

Convencionalmente se utilizan diversos métodos de administración ocular de fármacos, cada uno de los cuales presenta limitaciones. Entre estas limitaciones pueden incluirse la toxicidad corneal y conjuntival, la lesión tisular, la perforación del globo, traumatismos del nervio óptico, la oclusión de arterias y/o venas retinianas centrales, la toxicidad farmacológica directa sobre la retina y efectos secundarios sistémicos. Por ejemplo, las medicaciones tópicas aplicadas gota a gota con frecuencia resultan bloqueadas en su camino al sitio ocular diana debido a la superficie protectora natural del ojo. En muchas situaciones sólo alcanza el sitio de acción terapéutica deseado un porcentaje bastante pequeño de la medicación aplicada en la superficie del ojo.

Se utilizan convencionalmente diversos métodos de administración ocular de fármacos, cada uno con sus propias limitaciones. Entre estas limitaciones pueden incluirse la toxicidad corneal y conjuntival, las lesiones a tejidos, la perforación de globo, los traumatismos en el nervio óptico, la oclusión de la arteria y/o vena retiniana central, la toxicidad farmacológica retiniana directa y efectos secundarios sistémicos. Por ejemplo, las medicaciones tópicas aplicadas en gotas con frecuencia resultan bloqueadas antes de alcanzar un sitio ocular diana debido a la superficie protectora natural del ojo. En muchas situaciones alcanza realmente un porcentaje bastante pequeño de la medicación aplicada en la superficie del ojo hasta el sitio de acción terapéutica deseado.

Una dificultad de la administración ocular de fármaco durante los procedimientos quirúrgicos es alcanzar los niveles de concentración terapéutica deseados con el control temporal adecuado. El efecto farmacocinético más deseado es poder alcanzar con rapidez un intervalo de concentraciones terapéuticas y posteriormente mantener la concentración del fármaco a un nivel constante. Esto no se consigue mediante los métodos convencionales de administración ocular de fármacos. El reto de conseguir perfiles farmacocinéticos similares se complica sustancialmente cuando resulta deseable administrar simultáneamente más de un fármaco. Un grupo único de factores afecta a la capacidad de un fármaco de penetrar en los epitelios corneales, que incluye el tamaño de la molécula, su estructura química y sus características de solubilidad.

Para alcanzar una concentración suficiente de fármaco administrada en el fondo del ojo, con frecuencia se administran fármacos sistémicamente a dosis muy altas. Estos niveles resultan necesarios para superar la barrera hematorretiniana que protege al fondo del ojo de moléculas de fármaco seleccionadas procedentes del flujo sanguíneo. Para los procedimientos quirúrgicos, en ocasiones se inyectan soluciones de fármaco inyectables directamente en el fondo del ojo. Se utilizan inyecciones perioculares subconjuntivales y peribulbares en el caso de que se requieran concentraciones locales más altas y en el caso de que se requiera la administración de fármacos con características de penetración pobres. Las inyecciones intracamerales directamente al interior de la cámara anterior se utilizan en la cirugía de catarata. Aunque la inyección intracameral proporciona un método rápido para alcanzar una concentración, se asocia a toxicidad corneal. Sin embargo, este método adolece del hecho de que estos fármacos resultan rápidamente eliminados del proceso circulatorio normal del ojo. De esta manera, las soluciones inyectables rápidamente pierden su beneficio terapéutico, requiriendo con frecuencia inyecciones frecuentes de dosis grandes, las cuales pueden comportar riesgos de toxicidad. Las formulaciones de liberación sostenida, tales como las microcápsulas que contienen geles viscoelásticos, pueden inyectarse intraocularmente para una duración más prolongada de la acción. Sin embargo, puede producirse cierto retardo en alcanzar una concentración terapéutica local del fármaco. Por lo tanto, existe una necesidad de métodos controlados de administración ocular durante los procedimientos oftalmológicos.

Gimbel (Ophthalmology 96:585-588, 1989) describe un ensayo clínico aleatorizado con seis grupos para comparar las eficacias relativas de utilización de, entre otros, Ocufen tópico preoperatorio (flurbiprofén) o Indocid (indometacina, indocina) con y sin tratamiento adicional con epinefrina intraoperatoria, en el mantenimiento de la midriasis quirúrgica producida por la administración preoperatoria de fenilefrina y ciclopentolato previamente a cirugía de cataratas con lente intraocular (LIO).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una solución que comprende un agente antiinflamatorio y un agente midriático para la utilización en la inhibición perioperatoria de la inflamación y la producción de midriasis mediante la aplicación intraocular en tejidos intraoculares mediante irrigación de los tejidos intraoculares en el sitio de la cirugía durante un procedimiento operatorio oftalmológico, caracterizado además por un agente antiinflamatorio que comprende un AINE.

La presente invención proporciona la utilización de un agente midriático y un agente antiinflamatorio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de una solución de irrigación intraocular destinado a la inahibición perioperatoriamente la inflamación y conseguir la midriasis mediante aplicación intraocular en tejidos intraoculares mediante irrigación de tejidos intraoculares en el sitio de la cirugía durante un procedimiento operatorio oftalmológico. La presente invención proporciona una solución de irrigación intraocular para la utilización en la inhibición perioperatoriamente de la inflamación y que consigue la midriasis mediante la aplicación intraocular en tejidos intraoculares mediante irrigación de los tejidos intraoculares en el sitio de la cirugía durante un procedimiento operatorio oftalmológico, que contiene un agente midriático y un agente antiinflamatorio tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

En la presente memoria se describen soluciones para la administración ocular local de múltiples agentes activos que actúan sobre una pluralidad de diferentes dianas moleculares para inhibir perioperatoriamente la inflamación, inhibir el dolor, conseguir la midriasis (dilatación de la pupila) y/o reducir la presión intraocular. Las soluciones y métodos descritos en la presente memoria utilizan por lo menos un primer y un segundo agentes terapéuticos que se seleccionan de entre las clases funcionales fisiológicas de agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos, agentes midriáticos y agentes para reducir la presión intraocular ("agentes reductores de la PIO"), proporcionando el segundo agente por lo menos una función fisiológica diferente de una función o funciones proporcionadas por el primer

agente. Las soluciones preferentemente se aplican mediante irrigación continua de los tejidos oculares en el sitio de la cirugía durante una parte mayoritaria del procedimiento quirúrgico.

Entre las soluciones descritas en la presente memoria pueden incluirse: (a) uno o más agentes antiinflamatorios en combinación con uno o más agentes analgésicos, y opcionalmente pueden incluirse uno o más agentes reductores de la PIO y/o agentes midriáticos, (b) uno o más agentes antiinflamatorios en combinación con uno o más agentes reductores de la PIO, y opcionalmente uno o más agentes analgésicos y/o midriáticos, (c) uno o más agentes antiinflamatorios en combinación con uno o más agentes midriáticos, y opcionalmente uno o más agentes analgésicos y/o agentes reductores de la PIO, (d) uno o más agentes analgésicos en combinación con uno o más agentes reductores de la PIO, y opcionalmente uno o más agentes antiinflamatorios y/o agentes midriáticos, (e) uno o más agentes analgésicos en combinación con uno o más agentes midriáticos, y opcionalmente uno o más agentes antiinflamatorios y/o agentes reductores de la PIO, o (f) uno o más agentes midriáticos en combinación con uno o más agentes reductores de la PIO, y opcionalmente uno o más agentes antiinflamatorios y/o analgésicos.

La presente invención proporciona una solución constituida por una mezcla de múltiples agentes a bajas concentraciones destinada a inhibir localmente mediadores del dolor y de la inflamación, y a reducir la presión intraocular y/o provocar la midriasis, en un líquido portador de electrolito fisiológico. En la presente memoria se describe un método para la administración perioperatoria de la solución de irrigación que contiene dichos agentes directamente en un sitio quirúrgico, en donde actúa localmente sobre los niveles de receptor y enzima y limita preventivamente el dolor y la inflamación, reduce la presión intraocular y/o provoca la midriasis en el sitio. Gracias al método de administración perioperatoria local descrito en la presente memoria, puede conseguirse prácticamente de manera instantánea el efecto terapéutico deseado con dosis más bajas de agentes de las necesarias con los métodos sistémicos de administración (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea y oral) o mediante inyección. Al aplicarlas mediante irrigación continua durante la mayor parte del procedimiento, las concentraciones de agentes utilizadas pueden ser inferiores que si los agentes se aplican gota a gota en una única aplicación o mediante inyección intraocular.

La presente invención presenta varias ventajas sobre otros tipos de composiciones para la administración de agentes activos durante la cirugía intraocular. Las composiciones líquidas para la instilación tópica gota a gota de un agente farmacéutico en el ojo no siempre proporcionan un método exacto para la administración de una dosis definida debido a que partes de la gota se eliminan con el parpadeo o se escurren fuera del ojo durante la administración. Además, la utilización posterior de una solución de irrigación normal puede preverse que diluya y elimina con efectividad una dosis administrada gota a gota en el ojo durante un procedimiento oftalmológico intraocular o tópico antes del inicio del procedimiento quirúrgico, reduciendo de esta manera la eficacia terapéutica del agente.

Además, el tiempo incrementado durante el que pueden administrarse los fármacos según la presente invención mediante irrigación durante un procedimiento oftalmológico intraocular o tópico permite utilizar una concentración más baja de los fármacos en la solución de irrigación, reduciendo el riesgo de toxicidad ocular. Debido a consideraciones farmacocinéticas, las dosis de agentes administradas sólo preoperatoriamente mostrarán una concentración y eficacia variables como función del tiempo, alcanzando un máximo de efectividad cierto tiempo después de la aplicación inicial, cayendo su eficacia posteriormente debido a la progresiva reducción de la concentración. Los parámetros farmacocinéticos particulares después de la instilación tópica de un fármaco variarán según el fármaco, dependiendo de las características de solubilidad del agente, la composición del vehículo y el pH, osmolalidad, tonicidad y viscosidad de la formulación. Una ventaja de la invención es que las soluciones de irrigación proporcionadas mantienen una concentración constante de los agentes activos en el sitio de la cirugía ocular, manteniendo de esta manera un efecto terapéutico constante.

La presente invención proporciona una administración de fármaco específica de sitio controlada en el ojo con el doble propósito de incrementar la eficacia y reducir los efectos secundarios de la terapia ocular. Se alcanza rápidamente un intervalo de concentraciones terapéuticas y posteriormente se mantiene a un nivel eficazmente constante durante el periodo de irrigación.

En la presente memoria se da a conocer además un método para fabricar un medicamento preparado como solución de irrigación diluida para la utilización en la irrigación continua de un sitio de operación o herida durante un procedimiento quirúrgico. El método comprende disolver en un líquido portador de electrolito fisiológico una pluralidad de agentes, agentes antiinflamatorios, agentes midriáticos y/o agentes que reducen la presión intraocular ("agentes reductores de la PIO"), estando incluido cada agente a una concentración preferentemente no superior a 100.000 nanomolar, y más preferentemente no superior a 10.000 nanomolar, excepto para los anestésicos locales, los cuales pueden aplicarse a una concentración no superior a 100.000.000 nanomolar, preferentemente no superior a 10.000.000 nanomolar, más preferentemente no superior a 1.000.000 nanomolar, y todavía más preferentemente no superior a 100.000 nanomolar.

El método proporciona además la administración de una combinación diluida de múltiples antagonistas y agonistas del receptor e inhibidores y activadores enzimáticos directamente en una herida o sitio quirúrgico o de procedimiento del ojo, durante procedimientos quirúrgicos, terapéuticos o diagnósticos para inhibir el dolor y la inflamación, reducir

o controlar la presión intraocular y/o inducir la midriasis. Debido a que los principios activos en la solución se aplican localmente de manera directa en los tejidos oculares de un modo continuo durante el procedimiento, los fármacos pueden utilizarse eficazmente a dosis extremadamente bajas en comparación con las dosis requeridas para el efecto terapéutico en el caso de que los mismos fármacos se administran sistémicamente (por ejemplo por vía oral, intramuscular, subcutánea o intravenosa), o en una única aplicación, tal como gota a gota o mediante inyección intraocular.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "local" comprende la aplicación de un fármaco en una herida y en el área circundante a la misma o en otro sitio quirúrgico o de procedimiento, y excluye la administración oral, subcutánea, intravenosa e intramuscular. Tal como se utiliza en la totalidad de la presente memoria, el término "irrigación" pretende referirse al lavado de una herida o estructura anatómica con un flujo de líquido. El término "continuo" tal como se utiliza en la presente memoria comprende la aplicación sin interrupciones, la aplicación repetida a intervalos frecuentes con una frecuencia suficiente para mantener sustancialmente una concentración local terapéutica predeterminada de los agentes aplicados, y la aplicación sin interrupciones excepto por breves ceses, por ejemplo para permitir la introducción de otros fármacos o equipos de procedimiento, o debidos a la técnica quirúrgica, de manera que se mantiene localmente en la herida o sitio quirúrgico una concentración local terapéutica predeterminada sustancialmente constante.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "herida", a menos que se indique lo contrario, pretende incluir las heridas quirúrgicas, los sitios quirúrgicos/de intervención y las heridas traumáticas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "quirúrgico" y "de procedimiento", a menos que se indique lo contrario pretenden incluir, cada uno, procedimientos quirúrgicos, terapéuticos y diagnósticos.

La solución de irrigación que incluye agentes terapéuticos seleccionados se aplica local y perioperatoriamente en tejidos oculares del sitio quirúrgico, por ejemplo intraocularmente para procedimientos intraoculares y en el exterior del ojo para procedimientos superficiales. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "perioperatorio" comprende la aplicación durante el procedimiento, antes y durante el procedimiento, durante y después del procedimiento, y antes, durante y después del procedimiento. Preferentemente, la solución se aplica antes y/o después del procedimiento, así como durante el procedimiento. La solución de irrigación se aplica más preferentemente en la herida o sitio quirúrgico antes del inicio del procedimiento, o antes de que se produzcan daños sustanciales a tejidos, y continuamente durante todo el procedimiento, para bloquear preventivamente el dolor y la inflamación, inhibir los incrementos de la presión intraocular y/o inducir la midriasis. En un aspecto preferente de la invención, se administra irrigación continua durante una parte sustancial del procedimiento, antes y durante la mayor parte del traumatismo quirúrgico y/o durante el periodo en el que puede requerirse la midriasis y/o el control de la presión intraocular.

Las ventajas de la aplicación a dosis baja de agentes mediante irrigación con las soluciones de la presente invención son tres. Se evitan los efectos secundarios sistémicos que con frecuencia limitan la utilidad de estos agentes. Además, los agentes seleccionados para aplicaciones particulares en las soluciones de la presente invención son altamente específicas respecto a los mediadores sobre los que actúan. Esta especificidad se mantiene a las bajas dosis utilizadas. Finalmente, el coste de estos agentes activos por cada procedimiento quirúrgico es bajo.

Más concretamente: (1) la administración local garantiza una concentración conocida en el sitio diana, con independencia de la variabilidad entre pacientes de metabolismo, flujo sanguíneo, etc.; (2) debido al modo directo de administración, se obtiene una concentración terapéutica de manera prácticamente instantánea y, de esta manera, se proporciona un control de las dosis mejorado, y (3) la administración local de los agentes activos directamente en una herida o sitio quirúrgico también reduce sustancialmente la degradación de los agentes a través de procesos extracelulares, por ejemplo el metabolismo de primer y segundo pases, que de otra manera se produciría en el caso de que los agentes se administrasen sistémicamente (por ejemplo por vía oral, intravenosa, subcutánea o intramuscular). Lo anterior resulta particularmente cierto para aquellos agentes activos que son péptidos, los cuales son rápidamente metabolizados. De esta manera, la administración local permite la utilización de compuestos o agentes que de otra manera no podrían utilizarse terapéuticamente. La administración continua local en la herida o sitio quirúrgico minimiza la degradación o metabolismo del fármaco, proporcionando además de manera simultánea la sustitución continua de aquella parte del agente que podría haberse degradado, garantizando que se mantiene una concentración terapéutica local suficiente para mantener la ocupación de receptores durante todo el procedimiento quirúrgico.

La administración local de la solución perioperatoriamente durante la totalidad del procedimiento quirúrgico según la presente invención produce efectos preventivos de tipo analgésico, antiinflamatorio y/o de control de la presión intraocular (en el caso de que se utilice un agente reductor de la PIO), manteniendo simultáneamente la midriasis (en el caso de que se utilice un agente midriático). Con el fin de maximizar los efectos preventivos de tipo antiinflamatorio, analgésico (para determinadas aplicaciones), de reducción de la PIO (para determinadas aplicaciones) y midriáticos (para determinadas aplicaciones), las soluciones de la presente invención más preferentemente se aplican antes, durante y después de la cirugía. Mediante la ocupación de los receptores diana o la inactivación o activación de los enzimas diana previamente a que se produzca un traumatismo quirúrgico

significativo localmente, los agentes de la presente solución modulan rutas específicas con el fin de inhibir preventivamente los procesos patológicos diana. Si los mediadores y procesos inflamatorios se inhiben preventivamente según la presente invención antes de que puedan ejercer daños en los tejidos, y de manera similar, se inhiben preventivamente los mediadores del incremento de la presión intraocular, el beneficio resulta más sustancial que si se administran después de que se hayan iniciado estos procesos.

Entre las soluciones de irrigación dadas a conocer en la presente memoria se incluyen combinaciones de fármacos, actuando cada solución sobre múltiples receptores o enzimas. De esta manera, los agentes farmacológicos resultan efectivos simultáneamente contra una combinación de procesos patológicos, incluyendo el dolor y la inflamación, y/o procesos que median en incrementos de la presión intraocular. Se espera que la acción de estos agentes sea sinérgica, en el aspecto de que múltiples antagonistas del receptor y agonistas inhibidores se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención proporcionan una eficacia desproporcionadamente incrementada en combinación respecto a la eficacia de los agentes individuales.

Utilizados perioperatoriamente, la solución debería resultar en una reducción clínicamente significativa del dolor e inflamación en el sitio quirúrgico en comparación con los líquidos de irrigación utilizados actualmente, reduciendo de esta manera las necesidades de analgesia postoperatoria del paciente y, en caso apropiado, permitiendo la recuperación más temprana del paciente. Se espera además que el control preventivo de la presión intraocular reduzca la necesidad de tratar la presión intraocular elevada postoperatoriamente.

Descripción detallada de la forma de realización preferida

La presente invención proporciona una solución que comprende un agente antiinflamatorio y un agente midriático para la utilización en la inhibición perioperatoria de la inflamación y en la inducción de la midriasis mediante la aplicación intraocular en tejidos intraoculares mediante irrigación de los tejidos intraoculares en el sitio quirúrgico durante un procedimiento quirúrgico oftalmológico, caracterizada además porque contiene un agente antiinflamatorio que comprende un AINE. La presente invención proporciona la utilización de un agente midriático y un agente antiinflamatorio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de una solución de irrigación intraocular para inhibir perioperatoriamente la inflamación e inducir la midriasis mediante la aplicación intraocular en tejidos intraoculares mediante irrigación de los mismos en el sitio quirúrgico durante un procedimiento quirúrgico oftalmológico. La presente invención proporciona una solución que comprende un agente antiinflamatorio y un agente midriático para la utilización en la inhibición perioperatoria de la inflamación y en la inducción de la midriasis mediante la aplicación intraocular en tejidos intraoculares mediante irrigación de los mismos en el sitio quirúrgico durante un procedimiento quirúrgico oftalmológico, caracterizada además porque contiene un agente antiinflamatorio que comprende un AINE. La presente invención proporciona una solución de irrigación intraocular para la utilización en la inhibición perioperatoria de la inflamación y en la inducción de la midriasis mediante la aplicación intraocular en tejidos intraoculares mediante irrigación de tejidos intraoculares en el sitio quirúrgico durante un procedimiento quirúrgico oftalmológico, que contiene un agente midriático y un agente antiinflamatorio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13. En la presente memoria se describen soluciones de irrigación para la aplicación local perioperatoria en tejidos oculares, que incluye la aplicación intraocular y tópica, que incluye múltiples agentes que actúan inhibiendo la inflamación, inhiben el dolor, inducen la midriasis (la dilatación de la pupila) y/o reducen o controlan la presión intraocular, en las que los múltiples agentes se seleccionan para actuar sobre múltiples dianas moleculares diferentes con el fin de conseguir múltiples funciones fisiológicas diferentes. Las soluciones de irrigación descritas en la presente memoria son soluciones diluidas de múltiples agentes inhibidores del dolor/inflamación, agentes reductores de la PIO y/o agentes midriáticos en un portador de irrigación de líquido fisiológico. El portador convenientemente es solución de lactato de Ringer. Más preferentemente, el portador incluye suficientes electrolitos para proporcionar una solución salina fisiológicamente equilibrada, una fuente de energía celular, un agente tampoador y un sequestrador de radicales libres.

Una solución descrita en la presente memoria puede incluir: (a) uno o más agentes antiinflamatorios en combinación con uno o más agentes analgésicos, y opcionalmente puede incluir además uno o más agentes que actúen reduciendo la presión intraocular ("agentes reductores de la PIO") y/o agentes midriáticos; (b) uno o más agentes antiinflamatorios en combinación con uno o más agentes reductores de la PIO, y opcionalmente uno o más agentes analgésicos y/o midriáticos, y opcionalmente uno o más agentes analgésicos y/o agentes reductores de la PIO, (c) uno o más agentes antiinflamatorios en combinación con uno o más agentes midriáticos, y opcionalmente uno o más agentes analgésicos y/o agentes reductores de la PIO, (d) uno o más agentes analgésicos en combinación con uno o más agentes reductores de la PIO, y opcionalmente uno o más agentes antiinflamatorios y/o agentes midriáticos, (e) uno o más agentes analgésicos en combinación con uno o más agentes midriáticos, y opcionalmente uno o más agentes antiinflamatorios y/o agentes reductores de la PIO, o (f) uno o más agentes midriáticos en combinación con uno o más agentes reductores de la PIO, y opcionalmente uno o más agentes antiinflamatorios y/o analgésicos.

Cualquiera de dichas soluciones, descritas en la presente memoria, también puede incluir uno o más agentes antibióticos. Entre los antibióticos adecuados pueden incluirse ciprofloxacino, gentamicina, tobramicina y ofloxacina. Otros antibióticos que resultan adecuados para la utilización intraocular perioperatoria también se encuentran comprendidos en la presente invención. Son concentraciones adecuadas para un antibiótico convenientemente incluido en las soluciones de irrigación descritas en la presente memoria, para el ciprofloxacino, entre 0,01 milimolar

y 10 milimolar, preferentemente entre 0,05 milimolar y 3 milimolar, más preferentemente entre 0,1 milimolar y 1 milimolar. Se aplican diferentes antibióticos a diferentes concentraciones, tal como podrá determinarse con facilidad.

En cada una de las soluciones quirúrgicas de la presente invención, los agentes se incluyen a bajas concentraciones y se administran localmente a dosis bajas en comparación con las concentraciones y dosis necesarias con los métodos convencionales de administración farmacológica para conseguir el efecto terapéutico deseado. Resulta imposible obtener un efecto terapéutico equivalente mediante la administración de dosis similares de agentes mediante vías sistémicas (por ejemplo intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral) de administración de fármaco, ya que los fármacos proporcionados sistémicamente experimentan metabolismo de primer y segundo pase.

La concentración de cada agente puede determinarse en parte basándose en su constante de disociación, K_d . Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "constante de disociación" pretende comprender tanto la constante de equilibrio de disociación como su interacción de agonista-receptor o de antagonista-receptor respectiva y la constante de equilibrio de inhibición para su interacción respectiva de activador-enzima o inhibidor-enzima. Cada agente preferentemente se incluye a una concentración baja, de 0,1 a 10.000 veces la K_d , excepto para los inhibidores de ciclooxigenasa, que pueden resultar necesarios a concentraciones más altas dependiendo del inhibidor particular seleccionado. Preferentemente, cada agente se incluye a una concentración de 1,0 a 1.000 veces la K_d , y más preferentemente de aproximadamente 100 veces la K_d . Estas concentraciones se ajustan según resulte necesario para explicar la dilución en ausencia de transformación metabólica en el sitio de administración local. Los agentes exactos seleccionados para la utilización en la solución, y la concentración de los agentes, varía según la aplicación particular.

Las soluciones quirúrgicas constituyen un nuevo enfoque terapéutico en el que se combinan múltiples agentes farmacológicos que actúan sobre diferentes dianas moleculares de receptor y enzima. Anteriormente las estrategias farmacológicas se habían centrado en el desarrollo de fármacos altamente específicos que eran selectivos para subtipos de receptor e isoformas enzimáticas individuales que mediaban en la respuestas a neurotransmisores y hormonas de señalización individuales. Esta estrategia farmacológica convencional, aunque perfectamente aceptada, no resulta óptima porque muchos otros agentes pueden ser responsables simultáneamente del inicio y mantenimiento de un efecto fisiológico. Además, a pesar de que se inactiva un único subtipo de receptor o enzima, la activación de otros subtipos de receptor o enzimas y la transmisión de señales resultante con frecuencia pueden inducir un efecto en cascada. Esto explica la dificultad significativa de utilizar un único fármaco específico de un receptor para bloquear un proceso fisiopatológico al que contribuyen múltiples transmisores. Por lo tanto, utilizar como diana únicamente un subtipo de receptor individual específico es probable que resulte inefectivo.

En contraste con el enfoque convencional de la terapia farmacológica, el enfoque terapéutico de las presentes soluciones quirúrgicas se basa en el argumento de que resulta necesaria una combinación de fármacos que actúe simultáneamente sobre diferentes dianas moleculares para poder inhibir el abanico completo de sucesos subyacentes al desarrollo de un estado fisiopatológico. Además, en lugar de utilizar como diana un subtipo de receptor específico, las soluciones quirúrgicas están compuestas de fármacos con diana en mecanismos moleculares comunes que funcionan en diferentes procesos fisiológicos celulares participantes en el desarrollo de dolor y la inflamación, la reducción de la presión intraocular y la inducción de la midriasis. De esta manera, la cascada de receptores y enzimas adicionales en las rutas nociceptiva, inflamatoria y de incremento de la presión intraocular resulta minimizada por las soluciones quirúrgicas. En estas rutas fisiopatológicas, las soluciones quirúrgicas pueden inhibir el efecto en cascada tanto "corriente arriba" como "corriente abajo" (es decir, tanto en puntos de divergencia como de convergencia de las rutas fisiopatológicas).

Tal como especifican las reivindicaciones, la presente invención proporciona soluciones para la utilización durante procedimientos quirúrgicos oftalmológicos que incluyen uno o más agentes antiinflamatorios que comprenden un AINE en combinación con uno o más agentes midriáticos. Las soluciones pueden incluir además uno o más agentes analgésicos y/o uno o más agentes reductores de la PIO, dependiendo de si un procedimiento o condición dado tratado de esta manera se asocia con una incidencia elevada de dolor o presión intraocular incrementada, respectivamente.

Dichos agentes están incluidos a concentraciones diluidas en un portador acuoso fisiológico, tal como cualquiera de los portadores mencionados anteriormente, por ejemplo una solución salina equilibrada. La solución puede incluir además un agente de incremento de la viscosidad, por ejemplo un polímero biocompatible y biodegradable, para una retención intraocular más prolongada. Las concentraciones de los agentes se determinan según las enseñanzas de la invención para la aplicación local directa en los tejidos oculares durante un procedimiento quirúrgico según las reivindicaciones. La aplicación de la solución se lleva a cabo perioperatoriamente, es decir, durante la cirugía, antes y durante la cirugía, durante y después de la cirugía, o antes, durante y después de la cirugía. Los agentes pueden proporcionarse en una solución estable compuesta de uno o dos componentes, o puede proporcionarse en una forma liofilizada a la que se añade un líquido portador de uno o dos componentes previamente a la utilización.

Las clases funcionales de agentes oftalmológicos que resultarían ventajosas para la utilización en soluciones de irrigación oftalmológica perioperatoria se describen a continuación.

A. Agentes antiinflamatorios

Entre los agentes antiinflamatorios preferidos para la utilización en las soluciones oftalmológicas de la presente invención se incluyen esteroides tópicos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos tópicos (los AINE).

5 Entre los ejemplos de AINE que se cree resultan adecuados se incluyen flurbiprofeno, suprofen, diclofenac, cetoprofeno y ceterolac. La selección de un AINE dependerá en parte de que se determine que no resultará un sangrado excesivo.

B. Agentes analgésicos

15 La expresión "agente analgésico" tal como se utiliza en la presente memoria en referencia a las soluciones y métodos oftalmológicos pretende comprender tanto agentes que proporcionan efectos analgésicos como agentes que proporcionan anestesia local. Entre los agentes analgésicos preferentes que pueden utilizarse en las soluciones oftalmológicas de la presente invención se incluyen los anestésicos locales tópicos y los opioides tópicos. Otros agentes analgésicos indicados a continuación como agentes inhibidores del dolor/inflamación, y otros agentes analgésicos no dados a conocer en la presente memoria, que resultan adecuados para el uso ocular, también se pretende que se encuentren comprendidos.

20 Entre los ejemplos de anestésicos locales que se cree que resultan adecuados para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención se incluyen lidocaína, tetracaína, bupivacaína y proparacaína. Entre los ejemplos de opioides que se cree que resultan adecuados para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención se incluyen morfina, fentanilo e hidromorfona.

C. Agentes midriáticos

25 Entre los agentes midriáticos preferidos para la utilización en las soluciones oftalmológicas de la presente invención, para dilatar la pupila durante la cirugía, se incluyen los simpatomiméticos, incluyendo los agonistas de receptor adrenérgico α -1 y los agentes anticolinérgicos, incluyendo los antimuscarínicos. Los agentes anticolinérgicos pueden seleccionarse en el caso de que se desee una acción más prolongada, ya que proporcionan tanto cicloplejía (parálisis del músculo ciliar) como midriasis, por ejemplo la tropicamida muestra una vida media de aproximadamente 4 a 6 horas. Sin embargo, para muchos procedimientos resultan preferentes los adrenérgicos α -1 porque proporcionan midriasis pero no cicloplejía. De esta manera, los adrenérgicos α -1 presentan una acción más breve, produciendo midriasis durante un procedimiento quirúrgico y permitiendo que la pupila vuelva a su estado normal poco después de completarse el procedimiento. Entre los ejemplos de agonistas del receptor adrenérgico adecuados activos en los receptores α -1 se incluyen fenilefrina, epinefrina y oximetazolina. Entre los ejemplos de agentes anticolinérgicos adecuados se incluyen tropicamida, ciclopentolato, atropina y homatropina. Otros agentes que causan midriasis, y particularmente agentes midriáticos de acción breve, también se pretende que se encuentren comprendidos en la presente invención.

D. Agentes que reducen la presión intraocular

35 Entre los agentes preferentes que reducen la presión intraocular que pueden utilizarse en las soluciones oftalmológicas de la presente invención se incluyen los antagonistas del receptor adrenérgico β , los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los agonistas del receptor adrenérgico α -2 y los agonistas de prostaglandina. Se considera que entre los ejemplos de antagonistas del receptor adrenérgico β adecuados se incluyen timolol, metipranolol y levobunolol. Se considera que entre los ejemplos de agonistas del receptor adrenérgico α -2 adecuados se incluyen apraclonidina, brimonidina y oximetazolina. Otros agonistas del receptor adrenérgico α -2 adecuados para el uso ocular e indicados a continuación como agentes inhibidores de la inflamación/dolor también pueden funcionar convenientemente como agentes reductores de la PIO dentro de soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Se considera que entre los agonistas de prostaglandina adecuados se incluyen latanoprost, travoprost y bimatoprost. En el caso de que la inhibición de la inflamación sea un efecto deseado primario de la solución, y se requiera el control de la PIO, puede seleccionarse convenientemente un agente reductor de la PIO diferente de un agonista de prostaglandina; con el fin de evitar la posibilidad de que la prostaglandina puede incrementar la inflamación posquirúrgica. Otros agentes que reducen la presión intraocular también se pretende que se encuentren comprendidos en la presente invención.

E. Agentes inhibidores del dolor/inflamación

60 Los agentes siguientes, denominados en la presente memoria agentes inhibidores del dolor/inflamación, pueden resultar adecuados para la utilización en las soluciones y métodos oftalmológicos indicados en la presente memoria a modo de agentes analgésicos y/o antiinflamatorios. La clase o clases particulares de agente y el agente o agentes individuales en una clase, que deben utilizarse para una aplicación oftalmológica particular, podrán ser determinadas por el experto en la materia de acuerdo con la presente exposición.

65

Por ejemplo, se han estudiado modelos de inflamación ocular en el conejo mediante la comparación de la respuesta de inflamación inducida por la aplicación tópica de varios agentes irritantes, específicamente carragenano, adyuvante de Freund, álcali y aceite de croton. Los métodos implican la medición de los parámetros siguientes, que pueden determinarse tras la aplicación de cada irritante en los ojos de conejos New Zealand blancos hembra:

5 edema corneal y efecto Tyndall (biomicroscopía con lámpara de hendidura), grosor corneal (biómetro-paquímetro) y niveles en humor acuoso de la prostaglandina E2 (R.I.A.), de proteínas totales (técnica de Weichselbaum), de albúmina, de albúmina/globulina (técnica de Dumas) y de leucocitos (contador Coulter).

10 Algunos estudios de validación han encontrado que el aceite de croton al 1-4% (40 µl) produce edema y un efecto Tyndall que mostraba un incremento proporcional a la concentración del aceite de croton. La medición mediante paquimetría ultrasónica de la variación del grosor corneal (3 a 168 h) mostró una respuesta dependiente de la dosis ($p < 0,01$) entre las horas 8 y 168. Se observó uveítis e incrementos considerables de los niveles de prostaglandina E2 ($4,50 \pm 0,40$ pg/0,1 ml frente a $260,03 \pm 2,03$ pg/0,1 ml), proteínas totales ($0,25 \pm 0,05$ g/l frente a $2,10 \pm 0,08$ g/l), albúmina, albúmina/globulina y leucocitos en el humor acuoso 24 horas después de la aplicación tópica de aceite de croton al 3% (40 µl). Todos los valores obtenidos eran estadísticamente significativos ($p < 0,01$).

15 La aplicación tópica de aceite de croton al 3% (40 µl) resulta más adecuada para la evaluación del proceso inflamatorio en la cámara anterior y para la determinación de los efectos de la penetración intraocular. El mecanismo inflamatorio en este modelo se cree que implica la activación de la ruta del ácido araquidónico acompañada de la caída de la barrera hematoacuosa, permitiendo que proteínas de elevado peso molecular penetren en el humor acuoso.

20 Los modelos anteriores pueden utilizarse para someter a ensayo la eficacia de los fármacos aplicados tópicamente, tal como mediante irrigación, en la inhibición de procesos inflamatorios y en otras funciones oculares. Un agente dado o combinación de agentes que debe ser evaluado se aplica en los ojos de conejos tras la aplicación de cada irritante en los ojos.

25 La solución convenientemente puede incluir agentes seleccionados de entre las clases siguientes de antagonistas y agonistas del receptor y activadores e inhibidores enzimáticos, actuando cada clase por un mecanismo molecular de acción diferente para la inhibición del dolor y la inflamación: (1) antagonistas del receptor de serotonina, (2) agonistas del receptor de serotonina, (3) antagonistas del receptor de histamina, (4) antagonistas del receptor de bradiquinina, (5) inhibidores de calicreína, (6) antagonistas del receptor de taquiquinina, incluyendo antagonistas de los subtipos de receptor neuroquinina₁ y neuroquinina₂, (7) antagonistas del receptor de péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP), (8) antagonistas del receptor de interleucina, (9) inhibidores de enzimas activos en la ruta sintética de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo (a) inhibidores de fosfolipasa, incluyendo los inhibidores de la isoforma PLA₂ y los inhibidores de la isoforma PLC_γ, (b) inhibidores de la ciclooxigenasa, y (c) inhibidores de la lipooxigenasa, (10) antagonistas del receptor prostanoide, incluyendo los antagonistas de los subtipos de receptor eicosanoide EP-1 y EP-4 y antagonistas de subtipo de receptor tromboxano, (11) antagonistas del receptor leucotrieno, incluyendo los antagonistas de subtipo de receptor leucotrieno B₄ y los antagonistas de subtipo de receptor leucotrieno D₄, (12) agonistas del receptor opioide, incluyendo los agonistas de subtipo de receptor μ -opioide, δ -opioide y κ -opioide, (13) agonistas y antagonistas de purinoceptor, incluyendo los antagonistas del receptor P_{2x} y los agonistas del receptor P_{2Y}, (14) abridores del canal del potasio sensible al adenosín-trifosfato (ATP), (15) anestésicos locales, y (16) agonistas del receptor adrenérgico α -2. Cada uno de los agentes mencionados anteriormente funciona como agente antiinflamatorio y/o como analgésico, es decir, como agente antidolor. La selección de agentes de dichas clases de compuestos se adapta a la aplicación particular.

1. Antagonistas del receptor de serotonina

30 Se cree que la serotonina (5-HT) produce dolor mediante la estimulación de receptores de serotonina (5-HT₂) y/o de serotonina₃ (5-HT₃) en neuronas nociceptivas en la periferia. La mayoría de investigadores está de acuerdo en que los receptores de 5-HT₃ en los nociceptores periféricos median en la sensación inmediata de dolor producida por 5-HT. Además de inhibir el dolor inducido por 5-HT, los antagonistas del receptor 5-HT₃, mediante inhibición de la activación de los nociceptores, también inhiben la inflamación neurogénica. La activación de los receptores 5-HT₂ también desempeñan un papel en el dolor periférico y la inflamación neurogénica. Un objetivo de la solución de la presente invención es bloquear el dolor y una multitud de procesos inflamatorios. De esta manera, pueden utilizarse ambos antagonistas, de receptor 5-HT₂ y de receptor 5-HT₃, individualmente o conjuntamente, en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones. Se cree que la amitriptilina (ElavilTM) es un antagonista del receptor 5-HT potencialmente adecuado para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones. La metoclopramida (ReglanTM) se utiliza clínicamente como fármaco antiemético, pero muestra una afinidad moderada para el receptor 5-HT₃ y puede inhibir las acciones de 5-HT en este receptor, posiblemente inhibiendo el dolor debido a la liberación de 5-HT por las plaquetas. De esta manera, también puede resultar adecuado para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones.

65 Entre otros antagonistas del receptor 5-HT₂ potencialmente adecuados se incluyen imipramina, trazodona, desipramina y ketanserina. Entre otros antagonistas de 5-HT₃ adecuados se incluyen cisáprido y ondansetrón. Las

concentraciones terapéuticas y preferidas para la utilización de dichos fármacos en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones se indican en la Tabla 1.

5 Tabla 1
Concentraciones terapéuticas y preferidos de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferentes (nanomolar)</u>
<u>Antagonistas de receptor de serotonina₂:</u>		
Amitriptilina	0,1 a 1.000	50 a 500
Imipramina	0,1 a 1.000	50 a 500
Trazodona	0,1 a 2.000	50 a 500
Desipramina	0,1 a 1.000	50 a 500
Ketanserina	0,1 a 1.000	50 a 500
<u>Antagonistas de receptor de serotonina₃:</u>		
Tropisetrón	0,01 a 100	0,05 a 50
Metoclopramida	10 a 10.000	200 a 2.000
Cisáprido	0,1 a 1.000	20 a 200
Ondansetrón	0,1 a 1.000	20 a 200

2. Agonistas del receptor de serotonina

10 Es conocido que los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} inhiben la actividad de la adenilato ciclasa. De esta manera, la inclusión de una dosis baja de estos agonistas del receptor de serotonina_{1A}, serotonina_{1B} y serotonina_{1D} en la solución debería inhibir las neuronas que median en el dolor y la inflamación. Se espera la misma acción de los agonistas de los receptores serotonina_{1E} y de serotonina_{1F} porque estos receptores también inhiben la adenilato ciclasa.

15 La buspirona es un agonista del receptor 1A potencialmente adecuado para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones. El sumatriptán es un agonista de los receptores 1A, 1B, 1D y 1F potencialmente adecuado. Un agonista de los receptores 1B y 1D potencialmente adecuado es la dihidroergotamina. Un agonista del receptor 1E adecuado es la ergonovina. En la Tabla 2 se proporcionan las concentraciones terapéuticas y preferidas de dichos agonistas de receptor.

20 Tabla 2
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferentes (nanomolar)</u>
<u>Antagonistas de serotonina_{1A}:</u>		
5-Carboxiamidotriptamina	1 a 1.000	10 a 200
Sumatriptán	1 a 1.000	10 a 200
<u>Agonistas de serotonina_{1B}</u>		
CP93129	0,1 a 1.000	10 a 100
Sumatriptán	1 a 1.000	10 a 200
<u>Agonistas de serotonina_{1D}</u>		
Naratriptán	0,1 a 1.000	10 a 100
Sumatriptán	1 a 1.000	10 a 200
<u>Agonistas de serotonina_{1E}</u>		
Ergonovina	10 a 2.000	100 a 1.000
<u>Agonistas de serotonina_{1F}</u>		
Sumatriptán	1 a 1.000	10 a 200

3. Antagonistas de receptores de histamina

30 Los antagonistas de receptores de la histamina pueden incluirse potencialmente en la solución de irrigación. La prometazina (PhenerganTM) es un fármaco antiemético utilizado comúnmente que bloquea potentemente los receptores H₁ y resulta potencialmente adecuado para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones. Ente otros antagonistas del receptor H₁ potencialmente adecuados se incluyen terfenadina, difenhidramina, amitriptilina, mepiramina y tripolidina. Debido a que la amitriptilina también resulta efectiva como antagonistas del receptor de serotonina₂, presenta una función doble. En la Tabla 3 se indican las concentraciones terapéuticas y preferentes adecuados para cada uno de dichos antagonistas del receptor H₁.

35

Tabla 3
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferentes (nanomolar)</u>
<u>Antagonistas de receptor de histamina₁:</u>		
Prometazina	0,1 a 1.000	50 a 200
Difenhidramina	0,1 a 1.000	50 a 200
Amitriptilina	0,1 a 1.000	50 a 500
Terfenadina	0,1 a 1.000	50 a 500
Mepiramina (pirilamina)	0,1 a 1.000	5 a 200
Tripolidina	0,01 a 100	5 a 20

5 4. Antagonistas del receptor de bradiquinina

Los receptores de la bradiquinina generalmente se clasifican en los subtipos bradiquinina₁ (B₁) y bradiquinina₂ (B₂). Estos fármacos son péptidos (proteínas pequeñas) y de esta manera no pueden ingerirse oralmente porque serían digeridos. Los antagonistas de los receptores B₂ bloquean la inflamación y dolor agudos inducidos por la bradiquinina. Los antagonistas del receptor B₁ inhiben el dolor en las enfermedades inflamatorias crónicas. Dependiendo de la aplicación, una solución comprendida dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones puede incluir convenientemente uno de entre los antagonistas de los receptores B₁ y B₂, o ambos. Entre los antagonistas del receptor bradiquinina₁ potencialmente adecuados se incluyen el derivado [des-Arg¹⁰] de D-Arg-(Hyp³-Thi⁵-D-Tic⁷-Oic⁸)-BK ("el derivado [des-Arg¹⁰] de HOE 140", disponible de Hoechst Pharmaceuticals) y [Leu⁸]des-Arg⁹-BK. Entre los antagonistas del receptor bradiquinina₂ potencialmente adecuados se incluyen [D-Phe⁷]-BK, D-Arg-(Hyp³-Thi^{5,8}-D-Phe⁷)-BK ("NPC 349"), D-Arg-(Hyp³-D-Phe⁷)-BK ("NPC 567") y D-Arg-(Hyp³-Thi⁵-D-Tic⁷-Oic⁸)-BK ("HOE 140"). En la Tabla 4 se proporcionan concentraciones terapéuticas y preferidas adecuadas.

Tabla 4
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferentes (nanomolar)</u>
<u>Antagonistas de receptor bradiquinina₁:</u>		
[Leu ⁸]des-Arg ⁹ -BK	1 a 1.000	50 a 500
Derivado [des-Arg ¹⁰] de HOE 140	1 a 1.000	50 a 500
[leu ⁹][des-Arg ¹⁰] kalliden	0,1 a 500	10 a 200
<u>Antagonistas de receptor bradiquinina₂:</u>		
[D-Phe ⁷]-BK	100 a 10.000	200 a 5.000
NPC 349	1 a 1.000	50 a 500
NPC 567	1 a 1.000	50 a 500
HOE 140	1 a 1.000	50 a 500

5. Inhibidores de la calicreína

El péptido bradiquinina es un importante mediador del dolor y la inflamación. La bradiquinina se produce como producto de la rotura por la acción de la calicreína sobre quinínógenos de elevado peso molecular en el plasma. Por lo tanto, se cree que los inhibidores de la calicreína son terapéuticos en la inhibición de la producción de bradiquinina y el dolor e inflamación resultantes. Un inhibidor de calicreína potencialmente adecuado para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones es la aprotinina. En la Tabla 5 a continuación se indican concentraciones potencialmente adecuadas para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones.

Tabla 5
Concentraciones terapéuticas y preferentes de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferentes (nanomolar)</u>
<u>Inhibidor de calicreína:</u>		
Aprotinina	0,1 a 1.000	50 a 500

6. Antagonistas del receptor de taquiquinina

Las taquiquininas (TK) son una familia de péptidos estructuralmente relacionados que incluye la sustancia P, la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB). Las neuronas son la fuente principal de TK en la periferia. Un efecto general importante de las TK es la estimulación neuronal, aunque entre otros efectos se incluyen la vasodilatación dependiente del endotelio, la extravasación de proteínas plasmáticas, el reclutamiento y degranulación de mastocitos y la estimulación de las células inflamatorias. Debido a la combinación anteriormente indicada de acciones fisiológicas mediadas por la activación de los receptores de TK, utilizar como diana los receptores de TK es un enfoque razonable para la estimulación de la analgesia y el tratamiento de la inflamación neurogénica.

a. Antagonistas del subtipo de receptor neuroquinina₁

La sustancia P activa el subtipo de receptor neuroquinina denominado NK₁. Un antagonista de la sustancia P potencialmente adecuado es ([D-Pro⁹[spiro-gamma-lactamo]Leu¹⁰,Trp¹¹]fisailemina-(1-1 1)) ("GR 82334"). Otros antagonistas potencialmente adecuados para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones que actúan sobre el receptor NK₁ son: 1-imino-2-(2-metoxi-fenil)-etil-7,7-difenil-4-perhidroisindolona(3aR,7aR) ("RP 67580") y 2S,3S-cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-benzhidrilquinuclidina ("CP 96.345"). En la Tabla 6 se indican las concentraciones adecuadas de estos agentes.

Tabla 6
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Antagonistas del subtipo de receptor de la neuroquinina₁</u>		
GR 82334	1 a 1.000	10 a 500
CP 96,345	1 a 10.000	100 a 1.000
RP 67580	0,1 a 1.000	100 a 1.000

b. Antagonistas del subtipo de receptor neuroquinina₂

La neuroquinina A es un péptido que se localiza en neuronas sensoriales con la sustancia P y que también estimula la inflamación y el dolor. La neuroquinina A activa el receptor de neuroquinina específico denominado NK₂. Entre los ejemplos de antagonistas de NK₂ potencialmente adecuados se incluyen: ((S)-N-metil-N-[4-(4-acetilamino-4-fenilpiperidino)-2-(3,4-diclorofenil)butil]benzamida ("(±)-SR 48968"), Met-Asp-Trp-Phe-Dap-Leu ("MEN 10.627") y cyc(Gln-Trp-Phe-Gly-Leu-Met) ("L 659.877"). En la Tabla 7 se proporcionan concentraciones adecuadas de estos agentes.

Tabla 7
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Antagonistas de subtipo de receptor neuroquinina₂:</u>		
MEN 10627	1 a 1.000	10 a 1.000
L 659.877	10 a 10.000	100 a 10.000
(±)-SR 48968	10 a 10.000	100 a 10.000

7. Antagonistas del receptor de CGRP

El péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP) es un péptido que también se localiza en las neuronas sensoriales con la sustancia P, y que actúa como vasodilatador y potencia las acciones de la sustancia P. Un ejemplo de un antagonista del receptor de CGRP potencialmente adecuado es I-CGRP-(8-37), una versión truncada de CGRP. Este polipéptido inhibe la activación de los receptores de CGRP. En la Tabla 8 se proporcionan las concentraciones adecuadas de dicho agente.

Tabla 8
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Antagonista de receptor de CGRP:</u>		
I-CGRP-(8-37)	1 a 1.000	10 a 500

8. Antagonista del receptor de interleuquina

Las interleuquinas son una familia de péptidos clasificados como citoquinas, producidas por los leucocitos y otras células en respuesta a mediadores inflamatorios. Las interleucinas (IL) puede ser potentes agentes hiperalgésicos periféricamente. Un ejemplo de un antagonista del receptor de IL-1 β potencialmente adecuado es Lys-D-Pro-Thr, que es una versión troncada de IL-1 β . Este tripéptido inhibe la activación de los receptores de IL-1 β . En la Tabla 9 se proporcionan concentraciones adecuadas de dicho agente.

Tabla 9

Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Antagonista de receptor de interleucina:</u> Lys-D-Pro-Thr	1 a 1.000	10 a 500

9. Inhibidores de enzimas activos en la ruta sintética de metabolitos del ácido araquidónico

a. Inhibidores de fosfolipasa

La producción de ácido araquidónico por la fosfolipasa A₂ (PLA₂) resulta en una cascada de reacciones que produce numerosos mediadores de inflamación conocidos como eicosanoides. Existen varias etapas de dicha ruta que pueden inhibirse, reduciendo de esta manera la producción de dichos mediadores inflamatorios. Se proporcionan posteriormente ejemplos de inhibición en dichas etapas.

La inhibición de la isoforma enzimática PLA₂ inhibe la liberación del ácido araquidónico de las membranas celulares, y por lo tanto inhibe la producción de prostaglandinas y leucotrienos, resultando en una reducción de la inflamación y el dolor. Un ejemplo de un inhibidor de isoforma PLA₂ potencialmente adecuado es el manoalido. En la Tabla 10 se incluyen las concentraciones adecuadas de este agente. La inhibición de la isoforma fosfolipasa C (PLC) también resultará en una menor producción de prostanoides y leucotrienos y, por lo tanto, resultará en una reducción del dolor y la inflamación. Un ejemplo de un inhibidor de isoforma PLC es la 1-[6-((17 β -3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-il)amino)hexil]-1H-pirrol-2,5-diona.

Tabla 10

Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Inhibidor de isoforma PLA₂:</u> Manoalide	100 a 100.000	500 a 10.000

b. Inhibidores de ciclooxigenasa

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan ampliamente como agentes antiinflamatorios y analgésicos. Las dianas moleculares de estos fármacos son las ciclooxigenasas de tipo I y de tipo II (COX-1 y COX-2). Tanto la actividad constitutiva de COX-1 como la actividad inducida de COX-2 conducen a la síntesis de las prostaglandinas que contribuyen al dolor y a la inflamación.

Los AINE actualmente en el mercado (diclofenac, naproxeno, indometacina, ibuprofeno, etc.) son inhibidores generalmente no selectivos de ambas isoformas de COX, pero muestran una mayor selectividad para COX-1 que para COX-2, aunque esta proporción varía para los diferentes compuestos. La utilización de inhibidores de COX-1 y COX-2 para bloquear la formación de las prostaglandinas representa una mejor estrategia terapéutica que intentar bloquear las interacciones de los ligandos naturales con los siete subtipos descritos de receptores prostanoides.

Son inhibidores de ciclooxigenasa potencialmente adecuados para la utilización en soluciones comprendidas dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones, cetoprofeno, cetorolac e indometacina. En la Tabla 11 se proporcionan las concentraciones terapéuticas y preferidas de estos agentes para la utilización en la solución. Para algunas aplicaciones también puede resultar adecuado utilizar un inhibidor específico de COX-2 (es decir, selectivo para COX-2 frente a COX-1) a modo de agente antiinflamatorio/analgésico. Entre los inhibidores de COX-2 potencialmente adecuados se incluyen rofecoxib (MK 966), SC-58451, celecoxib (SC-58125), meloxicam, nimesúlido, diclofenac, NS-398, L-745.337, RS57067, SC-57666 y flosúlido.

Tabla 11
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Inhibidores de ciclooxigenasa:</u>		
Cetorolac	100 a 10.000	500 a 5.000
Cetoprofeno	100 a 10.000	500 a 5.000
Indometacina	1.000 a 500.000	10.000 a 200.000

5 c. Inhibidores de lipooxigenasa

La inhibición del enzima lipooxigenasa inhibe la producción de leucotrienos tales como el leucotrieno B₄, el cual es un conocido e importante mediador de la inflamación y el dolor. Un ejemplo de antagonista de 5-lipooxigenasa potencialmente adecuado es la 2,3,5-trimetil-6-(12-hidroxi-5,10-dodecadinil)-1,4-benzoquinona ("AA 861"), las concentraciones adecuadas de la cual se listan en la Tabla 12.

Tabla 12
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Inhibidor de lipooxigenasa:</u>		
AA 861	100 a 10.000	500 a 5.000

15 10. Antagonistas del receptor prostanoides

Algunos prostanoides específicos producidos como metabolitos del ácido araquidónico ejercen sus efectos inflamatorios a través de la activación de los receptores prostanoides. Son ejemplos de clases de antagonistas de prostanoides específicos los antagonistas de los subtipos de receptor eicosanoide EP-1 y EP-4 y los antagonistas del subtipo de receptor tromboxano. Un antagonista del receptor de prostaglandina E₂ potencialmente adecuado es la 2-acetilhidrazida de ácido 8-clorodiben[b,f][1,4]oxazepín-10(11H)-carboxílico ("SC 19220"). Un antagonista de subtipo de receptor tromboxano potencialmente adecuado es el ácido [15-[1 α ,2 β (5Z), 3 β , 4 α]-7-[3-[2-(fenilamino)-carbonil]hidrazino]metil]-7-oxobicyclo-[2,2,1]-hept-2-il]-5-heptanoico ("SQ 29548"). En la Tabla 13 se indican las concentraciones adecuadas de estos agentes.

Tabla 13
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Antagonista de eicosanoide EP-1:</u>		
SC 19220	100 a 10.000	500 a 5.000

30 11. Antagonistas del receptor leucotrieno

Los leucotrienos (LTB₄, LTC₄ y LTD₄) son productos de la ruta de 5-lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico que se generan enzimáticamente y presentan importantes propiedades biológicas. Los leucotrienos participan en varias condiciones patológicas, incluyendo la inflamación. Un ejemplo de un antagonista del receptor leucotrieno B₄ potencialmente adecuado es el ácido SC (+)-(S)-7-(3-(2-(ciclopropilmetil)-3-metoxi-4-[(metilamino)-carbonil]fenoxi(propoxi)-3,4-dihidro-8-propil-2H-1-benzopirán-2-propanoico ("SC 53228"). En la Tabla 14 se proporcionan las concentraciones de este agente que resultan potencialmente adecuadas. Entre otros antagonistas del receptor leucotrieno B₄ potencialmente adecuados se incluyen el ácido [3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil] [[3-(dimetilamino-3-oxopropil)tio]metil]tiopropanoico ("MK 0571") y los fármacos LY 66.071 e ICI 20.3219. MK 0571 también actúa como antagonista de subtipo de receptor LTD₄.

Tabla 14
Concentraciones terapéuticas y preferentes de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferentes (nanomolar)</u>
<u>Antagonista de leucotrieno B₄:</u>		
SC 53228	100 a 10.000	500 a 5.000

12. Agonistas del receptor opioide

La activación de los receptores opioides resulta en efectos antinociceptivos y, por lo tanto, los agonistas de estos receptores resultan deseables. Entre los receptores opioides se incluyen los subtipos de receptor opioide μ , δ y κ . Son ejemplos de agonistas del receptor opioide μ potencialmente adecuados, el fentanilo y Try-D-Ala-Gly-[N-MePhe]-NH(CH₂)-OH ("DAMGO"). Un ejemplo de un agonista del receptor opioide δ potencialmente adecuado es la [D-Pen²,D-Pen⁵]encefalina ("DPDPE"). Un ejemplo de un agonista del receptor opioide κ potencialmente adecuado es la (trans)-3,4-dicloro-N-metil-N-[2-(1-pirrolidinil)ciclohexil]-bencén-acetamida ("U50.488"). En la Tabla 15 se indican las concentraciones adecuadas de cada uno de estos agentes.

Tabla 15
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Agonista de opioide μ:</u>		
DAMGO	0,1 a 100	0,5 a 20
Sufentanilo	0,01 a 50	1 a 20
Fentanilo	0,1 a 500	10 a 200
PL 017	0,05 a 50	0,25 a 10
<u>Agonista de opioide δ:</u>		
DPDPE	0,1 a 500	1,0 a 100
<u>Agonista de opioide κ:</u>		
U50.488	0,1 a 500	1,0 a 100

13. Antagonistas y agonistas de purinoceptor

El ATP extracelular actúa como molécula de señalización mediante interacciones con los purinoceptores P₂. Una clase importante de purinoceptores son los purinoceptores P_{2X}, los cuales son canales iónicos activados por ligando que presentan canales iónicos intrínsecos permeables a Na⁺, K⁺ y Ca²⁺. Entre los antagonistas de purinoceptores P_{2X}/ATP potencialmente adecuados para la utilización en la presente invención se incluyen, a título de ejemplo, la suramina y el ácido piridoxilfosfato-6-azofenil-2,4-disulfónico ("PPADS"). En la Tabla 16 se proporcionan las concentraciones adecuadas de estos agentes. Es conocido que los agonistas del receptor P_{2Y}, un receptor acoplado a proteína G, provocan la relajación del músculo liso mediante la elevación de los niveles de inositol-trifosfato (IP₃), con un posterior incremento del calcio intracelular. Un ejemplo de un agonista del receptor P_{2Y} es 2-me-S-ATP.

Tabla 16
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Antagonistas de purinoceptor:</u>		
Suramina	100 a 100.000	10.000 a 100.000
PPADS	100 a 100.000	10.000 a 100.000

14. Abridores de canales de potasio sensibles a adenosín-trifosfato (ATP)

Entre los abridores de canales de K⁺ sensibles al ATP potencialmente adecuados se incluyen: (-)pinacidilo, cromakalima, nicorandilo, minoxidilo, N-ciano-N'-[1,1-dimetil-[2,2,3,3-³H]propil]-N''-(3-piridinil)guanidina ("P 1075") y monometansulfonato de N-ciano-N'-(2-nitroxietil)-3-piridincarboximidamida ("KRN 2391"). En la Tabla 17 se indican las concentraciones de estos agentes.

Tabla 17
Concentraciones terapéuticas y preferidas de agentes inhibidores del dolor/inflamación

<u>Clase de agente</u>	<u>Concentraciones terapéuticas (nanomolar)</u>	<u>Concentraciones preferidas (nanomolar)</u>
<u>Abridor de canales de K⁺ sensibles al ATP:</u>		
Cromakalima	10 a 10.000	100 a 10.000
Nicorandilo	10 a 10.000	100 a 10.000
Minoxidilo	10 a 10.000	100 a 10.000
P 1075	0,1 a 1.000	10 a 1.000
KRN 2391	1 a 10.000	100 a 1.000
(-)Pinacidilo	1 a 10.000	100 a 1.000

15. Anestésicos locales

La solución de la presente invención preferentemente se utiliza para la infusión continua durante la totalidad del procedimiento quirúrgico con el fin de proporcionar una inhibición preventiva del dolor y la inflamación. Los anestésicos locales (por ejemplo la lidocaína, la bupivacaína, etc.) se utilizan clínicamente como agentes analgésicos y es conocido que se unen reversiblemente a los canales de sodio en la membrana de los axones neuronales, inhibiendo de esta manera la conducción axonal y la transmisión de las señales de dolor de la periferia hasta la médula espinal. La administración local de concentraciones extremadamente bajas o subclínicas de lidocaína, un anestésico local, se ha demostrado que inhibe la descarga nerviosa de lesiones (Bisla K. y Tanalian D.L., Concentration-dependent Effects of Lidocaine on Corneal Epithelial Wound Healing, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 33(11):3029-3033, 1992). Por lo tanto, además de reducir las señales de dolor, los anestésicos locales, administrados a concentraciones extremadamente bajas, también presentan propiedades antiinflamatorias.

La inclusión de un anestésico local a concentraciones extremadamente bajas o "subanestésicas" en la solución de irrigación proporciona un efecto antiinflamatorio beneficioso sin exponer al paciente a la toxicidad sistémica asociada a las dosis clínicas de los anestésicos locales utilizadas actualmente. De esta manera, a concentraciones extremadamente bajas, un anestésico local resulta adecuado para la utilización en la presente invención. Entre los ejemplos de anestésicos locales representativos se incluyen, sin limitación, benzocaína, bupivacaína, clorprocaína, cocaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, pramoxina, prilocaína, procaína, proparacaína, ropivacaína, tetracaína, dibucaína, QX-222, ZX-314, RAC-109, HS-37 y los enantiómeros farmacológicamente activos de los mismos. Aunque sin restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que algunos anestésicos locales actúan inhibiendo los canales de sodio activados por voltaje (ver Guo X. *et al.*, "Comparative inhibition of voltage-gated cation channels by local anesthetics", Ann. NY Acad. Sci. 625:181-199, 1991). Entre los enantiómeros farmacológicamente activos de anestésicos locales que resultan particularmente útiles se incluyen, por ejemplo, el enantiómero R de la bupivacaína. En el contexto de la presente invención, las concentraciones útiles de los agentes anestésicos administrados localmente se encuentran generalmente comprendidos en el intervalo de entre aproximadamente 125 y aproximadamente 100.000.000 nanomolar, más preferentemente entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 10.000.000 nanomolar, y más preferentemente entre aproximadamente 225.000 y aproximadamente 1.000.000 nanomolar. En una forma de realización comprendida dentro del alcance de la invención según las reivindicaciones, las soluciones de la invención comprenden por lo menos un agente anestésico local administrado localmente a una concentración no superior a 750.000 nanomolar. En otras formas de realización comprendidas dentro del alcance de la invención según las reivindicaciones, las soluciones de la invención comprenden por lo menos un agente anestésico local administrado localmente a una concentración no superior a 500.000 nanomolar. A continuación se indican las concentraciones útiles de agentes anestésicos locales específicos representativos.

Tabla 18
Concentraciones terapéuticas y preferentes de agentes anestésicos locales específicos

	Concentraciones (nanomolar)		
	Terapéuticas	Preferidas	Más preferidas
Anestésicos locales:			
Lidocaína	500 a 1.600.000	4.000 a 1.200.000	900.000 a 1.100.000
Bupivacaína	125 a 400.000	1.000 a 300.000	225.000 a 275.000

16. Agonistas del receptor adrenérgico α -2

La totalidad de los nueve receptores individuales que comprende la familia de receptores de amina adrenérgica pertenece a la superfamilia de receptores ligados a proteína G. La clasificación de la familia adrenérgica en tres subfamilias diferentes: α_1 (alfa-1), α_2 (alfa-2) y β (beta), se basa en numerosos estudios de unión, funcionales y de segundo mensajero. Cada subfamilia de receptor adrenérgico está compuesta de tres subtipos de receptor homólogo que han sido definidos mediante clonación y caracterización farmacológica de los receptores recombinantes. Entre los receptores adrenérgicos en subfamilias diferentes (alfa-1 vs. alfa-2 vs. beta), las identidades de los aminoácidos en el dominio transmembranal se encuentran comprendidas entre 36% y 73%. Sin embargo, entre miembros de la misma subfamilia (α_{1A} vs. α_{1B}), la identidad entre dominios de membrana habitualmente es de entre 70% y 80%. Conjuntamente, estos diferentes subtipos de receptor median en los efectos de dos agonistas fisiológicos: la epinefrina y la norepinefrina.

Diferentes tipos de receptor adrenérgicos se acoplan a conjuntos únicos de proteínas G y son capaces de esta manera de activar diferentes efectores de transducción de señales. La clasificación en subfamilias alfa-1, alfa-2 y beta no sólo define los receptores con respecto a los mecanismos de transducción de señales, sino que también explica su capacidad de reconocer diferencialmente diversas aminas adrenérgicas naturales y sintéticas. A este respecto se han desarrollado varios ligandos selectivos y se han utilizado para caracterizar las propiedades farmacológicas de cada uno de dichos tipos de receptor. Se ha demostrado que las respuestas funcionales de los receptores alfa-1 en determinados sistemas estimulan la renovación del fosfatidilinositol e inducen la liberación de

calcio intracelular (mediante G_q), mientras que la estimulación de los receptores alfa-2 inhibe la adenilil-ciclasa (mediante G_i). En contraste, las respuestas funcionales de los receptores beta están acopladas a incrementos de la actividad de la adenilil-ciclasa y a incrementos del calcio intracelular (mediante G_s).

5 Se acepta que existen tres subtipos diferentes de receptor alfa-1, la totalidad de los cuales muestra una elevada afinidad (subnanomolar) para el antagonista prazosina. La subdivisión de los adrenoceptores alfa-1 en tres subtipos diferentes, denominados α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} , se ha basado principalmente en amplios estudios de unión de ligandos de receptores endógenos y de receptores clonados. La caracterización farmacológica de los receptores clonados ha
10 conducido a la revisión de la clasificación original, de manera que el clon originariamente denominado subtipo α_{1C} ahora se corresponde al receptor definido farmacológicamente α_{1A} . La ocupación por agonistas de los subtipos de receptor α_{1A-D} resulta en la activación de la fosfolipasa C, en la estimulación de la degradación de PI, en la generación de IP_3 como segundo mensajero y en un incremento del calcio intracelular.

15 Se han clonado, secuenciado y expresado en células de mamífero tres subtipos diferentes de receptor α_2 : α_{2A} (α_2 -C10), α_{2B} (α_2 -C2), α_{2C} (α_2 -C4). Estos subtipos no sólo difieren en su composición de aminoácidos, sino también en sus perfiles farmacológicos y distribuciones. Originariamente se había propuesto un subtipo adicional de receptor α_2 , α_{2D} (gen *rg20*), basándose en estudios de unión de radioligandos en tejidos de roedor, aunque se considera que representa un homólogo específico del receptor α_{2A} humano.

20 Funcionalmente, las rutas de transducción de señales son similares en los tres subtipos de receptor α_{2A} ; cada uno se acopla negativamente a la adenilato ciclasa mediante $G_{i/o}$. Además, también se ha informado de que los receptores α_{2A} y α_{2B} median en la activación de un canal del potasio acoplado a proteína G (operado por receptor), así como en la inhibición de un canal del calcio asociado a proteína G.

25 Farmacológicamente, los receptores adrenérgicos alfa-2 se definen como muy sensibles a los antagonistas yohimbina ($K_i=0,5$ a $25 \mu M$), atipamezol ($K_i=0,5$ a $2,5 \mu M$) e idazoxano ($K_i=21$ a $35 \mu M$) y de baja sensibilidad al antagonista del receptor alfa-1 llamado prazosina. Los agonistas selectivos para la clase de receptor adrenérgico alfa-2 frente a la clase de receptor adrenérgico alfa-1 son UK14.304, BHT920 y BHT933. La oximetazolina se une con elevada afinidad y selectividad al subtipo de receptor α_{2A} ($K_D=3 \mu M$), aunque además se une con elevada
30 afinidad a los receptores adrenérgicos alfa-1 y a los receptores 5HT1. Un factor de complicación adicional es que los ligandos de receptores adrenérgicos alfa-2 que son imidazolinas (clonidina, idazoxán) y otros (oximetazolina y UK14304) también se unen con elevada afinidad (nanomolar) a sitios de unión de imidazolina no adrenoceptores. Además, existe una variación específica en la farmacología de los adrenoceptores α_{2A} . Actualmente los ligandos selectivos de subtipo de receptor adrenérgico alfa-2 muestran sólo una selectividad mínima o son no selectivos con
35 respecto a otros receptores específicos, de manera que las propiedades terapéuticas de los fármacos selectivos de subtipo todavía se encuentran en desarrollo.

Un campo terapéutico en el que podría considerarse que los agonistas del receptor alfa-2 presentan una
40 potencialidad de uso es como adyuvante de anestesia para el control del dolor y el bloqueo de la inflamación neurogénica. La estimulación del sistema nervioso simpático libera norepinefrina tras la lesión de los tejidos y de esta manera influye sobre la actividad nociceptora. Los agonistas del receptor alfa-2 tales como la clonidina pueden inhibir la liberación de la norepinefrina en las terminaciones de las fibras nerviosas y de esta manera inducir analgesia directamente en sitios periféricos (sin acción sobre el SNC). La capacidad de las neuronas aferentes primarias de liberar neurotransmisores a partir de terminaciones tanto centrales como periféricas les permite ejercer una función doble: sensorial y "eferente" o "efectora local". La expresión "inflamación neurogénica" se utiliza para describe la función eferente de los nervios sensoriales que incluye la liberación de neuropéptidos sensoriales que contribuyen, en retroalimentación, al proceso inflamatorio. Los agentes que inducen la liberación de neuropéptidos sensoriales a partir de terminaciones periféricas de los nervios sensoriales, tales como la capsaicina, producen dolor, inflamación y una permeabilidad vascular incrementada, resultando en la extravasación plasmática. Los fármacos que bloquean la liberación de neuropéptidos (sustancia P, CGRP) a partir de las terminaciones sensoriales se predice que presentarán actividad analgésica y antiinflamatoria. Este mecanismo de acción ha sido establecido para otros fármacos que muestran una acción analgésica y antiinflamatoria en la periferia, tales como el sumatriptán y la morfina, los cuales actúan sobre los receptores 5HT1 y μ -opioides, respectivamente. Ambos fármacos son agonistas que activan receptores que comparten un mecanismo común de transducción de señales con los
50 receptores alfa-2. UK14304, al igual que el sumatriptán, se ha demostrado que bloquea la extravasación plasmática dentro de la dura mater mediante una acción presináptica sobre los receptores alfa-2.

Se han obtenido datos que apuntan a un efecto analgésico periférico de la clonidina en un estudio sobre el efecto de la inyección intraarticular del fármaco al final de una cirugía artroscópica de rodilla (Gentili M. *et al.*, Pain 64:593-596, 1996). Se considera que la clonidina muestra propiedades antinociceptivas no opiáceas, lo que podría permitir su utilización como alternativa a la analgesia posoperatoria. En estudio llevado a cabo para evaluar los efectos analgésicos de la clonidina administrada intravenosamente en pacientes durante el periodo postoperatorio, se encontró que la clonidina retrasaba la aparición del dolor y reducía la puntuación del mismo. De esta manera, una serie de estudios ha demostrado efectos analgésicos intraoperatorios y postoperatorios de fármacos que actúan sobre receptores adrenérgicos alfa-2, indicando que estos receptores son buenas dianas terapéuticas para nuevos fármacos para tratar el dolor.
65

A partir del mecanismo molecular y celular de acción definido para los agonistas del receptor alfa-2, tales como UK14304, se espera que dichos compuestos muestran acción antinociceptiva sobre las terminaciones periféricas de nervios aferentes primarios al aplicarlos intraoperatoriamente en una solución de irrigación directamente en los tejidos.

Los agonistas del receptor alfa-2 resultan adecuados para la utilización en la presente invención, administrados en forma de agente único o en combinación con otros fármacos antidolor y/o antiinflamatorios, con el fin de inhibir el dolor y la inflamación. Entre los agonistas del receptor alfa-2 representativos se incluyen, por ejemplo, clonidina, dexmedetomidina, oximetazolina, ((R)-(-)-3'-(2-amino-1-hidroxietil)-4'-fluoro-metanosulfoanilida (NS-49), 2-[(5-metilben-1-ox-4-azín-6-il)imino]imidazolina (AGN-193080), AGN 191103 y AGN 192172, tal como se describe en Munk S. *et al.*, J. Med. Chem. 39:3533-3538, 1996, 5-bromo-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-quinoxalinamina (UK14304), 5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-propenil)-4H-tiazolo[4,5-d]azepín-2-amina (BHT920), 6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-oxazolo[4,5-d]azepín-2-amina (BHT933), 5,6-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil-imidazolina (A-54741).

Tabla 19
Concentraciones terapéuticas y preferentes de agonistas del receptor adrenérgico alfa-2

Compuestos	Concentraciones terapéuticas aceptables (nM)	Concentraciones terapéuticas eficientes (nM)	Concentraciones preferentes (nM)	Concentraciones más preferentes (nM)
Clonidina	0,002 a 200.000	0,01 a 50.000	0,1 a 10.000	10 a 2.000
Dexmedetomidina	0,002 a 200.000	0,01 a 50.000	0,1 a 10.000	10 a 2.000
UK14304	0,002 a 200.000	0,01 a 50.000	0,1 a 10.000	10 a 2.000
Oximetazolina	0,001 a 100.000	0,01 a 25.000	0,05 a 15.000	5 a 10.000
NS-49	0,002 a 200.000	0,01 a 50.000	0,1 a 10.000	10 a 2.000
AGN192172	0,005 a 100.000	0,1 a 25.000	1 a 5.000	10 a 1.000
AGN193080	0,005 a 100.000	0,1 a 25.000	1 a 5.000	10 a 1.000
AGN191103	0,002 a 200.000	0,1 a 25.000	1 a 5.000	10 a 1.000
A-54741	0,002 a 200.000	0,1 a 50.000	1 a 10.000	10 a 2.000
BHT920	0,003 a 200.000	0,3 a 50.000	3 a 30.000	30 a 5.000
BHT933	0,003 a 200.000	0,3 a 50.000	3 a 30.000	30 a 5.000

F. Agentes multifunción

En un aspecto adicional de la presente invención, la selección de agentes preferentes para su inclusión en una solución de irrigación oftalmológica comprendida dentro del alcance de la invención según las reivindicaciones tiene en consideración particular agentes que muestran eficacia en más de una de las clases funcionales anteriormente indicadas. Los agonistas del receptor adrenérgico alfa-2 anteriormente indicados proporcionan ejemplos de lo anterior, ya que pueden funcionar tanto como agentes reductores de la PIO como agentes que inhiben la inflamación y el dolor. Por ejemplo, la oximetazolina inhibe la inflamación ocular mediante la inhibición de la liberación de neurotransmisores sensoriales (Fuder H., J. Ocul. Pharmacol. 10:109-123, 1994). La oximetazolina también funciona como agente midriático mediante la actividad agonista en receptores adrenérgicos alfa-1 y también reduce la PIO mediante actividad agonista en los receptores adrenérgicos alfa-2 (Chu T. *et al.*, Pharmacology 53:259-270, 1996). Los AINE, además de presentar efectos antiinflamatorios, están indicados en la inhibición de la miosis intraoperatoria, presentando de esta manera propiedades midriáticas.

Además de seleccionar agentes multifuncionales, también resulta importante evitar los efectos secundarios tóxicos de dichos agentes de aplicación tópica. Una ventaja de la administración tópica es la reducción significativa de los efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, deben considerarse los efectos locales de dichos agentes, tales como una cicatrización reducida de las lesiones a altas concentraciones de anestésicos locales o esteroides. Por lo tanto, resultan preferidos los anestésicos locales a concentraciones bajas que inhiban con eficacia la descarga neuronal pero evitan problemas en la cicatrización de heridas (Bisla K. *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 33:3029-3033, 1992). Debido a que se ha demostrado que los AINE resultan igual de efectivos como esteroides en el control de la inflamación secundaria a cirugía ocular (Dadeya S. *et al.*, J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 39:166-168, 2002), se utilizan los AINE para evitar los potenciales efectos perjudiciales no específicos de los esteroides.

G. Portadores de irrigación

Los agentes activos de la presente invención se solubilizan en un portador de irrigación líquido fisiológico. El portador es convenientemente una solución acuosa que puede incluir electrolitos fisiológicos tales como solución salina normal o solución de lactato de Ringer. Más preferentemente, el portador incluye uno o más adyuvantes, y preferentemente la totalidad de los adyuvantes siguientes: suficientes electrolitos para proporcionar una solución salina equilibrada fisiológica, una fuente de energía celular, un agente tamponador y un secuestrador de radicales libres. Una solución adecuada (denominada posteriormente en los ejemplos "solución salina equilibrada preferida" incluye: electrolitos, entre 50 y 500 milimolar de iones sodio, entre 0,1 y 5 milimolar de iones magnesio, entre 50 y

500 milimolar de iones cloro y entre 0,1 y 10 milimolar de fosfato; bicarbonato como tampón a una concentración de entre 10 y 50 milimolar, una fuente de energía celular seleccionada de entre dextrosa y glucosa, a una concentración de entre 1 y 25 milimolar, y glutatión a modo de secuestrador de radicales libres (es decir, antioxidante) a una concentración de entre 0,05 y 5 milimolar. El pH de la solución de irrigación resulta adecuado cuando se encuentra controlado entre 5,5 y 8,0, preferentemente a un pH de 7,4.

V. Método de aplicación

La solución de la presente invención presenta aplicaciones en una diversidad de procedimientos quirúrgicos/de intervención, incluyendo técnicas quirúrgicas, diagnósticas y terapéuticas. La solución de irrigación se aplica perioperatoriamente durante la cirugía oftalmológica. Tal como se ha definido anteriormente, el término "perioperatorio" comprende la aplicación durante el procedimiento, antes y durante el procedimiento, durante y después del procedimiento, y antes, durante y después del procedimiento. Preferentemente la solución se aplica antes y/o después del procedimiento además de durante el procedimiento. La solución de irrigación se aplica más preferentemente en la herida o sitio quirúrgico antes del inicio del procedimiento, preferentemente antes de producirse traumatismo sustancial del tejido, y de manera continua durante una parte mayoritaria o durante la totalidad del procedimiento, con el fin de bloquear preventivamente el dolor y la inflamación, inhibir los incrementos de la presión intraocular y/o provocar la midriasis. Tal como se ha definido anteriormente, la aplicación continua del líquido de irrigación de la presente invención puede llevarse a cabo en forma de aplicación no interrumpida, o como irrigación repetida y frecuencia de heridas o sitios de procedimiento a una frecuencia suficiente para mantener una concentración local terapéutica determinada de los agentes aplicados, o de aplicación en la que puede producirse el cese intermitente del flujo de líquido de irrigación exigido por la técnica quirúrgica. A la conclusión del procedimiento pueden introducirse cantidades adicionales de los agentes terapéuticos, tal como mediante la inyección intraocular de una cantidad adicional de líquido de irrigación que incluya una concentración igual o superior de los agentes activos, o mediante inyección intraocular o aplicación tópica de los agentes en un gel viscoelástico.

Las concentraciones presentadas de cada uno de los agentes en las soluciones de la presente invención son las concentraciones de los agentes administradas localmente en ausencia de transformación metabólica en el sitio quirúrgico para alcanzar un nivel predeterminado de efecto en el sitio quirúrgico. Esta solución utiliza dosis extremadamente bajas de dichos inhibidores del dolor y la inflamación debido a la aplicación local de los agentes directamente en el sitio quirúrgico durante el procedimiento.

En cada una de las soluciones quirúrgicas de la presente invención se incluyen los agentes a concentraciones bajas y se administran localmente a dosis bajas comparado con las concentraciones y dosis requeridas por los métodos sistémicos de administración de fármacos para alcanzar el efecto terapéutico deseado en el sitio del procedimiento.

VI. Ejemplos

A continuación se proporcionan formulaciones ejemplares según la presente invención que resultan adecuadas para procedimientos oftalmológicos.

Ejemplo 1

En las Tablas 20, 21 y 22 se describen soluciones oftalmológicas ejemplares de la presente invención para la utilización durante la cirugía de extirpación de cataratas. Esta solución, y las soluciones siguientes de las Tablas 23 a 25, se proporcionan a título de ejemplo. Se cree que los antiinflamatorios resultan particularmente útiles en las soluciones para cataratas de la invención, para reducir potencialmente la incidencia postoperatoria, o acelerar la resolución, del edema macular cistoide (CME). Dichas soluciones ejemplificativas y las demás soluciones de irrigación oftalmológica ejemplares indicadas posteriormente en la presente memoria se proporcionan en términos de la concentración de cada agente en la solución salina equilibrada preferente anteriormente descrita. La solución puede suministrarse convenientemente en bolsas de 500 ml, siendo ésta la cantidad de solución de irrigación típicamente aplicada durante un procedimiento, a título de ejemplo no limitativo.

Tabla 20
Solución ejemplificativa para cataratas

Clase de agente	Fármaco	Concentración (nanomolar):		
		Terapéutica	Preferida	Más preferida
Antiinflamatorio	Flurbiprofeno	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Agente red. de la PIO	Timolol	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Midriático	Fenilefrina	50 a 500.000	500 a 100.000	1.000 a 10.000

Tabla 21
Solución ejemplificativa alternativa para cataratas

<u>Clase de agente</u>	<u>Fármaco</u>	Concentración (nanomolar):		
		<u>Terapéutica</u>	<u>Preferida</u>	<u>Más preferida</u>
Antiinflamatorio	Cetoprofeno	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Agente red. de la PIO	Timolol	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Midriático	Tropicamida	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000

5

Tabla 22
Solución ejemplificativa alternativa para cataratas

<u>Clase de agente</u>	<u>Fármaco</u>	Concentración (nanomolar):		
		<u>Terapéutica</u>	<u>Preferida</u>	<u>Más preferida</u>
Midriático, agente red. de la PIO	Oximetazolina	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Antiinflamatorio	Flurbiprofeno	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000

Ejemplo 2

10

En la Tabla 23 se proporciona una solución de irrigación similar, que incluye múltiples agentes para la reducción efectiva de la inflamación y para proporcionar la midriasis para cirugía oftalmológica invasiva, tal como una trabeculectomía.

15

Tabla 23
Solución ejemplificativa para trabeculectomía

<u>Clase de agente</u>	<u>Fármaco</u>	Concentración (nanomolar):		
		<u>Terapéutica</u>	<u>Preferida</u>	<u>Más preferida</u>
Antiinflamatorio	Prednisolona	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Antiinflamatorio	Flurbiprofeno	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Agente red. de la PIO	Timolol	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Midriático	Fenilefrina	50 a 500.000	500 a 100.000	1.000 a 10.000

Ejemplo 3

20

Las soluciones de irrigación utilizadas convenientemente para cirugía oftalmológica extensiva o para procedimientos en la cámara posterior del ojo, tales como la vitrectomía, proporcionan una mayor analgesia mediante la adición de un anestésico local. Este tipo de soluciones de la presente invención que incluyen un anestésico local se proporcionan en las Tablas 24 y 25.

25

Tabla 24
Solución oftalmológica anestésica local ejemplificativa

<u>Clase de agente</u>	<u>Fármaco</u>	Concentración (nanomolar):		
		<u>Terapéutica</u>	<u>Preferida</u>	<u>Más preferida</u>
Agente red. de la PIO	Timolol	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Antiinflamatorio	Flurbiprofeno	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Midriático	Tropicamida	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Analgésico	Lidocaína	1.000 a 100.000.000	10.000 a 10.000.000	100.000 a 1.000.000

30

Tabla 25
Solución oftalmológica anestésica local ejemplificativa alternativa

<u>Clase de agente</u>	<u>Fármaco</u>	Concentración (nanomolar):		
		<u>Terapéutica</u>	<u>Preferida</u>	<u>Más preferida</u>
Agente red. de la PIO	Timolol	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Antiinflamatorio	Flurbiprofeno	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Midriático	Tropicamida	10 a 1.000.000	100 a 100.000	1.000 a 10.000
Analgésico	Bupivacaína	125 a 400.000	1.000 a 300.000	225.000 a 275.000

REIVINDICACIONES

- 5 1. Solución que comprende un agente antiinflamatorio y un agente midriático destinado a la utilización en la inhibición perioperatoria de la inflamación y en la realización de la midriasis, mediante la aplicación intraocular a los tejidos intraoculares mediante irrigación de los tejidos intraoculares en el sitio de cirugía durante un procedimiento oftalmológico operatorio, caracterizada además por un agente antiinflamatorio que comprende un AINE.
- 10 2. Solución para su utilización según la reivindicación 1, en la que la irrigación del tejido intraocular es continua a lo largo del procedimiento.
- 15 3. Solución para la utilización según la reivindicación 1 ó 2, en la que el AINE es flurbiprofeno, suprofeno, diclofenac, cetoprofeno o cetorolac.
- 20 4. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la solución comprende además: un agente analgésico, opcionalmente en la que el agente analgésico se selecciona de entre el grupo que consiste en anestésicos locales y opioides, y más preferentemente en la que: el anestésico local, si es seleccionado, se selecciona de entre el grupo que consiste en lidocaína, tetracaína, bupivacaína y proparacaína; y el opioide, si es seleccionado, se selecciona de entre el grupo que consiste en morfina, fentanilo e hidromorfona.
- 25 5. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente midriático se selecciona de entre el grupo que consiste en agonistas del receptor adrenérgico alfa-1 y agentes anticolinérgicos; y preferentemente en la que: el agonista del receptor adrenérgico alfa-1, si es seleccionado, se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilefrina, epinefrina y oximetazolina; y el agente anticolinérgico, si es seleccionado, se selecciona de entre el grupo que consiste en tropicamida, ciclopentolato, atropina y homatropina.
- 30 6. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente midriático es la fenilefrina.
- 35 7. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la solución comprende además un agente para reducir la presión intraocular ("agente reductor de la PIO"), preferentemente en la que el agente reductor de la PIO se selecciona de entre el grupo que consiste en antagonistas del receptor adrenérgico beta, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas del receptor adrenérgico alfa-2 y agonistas de la prostaglandina; y más preferentemente en la que: el antagonista del receptor adrenérgico beta, si es seleccionado, se selecciona de entre el grupo que consiste en timolol, metipranolol y levobunolol; el inhibidor de anhidrasa carbónica, si es seleccionado, se selecciona de entre el grupo que consiste en brinzolamida y dorzolamida; el agonista del receptor adrenérgico alfa-2, si es seleccionado, se selecciona de entre el grupo que consiste en apraclonidina, brimonidina y oximetazolina; y el agonista de la prostaglandina, si es seleccionado, se selecciona de entre el grupo que consiste en latanoprost, travoprost y bimatoprost.
- 40 8. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente midriático es la fenilefrina, la epinefrina o la oximetazolina.
- 45 9. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el AINE se incluye en la solución a una concentración de 10 a 1.000.000 nanomolar, y el agente midriático se incluye en la solución a una concentración de 50 a 500.000 nanomolar.
- 50 10. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el AINE y el agente midriático en la solución se incluye a una concentración de 100 a 100.000 nanomolar para el AINE y 500 a 100.000 nanomolar para el agente midriático.
- 55 11. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la solución comprende además un portador de irrigación líquido que incluye un adyuvante seleccionado de entre los electrolitos suficientes para proporcionar una solución salina equilibrada fisiológica; una fuente de energía celular, un agente tamponador, un secuestrador de radicales libres y sus mezclas, o en la que la solución comprende además un portador de irrigación líquido que incluye electrolitos suficientes para proporcionar una solución salina equilibrada fisiológica, una fuente de energía celular, un agente tamponador y un secuestrador de radicales libres; y preferentemente en la que: los electrolitos, si son seleccionados, comprenden de 50 a 500 milimolar de iones sodio, de 0,1 a 50 milimolar de iones potasio, de 0,1 a 5 milimolar de iones calcio, de 0,1 a 5 milimolar de iones magnesio, de 50 a 500 milimolar de iones cloro, y de 0,1 a 10 milimolar de fosfato; el tampón, si es seleccionado, comprende bicarbonato a una concentración de 10 a 50 milimolar; la fuente de energía celular, si es seleccionada, se selecciona de entre dextrosa y glucosa y se encuentra presente a una concentración de 1 a 25 milimolar; y el secuestrador de radicales libres, si es seleccionado, comprende glutatión a una concentración de 0,05 a 5 milimolar.
- 60 12. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende asimismo un agente analgésico y/o un agente reductor de la PIO.
- 65

13. Solución para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el AINE es el ceterolac y el agente midriático es la fenilefrina.
- 5 14. Utilización de un agente midriático y un agente antiinflamatorio que comprende un AINE como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de una solución de irrigación intraocular para inhibir perioperatoriamente la inflamación y realizar la midriasis mediante la aplicación intraocular a los tejidos intraoculares mediante irrigación de los tejidos intraoculares en el sitio de cirugía durante un procedimiento oftalmológico operatorio.
- 10 15. Solución de irrigación intraocular destinada a la utilización en la inhibición perioperatoria de la inflamación y la realización de la midriasis mediante la aplicación intraocular a los tejidos intraoculares mediante irrigación de los tejidos intraoculares en el sitio de la cirugía durante un procedimiento oftalmológico operatorio, que contiene un agente midriático y un agente antiinflamatorio que comprende un AINE como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.