

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 744**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2008 E 08744424 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2142189**

54 Título: **Métodos y composiciones para administración intraocular para tratar afecciones oculares**

30 Prioridad:

02.04.2007 US 695527

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

08.05.2013

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**LYONS, ROBERT, T.;
CHANG, JAMES, N.;
TROGDEN, JOHN, T. y
WHITCUP, SCOTT, M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 744 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

Métodos y composiciones para administración intraocular para tratar afecciones oculares

Antecedentes

5 La presente invención se refiere a composiciones oftalmológicamente útiles que comprenden un componente inductor de viscosidad y un agente farmacéutico activo. En las realizaciones preferidas, el agente farmacéuticamente activo puede comprender un inhibidor de la tirosina-cinasa ("TKI") u otro agente anti-angiogénesis. La invención se refiere también a métodos para tratar y/o prevenir afecciones oculares, tales como afecciones oculares del segmento anterior y afecciones oculares del segmento posterior. En una realización preferida la presente invención se refiere a composiciones terapéuticas de liberación prolongada y de liberación sostenida que comprenden formulaciones en geles y líquidos oftalmológicamente aceptables que comprenden un componente inductor de viscosidad y un inhibidor de la tirosina-cinasa.

15 Una composición farmacéutica (como sinónimo una "composición") es una formulación que contiene al menos un ingrediente activo (por ejemplo un inhibidor de la tirosina-cinasa o de la serina-cinasa capaz de inhibir la angiogénesis (colectivamente, "los TKI" a menos que sean identificados específica o separadamente), u otro agente anti-angiogénesis) junto con un componente mejorador de la viscosidad. En ciertas realizaciones la composición puede contener también uno o más excipientes, tales como un agente ajustador de la tonicidad, un anti-oxidante, tampones, vehículos, estabilizantes, agentes conservantes y/o espesantes, y es adecuada para administración a un paciente para alcanzar el efecto o resultado deseado. Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden tener utilidad para diagnóstico, en terapéutica, en cosmética y/o en la investigación en diferentes especies, tales como por ejemplo en pacientes o sujetos humanos.

20 Una variedad de afecciones oculares incluyen una enfermedad, dolencia o condición que afecta o implica al ojo o una de las partes o regiones del ojo y se caracteriza en mayor o menor grado por la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos).

25 En líneas generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuo y recto) y la porción del nervio óptico que está dentro o es adyacente al globo ocular. Una afección ocular anterior es una enfermedad, dolencia o condición que afecta o que implica una región o sitio ocular anterior (esto es en la parte de delante del ojo), tal como un músculo periorbital, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está localizado antes de la pared posterior de la cápsula del cristalino o de los músculos ciliares. Así, una afección ocular anterior afecta o implica principalmente, a la conjuntiva, la córnea, la conjuntiva, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (anterior a la retina pero posterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y los vasos sanguíneos o nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior.

30 Una afección del segmento posterior (afección ocular posterior) del ojo es una enfermedad, dolencia o condición que afecta o implica significativamente un tipo de tejido o de células en una región o sitio ocular posterior (esto es, en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), tales como la partes, localizadas correspondientemente, de la coroides o esclerótica, del vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (esto es el disco óptico), y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior (o segmento posterior).

35 Así, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o condición, tal como por ejemplo, degeneración macular (tal como degeneración macular no exudativa relacionada con la edad y degeneración macular exudativa relacionada con la edad); neovascularización coroidea; neurorretinopatía macular aguda; edema macular (tal como edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos de la retina, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial de la retina; oclusión de la vena central de la retina; uveítis (incluyendo uveítis intermedia y anterior); desprendimiento de retina; traumatismo ocular que afecta a un sitio o localización ocular posterior; una afección ocular posterior causada o influenciada por un tratamiento ocular con láser; afecciones oculares posteriores causadas o influenciadas por una terapia fotodinámica; fotocoagulación; retinopatía por radiación; trastornos de la membrana epirretiniana; oclusión de la vena lateral de la retina; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción diabética de la retina no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma se puede considerar una afección ocular posterior porque un objetivo terapéutico puede ser evitar la pérdida de la visión o reducir la aparición de pérdida de la visión debida al daño o pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (esto es, neuroprotección). El crecimiento infiltrativo de nuevos vasos sanguíneos puede deteriorar o destruir el tejido nervioso; por lo tanto la inhibición de la angiogénesis también se puede considerar que proporciona protección a las neuronas afectadas.

40 El edema macular es una causa importante de pérdida visual en los pacientes, y puede acompañar a varias afecciones patológicas, incluyendo, sin limitación, la diabetes, la oclusión de la vena central de la retina (CRVO) y la oclusión de la vena lateral de la retina (BRVO). Aunque la fotocoagulación con láser puede reducir además la pérdida de visión en los pacientes con edema macular diabético (DME), la visión que se haya reducido ya por el

edema macular debido a la muerte de las células nerviosas, generalmente no mejora apreciablemente por el uso de la fotocoagulación con láser. Actualmente, no hay ningún tratamiento aprobado por la FDA (Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos) para el edema macular asociado con la oclusión de la vena central de la retina. Para el edema macular asociado con la oclusión de la vena lateral de la retina, la fotocoagulación con láser en rejilla puede ser un tratamiento eficaz para algunos pacientes.

El edema macular diabético se caracteriza por el escape anormal de macromoléculas, tales como lipoproteínas, a partir de los capilares retinianos hacia el espacio extravascular seguido por una afluencia oncótica de agua hacia el espacio extravascular. El escape puede ser causado o exacerbado por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Las anomalías en el epitelio pigmentario de la retina (RPE) también pueden causar o contribuir al edema macular diabético. Estas anomalías pueden permitir el aumento del fluido desde los coriocapilares para entrar en la retina o pueden disminuir el flujo normal de fluido desde la retina a los coriocapilares. La rotura de la barrera sangre-retina a nivel de los capilares retinianos y el epitelio pigmentario de la retina puede ir acompañada o ser causada también por cambios en las proteínas de fuerte adherencia tal como la oclusión. Antcliff R., et al Marshall J., *The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy*, Semin Ophthalmol 1999; 14:223-232.

El edema macular procedente de la enfermedad oclusiva venosa puede ser el resultado de la formación de trombos en la lámina cribosa o en un cruce arteriovenoso. Estos cambios pueden producir un aumento de la permeabilidad capilar retiniana y del edema retiniano que la acompaña. El aumento de la permeabilidad capilar retiniana y del subsiguiente edema retiniano puede ir seguido de una rotura de la barrera sangre-retina mediada en parte por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una glucoproteína de 45 kD. Es sabido que el VEGF puede aumentar la permeabilidad vascular; posiblemente aumentando la fosforilación de las proteínas de fuerte adherencia tales como occludin y zonula occludens. Similarmente, en enfermedades humanas no oculares tales como ascitis, el VEGF ha sido caracterizado como un potente factor de permeabilidad vascular (VPF).

Bioquímicamente, el VEGF es conocido por ser un importante contribuidor al aumento del número de capilares en el tejido que sufre angiogénesis. Las células endoteliales capilares bovinas proliferan y presentan signos de estructuras tubulares *in vitro* después de estimulación por el VEGF. La regulación por incremento del VEGF es un componente principal de la respuesta fisiológica que realiza y se cree que su papel en la angiogénesis es un posible tratamiento de las lesiones vasculares.

El VEGF produce una cascada de señalización intracelular en las células endoteliales. La unión del VEGF con el receptor-2 de VEGF (VEGFR-2) inicia una cascada de señalización de tirosina-cinasa que estimula la producción de factores que estimulan de forma muy diversa la permeabilidad de los vasos (óxido nítrico sintasa epitelial; eNOS), la proliferación/supervivencia (bFGF; factor de crecimiento de fibroblastos básico), la migración (moléculas de adhesión intercelular (ICAMs); moléculas de adhesión de células vasculares (VCAMs); metaloproteasas de la matriz (MMPs)) y finalmente la diferenciación en los vasos sanguíneos maduros. Como parte de la cascada de señalización angiogénica, se considera comúnmente que el NO (óxido nítrico) es un contribuidor importante para la respuesta angiogénica ya que la inhibición de NO reduce significativamente los efectos de los factores de crecimiento angiogénico.

La retina humana normal no contiene poco o contiene poco VEGF; sin embargo, la hipoxia causa el aumento de producción del VEGF. Las enfermedades caracterizadas por la regulación por incremento del VEGF inducida por la hipoxia incluyen, sin limitación, la oclusión de la vena central de la retina (CRVO) y la oclusión de la vena lateral de la retina (BRVO). Esta regulación por incremento del VEGF inducida por la hipoxia puede ser inhibida farmacológicamente. Pe'er J. *et al.*, *Vascular endothelial growth factor upregulation in human retinal vein occlusion*, OPHTHALMOLOGY 1998; 105:412-416. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-VEGF pueden inhibir la proliferación de las células endoteliales capilares dirigida por el VEGF. Por lo tanto, la atenuación de los efectos del VEGF introduce una base para el tratamiento del edema macular procedente de una enfermedad oclusiva venosa.

Adicionalmente, la sobreexpresión de VEGF produce un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos además de estimular la angiogénesis. En la degeneración macular "húmeda" o exudativa, el VEGF produce la proliferación de capilares en la retina. Puesto que el aumento de la angiogénesis causa también edema, la sangre y otros fluidos retinianos gotean en la retina produciendo pérdida de visión. Un nuevo tratamiento para la degeneración macular es utilizar un aptámero que inhibe el VEGF, u otro compuesto inhibidor del VEGF, tal como un TKI, para detener la principal cascada de señalización para la angiogénesis, evitando de este modo estos síntomas.

La solicitud de patente europea 244 178 A2 (Keller) describe la inyección intravítrea de una solución acuosa de dexametasona, un esteroide, y un ácido hialurónico (HA). Einmahl S. *et al.*, *Evaluation of a novel biomaterial in the suprachoroidal space of the rabbit eye*, INVEST OPHTHAL & VIS SCI 43(5); 1533-1539 (2002) expone la inyección de un poli(orto éster) en el espacio supracoroideo, y Einmahl S. *et al.*, *Therapeutic applications of viscous and injectable poly(ortho esters)*, ADV DRUG DEL REV 53 (2001) 45-73, describe que un polímero de poli(orto éster) que contiene fluorouracilo se degrada de forma marcada cinco días después de la administración intravítrea. La publicación de patente europea EP 0 244 178 describe composiciones de ácido hialurónico para inyección intraocular que contienen antibióticos o agentes anti-inflamatorios. Delia Valle *et al.*, patente de Estados Unidos N°

5.166.331 expone la purificación de diferentes fracciones de ácido hialurónico para uso como un sustituto de los fluidos intraoculares y como un vehículo de fármacos oftálmicos tópicos.

Sumario

5 En una realización la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente anti-angiogénico y un componente inductor de viscosidad en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de una composición hasta una viscosidad a 25 °C de al menos 10 cps a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo, donde dicho componente inductor de viscosidad se puede inyectar en el vítreo de un ojo de mamífero sin disminuir de forma permanente la actividad visual, siendo el componente inductor de viscosidad un componente de hialuronato polimérico que tiene un peso molecular de 1,3 millones- 2 millones de Daltons, siendo la composición para uso en el tratamiento de una afección ocular en un mamífero mediante la administración al interior del ojo del mamífero.

Definiciones

Como se usan en esta memoria, las palabras o términos indicados a continuación tienen las siguientes definiciones.

15 "Administración", o "administrar" significa el paso de dar (esto es, proporcionar) una composición farmacéutica a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas descritas aquí se pueden "administrar localmente", esto es administrar en un sitio o en la proximidad de un sitio en el que se desea el resultado o efecto terapéutico. Por ejemplo, para tratar una afección ocular (tal como por ejemplo un edema macular, o degeneración macular) se puede realizar una inyección o implantación intravítrea de una composición terapéutica tal como una composición viscosa que contiene un agente activo, y es un ejemplo de administración local.

20 "Completamente libre" (esto es terminología "que consiste en") significa que dentro del intervalo de detección del instrumento o procedimiento a utilizar o que se usa como referencia, la sustancia no puede ser detectada ni su presencia puede ser confirmada de forma concluyente.

"Esencialmente libre" significa que sólo se pueden detectar cantidades trazas de otras sustancias, o de una sustancia de referencia (no teniendo tales cantidades trazas ningún efecto sustancial en la aplicación).

25 "Composición farmacéutica" significa una formulación en la que un ingrediente activo (el agente activo) puede ser un inhibidor de la angiogénesis, tal como un TKI. La palabra "formulación" significa que hay al menos un ingrediente adicional en la composición farmacéutica además del ingrediente activo. Una composición farmacéutica es por lo tanto una formulación que es adecuada para administración para diagnóstico o terapéutica (por ejemplo, por inyección intraocular o por inserción de un *depot* o implante) a un sujeto, tal como un paciente humano.

30 "Sustancialmente libre" significa presente a un nivel inferior al uno por ciento en peso de la composición farmacéutica.

Los valores de viscosidad en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones significan la viscosidad a 25 °C (a menos que se indique otra temperatura) a una velocidad de cizalla de 0,1 /segundo.

35 Cada intervalo de valores (cantidades, viscosidades, temperaturas y similares) incluye específicamente, (y se deberá considerar como conteniendo una descripción escrita completa) de todos los valores y sub-intervalos entre el mínimo y el máximo.

40 Las presentes composiciones son muy adecuadas para administración intravítrea en los segmentos posteriores de los ojos sin requerir ninguna etapa de lavado, a la vez que producen daños oculares reducidos, por ejemplo, daños retinianos, cuando se usan en un ojo. En general, las presentes composiciones se pueden inyectar fácilmente y de forma efectiva en el segmento posterior del ojo de un ser humano o animal. Una ventaja de las formulaciones de la presente invención es que el componente TKI está presente en un vehículo viscoso que comprende un componente inductor de viscosidad que es biológicamente compatible, esto es, que no tiene efectos sustanciales tóxicos ni perjudiciales sobre las células del ojo.

45 En un aspecto amplio de la presente invención, se proporcionan composiciones útiles para inyección en el segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal. Tales composiciones comprenden un componente TKI, un componente inductor de viscosidad, y un componente vehículo acuoso. El componente TKI está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. El componente TKI está preferiblemente presente en las composiciones en solución, pero puede estar inicialmente presente en una forma algo o parcialmente insoluble, tal como en una pluralidad de partículas.

50 Las presentes composiciones pueden incluir un componente TKI en una cantidad de hasta el 25 % (p/v) o más de la composición. En una realización muy útil, el componente TKI está presente en una cantidad de hasta al menos 80 mg/ml de composición. Preferiblemente, el componente TKI está presente en una cantidad en un intervalo de 1 % a 10 % o 20 % (p/v) de la composición, o 0,2 mg por 100 µl o 0,4 mg por 100 µl, o 0,5 mg por 100 µl, o 1,0 mg por 100

µl o 2,0 mg por 100 µl, o 4,0 mg por 100 µl, o 5,0 mg por 100 µl, o 6,0 mg por 100 µl, o 7,0 mg por 100 µl, o 8,0 mg por 100 µl, o 10 mg por 100 µl, o 20 mg por 100 µl, o 40 mg por 100 µl, o 60 mg por 100 µl, o 80 mg por 100 µl.

En particular, los componentes TKI de la presente invención son inhibidores de la angiogénesis, particularmente de la angiogénesis ocular, tal como la neovascularización coroidea (CNV) que acompaña a una afección tal como la degeneración macular, en particular, aunque no exclusivamente, la degeneración macular exudativa, retinopatía diabética, isquemia retiniana y edema macular.

Factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF-A) es un nombre genérico para una familia de proteínas de señalización implicadas en la angiogénesis (el crecimiento de vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente). El VEGF también mejora la permeabilidad microvascular. Esta familia de proteínas comprende variantes de corte resultantes del corte y empalme alternativo de un único gen. Hay otras proteínas tipo VEGF, que incluyen VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D y PIGF.

Todos los miembros de la familia VEGF estimulan las respuestas celulares mediante la unión a los receptores de tirosina-cinasa (los VEGFRs) en la superficie de la célula. La unión de un ligando induce la dimerización que activa la actividad de tirosina-cinasa del receptor. Esto lleva a la autofosforilación del receptor y a la iniciación de las cascadas de transducción de señales intracelulares que hace que los receptores se dimericen y lleguen a ser activos mediante la transfosforilación que implica a la tirosina-cinasa. Los receptores de VEGF tienen una porción extracelular que consiste en 7 dominios tipo inmunoglobulina, una única región transmembranal y una porción intracelular que contiene un dominio escindido de tirosina-cinasa.

Se han hecho varios intentos para inhibir el propio VEGF o el VEGFR presente en el ojo con el fin de evitar la angiogénesis. Por lo tanto, se han investigado anticuerpos monoclonales tales como ranibizumab y bevacizumab; ácidos nucleicos (aptámeros tales como MACUGEN®, (pegaptanib) un aptámero de RNA PEGilado, y siRNAs dirigidos al RNA de VEGF), y tanto las proteínas como los inhibidores de tirosina-cinasa de moléculas pequeñas, para el tratamiento de la angiogénesis asociada con afecciones del segmento posterior.

Como se ha indicado antes, se sabe que la hipoxia regula por incremento la expresión del VEGF, y se ha demostrado que la expresión del VEGF está correlacionada con la neovascularización del iris en los modelos de oclusión isquémica de la vena de la retina y de neovascularización de la retina en primates. La inyección de VEGF en los ojos normales de primates produce la neovascularización del iris, glaucoma neovascular, y microangiopatía de la retina. La inhibición de VEGF mediante el uso de proteínas quiméricas que actúan como receptores solubles de VEGF reduce la neovascularización en estos modelos.

Estudios clínicos humanos han confirmado también la asociación de la expresión del VEGF con la neovascularización ocular patológica. Las medidas de los niveles del VEGF en el vítreo demostraron concentraciones de VEGF significativamente más altas en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa en comparación con los pacientes con otros trastornos de la retina no caracterizados por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos. Otro estudio que analizó tanto los niveles acuosos como vítreos de VEGF en una variedad de afecciones caracterizadas por la neovascularización ocular, correlacionó las concentraciones elevadas de VEGF en los fluidos oculares de pacientes con la neovascularización activa.

La inhibición de la actividad de tirosina-cinasa (y particularmente la transducción de señales activada por la tirosina-cinasa asociada con el VEGFR) en el segmento posterior del ojo se puede alcanzar utilizando cualquiera de una serie de TKI que tienen actividad frente a la activación de la actividad de tirosina-cinasa del VEGFR. Estos pueden incluir los TKI listados o descritos en una o más de las siguientes patentes de Estados Unidos:

Patente de Estados Unidos Nº 7.157.577; Patente de Estados Unidos Nº 7.125.888; Patente de Estados Unidos Nº 7.115.597; Patente de Estados Unidos Nº 7.115.597; Patente de Estados Unidos Nº 7.105.531; Patente de Estados Unidos Nº 7.101.884; Patente de Estados Unidos Nº 7.098.236; Patente de Estados Unidos Nº 7.091.181; Patente de Estados Unidos Nº 6.071.332; Patente de Estados Unidos Nº 7.053.113; Patente de Estados Unidos Nº 7.045.528; Patente de Estados Unidos Nº 7.037.498; Patente de Estados Unidos Nº 7.015.220; Patente de Estados Unidos Nº 7.008.943; Patente de Estados Unidos Nº 7.005.444; Patente de Estados Unidos Nº 6.995.162; Patente de Estados Unidos Nº 6.979.675; Patente de Estados Unidos Nº 6.933.299; Patente de Estados Unidos Nº 6.927.293; Patente de Estados Unidos Nº 6.906.093; Patente de Estados Unidos Nº 6.878.714; Patente de Estados Unidos Nº 6.875.767; Patente de Estados Unidos Nº 6.872.724; Patente de Estados Unidos Nº 6.869.962; Patente de Estados Unidos Nº 6.855.730; Patente de Estados Unidos Nº 6.777.439; Patente de Estados Unidos Nº 6.767.025; Patente de Estados Unidos Nº 6.716.870; Patente de Estados Unidos Nº 6.713.474; Patente de Estados Unidos Nº 6.710.067; Patente de Estados Unidos Nº 6.709.709; Patente de Estados Unidos Nº 6.699.863; Patente de Estados Unidos Nº 6.689.806; Patente de Estados Unidos Nº 6.685.938; Patente de Estados Unidos Nº 6.680.048; Patente de Estados Unidos Nº 6.559.173; Patente de Estados Unidos Nº 6.531.502; Patente de Estados Unidos Nº 6.514.981; Patente de Estados Unidos Nº 6.482.848; Patente de Estados Unidos Nº 6.465.507. Patente de Estados Unidos Nº 6.451.838; Patente de Estados Unidos Nº 6.399.655; Patente de Estados Unidos Nº 6.395.734; Patente de Estados Unidos Nº 6.344.455; Patente de Estados Unidos Nº 6.331.555; Patente de Estados Unidos Nº 6.028.099; Patente de Estados Unidos Nº 5.990.141; Patente de Estados Unidos Nº 5.980.929; Patente

de Estados Unidos N° 5.958.959; Patente de Estados Unidos N° 5.919.813; Patente de Estados Unidos N° 5.914.343; Patente de Estados Unidos N° 5.795.910; Patente de Estados Unidos N° 5.776.902; Patente de Estados Unidos N° 5.760.066; Patente de Estados Unidos N° 5.728.726; Patente de Estados Unidos N° 5.721.277; Patente de Estados Unidos N° 5.700.822; Patente de Estados Unidos N° 5.674.892; Patente de Estados Unidos N° 5.580.979;

5

y en una o más de las siguientes publicaciones de patentes de Estados Unidos:

- | | | | | | | | |
|----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 20070015752; | 20070004676; | 20060293358; | 20060280747; | 20060276527; | 20060276514; | 20060276294; |
| | 20060270837; | 20060270673; | 20060269555; | 20060264495; | 20060263434; | 20060258696; | 20060258686; |
| | 20060247250; | 20060247250; | 20060247237; | 20060247217; | 20060230359; | 20060233141; | 20060223096; |
| 10 | 20060205765; | 20060193772; | 20060189608; | 20060189577; | 20060183684; | 20060167083; | 20060167036; |
| | 20060156421; | 20060154285; | 20060147959; | 20060147492; | 20060135443; | 20060135423; | 20060128783; |
| | 20060111423; | 20060100227; | 20060079548; | 20060079526; | 20060073182; | 20060063736; | 20060062786; |
| | 20060057138; | 20060040335; | 20060013823; | 20060010505; | 20060003966; | 20060003322; | 20050282852; |
| | 20050282814; | 20050281883; | 20050281812; | 20050272759; | 20050267087; | 20050261496; | 20050261253; |
| 15 | 20050255532; | 20050245462; | 20050244857; | 20050244477; | 20050244475; | 20050244469; | 20050244467; |
| | 20050244408; | 20050239815; | 20050239858; | 20050232921; | 20050228031; | 20050227988; | 20050227929; |
| | 20050222163; | 20050220781; | 20050220768; | 20050215465; | 20050214210; | 20050214209; | 20050214208; |
| | 20050214207; | 20050214206; | 20050214205; | 20050208095; | 20050202075; | 20050197401; | 20050196421; |
| | 20050192429; | 20050191331; | 20050187140; | 20050186637; | 20050186245; | 20050186244; | 20050186239; |
| 20 | 20050183731; | 20050183728; | 20050182463; | 20050181977; | 20050181011; | 20050181010; | 20050181009; |
| | 20050181008; | 20050181005; | 20050178396; | 20050178395; | 20050177225; | 20050176776; | 20050176753; |
| | 20050175703; | 20050175665; | 20050175663; | 20050169961; | 20050169960; | 20050165488; | 20050158356; |
| | 20050154374; | 20050153990; | 20050152946; | 20050149158; | 20050149080; | 20050143817; | 20050137395; |
| | 20050129699; | 20050129616; | 20050118154; | 20050113297; | 20050112090; | 20050107399; | 20050096257; |
| 25 | 20050090732; | 20050090509; | 20050090498; | 20050084490; | 20050070546; | 20050070508; | 20040242637; |
| | 20040235826; | 20040228872; | 20040220216; | 20040220196; | 20040214836; | 20040198802; | 20040192926; |
| | 20040192725; | 20040186126; | 20040167198; | 20040167079; | 20040147541; | 20040147449; | 20040136951; |
| | 20040136950; | 20040127470; | 20040121968; | 20040110762; | 20040102509; | 20040102360; | 10040086903; |
| | 20040077601; | 20040076622; | 20040063720; | 20040023981; | 20040023980; | 20040023976; | 20040009965; |
| 30 | 20040005684; | 20030232741; | 20030224986; | 20030224467; | 20030219406; | 20030211075; | 20030181510; |
| | 20020180294; | 20030175271; | 20030139374; | 20030134884; | 20030130209; | 20030129193; | 20030125265; |
| | 20030125235; | 20030124132; | 20030113897; | 20030100567; | 20030065180; | 20030055006; | 20030050236; |
| | 20020137755; | 20020123513; | 20020122768; | 20020091082; | 20010051620. | | |

35 En una realización, las presentes composiciones y métodos pueden comprender, sin excepción, un componente TKI que incluye una macromolécula, tal como una proteína, péptido, (incluyendo proteínas o péptidos modificados y/o peptidomiméticos) o un ácido nucleico o ácido nucleico modificado, tal como uno que contiene restos de nucleósidos o ribonucleósidos modificados, o un ácido nucleico peptídico u otro nucleico mimético. Adicionalmente, o alternativamente, el componente TKI puede comprender una molécula orgánica distinta de una macromolécula; estos componentes TKI orgánicos no macromoleculares se denominarán en esta memoria "moléculas pequeñas".

40 El componente inductor de viscosidad de las presentes composiciones está presente en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la composición, que es usualmente una composición acuosa. El componente inductor de viscosidad es muy preferiblemente sustancial o perfectamente límpido. Se puede emplear cualquier componente inductor de viscosidad adecuado, oftalmológicamente aceptable, de acuerdo con la presente invención. Se han propuesto, conocido y/o utilizado en composiciones oftálmicas para el tratamiento del ojo, componentes inductores de la viscosidad. De forma ventajosa, el componente inductor de viscosidad está presente en una cantidad en un intervalo de 0,5 % a 20 % (p/v) de la composición. El componente inductor de viscosidad es un componente de hialuronato polimérico, tal como hialuronato de sodio.

50 En una realización particularmente preferida, el componente inductor de viscosidad es básicamente límpido en solución, y está presente en una cantidad tal que el índice de refracción de la composición resultante que contiene el TKI es sustancialmente similar al del humor vítreo, con el fin de evitar daños drásticos y perjudiciales en la visión después de la administración (tal como administración intraocular) de la composición a un paciente. Esto es particularmente deseable si la composición se inyecta en el segmento posterior del ojo. En tales casos, preferiblemente el índice de refracción de la composición resultante que contiene el TKI es sustancialmente idéntico al del humor vítreo. Sin embargo, estos parámetros pueden ser menos críticos cuando la composición se administra por otros medios, por ejemplo, por medio de administración subconjuntival o subretinal.

55 La presente composición tiene una viscosidad de al menos 10 cps o al menos 100 cps, preferiblemente al menos 1000 cps, más preferiblemente al menos 10.000 cps y aún más preferiblemente al menos 70.000 cps, por ejemplo, hasta 250.000 cps, o 300.000 cps, a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo a 25 °C. Preferiblemente, las presentes composiciones se estructuran o formulan para ser inyectadas de modo efectivo, por ejemplo, manualmente, en el

segmento posterior del ojo de un ser humano o animal, preferiblemente mediante una aguja de calibre 27, más preferiblemente mediante una aguja de calibre 29 o 30.

5 Sin desear limitar la invención a ninguna teoría particular de operación, se cree que el uso de las composiciones de viscosidad relativamente alta, como se describen aquí, proporciona una administración eficaz, y preferiblemente sustancialmente de larga duración mientras que, al mismo tiempo, se puede inyectar en el segmento posterior del ojo utilizando agujas convencionales, o incluso más pequeñas que las convencionales. En las realizaciones en las que el componente TKI se administra en parte como partículas marginalmente o lentamente solubles, el componente inductor de viscosidad es también eficaz para ayudar a mantener las partículas en suspensión, en lugar de ser en gran parte o principalmente simplemente depositadas en la superficie del fondo del segmento posterior del ojo.

10 En una realización de la invención, el componente TKI está presente en una pluralidad de partículas que están sustancialmente uniformemente suspendidas en la composición y permanecen sustancialmente uniformemente suspendidas en la composición durante al menos 1 semana, preferiblemente al menos 2 semanas o al menos 1 mes, y aún más preferiblemente al menos 6 meses o al menos 1 año o al menos 2 años, sin requerir el proceso de resuspensión, esto es, sin requerir que sean sacudidas o agitadas de otra manera para mantener las partículas del componente TKI sustancialmente uniformemente suspendidas en la composición.

15 Las composiciones que tienen dicha suspensión sustancialmente uniforme de las partículas del componente TKI, de forma que sean capaces de proporcionar una dosis consistente y segura después de la administración al ojo, tienen ventajas sustanciales en relación a la técnica anterior. En particular, las presentes composiciones se pueden fabricar, transportar y almacenar durante períodos de tiempo considerables sin que las partículas del componente TKI precipiten desde el resto de la composición. El que las partículas del componente TKI permanezcan sustancialmente uniformemente suspendidas en la composición permite que la composición proporcione consistencia y seguridad de dosis a largo plazo por cantidad de dosis unitaria administrada, sin necesidad de resuspender las partículas de TKI.

25 El componente vehículo acuoso es ventajosamente oftalmológicamente aceptable y puede incluir uno o más excipientes convencionales útiles en las composiciones oftálmicas. Por ejemplo, el vehículo puede incluir una cantidad eficaz de al menos uno entre un componente conservante, un componente de tonicidad y/o un componente tampón. Sin embargo, en una realización ventajosa, las presentes composiciones no incluyen ningún componente conservante añadido. Esta característica reduce o minimiza o incluso elimina sustancialmente las reacciones adversas, tales como la citotoxicidad, en el ojo, que pueden ser causadas o están ligadas a la presencia de un componente conservante, particularmente los conservantes convencionales tales como cloruro de benzalconio (conocido como BAC o BAK), y conservantes de amonio cuaternario.

30 Se describen también métodos para tratar los segmentos posteriores de los ojos de seres humanos o animales. Las composiciones para uso según la presente invención pueden ser para uso según tales métodos. En general, tales métodos comprenden administrar, por ejemplo inyectando una composición que contiene un componente TKI, por ejemplo, una composición de acuerdo con la presente invención, al segmento posterior del ojo de un ser humano o animal, tal como en el humor vítreo de dicho ojo. Dicha etapa de administración es eficaz para proporcionar un efecto terapéutico deseado a los tejidos del segmento posterior. La etapa de administración comprende preferiblemente al menos uno entre los procedimientos de inyección o colocación intravítrea, inyección o colocación subconjuntival, inyección o colocación sub-tenon, inyección o colocación retrobulbar, inyección o colocación supracoroidea y similares.

35 La presente invención incluye una composición farmacéutica para tratar una afección ocular posterior, cuyo término se define más adelante. La composición puede comprender un componente TKI; un componente inductor de viscosidad en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la composición, y; un componente vehículo acuoso. La composición puede tener una viscosidad de al menos 10 cps a una velocidad de cizalla de 0,1 /segundo y se puede inyectar en el vítreo de un ojo humano, por ejemplo mediante una aguja de calibre 27. Reduciendo la viscosidad de la formulación se puede inyectar en el vítreo mediante una aguja de calibre 28, 29, o 30.

40 Preferiblemente, el componente TKI de las presentes composiciones farmacéuticas comprende pequeñas moléculas que son solubles, o que se suspenden sustancialmente de manera uniforme en la composición, y el componente inductor de viscosidad es un hialuronato polimérico.

50 Una realización detallada dentro del alcance de esta invención es una composición farmacéutica para tratar una afección ocular posterior, que comprende un componente TKI; hialuronato polimérico, en el que está presente el componente TKI; cloruro de sodio; fosfato de sodio, y agua. La composición farmacéutica tiene una viscosidad a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo de al menos 10 cps y preferiblemente entre 80.000 cps a 300.000 cps, preferiblemente de 100.000 cps a 300.000 cps, y lo más preferiblemente de 180.000 cps a 225.000 cps. Nótese que la composición farmacéutica puede tener una viscosidad a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo entre 80.000 cps y 300.000 cps, y que cuando la composición farmacéutica tiene una viscosidad a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo entre 100.000 cps y 150.000 cps se puede inyectar en el vítreo mediante una aguja de calibre 27, 28, 29, o 30. Incluso con una viscosidad de 300.000 cps se cree que las presentes formulaciones se pueden inyectar

mediante una aguja de calibre 30 debido al comportamiento pseudoplástico una vez que la formulación está en movimiento en la jeringa. El fosfato de sodio presente en la composición farmacéutica puede comprender tanto el fosfato de sodio monobásico como el fosfato de sodio dibásico. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede comprender una dosis eficaz de un componente TKI, entre 2 % p/v de hialuronato polimérico y 3 % p/v de hialuronato polimérico, 0,6 % p/v de cloruro de sodio y entre 0,03 % p/v de fosfato de sodio y 0,04 % p/v de fosfato de sodio. Alternativamente, la composición farmacéutica de la reivindicación 5 puede comprender entre 0,5 % p/v de hialuronato polimérico y 6 % p/v de hialuronato polimérico. Si se desea se puede calentar el hialuronato polimérico (véase el Ejemplo 15) para reducir su peso molecular (y por tanto su viscosidad) en la formulación.

La composición farmacéutica puede comprender también entre 0,6 % p/v de cloruro de sodio a 0,9 % p/v de cloruro de sodio. Generalmente, se usa más cloruro de sodio en la formulación cuanto menos fosfato se usa en la formulación, por ejemplo se puede usar 0,9 % de cloruro de sodio si no hay fosfato presente en la formulación, ya que de esta manera se puede ajustar la tonicidad de la formulación para obtener la tonicidad deseada con el fluido fisiológico. La composición farmacéutica puede comprender entre 0,0 % p/v de fosfato de sodio y 0,1 % p/v de fosfato de sodio. Como se observa, se puede usar más fosfato en la formulación si hay menos cloruro de sodio presente en la formulación de manera que se obtenga un efecto tampón deseado a pH 7,4.

Aunque las soluciones de hialuronato que contienen esteroides u otros compuestos insolubles en agua (o poco solubles) han sido propuestas para inyección intravítrea (y en particular para una administración controlada debido a la naturaleza de los esteroides formados de partículas), no se ha aclarado en absoluto si las soluciones de hialuronato administradas intravítreamente podrían ser útiles para los TKI en general o específicamente para algún agente TKI particular. Esto es debido en parte al volumen máximo limitado de inyección (aproximadamente 100 μ l) que es posible para inyección intravítrea (lo que limita la dosis máxima posible), a las diferentes solubilidades, propiedades químicas, y actividades específicas de los diferentes TKI. Así, por ejemplo, no es obvio 1) que ningún TKI particular (incluyendo péptidos, aptámeros y/o TKI de moléculas pequeñas) sea soluble en absoluto en ácido hialurónico (HA), 2) para los TKI solubles en agua, que las ventajas de HA como vehículo pertenezcan a una molécula soluble, 3) que cualquier TKI particular sea insoluble en HA hasta el punto de que sea capaz de ser formulado en forma granular o de partículas con el requisito de actividad específica para preparar una formulación de TKI-HA médicamente ventajosa, 4) que los TKI péptidos o aptámeros se puedan formular con ventaja en HA, y 5) con respecto a los compuestos TKI específicos, que las formulaciones en HA combinadas con estos compuestos particulares sean terapéuticamente eficaces, con una actividad específica suficientemente alta para la administración intravítrea.

Una realización más detallada dentro del alcance de esta invención es una composición farmacéutica para tratar una afección ocular posterior, consistiendo la composición farmacéutica esencialmente en un componente TKI, hialuronato polimérico, en cuyo hialuronato polimérico es soluble el componente TKI, cloruro de sodio, fosfato de sodio, y agua. La composición farmacéutica puede tener una viscosidad a una velocidad de cizalla de 0,1 /segundo de entre aproximadamente 128.000 cps y aproximadamente 225.000 cps y el fosfato de sodio presente en la composición farmacéutica puede estar presente tanto como fosfato de sodio monobásico como fosfato de sodio dibásico.

Otra realización de esta invención es una formulación de TKI para tratar una afección ocular posterior, que consiste en un componente TKI, hialuronato polimérico, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato, y agua, donde la composición tiene una viscosidad a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo de entre aproximadamente 128.000 cps y aproximadamente 225.000 cps.

Se describe aquí un método para tratar una afección ocular posterior administrando (por ejemplo por inyección) la composición farmacéutica de la reivindicación 1 al vítreo de un ser humano o animal, tratando de este modo la afección ocular posterior. La composición de la presente invención, puede ser para uso en dicho método. El método puede ser para tratar el edema macular, la degeneración macular, la retinopatía diabética, y otras enfermedades intraoculares administrando al vítreo de un ojo humano una composición farmacéutica que comprende un componente TKI, y un hialuronato, donde la composición farmacéutica tiene una viscosidad a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo entre 128.000 cps y 225.000 cps.

Una composición farmacéutica dentro del alcance de esta invención para tratar una afección ocular posterior, en ciertas realizaciones, puede comprender un componente TKI presente en una cantidad terapéuticamente eficaz como una pluralidad de partículas, un componente inductor de viscosidad en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la composición, y un componente vehículo acuoso, donde la composición tiene una viscosidad de al menos 10 cps a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo y es inyectable en el vítreo de un ojo humano y donde la composición farmacéutica libera el componente TKI lentamente durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 45 días después de la inyección intravítrea. Esta composición farmacéutica puede presentar una reducción de la generación de inflamación intraocular, ningún efecto pluma (esto es sin dispersión amplia del componente TKI en el vítreo tan pronto como el componente TKI se inyecta intravítreamente), y cohesión (observada por la retención de la forma en gel del componente TKI durante 30 semanas o más tiempo después de la inyección intravítrea de la formulación en gel del componente TKI) después de la inyección intravítrea de la composición farmacéutica.

También se describe un método para tratar una afección ocular posterior, comprendiendo el método la etapa de administración intravítrea de un implante de una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un componente TKI presente en una cantidad terapéuticamente eficaz, un componente inductor de viscosidad en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la composición, y un componente vehículo acuoso, donde la composición tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 10 cps a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo y es inyectable en el vítreo de un ojo humano, y donde la afección ocular posterior se trata durante hasta aproximadamente 30 semanas por el componente TKI de la presente formulación. La composición farmacéutica puede comprender un componente TKI, hialuronato polimérico, cloruro de sodio, fosfato de sodio, y agua. Adicionalmente, la administración intravítrea se puede inyectar mediante una aguja de calibre 27 en el vítreo de un ojo humano.

La invención incluye también, cuando el componente TKI no es totalmente soluble en el vehículo acuoso, un procedimiento para preparar una composición farmacéutica mediante (a) mezclar las partículas del componente TKI de 4 micras a 8 micras de diámetro con cristales de cloruro de sodio, y 35 % a 40 % del volumen total del agua (agua para inyección) utilizado para preparar la formulación; (b) calentar la mezcla del componente TKI y cloruro de sodio a una temperatura entre 120 °C y 140 °C, preparando de este modo una primera parte; (c) mezclar fosfato de sodio y agua, preparando de este modo una segunda parte; (d) disolver hialuronato de sodio con un peso molecular entre 1,0 millón de Daltons y 1,9 millones de Daltons en otro 35 % a 40 % del volumen total de agua utilizado para la formulación, seguido por la filtración estéril después de la disolución; (e) liofilización del hialuronato de sodio disuelto; (f) reconstitución del hialuronato de sodio estéril liofilizado, preparando de este modo una tercera parte; y; (g) reunir asepticamente la primera, segunda y tercera partes, preparando de este modo una composición farmacéutica de triamcinolona uniforme, estéril, que es, una suspensión en gel blanca opaca adecuada para inyección intravítrea para tratar una afección ocular. Se añade el agua necesaria (c.s.) para preparar la suspensión deseada en gel que tiene de 80 % a 90 % en peso de agua.

Descripción

La presente invención se basa en el descubrimiento de formulaciones que contienen TKI específicamente diseñadas para la administración intraocular, por ejemplo administración intravítrea, inyección o administración para tratar diferentes enfermedades oculares, tal como el edema macular. Las formulaciones de TKI de esta invención tienen numerosas características y ventajas superiores, incluyendo las siguientes: (1) estas formulaciones se pueden preparar libres de conservantes y de ayudas de resuspensión, tales como alcohol bencílico y/o un polisorbato; (2) concomitantemente, estas formulaciones tienen una toxicidad retiniana y fotorreceptora mucho más reducida; (3) también al ser estériles y opcionalmente libres de conservantes, las formulaciones de TKI de esta invención pueden proporcionar efectos terapéuticos prolongados debidos a la viscosidad de la formulación y a la difusión relativamente lenta del componente TKI desde la misma, y cuando se formulan como una suspensión de partículas, pueden proporcionar la liberación sostenida de cantidades terapéuticas del TKI durante, por ejemplo, un período de meses después de la inyección intravítrea de dichas formulaciones. Por lo tanto, las formulaciones viscosas de TKI de esta invención se pueden caracterizar como implantes de liberación sostenida; (4) la administración intravítrea de las formulaciones de TKI de esta invención no está asociada de manera sustancial con un aumento de la incidencia de efectos adversos tales como una presión intraocular sustancialmente elevada, glaucoma, cataratas y una inflamación intraocular; (5) la administración intravítrea de las formulaciones de TKI de esta invención no está asociada con un aumento de la incidencia de efectos adversos tales como una presión intraocular elevada, glaucoma, cataratas y una inflamación intraocular en comparación con las formulaciones de TKI de uso intraocular (por ejemplo, intravítrea) usadas o conocidas actualmente; (6) en ciertas realizaciones, las presentes formulaciones permiten que las partículas o cristales de TKI sean liberados lentamente (ya que se solubilizan en el fluido viscoso de la cámara posterior) a partir de una localización unitaria relativamente discreta, evitando de este modo el efecto pluma (dispersión rápida) característico de las formulaciones acuosas menos viscosas después de la administración intravítrea; (7) el evitar la formación de pluma o dispersión rápida después de la administración intravítrea, lo que reduce de manera beneficiosa el oscurecimiento del campo visual.

La ventaja (3) anterior puede ser proporcionada por las características particulares de las formulaciones de esta invención, tales como la suspensión del componente TKI en uno o más polímeros particulares de alto peso molecular que permiten la liberación sostenida del componente TKI por la formación de pares de iones o asociación en fase inversa con ellos. De este modo, el TKI se libera lentamente de su asociación con el gel.

En general, la presente invención proporciona composiciones útiles para ser colocadas, preferiblemente por inyección, en el segmento posterior del ojo de un ser humano o animal. Dichas composiciones en la parte posterior del ojo, por ejemplo, en el vítreo, son terapéuticamente eficaces frente a una o más afecciones y/o enfermedades del segmento posterior del ojo, y/o uno o más síntomas de tales afecciones y/o enfermedades del segmento posterior del ojo.

Es importante observar que aunque preferiblemente las composiciones descritas aquí se administran preferiblemente por inyección intravítrea para tratar una afección ocular posterior, estas composiciones se pueden administrar también (por inyección) por otras vías, tales como por ejemplo subconjuntival, sub-tenon, periocular, retrobulbar, supracoroidea, y/o intraescleral para tratar de forma eficaz una afección ocular. Adicionalmente, se

puede colocar una cúpula suturada o recargable sobre el sitio de administración para evitar o reducir el "lavado", lixiviación y/o difusión del agente activo en una dirección no preferida.

5 Las composiciones dentro del alcance de esta invención pueden comprender un componente TKI; un componente inductor de viscosidad; y un componente vehículo acuoso. Las composiciones son ventajosamente oftalmológicamente aceptables. Una de las ventajas importantes de las presentes composiciones es que son más compatibles o menos irritantes o menos tóxicas para los tejidos del segmento posterior del ojo, por ejemplo, la retina del ojo, en comparación con las composiciones terapéuticas previamente propuestas para inyección intravítrea en el segmento posterior del ojo, por ejemplo, una composición comercializada con la marca de fábrica KENALOG®-40, que comprende el esteroide triamcinolona. En particular, en ciertas realizaciones las presentes composiciones están de forma ventajosa sustancialmente libres de componentes conservantes añadidos o incluyen componentes conservantes eficaces que son más compatibles o menos irritantes o menos tóxicos para el segmento posterior del ojo, por ejemplo, la retina, en comparación con el alcohol bencílico, que se incluye en la composición de KENALOG®-40 como conservante.

15 Como se ha indicado antes, las presentes composiciones incluyen un componente TKI. Dicho componente TKI está presente en las composiciones en una cantidad terapéuticamente eficaz esto es en una cantidad eficaz para proporcionar un efecto terapéutico deseado en el ojo en el que se coloca la composición. El componente TKI o es soluble en la formulación acuosa o en ciertas realizaciones está presente en la composición en una pluralidad de partículas. Se puede emplear cualquier componente TKI adecuado según la presente invención, siempre que sea al menos suficientemente soluble en el humor vítreo para que se pueda administrar una dosis terapéuticamente eficaz al tejido ocular.

25 En aquellas realizaciones en las que el componente TKI no es completamente soluble en la formulación (y está presente como una suspensión de partículas), se observan ciertos parámetros prácticos. El componente TKI de estas realizaciones tiene de forma ventajosa una solubilidad limitada en agua, por ejemplo, a 25 °C. Naturalmente, el componente TKI preferiblemente tiene una solubilidad en agua a 25 °C inferior a 10 mg/ml. Por supuesto, el componente TKI debe ser oftalmológicamente aceptable, esto es, no debe tener sustancialmente ningún efecto perjudicial significativo o indebido sobre las estructuras o tejidos del ojo; naturalmente esto dependerá del régimen posológico y del período de tiempo de exposición continua de los tejidos del segmento posterior. Una característica particularmente útil de los componentes TKI actualmente útiles es la capacidad de dichos componentes para reducir la extensión de la angiogénesis, particularmente la angiogénesis asociada al VEGF, en el segmento posterior del ojo en el que se coloca la composición, causada por el resultado de una o más enfermedades y/o afecciones del segmento posterior del ojo.

30 Los ejemplos de componentes TKI actualmente preferidos incluyen, sin limitación, pequeñas moléculas, tales como las descritas en las patentes y solicitudes de patentes listadas antes.

35 El componente TKI está presente de forma ventajosa en una cantidad de al menos 10 mg por ml de la composición. Dependiendo de la solubilidad del componente TKI, el TKI puede estar presente en las presentes composiciones en una cantidad en el intervalo de 1 % o menos hasta 5 % o 10 % o 20 % o 30 % o más (p/v) de la composición, o 0,2 mg por 100 µl o 0,4 mg por 100 µl, o 0,5 mg por 100 µl, o 1,0 mg por 100 µl o 2,0 mg por 100 µl, o 4,0 mg por 100 µl, o 5,0 mg por 100 µl, o 6,0 mg por 100 µl, o 7,0 mg por 100 µl, o 8,0 mg por 100 µl, o 10 mg por 100 µl, o 20 mg por 100 µl, o 40 mg por 100 µl, o 60 mg por 100 µl, o 80 mg por 100 µl. El proporcionar concentraciones o cantidades relativamente altas de componente TKI en las presentes composiciones es beneficioso porque se pueden requerir volúmenes reducidos y menor frecuencia de dosis de la composición a colocar o inyectar en el segmento posterior del ojo con el fin de proporcionar la misma cantidad o más de componente TKI en el segmento posterior del ojo en comparación con las composiciones que incluyen menos de 4 % (p/v) del componente TKI. Por lo tanto, en una realización muy útil, las presentes composiciones incluyen más del 4 % (p/v), por ejemplo al menos 5 % (p/v), 10 % (p/v) o 20 % (p/v) o 30 % (p/v) del componente TKI. La inyección de 10µL o más de un fluido en el vítreo puede producir un exceso de fluido en el vítreo con aumento de la presión intraocular y entonces puede ocurrir el escape de fluido desde el vítreo.

50 El componente inductor de viscosidad está presente en una cantidad eficaz para aumentar, ventajosamente para aumentar sustancialmente, la viscosidad de la composición. Sin querer limitar la invención a ninguna teoría particular de operación, se cree que aumentando la viscosidad de las composiciones hasta valores muy por encima de la viscosidad del agua, por ejemplo, al menos 100 cps a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo, se obtienen composiciones que son muy eficaces para la colocación, por ejemplo, por inyección, en el segmento posterior del ojo de un ser humano o animal. Junto con la ventajosa colocación o inyectabilidad de las presentes composiciones en el segmento posterior, se cree que la viscosidad relativamente alta de las presentes composiciones mejora la capacidad de las presentes composiciones para mantener el componente TKI localizado durante un período de tiempo dentro del segmento posterior después de inyección o colocación intravítrea. En el caso en que la composición comprenda partículas o cristales del componente TKI, la viscosidad de la composición mantiene las partículas en una suspensión sustancialmente uniforme durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, hasta 1 a 2 años, sin requerir realizar la resuspensión y aumentando de este modo la vida eficaz de la composición. La viscosidad relativamente alta de las presentes composiciones puede tener también un beneficio adicional de al

menos ayudar a las composiciones a poder tener un aumento de la cantidad o concentración del componente TKI, como se discute aquí en otro lugar.

De forma ventajosa, las presentes composiciones tienen viscosidades de al menos 10 cps o al menos 100 cps o al menos 1000 cps, más preferiblemente al menos 10.000 cps y aún más preferiblemente al menos 70.000 cps o más, por ejemplo hasta 200.000 cps o 250.000 cps, o 300.000 cps o más, a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo. Las presentes composiciones no solamente tienen la viscosidad relativamente alta como se ha indicado antes sino que también tienen la capacidad o están estructuradas o formadas para que se puedan colocar de manera eficaz, por ejemplo, como inyectable, en el segmento posterior del ojo de un ser humano o animal, preferiblemente mediante una aguja de calibre 27, o incluso mediante una aguja de calibre 30.

Los componentes inductores de la viscosidad actualmente útiles son preferiblemente componentes pseudoplásticos ya que la presente composición que contiene dicho componente inductor de viscosidad pseudoplástico se pasa o se inyecta al segmento posterior del ojo, por ejemplo, a través de un espacio estrecho, tal como una aguja de calibre 27, en condiciones de alto cizallamiento y la viscosidad de la composición se reduce sustancialmente durante dicho pase. Después de dicho pase, la composición recupera sustancialmente su viscosidad pre-inyección.

El componente inductor de viscosidad está presente en una cantidad eficaz para proporcionar la viscosidad deseada a la composición. De forma ventajosa, (y dependiendo de sus propiedades y peso molecular medio el componente inductor de viscosidad está presente en una cantidad en un intervalo de 0,5 % o 1,0 % a 5 % o 10 % o 20 % (p/v) de la composición. La cantidad específica empleada del componente inductor de viscosidad depende de un número de factores incluyendo, por ejemplo y sin limitación, el componente inductor de viscosidad específico a emplear, el peso molecular del componente inductor de viscosidad a emplear, la viscosidad deseada para la presente composición a producir y/o usar y factores similares, tales como comportamiento pseudoplástico, biocompatibilidad y posible biodegradabilidad de las composiciones.

El componente inductor de viscosidad comprende un componente de hialuronato polimérico y óptimamente al menos un agente viscoelástico, tal como los materiales que son útiles en procedimientos quirúrgicos oftálmicos.

Un peso molecular medio del componente inductor de viscosidad actualmente útil está en un intervalo de 1,3 millones de Daltons a 2 millones de Daltons. En una realización particularmente útil, el peso molecular del componente inductor de viscosidad está en un intervalo 1,3 millones de Daltons a 1,5 millones de Daltons. De nuevo, el peso molecular del componente inductor de viscosidad útil de acuerdo con la presente invención, puede variar dentro de un intervalo sustancial basado en el tipo de componente inductor de viscosidad empleado, y en la viscosidad final deseada de la presente composición en cuestión, así como, posiblemente en uno o más factores diferentes. En una realización, se pueden usar dos o más intervalos distintos de peso molecular del componente inductor de viscosidad para aumentar los atributos de comportamiento pseudoplástico de la composición.

En una realización muy útil, un componente inductor de viscosidad es un componente de hialuronato polimérico, por ejemplo, un componente de hialuronato de un metal, preferiblemente seleccionado de hialuronatos de metales alcalinos, hialuronatos de metales alcalinotérreos y mezclas de los mismos, y aún más preferiblemente seleccionado de hialuronatos de sodio o potasio, y mezclas de los mismos. El peso molecular de dicho componente de hialuronato (esto es un ácido hialurónico polimérico) está preferiblemente en un intervalo de 1,3 millones de Daltons a 2 millones de Daltons. En una realización, las presentes composiciones incluyen un componente de hialuronato polimérico en una cantidad en un intervalo de 0,05 % a 0,5 % (p/v). En otra realización útil, el componente de hialuronato está presente en una cantidad en un intervalo de 1 % a 4 % (p/v) de la composición. En este último caso, la viscosidad muy alta del polímero forma un gel que reduce la sedimentación de partículas y la difusión de solutos disueltos después de la inyección en el ojo. Así una composición puede ser comercializada en jeringas precargadas porque el gel no se puede sacar fácilmente con una aguja y una jeringa desde un recipiente a granel. Las jeringas precargadas tienen las ventajas de la conveniencia para el inyector y la seguridad que resulta de una menor manipulación y una menor oportunidad de error o contaminación.

En ciertas realizaciones puede ser ventajoso emplear una composición de hialuronato reticulado, puesto que la reticulación debería prolongar significativamente la persistencia de la matriz polimérica en la cámara vítrea.

El componente vehículo acuoso es ventajosamente oftalmológicamente aceptable y puede incluir uno o más excipientes convencionales útiles en composiciones oftálmicas. Las presentes composiciones incluyen preferiblemente una cantidad importante de agua líquida. Las presentes composiciones pueden ser, y preferiblemente son, estériles, por ejemplo, antes de ser utilizadas en el ojo.

Las presentes composiciones incluyen preferiblemente al menos un componente tampón en una cantidad eficaz para controlar y/o mantener el pH de la composición y/o al menos un componente de tonicidad en una cantidad eficaz para controlar la tonicidad o la osmolalidad de las composiciones; preferiblemente la tonicidad y/o la osmolalidad serán sustancialmente isotónicas con el humor vítreo. Más preferiblemente, las presentes composiciones incluyen tanto un componente tampón como un componente de tonicidad.

El componente tampón y el componente de tonicidad se pueden escoger entre aquellos que son convencionales y bien conocidos en la técnica oftálmica. Ejemplos de tales componentes tampones incluyen, pero sin limitarse a ellos, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, tampones de borato y similares y mezclas de los mismos. Los tampones de fosfato son particularmente útiles. Los componentes de tonicidad útiles incluyen, pero sin limitarse a ellos, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y otros alcoholes de azúcares, y otros componentes adecuados de tonicidad oftalmológicamente aceptables y mezclas de los mismos.

La cantidad de componente tampón empleada preferiblemente es suficiente para mantener el pH de la composición en un intervalo de 6 a 8, más preferiblemente de 7 a 7,5. La cantidad de componente de tonicidad empleada preferiblemente es suficiente para proporcionar una osmolalidad a las presentes composiciones en un intervalo de 200 a 400, más preferiblemente de 250 a 350, mOsmol/kg respectivamente. Ventajosamente, las presentes composiciones son sustancialmente isotónicas.

Las presentes composiciones pueden incluir uno o más de otros componentes en cantidades eficaces para proporcionar una o más propiedades y/o beneficios útiles a las presentes composiciones. Por ejemplo, las presentes composiciones pueden incluir cantidades eficaces de componentes conservantes, preferiblemente aquellos componentes que son más compatibles que el alcohol bencílico con el tejido del segmento posterior del ojo en el que se coloca la composición. Ejemplos de tales componentes conservantes incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorhexidina, PHMB (polihexametileno-biguanida), metil y etil parabenos, hexetidina, componentes clorito, tales como dióxido de cloro estabilizado, cloritos de metales y similares, otros conservantes oftalmológicamente aceptables y similares y mezclas de los mismos. La concentración del componente conservante, si hay alguno, en las presentes composiciones es una concentración eficaz para conservar la composición, y a menudo está en un intervalo de 0,00001 % a 0,05 % o 0,1 % (p/v) de la composición.

A pesar del párrafo anterior, sin embargo, las presentes composiciones muy preferiblemente están sustancialmente libres de componentes conservantes añadidos. En general, los productos en dosis unitarias no necesitan ningún conservante, pero son pre-esterilizados, por ejemplo, por calor o irradiación, antes de ser envasados para uso.

En adición, si el componente TKI está en suspensión en la composición, la presente composición puede incluir una cantidad eficaz de un componente de resuspensión eficaz para facilitar la suspensión o resuspensión de las partículas del componente TKI en las presentes composiciones. Como se ha indicado antes, en ciertas realizaciones, las presentes composiciones están libres de componentes de resuspensión añadidos. En otras realizaciones de las presentes composiciones se emplean cantidades eficaces de componentes de resuspensión, por ejemplo, para proporcionar un grado añadido de seguridad de que las partículas del componente TKI permanecen en suspensión, como se desea y/o pueden ser resuspendidas de forma relativamente fácil en las presentes composiciones, si tal resuspensión es deseada. Ventajosamente, el componente de resuspensión empleado de acuerdo con la presente invención, si hay alguno, se escoge para que sea más compatible que el polisorbato 80 con el tejido del segmento posterior del ojo en el que se coloca la composición.

Se puede emplear cualquier componente de resuspensión adecuado de acuerdo con la presente invención. Ejemplos de tales componentes de resuspensión incluyen, sin limitación, tensioactivos tales como poloxanos, por ejemplo, vendido bajo la marca de fábrica PLURONIC®; tiloxapol; sarcosinatos; aceites de ricino polietoxilados, otros tensioactivos y similares y mezclas de los mismos.

Una clase muy útil de componentes de resuspensión son los seleccionados de derivados de vitaminas. Aunque tales materiales han sido propuestos previamente como tensioactivos en composiciones oftálmicas, se ha encontrado que son eficaces en las presentes composiciones como componentes de resuspensión. Ejemplos de derivados de vitaminas útiles incluyen, sin limitación, succinatos de tocoferil polietilenglicol Vitamina E, tal como succinato de tocoferil polietilenglicol Vitamina E 1000 (Vitamina E TPGS). Otros derivados de vitaminas útiles incluyen, de nuevo sin limitación, succinamidas de tocoferil polietilenglicol Vitamina E, tal como succinamida de tocoferil polietilenglicol Vitamina E 1000 (Vitamina E TPGSA) en la que el enlace éster entre polietilenglicol y ácido succínico es reemplazado por un grupo amida.

Los componentes de resuspensión actualmente útiles están presentes, si lo están, en las composiciones de acuerdo con la presente invención en una cantidad eficaz para facilitar la suspensión de las partículas en las presentes composiciones, por ejemplo, durante la fabricación de las composiciones o después. La cantidad específica del componente de resuspensión empleada puede variar dentro de un amplio intervalo que depende, por ejemplo, del componente de resuspensión específico a emplear, de la composición específica en la que se emplea el componente de resuspensión y de factores similares. Las concentraciones adecuadas del componente de resuspensión, si lo hay, en las presentes composiciones están a menudo en un intervalo de 0,01 % a 5 %, por ejemplo, 0,02 % o 0,05 % a 1,0 % (p/v) de la composición.

La solubilidad del componente TKI es claramente importante para la eficacia de las presentes composiciones que contienen TKI, como lo es la potencia y eficacia de los propios componentes TKI. Los componentes TKI muy solubles están más fácil e inmediatamente disponibles para los tejidos intraoculares, pero consecuentemente pueden requerir dosis más pequeñas del componente TKI (y una administración más frecuente) para evitar

sobrepasar sustancialmente la dosis eficaz. La viscosidad de las presentes composiciones reducirá, en cierta medida, la difusión de incluso estos componentes TKI muy solubles, pero no la reducirá de forma efectiva durante un largo periodo de administración ni la eficacia resultante será por ejemplo, como lo es cuando el componente TKI es secuestrado o es algo insoluble (y por tanto es solubilizado durante un período de tiempo *in situ*) en la composición de TKI de la presente invención. La disponibilidad de los componentes TKI mínimamente solubles, particularmente los componentes TKI de moléculas pequeñas, para los tejidos intraoculares puede ser limitada por la velocidad de disolución de estas sustancias. Como ocurre con los componentes TKI fácilmente solubles, una disolución lenta es a la vez buena y mala para el paciente. Por un lado, después de una única inyección intravítrea de la presente composición, la semivida media de eliminación para el componente TKI es ventajosamente bastante larga. Por otro lado, no se pueden alcanzar durante algún tiempo los niveles terapéuticos del fármaco en el compartimento vítreo del ojo (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 días), debido a la lenta velocidad de disolución de las partículas del componente TKI.

En una realización de la presente invención, por ejemplo, si un componente TKI no es muy soluble y particularmente si el componente TKI no es muy soluble y a la vez tiene una potencia y/o eficacia relativamente alta, se proporciona una cantidad eficaz de un componente solubilizante en la composición para solubilizar una cantidad menor, esto es menor del 50 %, por ejemplo en un intervalo de 1 % o 5 % a 10 % o 20 % del componente TKI. Por ejemplo, la inclusión de un componente de ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina, sulfo-butiléter de β -ciclodextrina (SBE), otras ciclodextrinas y similares y mezclas de las mismas, de 0,5 a 5,0 % (p/v) puede solubilizar 1 a 10 % de la dosis inicial del componente TKI. Esta fracción presolubilizada proporciona una dosis de carga fácilmente biodisponible, evitando o minimizando de este modo el tiempo de retraso en alcanzar la eficacia terapéutica.

El uso de un componente solubilizante de este tipo es ventajoso para proporcionar una liberación "inmediata" relativamente rápida de un componente TKI de otro modo en gran parte insoluble, en el ojo para eficacia terapéutica. Naturalmente, dicho componente solubilizante deberá ser oftalmológicamente aceptable o al menos suficientemente compatible con el segmento posterior del ojo en el que se coloca la composición para evitar un daño indebido al tejido de dicho segmento posterior.

La farmacocinética del componente TKI después de la administración intravítrea puede incluir tanto la velocidad de disolución del fármaco como la velocidad de eflujo del fármaco a través de la vía anterior. Los pacientes requieren típicamente repetir la dosis, por ejemplo aproximadamente cada dos o tres meses, o de otro modo según sea necesario.

En una realización de la presente invención, las composiciones contienen además componentes de liberación sostenida, por ejemplo, polímeros (en la forma, por ejemplo, de geles y microesferas o nanoesferas de entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 200 nm de diámetro), tales como poli (D,L-lactida) o poli (D,L-lactida co-glicolida), en cantidades eficaces para reducir las velocidades de difusión local y/o las velocidades de disolución de las partículas TKI. En realizaciones particulares, el componente TKI es atrapado o secuestrado por el inserto sólido durante la fabricación de los insertos o esferas de liberación sostenida. Estas partículas se pueden suspender entonces o dispersar en ácido hialurónico de alto peso molecular. El resultado es un perfil de velocidad de eliminación plano con una C_{max} más baja y una ventana terapéutica más prolongada, extendiendo de este modo el tiempo entre las inyecciones requeridas por muchos pacientes.

Se puede emplear cualquier componente de liberación adecuado, preferiblemente condicionalmente aceptable. Más adelante se indican ejemplos útiles. El componente de liberación sostenida es preferiblemente biodegradable o bioabsorbible en el ojo de forma que no permanezca ningún residuo a largo plazo. La cantidad del componente de liberación prolongada incluido puede variar en un intervalo relativamente amplio dependiendo, por ejemplo, del componente específico de liberación sostenida que se emplea, del perfil específico de liberación deseado y factores similares. Las cantidades típicas de los componentes de liberación prolongada, si los hay, incluidas en las presentes composiciones están en un intervalo de al menos 0,05 a 0,1 a 0,5 o 1 o más por ciento (p/v) (peso del ingrediente en el volumen total de la composición) de la composición. En otras realizaciones, los componentes de liberación sostenida pueden estar presentes en microesferas y nanopartículas que contienen el componente TKI; en tales composiciones el componente de liberación sostenida puede estar presente en al menos 5 %, o al menos 20 %, o al menos 15 %, o al menos 20 %, o al menos 25 %, o al menos 30 %, o al menos 35 %, o al menos 40 %, o al menos 45 %, o al menos 50 % de la composición final. Preferiblemente el componente TKI está presente en una concentración de 1 % a 10 %. Todos los porcentajes listados aquí son porcentajes en peso.

Las presentes composiciones se pueden preparar utilizando técnicas adecuadas de mezclado/procesado, por ejemplo, una o más técnicas convencionales de mezclado. El proceso de preparación se debe seleccionar para proporcionar las presentes composiciones en formas que sean útiles para la colocación o inyección en el segmento posterior de los ojos de seres humanos o animales. El TKI soluble se puede mezclar simplemente con una solución de ácido hialurónico. En una realización útil, utilizando un componente TKI algo insoluble, de moléculas pequeñas, se prepara una dispersión de componente TKI combinando el componente TKI con agua, y el excipiente (distinto del componente inductor de viscosidad) a ser incluido en la composición final. Se mezclan los ingredientes para dispersar el componente TKI y después se someten a autoclavado. Alternativamente, las partículas TKI pueden ser γ -irradiadas o β - irradiadas antes de la adición al vehículo estéril. El componente inductor de viscosidad se puede

comprar estéril o se puede esterilizar por procedimientos convencionales, por ejemplo, filtrando una solución diluida seguido por liofilización para dar un polvo estéril. El componente inductor de viscosidad estéril se combina con agua para preparar un concentrado acuoso. En condiciones asépticas, la dispersión concentrada de componente TKI se puede amasar o mezclar y añadir o combinar como una suspensión al concentrado del componente inductor de viscosidad. Se añade agua en una cantidad suficiente (c.s.) para proporcionar la composición deseada y se mezcla la composición hasta que sea homogénea.

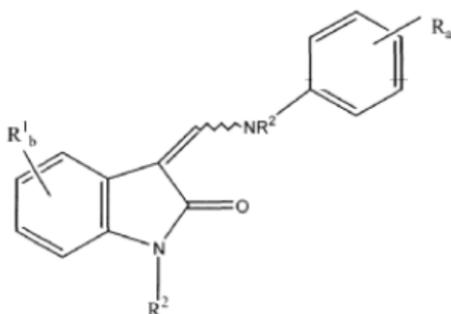
Se proporcionan métodos para utilizar la presente composición, y la composición se puede destinar para uso en uno de tales métodos. En general, dichos métodos comprenden administrar una composición de acuerdo con la presente invención al segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal, obteniendo de este modo un efecto terapéutico deseado, tal como el tratamiento de una afección dada del segmento anterior o posterior del ojo. La etapa de administración comprende de forma ventajosa al menos uno de los siguientes modos, inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyección sub-tenon, inyección retrobulbar, inyección supracoroidea y similares. Se puede utilizar eficazmente un aparato con jeringa que incluye una aguja de tamaño apropiado, por ejemplo, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, para inyectar la composición en el segmento posterior del ojo de un ser humano o animal.

Las enfermedades oculares que se pueden tratar utilizando la composición de la presente invención incluyen, sin limitación, las siguientes:

Maculopatías/degeneración retiniana: degeneración macular, incluyendo la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), tal como degeneración macular no exudativa relacionada con la edad y degeneración macular exudativa relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central, y edema macular, incluyendo edema macular cistoide, y edema macular diabético. Uveitis/retinitis/coroiditis: epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada (bridshot), infecciones (sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveitis, incluyendo la uveitis intermedia (pars planitis) y la uveitis anterior, coroiditis multifocal, síndrome de múltiples manchas blancas evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretinal, síndrome de uveitis, y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Enfermedades vasculares/ enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la vena lateral de la retina, cambios hipertensivos en el fondo de ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria lateral de la retina, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angeitis de la rama congelada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales. Trastornos traumáticos/quirúrgicos: oftalmía simpática, enfermedad uveítica de la retina, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea. Trastornos proliferativos: retinopatía vítea proliferativa y retinopatía diabética proliferativa de las membranas epirretinianas. Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, y miyiasis. Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentario de la retina, retinosquiasis ligada a X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico. Desgarros/agujeros de la retina: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro gigante de retina. Tumores: enfermedad de la retina asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (RPE), melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma de la retina, tumores linfoides intraoculares. Miscelánea: coroiditis interna punteada, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración de la retina por miopía, epitelitis pigmentaria aguda de la retina y similares.

En las realizaciones preferidas, las presentes composiciones incluyen componentes TKI que comprenden moléculas pequeñas. Los TKI preferidos están descritos en las solicitudes de patentes de Estados Unidos números 10/256.879 (Publicación de patente de Estados Unidos N° 20030199478) y 10/259.703 (Publicación de patente de Estados Unidos N° 20030225152).

En resumen, un TKI de las presentes composiciones intraoculares viscosas incluye moléculas orgánicas capaces de modular, regular y/o inhibir la transducción de señales de tirosina-cinasa. Algunos compuestos útiles en los presentes implantes se representan por la siguiente fórmula:



en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, NO_2 , CN , alquilo C_1 a C_4 y arilo, por ejemplo fenilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 , COCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y fenilo; R se selecciona del grupo que consiste en D , halógeno, alquilo C_1 a C_8 , CF_3 , OCF_3 , OCF_2H , CH_2CN , CN , SR^2 , $(\text{CR}^7\text{R}^8)_c\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_c\text{OR}^2$, $\text{HNC}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{HN-C}(\text{O})\text{OR}^2$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_c\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{SO}_2(\text{CR}^7\text{R}^8)_c\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^2)_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^2$, OCH_2O , HN-CH=CH , $-\text{N}(\text{COR}^2)\text{CH}_2\text{CH}_2$, HC=N-NH , N=CH-S , $\text{O}(\text{CR}^7\text{R}^8)_d\text{R}^6$ y $(\text{CR}^7\text{R}^8)_c\text{R}^6$, $-\text{NR}_2(\text{CR}^7\text{R}^8)_d\text{R}^6$ donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, 3-fluoropirrolidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, isonipecotato de metilo, N-(2-metoxietil)-N-metilamilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, morfolinilo, hexametiliminilo, piperazinil-2-ona, piperazinilo, N-(2-metoxietil)etilaminilo, tiomorfolinilo, heptametiliminilo, 1-piperazinilcarboxaldehído, 2,3,6,7-tetrahidro-(1H)-1,4-diazepinil-5(4H)-ona, N-metilhomopiperazinilo, (3-dimetilamino)pirrolidinilo, N-(2-metoxietil)-N-propilaminilo, isoindolinilo, nipecotamidinilo, isonipecotamidinilo, 1-acetilpiperazinilo, 3-acetamidopirrolidinilo, trans-decahidroisoquinolinilo, cis-decahidroisoquinolinilo, N-acetilhomopiperazinilo, 3-(dietilamino)pirrolidinilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decaninilo, 1-(2-metoxietil)-piperazinilo, 2-pirrolidin-3-ilpiridinilo, 4-pirrolidin-3-ilpiridinilo, 3-(metilsulfonyl)pirrolidinilo, 3-picolilmetilaminilo, 2-(2-metilaminoetil)piridinilo, 1-(2-pirimidil)-piperazinilo, 1-(2-pirazinil)-piperazinilo, 2-metilaminometil-1,3-dioxolano, 2-(N-metil-2-aminoetil)-1,3-dioxolano, 3-(N-acetil-N-metilamino)pirrolidinilo, 2-metoxietilaminilo, tetrahidrofurfurilaminilo, 4-aminotetrahidropirano, 2-amino-1-metoxibutano, 2-metoxiisopropilaminilo, 1-(3-aminopropil)imidazol, histamilo, N,N-diisopropiletildiaminilo, 1-bencil-3-aminopirrolidil-2-(aminometil)-5-metilpirazinilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanaminilo, (R)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidinilo, 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidinilo, 4-aminometiltetrahidropirano, etanolamina y sus derivados sustituidos con alquilo y en los que cuando c es 1 dicho CH_2 puede ser



y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; con la condición de que dichos radicales alquilo o fenilo pueden estar sustituidos con uno o dos halo, hidroxilo o radicales alquilo inferior-amino donde R^7 y R^8 se pueden seleccionar del grupo que consiste en H, F y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o CR^7R^8 pueden representar un anillo carbocíclico de 3 a 6 carbonos, preferiblemente R^7 y R^8 son H o CH_3 ;

b es 0 o un número entero de 1 a 3;
 a es 0 o un número entero de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3;
 c es 0 o un número entero de 1 a 4,
 d es un número entero de 2 a 5;
 la línea ondulada representa un enlace E o Z, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertos implantes, el TKI es un compuesto que tiene la fórmula anterior, en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, esto es b es 0; CH_3 , F, Cl y fenilo.

Preferiblemente, R se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OH, t-butilo, F, CN, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{HNC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, OCF_2H , isopropilo, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, CH_2OH , NH-CH=CH , HC=N-N-H , N=CH-S , $\text{O}(\text{CR}^7\text{R}^8)_d\text{R}^6$, $(\text{CR}^7\text{R}^8)_c\text{R}^6$ y $-\text{NR}^2(\text{CR}^7\text{R}^8)_d\text{R}^6$, donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en 3-fluoropirrolidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, isonipecotato de metilo, N-(2-metoxietil)-N-metilamilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, morfolinilo, hexametiliminilo, piperazinil-2-ona, piperazinilo, N-(2-metoxietil)etilaminilo, tiomorfolinilo, heptametiliminilo, 1-piperazinilcarboxaldehído, 2,3,6,7-tetrahidro-(1H)-1,4-diazepinil-5(4H)-ona, N-metilhomopiperazinilo, (3-dimetilamino)pirrolidinilo, N-(2-metoxietil)-N-propilaminilo, isoindolinilo, nipecotamidinilo, isonipecotamidinilo, 1-acetilpiperazinilo, 3-acetamidopirrolidinilo, trans-decahidroisoquinolinilo, cis-decahidroisoquinolinilo, N-acetilhomopiperazinilo, 3-(dietilamino)pirrolidinilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decaninilo, 1-(2-metoxietil)-piperazinilo, 2-pirrolidin-3-ilpiridinilo, 4-pirrolidin-3-ilpiridinilo, 3-(metilsulfonyl)pirrolidinilo, 3-picolilmetilaminilo, 2-(2-metilaminoetil)piridinilo, 1-(2-pirimidil)-piperazinilo, 1-(2-pirazinil)-piperazinilo, 2-metilaminometil-1,3-dioxolano, 2-(N-metil-2-aminoetil)-1,3-dioxolano, 3-(N-acetil-N-metilamino)pirrolidinilo, 2-metoxietilaminilo, tetrahidrofurfurilaminilo, 4-aminotetrahidropirano, 2-amino-1-

metoxibutano, 2-metoxiisopropilaminilo, 1-(3-aminopropil)imidazol, histamilo, N₅N-diisopropiletilendiaminilo, 1-bencil-3-aminopirrolidil-2-(aminometil)-5-metilpirazinilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanaminilo, (R)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidinilo, 4-amino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidinilo, 4-aminometiltetrahdropirano, etanolamina y sus derivados sustituidos con alquilo, por ejemplo R⁶ es morfolinilo o CH₂N(CH₃)₂.

- 5 Más preferiblemente, R se selecciona del grupo que consiste en m-etilo, p-metoxi, p-hidroxi, m-hidroxi, p-ciano, m-C(O)NH₂, p-HNC(O)CH₃, p-CH₂C(O)OH, p-SO₂NH₂, p-CH₂OH, m-metoxi, p-CH₂CH₂OH, HNCH=CH, HC=N-NH, p-morfolinilo, N=CH-S, p-OCHF₂, p-COOH, p-CH₃, p-OCH₃, m-F, m-CH₂N(C₂H₅)₂, (CR⁷R⁸)_cR⁶, O(CR⁷R⁸)_dR⁶ y NR²(CR⁷R⁸)_dR⁶.

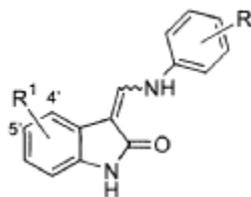
- 10 Se observa que R puede representar un anillo condensado que se une al anterior anillo fenilo en dos posiciones. Por ejemplo, CH₂CH₂CH₂ se puede unir en las posiciones 3 y 4 (o m y p) del anillo fenilo.

Aún más preferiblemente, R se selecciona del grupo que consiste en fluoro, metilo, (CR⁷R⁸)_cR⁶, O(CR⁷R⁸)_dR⁶ y NR²(CR⁷R⁸)_dR⁶ donde R⁶ se selecciona de dimetilamino, dietilamino, 3- fluoropirrolidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, heptameteniminilo, tetrahidrofurfurilaminilo, 4-aminotetrahdropirano, N,N-diisopropiletilendiaminilo y 4-aminometiltetrahdropirano.

- 15 En particular, los compuestos de los presentes implantes se pueden seleccionar de los compuestos de las tablas que siguen.

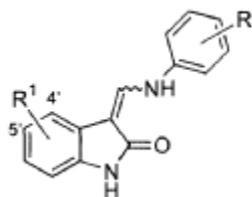
Tabla 1

4-Metil y 5-Cloro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



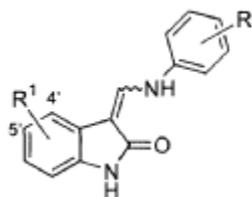
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
1	H	H	H	H	H	H
2	H	H	Br	H	H	H
3	H	H	H	Br	H	H
4	H	Br	H	H	H	H
5	H	H	H	Et	H	H
6	H	H	Et	H	H	H
7	H	H	H	OMe	H	H
8	H	H	H	CO ₂ Et	H	H
9	H	Et	H	H	H	H
10	H	H	F	Me	H	H
11	H	Me	F	H	H	H
12	H	H	H	OH	H	H
13	H	H	Cl	OH	H	H
14	H	Me	H	F	H	H
15	H	H	OH	H	H	H
16	H	H	OMe	H	OMe	H
17	H	H	H	tBu	H	H
18	H	H	H	Me	H	H
19	H	H	Me	H	Me	H
20	H	H	Me	Me	H	H
21	H	H	F	OMe	H	H
22	H	H	CF ₃	H	H	H
23	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H
24	H	F	H	Cl	H	H
25	H	H	H	CF ₃	H	H
26	H	F	H	Me	OCO ₂ Et	H
27	H	F	H	Me	OCO ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	H
28	H	F	H	Cl	OH	H

4-Metil y 5-Cloro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



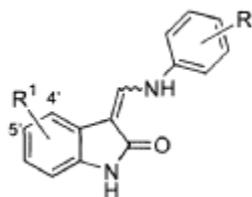
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
29	H	H	H	CN	H	H
30	H	H	H	CH ₂ CN	H	H
31	H	H	-CH=CH-NH-		H	H
32	H	H	-NH-N=CH-		H	H
33	H	H	H	CONH ₂	H	H
34	H	H	H	NHCOCH ₂	H	H
35	H	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	H
36	H	H	H	Cl	H	H
37	H	H	CO ₂ H	Cl	H	H
38	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
39	H	H	H	SO ₂ NHCOCH ₃	H	H
40	H	H	H	N-morfolino	H	H
41	H	H	H	OPh	H	H
42	H	H	OMe	OMe	H	H
43	H	H	-S-CH=N-		H	H
44	H	H	OH	CO ₂ H	H	H
45	H	H	CF ₃	Cl	H	H
46	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H
47	H	H	CF ₃	F	H	H
48	H	H	OH	Me	H	H
49	H	H	OH	OMe	H	H
50	H	H	H	OCHF ₂	H	H
51	H	H	H	OCF ₃	H	H
52	H	H	H	iPr	H	H
53	H	F	H	Me	H	H
54	H	H	Me	Cl	H	H
55	H	H	CF ₃	OMe	H	H
56	H	H	CF ₃	Me	H	H
57	5'-Cl	H	OMe	H	H	H
58	4'-Me	H	H	H	H	H
59	4'-Me	H	H	OMe	H	H
60	4'-Me	H	OH	H	H	H
61	4'-Me	H	OMe	H	OMe	H
62	4'-Me	H	H	Me	H	H
63	4'-Me	H	Me	H	Me	H
64	5'-Cl	H	H	OCHF ₂	H	H
65	5'-Cl	H	OH	OMe	H	H
66	5'-Cl	H	H	OCF ₃	H	H
67	5'-Cl	H	Me	OH	H	H
68	5'-Cl	H	-OCH ₂ O-		H	H
69	5'-Cl	H	Me	Me	H	H
70	5'-Cl	H	H	iPr	H	H
71	5'-Cl	H	OH	Me	H	H
72	5'-Cl	H	H	(CH ₂) ₂ OH	H	H
73	5'-Cl	H	H	OMe	H	H
74	5'-Cl	H	H	H	H	H
75	5'-Cl	H	OMe	H	OMe	H
76	5'-Cl	H	OH	H	H	H
77	5'-Cl	H	H	OH	H	H

4-Metil y 5-Cloro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



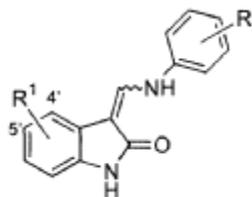
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
78	5'-Cl	H	Me	H	Me	H
79	5'-Cl	H	H	Me	H	H
80	H	H	-OCH ₂ O-		H	H
81	H	H	CO ₂ H	OH	H	H
82	H	H	H	OEt	H	H
83	H	H	-N(COMe)-CH ₂ -CH ₂ -		H	H
84	H	H	H	OPO(OH) ₂	H	H
85	H	H	CO ₂ H	CO ₂ H	H	H
86	H	H	H	CO ₂ H	H	H
87	H	H	H	(CH ₂) ₂ OH	H	H
88	H	H	H	CH ₂ OH	H	H
89	H	H	OMe	CO ₂ CH ₃	H	H
90	4'-Me	H	-NH-N=CH-		H	H
91	4'-Me	H	F	OMe	H	H
92	4'-Me	H	-S-CH=N-		H	H
93	4'-Me	H	OMe	CO ₂ CH ₃	H	H
94	H	H	OMe	H	H	H
95	4'-Me	H	Me	Me	H	H
96	4'-Me	H	H	OH	H	H
97	4'-Me	H	-CH=CH-NH-		H	H
98	4'-Me	H	H	t-Bu	H	H
99	4'-Me	H	H	CH ₂ OH	H	H
100	5'-Cl	H	H	t-Bu	H	H
101	5'-Cl	H	-S-CH=N-		H	H
102	5'-Cl	H	OMe	OMe	H	H
103	5'-Cl	H	-NH-N=CH-		H	H
104	5'-Cl	OMe	H	Cl	OMe	H
105	5'-Cl	H	F	OMe	H	H
106	5'-Cl	H	H	N-morfolino	H	H
107	5'-Cl	H	H	OEt	H	H
108	5'-Cl	H	CO ₂ H	OH	H	H
109	5'-Cl	H	CH ₂ NEt ₂	OH	H	H
110	5'-Cl	H	-CH=CH-NH-		H	H
111	5'-Cl	H	H	CH ₂ OH	H	H
112	5'-Cl	H	Me	iPr	H	H
113	4'-Me	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	H
114	5'-Cl	H	H	NHCOMe	H	H
115	5'-Cl	H	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H
116	5'-Cl	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
117	4'-Me	H	OH	OMe	H	H
118	4'-Me	H	CO ₂ H	OH	H	H
119	4'-Me	H	H	OCHF ₂	H	H
120	4'-Me	H	H	OCF ₃	H	H
121	4'-Me	H	CF ₃	OMe	H	H
122	4'-Me	H	H	OEt	H	H
123	4'-Me	H	H	iPr	H	H
124	4'-Me	H	-O-CH ₂ -O-		H	H
125	4'-Me	H	OH	Me	H	H
126	4'-Me	H	OMe	OMe	H	H

4-Metil y 5-Cloro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



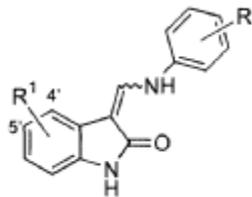
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
127	4'-Me	Et	H	H	H	H
128	4'-Me	H	H	CN	H	H
129	4'-Me	H	H	CONH ₂	H	H
130	4'-Me	H	H	NHCOCH ₃	H	H
131	4'-Me	H	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H
132	4'-Me	H	Me	OH	H	H
133	H	H	Me	OH	H	H
134	H	H	OH	NHCO ₂ Et	H	H
135	4'-Me	F	H	OMe	H	H
136	H	H	H	SMe	H	H
137	4'-Me	H	H	SMe	H	H
138	5'-Cl	H	H	SMe	H	H
139	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H
140	4'-Me	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H
141	H	H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H	H
142	4'-Me	H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H	H
143	5'-Cl	H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H	H
144	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H
145	4'-Me	H	H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H
146	5'-Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H

4-Metil, 5-Cloro y 5-Fluoro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



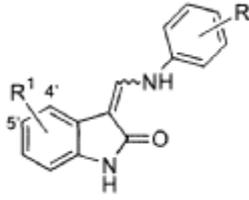
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
147	4'-Me	H	Et	H	H	H
148	5'-Cl	H	Et	H	H	H
149	5'-Cl	H	H	Et	H	H
150	5'-Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H
151	4'-Me	H	H	Et	H	H
152	5'-Cl	H	H	-CN	H	H
155	4'-Me	H	OH	CO ₂ H	H	H
156	H	H	H	N(Me) ₂	H	H
157	H	H	H		H	H
158	H	H	H		H	H
159	H	H	H		H	H
160	H	H	CH ₂ N(Et) ₂	OH	H	H
161	4'-Me	H	CH ₂ N(Et) ₂	OH	H	H
162	5'-F	H	-CH=CH-NH-		H	H
163	5'-F	H	-NH-N=CH-		H	H
164	5'-F	H	OH	OMe	H	H
165	5'-F	H	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H
166	5'-F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
167	5'-F	H	H		H	H
168	5'-F	H	H		H	H
169	5'-F	H	H	H	H	H
170	5'-F	H	H	CONH ₂	H	H
171	5'-F	H	H	SMe	H	H
172	5'-F	H	F	OMe	H	H
173	5'-F	H	-S-CH=N-		H	H
174	5'-F	H	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H
175	5'-F	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H	H
176	5'-F	H	Et	H	H	H
177	5'-F	H	OH	H	H	H
178	5'-F	H	H	CH ₂ OH	H	H
179	H	H	H		H	H
180	H	H	H	NH ₂	H	H
181	4'-Me	H	H	NH ₂	H	H
182	H	H	CH(OH)CH ₃	H	H	H
183	4'-Me	H	CH(OH)CH ₃	H	H	H
184	H	H	CH ₂ OH	H	H	H
185	4'-Me	H	CH ₂ OH	H	H	H
186	H	H	NHCO ₂ <i>t</i> -Bu	H	H	H
187	4'-Me	H	NHCO ₂ <i>t</i> -Bu	H	H	H

4-Metil, 5-Cloro y 5-Fluoro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



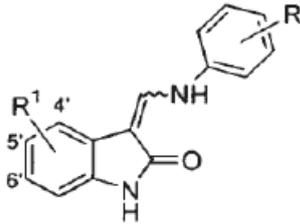
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
188	H	H	H	N(Et) ₂	H	H
189	4'-Me	H	H	N(Et) ₂	H	H
190	H	H	SO ₂ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	H	H
191	4'-Me	H	SO ₂ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	H	H
192	H	H	H	SO ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	H	H
193	H	H	SO ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H
194	4'-Me	H	SO ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H
195	H	H	CO ₂ H		H	H
196	4'-Me	H	H		H	H
197	4'-Me	H	H	SO ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	H	H
198	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	H
199	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	H
200	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ I	H	H
201	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ I	H	H
202	4'-Me	D	D	D	D	D
203	H	D	D	CO ₂ H	D	D
204	H	D	D	NH ₂	D	D
205	4'-Me	D	D	NH ₂	D	D
206	H	H	H		H	H
207	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	H	H
208	H	H	H		H	H
209	H	H	H		H	H
210	4'-Me	H	NH ₂	H	H	H
211	H	H	NH ₂	H	H	H
212	H	H	NH ₂	Me	H	H
213	4'-Me	H	NH ₂	Me	H	H
214	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	H	H
215	H	H	H		H	H
216	H	H	H		H	H
217	H	H	H		H	H
218	H	H	H		H	H

4-Metil, 5-Cloro y 5-Fluoro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



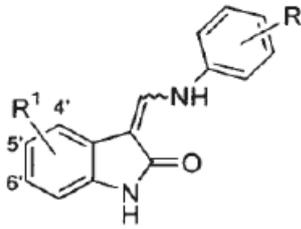
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
219	5'-F	H	H		H	H
220	4'-Me	H	H		H	H

4-Fluoro, 4-Metil, 5-Cloro, 5-Ciano, 5-Fluoro, 5-Nitro, 6-Fluoro y 6-Aril-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



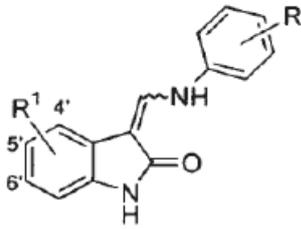
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
221	5'-F	H	H		H	H
222	5'-F	H	H	OMe	H	H
223	H	D	D	D	D	D
224	H	H	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H
225	H	H	H		H	H
226	H	H	H		H	H
227	4'-Me	H	H		H	H
228	6'-F	H	H		H	H
229	6'-F	H	H		H	H
230	6'-F	H	H		H	H
231	4'-Me	H	H		H	H
232	5'-Cl	H	H		H	H

4-Fluoro, 4-Metil, 5-Cloro, 5-Ciano, 5-Fluoro, 5-Nitro, 6-Fluoro y 6-Aril-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



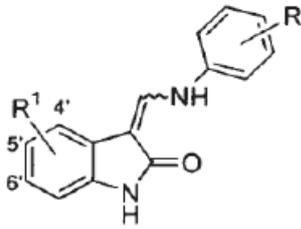
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
233	5'-F	H	H		H	H
234	6'-F	H	H		H	H
235	H	H	H		H	H
236	5'-NO ₂	H	H		H	H
237	5'-CN	H	H		H	H
238	4'-Me	H	H		H	H
239	6'-F	H	H		H	H
240	5'-F	H	H		H	H
241	5'-Cl	H	H		H	H
242	4'-Me	H	H		H	H
243	6'-F	H	H		H	H
244	5'-F	H	H		H	H
245	5'-Cl	H	H		H	H
246	4'-Me	H	H		H	H
247	6'-F	H	H		H	H
248	H	H	F		H	H
249	4'-Me	H	F		H	H
250	6'-F	H	F		H	H

4-Fluoro, 4-Metil, 5-Cloro, 5-Ciano, 5-Fluoro, 5-Nitro, 6-Fluoro y 6-Aril-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



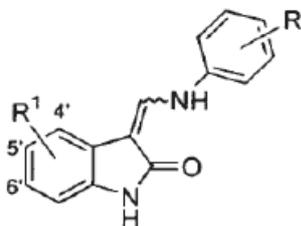
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
251	H	H	H		H	H
252	4'-Me	H	H		H	H
253	6'-F	H	H		H	H
254	H	H	H		H	H
255	4'-F	H	H		H	H
256	4'-Me	H	H		H	H
257	4'-F	H	H		H	H
258	5'-F	H	H		H	H
259	6'-F	H	H		H	H
260	5'-Cl	H	H		H	H
261	4'-F	H	H		H	H
262	5'-Cl	H	H		H	H
263	5'-F	H	H		H	H
264	4'-Me	H	H		H	H
265	H	H	H		H	H
266	6'-F	H	H		H	H
267	4'-F	H	H		H	H
268	6'-(3-metoxifenil)	H	H		H	H
269	6'-(3-metoxifenil)	H	H		H	H
270	4'-Me	H	H		H	H

4-Fluoro, 4-Metil, 5-Cloro, 5-Ciano, 5-Fluoro, 5-Nitro, 6-Fluoro y 6-Aril-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



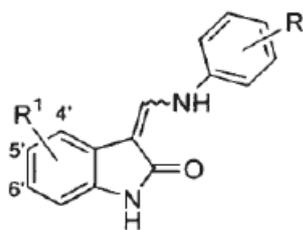
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
271	6'-F	H	H		H	H
272	H	H	H		H	H
273	4'-F	H	H		H	H
274	5'-F	H	H		H	H
275	5'-Cl	H	H		H	H
276	6'-(3-metoxifenil)	H	H		H	H
277	6'-(3-metoxifenil)	H	H		H	H
278	4'-Me	H	H		H	H
279	6'-F	H	H		H	H
280	H	H	H		H	H
281	4'-F	H	H		H	H
282	5'-F	H	H		H	H
283	5'-Cl	H	H		H	H
284	H	H	H		H	H
285	5'-Cl	H	H		H	H
286	4'-Me	H	H		H	H
287	4'-F	H	H		H	H
288	5'-F	H	H		H	H

4-Fluoro, 4-Metil, 5-Cloro, 5-Ciano, 5-Fluoro, 5-Nitro, 6-Fluoro y 6-Aril-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



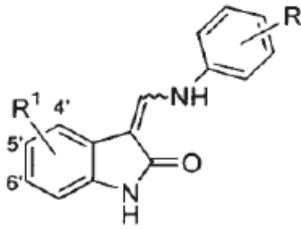
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
289	6'-F	H	H		H	H
290	H	H	H		H	H
291	5'-Cl	H	H		H	H
292	4'-Me	H	H		H	H
293	4'-F	H	H		H	H
294	5'-F	H	H		H	H
295	6'-F	H	H		H	H
296	4'-Me	H	H		H	H
297	H	H	H		H	H
298	6'-F	H	H		H	H
299	5'-Cl	H	H		H	H
300	5'-F	H	H		H	H
301	4'-F	H	H		H	H
302	H	H	H		H	H
303	4'-Me	H	H		H	H
304	6'-F	H	H		H	H

4-Fluoro, 4-Metil, 5-Cloro, 5-Fluoro y 6-Fluoro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.



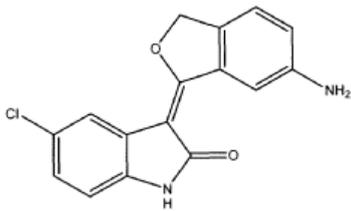
Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
305	H	H	H		H	H
306	H	H	H		H	H
307	5'-Cl	H	H		H	H
308	4'-Me	H	H		H	H
309	4'-F	H	H		H	H
310	5'-F	H	H		H	H
311	6'-F	H	H		H	H
312	H	H	H		H	H
313	5'-Cl	H	H		H	H
314	4'-Me	H	H		H	H
315	4'-F	H	H		H	H
316	5'-F	H	H		H	H
317	6'-F	H	H		H	H
318	H	H	H		H	H
319	5'-Cl	H	H		H	H
320	4'-Me	H	H		H	H
321	4'-F	H	H		H	H
322	5'-F	H	H		H	H

4-Fluoro, 4-Metil, 5-Cloro, 5-Fluoro y 6-Fluoro-3-[(fenilamino sustituido)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-onas sin sustituir.

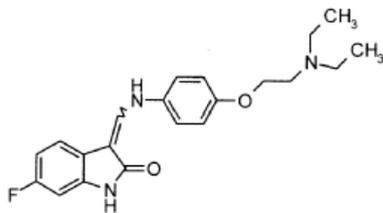


Compuesto nº	R ¹	Sustitución de R				
		2	3	4	5	6
323	6'-F	H	H		H	H

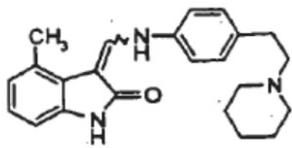
Las presentes composiciones pueden comprender también un TKI o una combinación de TKI representados por las siguientes fórmulas



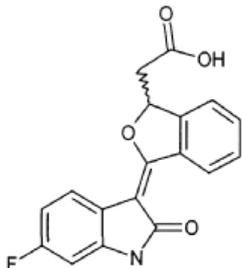
5 Compuesto A



Compuesto B

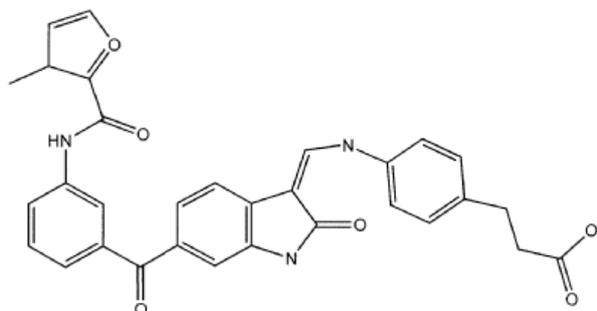


Compuesto C

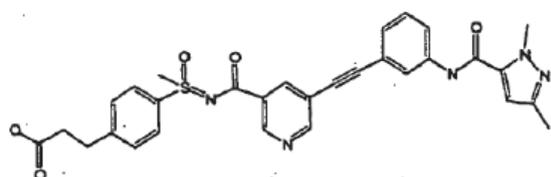


10

Compuesto D



Compuesto E



5

Compuesto F

Los TKI adicionales que se pueden usar en los presentes implantes incluyen aquellos compuestos descritos en Goel *et al.*, "Tyrosine Kinase Inhibitors: A Clinical Perspective", CURRENT ONCOLOGY REPORTS, 4:9-19 (2002); Haluska *et al.*, "Receptor tyrosine kinase inhibitors", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, 2(2):280-286 (2001); Hubbard *et al.*, "Protein tyrosine kinase structure and function", ANNU. REV. BIOCHEM., 69:373-98 (2000); Busse *et al.*, "Tyrosine Kinase Inhibitors: rationale, mechanisms of action, and implications for drug resistance", SEMIN ONCOL 28(suppl 16) 47-55 (2001); y Fabbro *et al.*, "Protein tyrosine kinase inhibitors: new treatment modalities?", CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, 2:374-381 (2002).

10

Los compuestos anteriores se pueden sintetizar usando tecnologías químicas de rutina y métodos que incluyen los descritos en las solicitudes de patentes de Estados Unidos números 10/256.879 (Publicación de patente de Estados Unidos N° 20030199478) y 10/259.703 (Publicación de patente de Estados Unidos N° 20030225152) y las otras referencias identificadas antes.

15

Los presentes compuestos pueden incluir también sales de los TKI. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son las formadas a partir de ácidos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-tolueno-sulfonato.

20

Así, la formulación de la presente invención puede comprender un componente TKI que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en un TKI, sus sales, y mezclas de los mismos.

25

En ciertas realizaciones, la presente invención no incluye el Compuesto A. En otra realización la presente invención no incluye el Compuesto B. En otra realización la presente invención no incluye el Compuesto C. En otra realización la presente invención no incluye el Compuesto D. En otra realización la presente invención no incluye el Compuesto E. En otra realización la presente invención no incluye el Compuesto F. En ciertas realizaciones la presente invención no incluye dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D, Compuesto E y Compuesto F.

30

TKI adicionales se pueden obtener o sintetizar utilizando métodos convencionales, tales como métodos de síntesis química rutinarios conocidos por los expertos en la técnica.

Los TKI terapéuticamente eficaces se pueden seleccionar e identificar utilizando tecnologías convencionales de cribado usadas para los TKI descritos aquí.

35

Los TKI pueden estar en una forma soluble, o en una forma de partículas o de polvo en suspensión en las presentes formulaciones.

El componente TKI de las presentes formulaciones representa preferiblemente del 10 % al 90 % en peso de las composiciones. Más preferiblemente, el componente TKI representa del 20 % al 80 % en peso de la composición. En una realización preferida, el componente TKI comprende 40 % en peso de la composición (por ejemplo, 30 %-50 %). En otra realización, el TKI comprende 60 % en peso de la composición. En otra realización más de la invención, el componente TKI comprende 0,2 mg por 100 µl o 0,4 mg por 100 µl, o 0,5 mg por 100 µl, o 1,0 mg por 100 µl o 2,0 mg por 100 µl, o 4,0 mg por 100 µl, o 5,0 mg por 100 µl, o 6,0 mg por 100 µl, o 7,0 mg por 100 µl, o 8,0 mg por 100 µl, o 10 mg por 100 µl, o 20 mg por 100 µl, o 40 mg por 100 µl, o 60 mg por 100 µl, o 80 mg por 100 µl.

En todos los casos, la presente invención se dirige a una composición, o a un método de preparación o utilización de dicha composición, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente TKI. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad o concentración de un componente TKI contenida en la composición que, cuando se administra al segmento posterior del ojo de un animal o de un ser humano que sufre angiogénesis retiniana y/o coroidea, es suficiente para proporcionar una reducción estadísticamente significativa y reproducible en la evolución de dicha angiogénesis, por ejemplo, medida por el escape de fluoresceína retinal, tortuosidad/dilatación de los vasos de la retina, y/o rotura de la BAB (barrera sanguínea acuosa), en comparación con un ojo control de un ser humano o animal situado similarmente, que ha recibido el mismo volumen de una composición por lo demás idéntica pero que carece del componente TKI.

En adición a los TKI incluidos en las presentes formulaciones intraoculares, las formulaciones intraoculares pueden incluir también uno o más agentes terapéuticos adicionales oftalmológicamente aceptables. Por ejemplo, la composición puede incluir una o más antihistaminas, uno o más antibióticos, uno o más betabloqueantes, uno o más esteroides, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunodepresores, uno o más agentes antivíricos, uno o más agentes antioxidantes, y mezclas de los mismos.

Los agentes farmacológicos o terapéuticos que pueden encontrar uso en los presentes sistemas, incluyen, sin limitación, los descritos en las patentes de Estados Unidos Números 4.474.451, columnas 4-6 y 4.327.725, columnas 7-8.

Los ejemplos de antihistaminas incluyen, y no se limitan a, loratadina, hidroxizina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripeleennamina, dexclorfeniramina, dextrometorol, metildiazina, y trimprazina doxilamina, feniramina, pirilamina, clorciclizina, tonzilamina, y derivados de las mismas.

Los ejemplos de antibióticos incluyen sin limitación, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetan, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxil, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicida, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxil, cefradina, cefuroxima, ciclosporina, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloramfenicol, ciprofloxacino hidrocloreuro, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, polimixina B sulfato, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentina, sulfametoxazol, trimetoprim, gatifloxacina, ofloxacina, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de betabloqueantes incluyen acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticoesteroides, tales como cortisona, prednisolona, fluorometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, riamcinolona hexacetónido, parametasona acetato, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, taxotere y derivados del mismo, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, pipsulfano, ciclofosfamida, y flutamida, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes inmunodepresores incluyen ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes antivíricos incluyen interferón gamma, zidovudina, amantadina hidrocloreuro, ribavirina, aciclovir, valciclovir, dideoxicitidina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido, varios carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criptoxantina, astaxantina, licopeno, N-acetil-cisteína, carnosina, gamma-glutamilcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido

dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo Biloba, catequinas del té, extracto de arándanos, vitaminas E o ésteres de vitamina E, palmitato de retinilo, y derivados de los mismos.

Otros agentes terapéuticos incluyen escualamina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, alfa agonistas, prostamidas, prostaglandinas, antiparasitarios, antifúngicos, y derivados de los mismos.

- 5 La cantidad de agente o agentes activos empleados en el implante, individualmente o en combinación, variará dependiendo de la dosis eficaz requerida y de la velocidad de liberación deseada a partir del implante. Como se indica aquí, el agente representará al menos 1, más usualmente al menos 10 por ciento en peso del implante, y usualmente no más de 80, más usualmente no más de 40 por ciento en peso de las composiciones.

- 10 Los presentes implantes están configurados para liberar una cantidad de los TKI eficaz para tratar o reducir un síntoma de una afección ocular, tal como una afección ocular seleccionada de las afecciones listadas a continuación.

Todas las formulaciones viscosas descritas en esta memoria también pueden estar configuradas para liberar un agente o agentes antiexcitotóxicos o agentes terapéuticos adicionales, como se han descrito antes, para prevenir enfermedades o afecciones, tales como las siguientes:

- 15 Glaucoma, maculopatías/degeneración de la retina: degeneración macular, incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), tal como degeneración macular no exudativa relacionada con la edad y degeneración macular exudativa relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central, y edema macular, incluyendo edema macular cistoide, y edema macular diabético.

- 20 Uveitis/retinitis/coroiditis: epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada (birdshot), infecciones (sífilis, lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveitis, incluyendo uveitis intermedia (pars planitis) y uveitis anterior, coroiditis multifocal, síndrome de múltiples manchas blancas evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínea, fibrosis subretinal, síndrome de uveitis, y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

- 25 Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la vena lateral de la retina, cambios hipertensivos en el fondo de ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria lateral de la retina, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angeitis de la rama congelada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales.

- 30 Trastornos traumáticos/quirúrgicos: oftalmía simpática, enfermedad uveítica de la retina, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea.

- 35 Trastornos proliferativos: retinopatía vítrea proliferativa y retinopatía diabética proliferativa de las membranas epirretinianas.

- 40 Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidea asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, y myiasis.

- 45 Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentario de la retina, retinosquiasis ligada a X, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico.

Desgarros/agujeros de la retina: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro gigante de retina.

- 50 Tumores: enfermedad de la retina asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (RPE), melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma de la retina, tumores linfoides intraoculares.

Miscelánea: coroiditis interna punteada, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración de la retina por miopía, epitelitis pigmentaria aguda de la retina y similares.

5 En una realización, una formulación viscosa que comprende un componente TKI, tal como las formulaciones descritas en esta memoria, se administra al segmento posterior del ojo de un paciente humano o animal. En al menos una realización, una formulación viscosa que contiene TKI de la presente invención se administra (por ejemplo, se inyecta), en el espacio subretinal del ojo. Un método para tratar a un paciente puede incluir colocar la composición que contiene TKI de la presente invención directamente en la cámara posterior del ojo. Un método para tratar a un paciente puede comprender administrar la composición al paciente mediante al menos uno entre los procedimientos de inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyecciones sub-tenon, inyección retrobulbar, e inyección supracoroidea.

10 El mejorar o mantener la visión en un paciente puede comprender administrar una composición que contiene uno o más componentes TKI, como se describen aquí, a un paciente mediante al menos uno entre los procedimientos de inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyección sub-tenon, inyección retrobulbar, e inyección supracoroidea. Se puede utilizar eficazmente un aparato con jeringa que incluye una aguja de tamaño apropiado, por ejemplo, una aguja de calibre 22, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, para inyectar la composición en el segmento posterior del ojo de un ser humano o animal.

15 En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits para tratar una afección ocular del ojo, que comprenden: a) un envase que contiene una composición de liberación prolongada que comprende un componente terapéutico que incluye un componente TKI en un vehículo viscoso; y b) instrucciones de uso. Dicho kit puede comprender una jeringa precargada lista para inyección.

Ejemplos

20 Los siguientes Ejemplos se presentan para ilustrar aspectos de la presente invención.

Ejemplo 1 (Referencia)

Farmacocinética intravítrea de los TKI en composiciones fluidas

25 Se determinó la farmacocinética ocular de 3-[(4-morfolin-4-il-fenilamino)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-ona (Compuesto G), 3-(6-amino-3H-isobenzofuran-1-iliden)-5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (Compuesto A), Compuesto H y Compuesto I después de inyecciones intravítreas individuales en los ojos de conejos hembras albinos. Se administraron a los animales 50 mL de inyección intravítrea acuosa salina de 242 ng de Compuesto H, 128 ng de Compuesto I, 114 ng de 3-[(4-morfolin-4-il-fenilamino)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-ona o 222 ng de 3-(6-amino-3H-isobenzofuran-1-iliden)-5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona por ojo. Se tomaron muestras del humor vítreo (n = 4 ojos en cada punto de tiempo) a las 0,5, 1, 2, 4, 8, y 12 horas después de la administración. Se determinó la concentración de TKI en el humor vítreo utilizando un método de cromatografía de líquidos combinado con espectrometría de masas (LC-MS/MS).

35 Como se muestra en la tabla que sigue, todos los compuestos ensayados fueron eliminados bastante rápidamente del ojo del conejo. Esto indica que los TKI se eliminan por medio de una vía transretiniana de eliminación. Sin embargo, aún cuando la eliminación fue extremadamente rápida se determinó que era posible la administración local sostenida. Basándose en el aclaramiento vítreo determinado en este estudio para la 3-[(4-morfolin-4-il-fenilamino)-metilen]-1,3-dihidro-indol-2-ona, 3-(6-amino-3H-isobenzofuran-1-iliden)-5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona, Compuesto H y Compuesto I, y asumiendo una concentración eficaz en el estado de equilibrio de dos veces los valores de EC₅₀ (determinados por la unión al receptor *in vitro* y por el ensayo de Ca²⁺ intracelular), estos compuestos podrían ser formulados satisfactoriamente para administración intraocular. Estos datos se resumen en la Tabla 2 que sigue.

40 Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de TKI después de una única inyección intravítrea

Parámetro	Compuesto G	Compuesto A	Compuesto H	Compuesto I
Dosis (ng)	114	222	242	128
C ₀ (ng/mL)	502	566	222	332
T _{1/2} (h)	1,21	2,59	1,11	2,32
AUC _{0-tfinal}	488	778	272	466
Cl (mL/h)	0,232	0,260	0,885	0,270
V _{ss} (mL)	0,255	0,705	1,23	0,577
Dosis teórica 6 meses	200 µg	5 µg	150 µg	126 µg

Ejemplos 2 a 8 (Referencia)

Ocho composiciones como sigue:

Tabla 3

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
COMPUESTO A	0,5 mg		1 mg	
Hialuronato de sodio (peso molecular medio $0,6 \times 10^6$ Daltons)	0,05 % (p/v)	0,5 % (p/v)	0,05 % (p/v)	0,5 % (p/v)
Fosfato de sodio	0,4 % (p/v)	0,4 % (p/v)	0,4 % (p/v)	0,4 % (p/v)
Vitamina E-TPGS	0,5 % (p/v)	0,5 % (p/v)	0,0	0,0
COMPUESTO I		0,5 mg		1 mg
Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Viscosidad (a 25 °C) a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo	20 cps	500 cps	20 cps	500 cps

Tabla 4

Ingrediente	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
COMPUESTO G	0,5 mg		1 mg	
Hialuronato de sodio (peso molecular medio $0,6 \times 10^6$ Daltons)	0,05 % (p/v)	0,5 % (p/v)	0,05 % (p/v)	0,5 % (p/v)
Fosfato de sodio	0,4 % (p/v)	0,4 % (p/v)	0,4 % (p/v)	0,4 % (p/v)
Vitamina E-TPGS	0,5 % (p/v)	0,5 % (p/v)	0,0	0,0
COMPUESTO H		0,5 mg		1 mg
Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Viscosidad (a 25 °C) a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo	20 cps	500 cps	20 cps	500 cps

- 5 Cada una de estas composiciones se prepara como sigue.

Se prepara una solución concentrada de cada TKI combinando el TKI con agua, y Vitamina E-TPGS. Se mezclan estos ingredientes y después se autoclavan. El hialuronato de sodio se puede comprar como un polvo estéril o se puede esterilizar por filtración de una solución diluida seguida por liofilización para dar un polvo estéril. El hialuronato de sodio estéril se disuelve en agua para preparar un concentrado acuoso de al menos dos veces la concentración final deseada. Cada solución concentrada de TKI se mezcla y se añade al hialuronato de sodio concentrado, con agitación. Se añade agua c.s. (cantidad suficiente, tanta como sea necesario, es este caso tanta como se requiere para preparar la concentración de la solución, gel o suspensión) y después se agita la mezcla hasta que sea homogénea.

- 10
- 15 Estas composiciones se pueden comercializar en frascos de vidrio de grado farmacéutico de pequeño volumen, y se ha encontrado que son terapéuticamente eficaces como un agente terapéutico para el tratamiento de la retinopatía diabética cuando se inyectan intravítreamente en los ojos humanos.

Ejemplos 9 a 11 (Referencia)

Tres composiciones como sigue:

Tabla 5

Ingrediente	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
COMPUESTO E	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg
Hialuronato de sodio	3,0 % (p/v)	2,5 % (p/v)	2,0 % (p/v)
Fosfato de sodio	0,4 % (p/v)	0,4 % (p/v)	0,4 % (p/v)
Agua para inyección	c.s.	c.s.	c.s.
Viscosidad (a 25 °C) con velocidad de cizalla de 0,1/segundo	300.000 cps	180.000 cps	100.000 cps

- 20
- Estas composiciones se preparan de una manera sustancialmente análoga a la indicada en el Ejemplo 2.
- Las altas viscosidades de las composiciones hacen sustancialmente más lenta la velocidad de difusión del TKI cuando se administra en el ojo por ejemplo por inyección intravítrea. Estas composiciones se pueden comercializar en jeringas precargadas porque no se pueden sacar fácilmente con una aguja y una jeringa desde un recipiente. Sin embargo, con las composiciones en jeringas precargadas, las composiciones se pueden inyectar eficazmente en el

- 25

segmento posterior del ojo de un ser humano utilizando una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30 para proporcionar un efecto terapéutico deseado en el ojo humano.

5 Las composiciones de los Ejemplos 9 a 11 emplean o contienen una concentración suficiente de hialuronato de sodio de alto peso molecular para formar de este modo un tampón gelatinoso o depot de fármaco tras la inyección intravítrea en un ojo humano.

Ejemplos 12 y 13 (Referencia)

Dos composiciones como sigue:

Tabla 3

Ingrediente	Ejemplo 12	Ejemplo 13
COMPUESTO F	0,5 mg	1,0 mg
Hialuronato de sodio (polimérico)	2,5 % (p/v)	2,3 % (p/v)
Cloruro de sodio	0,63 % (p/v)	0,63 % (p/v)
Fosfato de sodio dibásico, heptahidrato	0,30 % (p/v)	0,30 % (p/v)
Fosfato de sodio monobásico, monohidrato	0,04 % (p/v)	0,04 % (p/v)
Agua para inyección	c.s.	c.s.
Viscosidad (a 25 °C) con velocidad de cizalla de 0,1/segundo	170.000 ± 25 % cps	200.000 ± 25 % cps

10 Estas composiciones se preparan de una manera sustancialmente análoga a la indicada en el Ejemplo 2.

Estas composiciones se pueden comercializar en jeringas precargadas porque no se pueden sacar fácilmente con una aguja y una jeringa desde un recipiente. Sin embargo, con las composiciones en jeringas precargadas, las composiciones se pueden inyectar eficazmente en el segmento posterior del ojo de un ser humano utilizando una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30 para proporcionar un efecto terapéutico deseado en el ojo humano.

15 Los polvos de hialuronato de sodio usados en estas composiciones (así como en las otras composiciones identificadas en los Ejemplos de esta memoria) tienen contenidos en agua en un intervalo de 4 % a 20 %, preferiblemente 4 % a 8 %, en peso. Las diferencias en el peso molecular medio del hialuronato usado pueden dar como resultado una variación en la viscosidad de las composiciones de acuerdo con la presente invención de tal modo que las composiciones tienen la misma composición química nominal. Por lo tanto, las viscosidades indicadas
20 aquí se debe entender que son las viscosidades deseadas, siendo la composición aceptable para uso si la viscosidad real de la composición está dentro de más o menos (±) 25 % o 30 % o 35 % de la viscosidad deseada.

Debido a que cada una de las composiciones indicadas en los Ejemplos tiene una densidad de aproximadamente 1 g/ml, los porcentajes indicados aquí que se basan en peso por volumen (p/v) se pueden considerar también como basados en peso por peso (p/p).

25 Las composiciones de los Ejemplos 12 a 13 emplean o contienen una concentración suficiente de hialuronato de sodio de alto peso molecular para formar de este modo un tampón gelatinoso o depot de fármaco tras la inyección intravítrea en un ojo humano. Preferiblemente el peso molecular medio del hialuronato usado es menor que aproximadamente 2 millones, y más preferiblemente el peso molecular medio del hialuronato usado está entre aproximadamente 1,3 millones y 1,6 millones. Puesto que las soluciones de hialuronato de sodio se someten a un
30 drástico comportamiento pseudoplástico, estas formulaciones se inyectan fácilmente mediante agujas de calibre 27 o incluso 30.

Las formulaciones de los Ejemplos 12- 13 se pueden usar para tratar, por ejemplo, la degeneración macular exudativa, retinopatía diabética, edema macular, oclusión de la vena central de la retina, y oclusión de la vena lateral de la retina. Se debe observar que estas formulaciones se preparan utilizando solamente excipientes que son
35 oftalmológicamente aceptables; esto es, compatibles (es decir, no tóxicos) para el ojo, particularmente para la retina.

Ejemplo 14

Tratamiento del edema macular con una composición de TKI intravítrea

Una paciente obesa mujer de 64 años con síntomas de diabetes presenta pérdida de visión debida a edema macular con oclusión de la vena central de la retina y/o oclusión de la vena lateral de la retina. La paciente recibe una
40 inyección intravítrea de 1 mg de una solución de TKI (basado en hialuronato polimérico) de alta viscosidad que contiene el Compuesto F, tal como la formulación del Ejemplo 13. Se preparan inyecciones equivalentes cada 4 meses.

Doce meses después de la primera inyección la paciente demuestra un aumento de la agudeza visual corregida de quince o más letras desde la línea base determinada utilizando la carta de agudeza visual del estudio de retinopatía diabética con tratamiento precoz (ETDRS).

Ejemplo 15

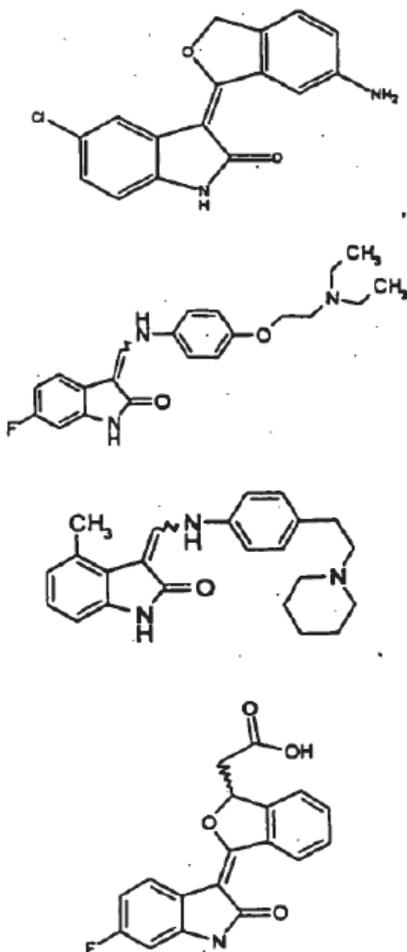
5 Tratamiento de una afección ocular posterior con una composición de TKI intravítrea

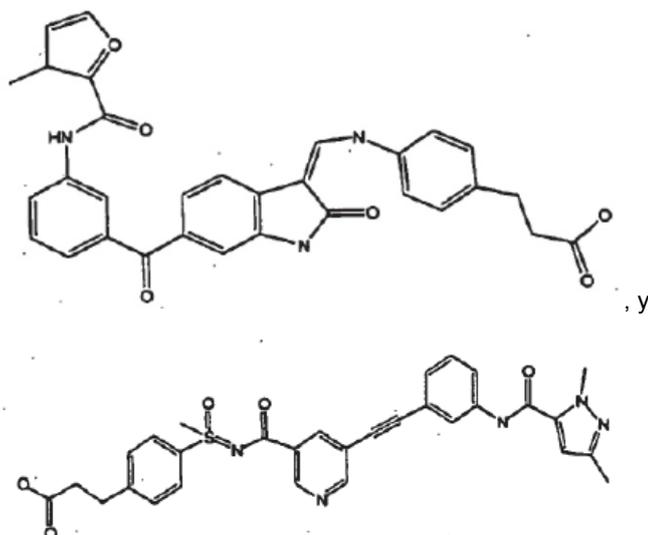
Los pacientes con una afección ocular posterior (tal como edema macular, uveitis, o degeneración macular) se pueden tratar mediante inyección intravítrea de 1 mg o 2 mg de un componente TKI en un gel de alta viscosidad (basado en hialuronato polimérico) que contiene el Compuesto E, sustancialmente similar al de la formulación de los Ejemplos 12 o 13. Alternativamente, se puede administrar la formulación por inyección subconjuntival para tratar la afección ocular posterior. Estos pacientes, 3 meses o más después de la inyección, pueden demostrar un aumento de la agudeza visual corregida de quince o más letras desde la línea base determinada utilizando la carta de agudeza visual del estudio de retinopatía diabética con tratamiento precoz (ETDRS).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente anti-angiogénico y un componente inductor de viscosidad en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la composición hasta una viscosidad a 25 °C de al menos 10 cps a una velocidad de cizalla de 0,1/segundo, donde dicho componente inductor de viscosidad se puede inyectar en el vítreo de un ojo de mamífero sin disminuir de forma permanente la actividad visual, siendo el componente inductor de viscosidad un componente de hialuronato polimérico que tiene un peso molecular de 1,3 millones - 2 millones de Daltons, siendo la composición para uso en el tratamiento de una afección ocular en un mamífero mediante la administración al interior del ojo del mamífero.
2. La composición de la reivindicación 1, donde la composición comprende una solución, un gel o una suspensión.
3. La composición de la reivindicación 1, donde un síntoma de la afección ocular es la angiogénesis y el componente anti-angiogénico comprende un inhibidor directo o indirecto de la actividad de un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).
4. La composición de la reivindicación 3, donde el componente anti-angiogénico comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en un componente peptídico inhibidor de la tirosina-cinasa ("TKI"), un componente TKI de ácido nucleico, y un componente TKI de molécula pequeña.
5. La composición de la reivindicación 4, donde dicho componente TKI de molécula pequeña, comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto 1 y el compuesto 323.
6. La composición de la reivindicación 5, donde dicho componente TKI de molécula pequeña, comprende al menos un compuesto que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en

20





7. La composición de la reivindicación 1, donde dicha composición se administra al interior de dicho ojo por colocación en el segmento posterior del ojo mediante al menos una aguja de calibre 27.
8. La composición de la reivindicación 1, donde dicha afección comprende una afección del segmento posterior del ojo.
9. La composición de la reivindicación 1, donde dicha afección se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular, incluyendo la degeneración macular no exudativa relacionada con la edad y la degeneración macular exudativa relacionada con la edad, neovascularización coroidea, retinopatía, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central, edema macular, epitelopatía pigmentaria placóide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada (bridshot), escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretinal, síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad oclusiva arterial de la retina, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la vena lateral de la retina, cambios hipertensivos en el fondo de ojo, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasis parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de la arteria lateral de la retina, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angeítis de la rama congelada, retinopatía de células falciformes, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales, retinopatía vítrea proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, enfermedad de la retina asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (RPE), melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma de la retina, tumores linfoides intraoculares, degeneración de la retina por miopía, epitelitis pigmentaria aguda de la retina.
10. Una composición farmacéutica para administración intravítrea para tratar una afección ocular que comprende un TKI y un vehículo de ácido hialurónico polimérico de alta viscosidad para el TKI, teniendo el ácido hialurónico un peso molecular medio de 1,3 millones - 2 millones de Daltons.