

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 398**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2005 E 05735924 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1755616**

54 Título: **Tratamiento de retinopatía exudativa con mineralocorticoides**

30 Prioridad:

**08.04.2004 AU 2004901916**

**03.09.2004 AU 2004905034**

**03.09.2004 AU 2004905035**

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

**19.12.2013**

73 Titular/es:

**EYE CO PTY LTD. (100.0%)**

**82, Birriwa Road**

**Bywong NSW 2621 , AU**

72 Inventor/es:

**PENFOLD, PHILIP LESLIE;**

**PEYMAN, GHOLAM ALI y**

**SANDERS, DONALD ROBERT**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 435 398 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

Tratamiento de retinopatía exudativa con mineralocorticoides

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional australiana n.º 2004901916 presentada el 8 de abril de 2004, la solicitud de patente provisional australiana n.º 2004905034 presentada el 3 de septiembre de 2004 y la solicitud de patente provisional australiana n.º 2004905035 presentada el 3 de septiembre de 2004.

10 **Campo de la invención**

- 10 La presente descripción se refiere a la administración de compuestos terapéuticos para el tratamiento de estados oftálmicos. La descripción también se refiere a la administración de compuestos terapéuticos que modulan la actividad de receptores de mineralocorticoides para tratar, mejorar o prevenir estados oftálmicos. Más particularmente, la descripción se refiere al tratamiento de estados oftálmicos en la región posterior de la retina con un esteroide antiinflamatorio. La descripción también se refiere a un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados oftálmicos.

15 **Antecedentes**

- 20 Los estados oftálmicos pueden comprender enfermedades de la parte delantera del ojo tales como, por ejemplo, edema corneal, uveítis anterior, pterigión, enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, conjuntivitis, alergia y exudación inducida por láser o enfermedades de la parte posterior del ojo tales como, por ejemplo, degeneración macular exudativa, edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad o retinopatía del prematuro. Las enfermedades de la parte posterior del ojo comprenden el mayor número de causas para la pérdida de la visión en el mundo desarrollado.

- 30 La conjuntivitis es la inflamación de la membrana mucosa delgada que reviste el interior de los párpados y se extiende por la parte delantera de la esclerótica, a menudo debido a ello. Esta inflamación se debe a menudo a una infección bacteriana o viral o alergia. La mayoría de las conjuntivitis se manifiestan como un hinchamiento acuoso pálido o edema conjuntival y a veces de todo el párpado, a menudo con una secreción mucosa que no contiene pus. También se ha notificado dolor con la palpación y edema alrededor del ojo.

- 35 El edema corneal es la acumulación de fluido o hinchamiento en la córnea, que puede producir opacidad de la córnea y oclusión de la visión significativa. Puede producirse edema corneal tras cirugía en el ojo, LASIK, LASEK o terapia con láser (particularmente cirugía de cataratas) o puede producirse espontáneamente, con inflamación de la córnea. Cuando se hincha la córnea, se engrosa y se vuelve opaca, reduciendo el paso de luz que llega al ojo.

- 40 La uveítis anterior es la inflamación de tejidos uveales (el iris y el cuerpo ciliar). Se desconoce la causa exacta de la uveítis anterior, pero puede asociarse con determinadas enfermedades sistémicas. Los signos clínicos generales de la uveítis incluyen: reflejos flamígeros (*flare*) (proteínas y/o células evidentes en la cámara anterior, que resultan de la degradación en la barrera hematoacuosa), enrojecimiento o hiperemia de los vasos sanguíneos episclerales/esclerales, sensibilidad extrema a la luz y precipitados queratícticos.

- 45 La patogenia de las retinopatías exudativas implica el compromiso de la barrera hematorretiniana (BHR) e inflamación. La retina está formada principalmente por materia neuronal, y la barrera entre la retina y el sistema vascular complejo y vigoroso de la coroides detrás de la retina es muy similar a la barrera hematoencefálica. La BHR se forma en dos sitios principales: una barrera interna que consiste en células endoteliales vasculares retinianas que revisten los vasos sanguíneos de la coroides; y una barrera externa que consiste en células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) que dividen la coroides de la retina. Funcionalmente, la BHR depende de la integridad del EPR, la vasculatura retiniana y las limitaciones gliales asociadas, una envoltura de procedimientos celulares que inhiben el acceso directo de los vasos sanguíneos al entorno neuronal. La BHR funciona para preservar el entorno fisiológico de la retina neuronal.

- 50 Cuando se compromete la BHR, la fuga de fluidos desde el sistema sanguíneo a través de la BHR hacia la retina puede provocar problemas tales como retinopatías exudativas y deterioro de la visión. Las dolencias asociadas con la degradación de la BHR en la región posterior de la retina incluyen, por ejemplo, estados retinianos edematosos tales como, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes que surge de diversas etiologías, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina.

- 60 La retinopatía miópica es un estado que resulta de una malformación grave de la retina en parte debida al crecimiento excesivo de la esclerótica. La deformación conduce a la restricción de los vasos sanguíneos de la coroides, y posteriormente al crecimiento anómalo de los vasos en un intento de compensarlo. Los nuevos vasos anómalos son frágiles y propensos a fugas y exudación, lo que conduce a retinopatía exudativa.

El edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico es un estado que implica hinchamiento de la mácula y se produce normalmente como resultado de etiologías tales como enfermedad (por ejemplo, diabetes), lesión o más rara vez, cirugía ocular. Se acumula fluido dentro las capas de la mácula, provocando visión central distorsionada, borrosa.

5 En la degeneración macular exudativa (también conocida como degeneración macular asociada a la edad neovascular o "húmeda" (DMAE húmeda)) se produce un crecimiento excesivo anómalo de los vasos sanguíneos desde la coroides hacia la retina, comprometiendo la BHR. Los vasos sanguíneos anómalos son frágiles y propensos a fugas. Actualmente, el tratamiento de tales enfermedades se centra en la eliminación o inhibición del crecimiento vascular mediante tratamiento con láser, terapia farmacológica o una combinación de ambos.

10 Entre las enfermedades retinianas angiogénicas, la retinopatía diabética es la causa principal de ceguera en adultos con edades comprendidas entre los 18 y 72 años. Estudios histológicos implican constantemente la disfunción de células endoteliales en la patología. La retinopatía diabética se reconoce como una de las microangiopatías diabéticas, que son complicaciones graves de la diabetes. En la fase inicial, se observan microaneurisma capilar y hemorragia redondeada. Después de eso, se observan manchas algodonosas que resultan de obstrucción microvascular, y edema retiniano, exudados duros o similares que resultan de hiperpermeabilidad vascular y aparece neovascularización. En la última fase, se produce desprendimiento de retina por la tracción del crecimiento de tejidos conjuntivos en el cuerpo vítreo. Adicionalmente, se producen rubeosis del iris y glaucoma neovascular, que conducen a ceguera.

15 La isquemia o degeneración retiniana es otro estado patológico que es bastante común. Puede producirse por lesión, tumores o similares, o asociarse con diversos trastornos tales como cuando la oclusión de un vaso sanguíneo o la presión intraocular elevada reduce la disponibilidad de sangre, oxígeno u otros nutrientes a la retina o el nervio óptico, lo que puede dar como resultado muerte celular neuronal (degeneración) y pérdida de la visión. Tales trastornos incluyen por ejemplo diabetes, aterosclerosis, insuficiencia venosa capilar, retinopatías obstructivas arteriales y venosas, glaucoma y degeneración macular senil. La lesión y el daño del nervio óptico también pueden dar como resultado la pérdida de la visión y puede surgir de una variedad de estados o incidentes.

20 Aunque la causa subyacente de estas enfermedades retinianas angiogénicas podría ser diferente, los factores que inician el proceso angiogénico son similares. Uno de los factores más importantes en la iniciación de una respuesta angiogénica es la regulación por incremento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un potente factor angiogénico y de permeabilidad, cuya regulación por incremento se ha mostrado en pacientes que padecen enfermedades oculares neovasculares.

25 El tratamiento usado más ampliamente para estos trastornos es la fotocoagulación con láser de la retina, un tratamiento ablativo que destruye la periferia retiniana para conservar la mácula central, que es responsable del 80% de la visión humana. Se ha propuesto una amplia gama de teorías para explicar los efectos beneficiosos de la fotocoagulación con láser de la retina en el retraso de la angiogénesis retiniana, sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo molecular subyacente.

30 La terapia con láser se refiere a la eliminación o el bloqueo de los vasos sanguíneos por medio de terapia fotodinámica o fotocoagulación con láser. Por ejemplo, puede aplicarse tratamiento con láser focal a microaneurismas identificados en la retinopatía diabética. Se cree que los efectos terapéuticos de la fotocoagulación con láser se deben a la destrucción de fotorreceptores, los mayores consumidores de oxígeno en la retina. Posteriormente, estos fotorreceptores se sustituyen por células de la glía permitiendo un aumento de la difusión de oxígeno desde la coroides hasta la parte interna de la retina aliviando de ese modo la hipoxia de la parte interna de la retina. Esta oxigenación mejorada desencadena una cascada de acontecimientos de dos frentes en la que: (1) la constricción de las arterias retinianas da como resultado una disminución de la presión hidrostática en capilares y la constricción de capilares y vénulas; y (2) se inhibe la producción celular de VEGF. En conjunto, se cree que estos efectos dan como resultado en última instancia la inhibición de la neovascularización y una disminución del edema. Se inducen proliferación celular y regulación de proteínas celulares mediante la fotocoagulación con láser y su efecto terapéutico podría ser una parte esencial de la respuesta fisiológica.

35 Sin embargo, una complicación del tratamiento con láser es la inflamación, que conduce a edema adicional. Además, no siempre el tratamiento con láser es una cura permanente ya que los vasos sanguíneos pueden comenzar a crecer de nuevo, y pueden volver a formarse microaneurismas. Además, el tratamiento con láser de vasos sanguíneos anómalos no puede realizarse en vasos ubicados en determinadas regiones de la retina, tales como la región central de la mácula.

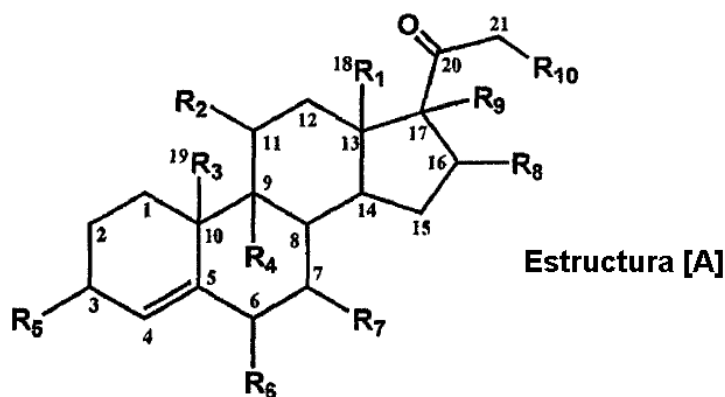
40 También se han propuesto intervenciones farmacéuticas con compuestos farmacológicos que tienen propiedades antiangiogénicas o angiostáticas, tales como acetato de anecortave o compuestos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Lucentis<sup>®</sup>, Macugen<sup>®</sup>), como métodos para el tratamiento. Sin embargo, hasta la fecha hay evidencias insuficientes para indicar cómo de satisfactorios serán estos compuestos.

45 La presente invención trata de proporcionar un método mejorado para usar una cantidad terapéuticamente eficaz de

- un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para la fabricación de una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un individuo con un estado oftálmico, siendo dicho estado oftálmico retinopatía exudativa, en el que el tratamiento de los estados oftálmicos al menos ralentiza la velocidad de desarrollo del estado oftálmico. Más particularmente, la invención trata de proporcionar un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados oftálmicos tales como enfermedades exudativas del ojo y específicamente retinopatía exudativa, método que aborda el problema principal subyacente a las enfermedades (por ejemplo, exudación de fluidos desde los vasos).
- La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que tal documento está disponible como la técnica anterior de la presente invención.

**Sumario de la invención**

- La presente descripción proporciona una composición para el tratamiento de un individuo con un estado oftálmico que comprende la etapa de: administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo en el individuo que va a tratarse. Preferiblemente, dicho compuesto es un esteroide antiedematoso, más preferiblemente un mineralocorticoide.
- También se proporciona una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de retinopatías exudativas en un paciente que comprende la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides en o adyacentes a células o tejido de o en dicho paciente que están afectados con una retinopatía exudativa; y en la que dichas células o tejido se seleccionan del grupo que consiste en: células retinianas, células del epitelio pigmentario de la retina, las células epiteliales de la BHR, células endoteliales coroideas.
- La descripción proporciona además una composición para el tratamiento de manera profiláctica de un individuo con un estado oftálmico en un primer ojo pero no en un segundo ojo que comprende las etapas de: administrar al segundo ojo de dicho individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en o adyacentes al ojo.
- En un primer aspecto preferido, la descripción proporciona una composición para el tratamiento de un individuo con un estado oftálmico que comprende la etapa de: administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo siendo dicho compuesto un mineralocorticoide de la estructura general:



- en la que:
- R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH=O, CH<sub>2</sub>OH, CR=O, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COCHCH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>X o CH<sub>2</sub>X, en los que X es F, Cl, Br;
- R<sub>2</sub> es H, OH, =O, NH<sub>2</sub> o CN;
- R<sub>3</sub> es H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;
- R<sub>4</sub> es H, F o Cl;
- R<sub>5</sub> es H, OH, =O, SH, NH<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH=O, X, CH<sub>2</sub>X, OR, OCOR, OPO(OR)<sub>2</sub>, =CH<sub>2</sub> o CHR, en los

que X es F, Cl, Br;

R<sub>6</sub> es H, CH<sub>3</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

5 R<sub>7</sub> es H, OH, CH<sub>3</sub>, alquilo, Ph, X, OCH<sub>3</sub>, OR, SCOCH<sub>3</sub>, SCOR, OCOR, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>X, CH=O, CR=O o NHCOR, en los que X es F, Cl, Br;

R<sub>8</sub> es H, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SH, NH<sub>2</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

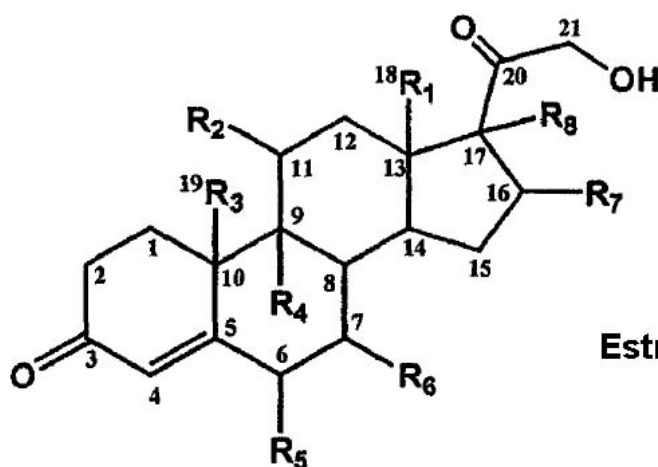
10 R<sub>9</sub> es H, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

R<sub>10</sub> es H, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OR, OCOR, OPO(OR)<sub>2</sub>, NHCORCH=O, X o CH<sub>2</sub>X, en los que X es F, Cl, Br; y

15 en la que dicho compuesto no es un compuesto dado a conocer en la patente estadounidense 6.011.023 en la que el compuesto va a usarse para tratar o prevenir enfermedades oculares seleccionadas de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

25 En un segundo aspecto preferido, la descripción proporciona un tratamiento de un individuo con un estado oftálmico que comprende la etapa de: administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo; siendo dicho compuesto un mineralocorticoide de la estructura general:

30



**Estructura [B]**

en la que:

35 R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH=O o COCHCH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es H, OH o =O;

40 R<sub>3</sub> es H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

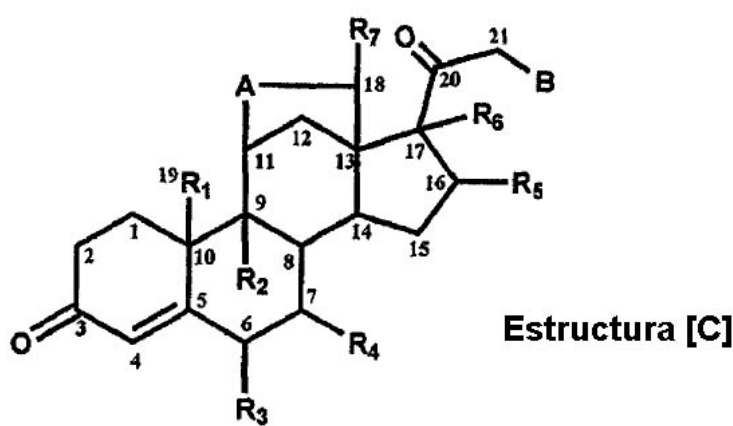
R<sub>4</sub> es H o F;

R<sub>5</sub> R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H;

45 R<sub>8</sub> es H u OH; y

en la que dicho compuesto no es un compuesto dado a conocer en la patente estadounidense 6.011.023 en la que el compuesto va a usarse para tratar o prevenir enfermedades oculares seleccionadas de la lista que comprende

- enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.
- 10 En un tercer aspecto preferido, la descripción proporciona un tratamiento de un individuo con un estado oftálmico que comprende la etapa de: administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo siendo dicho compuesto un mineralocorticoide de la estructura general:



- 15 en la que:
- 20 A es O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CHOH, C=O, CHX, CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, NRCH<sub>2</sub>, NCOR, siendo X F, Cl, Br;
- B es H, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH=O, X, CH<sub>2</sub>X, OR, OCOR, OPO(OR)<sub>2</sub>, NHCOR, en los que X es F, Cl, Br;
- 25 R<sub>1</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH=O, CH<sub>2</sub>OH;
- R<sub>2</sub> es H, F o Cl;
- R<sub>3</sub> es H, CH<sub>3</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;
- 30 R<sub>4</sub> es H, OH, CH<sub>3</sub>, alquilo, Ph, X, OCH<sub>3</sub>, SH, NH<sub>2</sub>, OR, SCOCH<sub>3</sub>, SCOR, OCOR, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>X, CH=O, CR=O, SR o NHCOR, en los que X es F, Cl, Br;
- R<sub>5</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, SH, NH<sub>2</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;
- 35 R<sub>6</sub> es H, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;
- R<sub>7</sub> es H, OH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CH=O, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>X o X, en los que X es F, Cl, Br; y

- 40 en la que dicho compuesto no es un compuesto dado a conocer en la patente estadounidense 6.011.023 en la que el compuesto va a usarse para tratar o prevenir enfermedades oculares seleccionadas de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.
- 45

También se proporciona por la descripción un tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende la etapa de: administrar al estado oftálmico en el individuo una formulación farmacéuticamente aceptable terapéuticamente eficaz de una combinación de:

- 5 (a) un mineralocorticoide, en la que dicho mineralocorticoide (i) puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico; (ii) está en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo; y
- 10 (b) al menos un segundo compuesto en una concentración y dosis suficientes para disminuir la neovascularización ocular, seleccionándose el segundo compuesto del grupo que consiste en: un derivado de tetraciclina, un esteroide, heparina, un antimicrobiano, un compuesto anti-prostaglandina y/o un inhibidor de metaloproteinasas.

También se proporciona una composición para el tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende la etapa de: administrar al estado oftálmico en el individuo una formulación farmacéuticamente aceptable terapéuticamente eficaz de una combinación de:

- 15 (a) un mineralocorticoide, en la que dicho mineralocorticoide: (i) puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico; y (ii) está en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo; y
- 20 (b) una pluralidad de compuestos en una concentración y dosis suficientes para disminuir la neovascularización ocular, seleccionándose la pluralidad de compuestos del grupo que consiste en: un derivado de tetraciclina, un esteroide, heparina, un antimicrobiano, un compuesto anti-prostaglandina y/o un inhibidor de metaloproteinasas.

25 En otro aspecto, la descripción proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de estados oftálmicos que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejidos ubicados en el ojo. Preferiblemente, dicho compuesto es un esteroide antiedematoso, más preferiblemente un mineralocorticoide.

30 En un aspecto adicional, la descripción prevé el uso de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado oftálmico. Preferiblemente, dicho compuesto es un esteroide antiedematoso, más preferiblemente un mineralocorticoide.

35 La descripción también prevé el uso de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una retinopatía exudativa en un individuo.

#### 40 **Breve descripción de los dibujos**

Se facilita la comprensión de la invención mediante la lectura de la siguiente descripción detallada, junto con los dibujos adjuntos.

45 La figura 1 muestra los datos de una citometría de flujo activada por fluorescencia (FACS) de células endoteliales coroideas que compara células no tratadas frente a células tratadas con miristato-acetato de forbol (PMA), células tratadas con el glucocorticoide acetónido de triamcinolona y células tratadas con el mineralocorticoide fludrocortisona.

50 La figura 2 muestra los datos de FACS en células endoteliales coroideas que compara células no tratadas frente a células tratadas con el mineralocorticoide fludrocortisona y células tratadas con factor de necrosis tumoral- $\alpha$ .

55 La figura 3 muestra la resistencia eléctrica transendotelial (RET) de células endoteliales coroideas tratadas con dimetilsulfóxido (DMSO), células tratadas con el mineralocorticoide fludrocortisona, y células tratadas con el glucocorticoide acetónido de triamcinolona.

La figura 4 muestra la RET de células endoteliales retinianas tratadas con DMSO, células tratadas con el mineralocorticoide fludrocortisona, y células tratadas con el glucocorticoide acetónido de triamcinolona.

60 La figura 5 muestra un gráfico del efecto de los mineralocorticoides 11-desoxicortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona, acetato de fludrocortisona y desoxicorticosterona sobre la respuesta exudativa inducida por endotoxina bacteriana en conejos [C = control; 11-DC = 11-desoxicortisona; DA = acetato de desoxicorticosterona; AS = aldosterona; FA = acetato de fludrocortisona; DS= desoxicorticosterona]. (n medio = 5; prueba de rangos con signo de Wilcoxon)

#### 65 **Descripción de la invención**

*General*

5 La divulgación también incluye todas las etapas, características, formulaciones y compuestos a los que se hace referencia o se indican en la memoria descriptiva, individual o colectivamente y todas y cualquiera de las combinaciones o dos o más cualesquiera de las etapas o características.

10 La invención descrita en el presente documento puede incluir uno o más intervalos de valores (por ejemplo, tamaño, concentración etc.). Se entenderá que un intervalo de valores incluye todos los valores dentro del intervalo, incluyendo los valores que definen el intervalo, y valores adyacentes al intervalo que conducen al mismo o sustancialmente al mismo resultado que los valores inmediatamente adyacentes al valor que define el límite para el intervalo.

15 El expediente de esta patente contiene al menos un dibujo realizado en color. Se proporcionarán copias de esta patente con dibujo(s) en color mediante la solicitud de la Oficina de Patentes y Marcas y el pago de las tasas necesarias.

20 En toda esta memoria descriptiva, a menos que el contexto indique lo contrario, se entenderá que la palabra "comprenden" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión de un número entero o grupo de números enteros establecido pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros. También se observa que en esta divulgación y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la Ley de patentes de Estados Unidos; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en"

25 tienen el significado que se les atribuye en la Ley de patentes de Estados Unidos, por ejemplo, permiten elementos no citados explícitamente, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

30 Otras definiciones para términos seleccionados usados en el presente documento pueden encontrarse dentro de la descripción de la invención y se aplican a su totalidad. A menos que se defina lo contrario, todos los demás términos científicos y técnicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la invención.

*Divulgación detallada de la invención*

35 Esta invención se basa en el descubrimiento inesperado que poniendo en contacto receptores de mineralocorticoides dentro o adyacentes al tejido ocular con agentes que pueden activar el receptor de mineralocorticoides es posible mejorar estados oftálmicos en el ojo de un paciente.

40 En un aspecto de la presente descripción, se proporciona un tratamiento de un individuo con un estado oftálmico que comprende la etapa de:

45 administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo en el individuo que va a tratarse.

50 Preferiblemente, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo es un esteroide antiedematoso. Más preferiblemente, el esteroide antiedematoso es un mineralocorticoide. Incluso más preferiblemente el compuesto es un compuesto que no se da a conocer en la patente estadounidense 6.011.023. Sin embargo, si el compuesto es un compuesto dado a conocer en la patente estadounidense 6.011.023, no se usa el compuesto para tratar una enfermedad ocular seleccionada de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

60 Tal como se usa en el presente documento la expresión "un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides" se refiere a compuestos que pueden entrar en una célula para llegar al citosol o la membrana nuclear donde están ubicados los receptores de mineralocorticoides, que pueden modular la actividad del receptor. La actividad del receptor se modulará cuando la actividad del receptor cambie como consecuencia del compuesto que interacciona con el receptor (por ejemplo, activando el receptor). Preferiblemente, tales compuestos tendrán un perfil lipófilo, que facilitará su entrada en la célula.

65



El papel de los mineralocorticoides se encuentra en la regulación de la concentración de minerales, particularmente sodio y potasio, en fluidos extracelulares. Se unen al receptor de mineralocorticoides, desencadenando una serie de acontecimientos que conduce a un aumento en la actividad de canales de sodio epiteliales y una absorción de sales (particularmente de sodio) aumentada. Esto conduce a su vez a una tensión arterial elevada y un aumento del volumen de fluidos. La presente descripción ha mostrado ahora que la administración de tales compuestos al ojo, y en particular zonas vasculares del ojo tales como la región retiniana, la conjuntiva, el cuerpo ciliar y el iris, produce efectos antiedematosos. Tales efectos son de valor particular en el tratamiento de enfermedades exudativas tales como retinopatías exudativas o uveítis anterior. Se ha mostrado recientemente que tejidos oculares incluyendo células retinianas, células del epitelio pigmentario de la retina, el epitelio de cuerpos ciliares, el iris, la córnea y el cristalino expresan todos receptores de mineralocorticoides.

Preferiblemente, los compuestos usados en el método de la presente descripción son mineralocorticoides. Los mineralocorticoides pueden unirse a y activar el receptor de mineralocorticoides. Una gama de esteroides tiene actividades de mineralocorticoide, es decir pueden unirse al receptor de mineralocorticoides y activarlo, conduciendo a cambios en la concentración de sodio y potasio en fluidos extracelulares por medio de un aumento en la actividad de canales de sodio epiteliales, modulación de la actividad ATPasa sodio/potasio y una absorción de sales (particularmente de sodio) aumentada. Algunos corticosteroides tienen actividad tanto mineralocorticoide como glucocorticoide y el método de la presente descripción usa la actividad mineralocorticoide de tales esteroides.

La expresión "estado oftálmico" incluye tanto enfermedades de la "parte posterior del ojo" que implican la retina, mácula, fovea etc. en la región posterior del ojo, como enfermedades de la "parte delantera del ojo" que implican predominantemente los tejidos en la parte delantera del ojo, tales como la córnea, el iris, el cuerpo ciliar, la conjuntiva, etc. En una forma preferida de la descripción se entenderá que "estado oftálmico" se refiere a una enfermedad de la parte delantera del ojo o una enfermedad de la parte posterior del ojo provocada por la modulación o bien directa o bien indirecta de los receptores de mineralocorticoides en células o tejido en o adyacentes al ojo.

Los ejemplos de enfermedad de la parte posterior del ojo incluyen edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro (también conocida como fibroplasia retrolenticular), isquemia retiniana y neovascularización coroidea, enfermedades retinianas (retinopatía diabética, edema retiniano diabético, desprendimiento de retina, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana, retinopatía miópica); enfermedades inflamatorias; uveítis asociada con neoplasias tales como retinoblastoma o pseudoglioma; neovascularización tras vitrectomía; enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, retinopatías que resultan de isquemia de la arteria carótida); neovascularización del nervio óptico.

Los ejemplos de enfermedades de la parte delantera del ojo incluyen pterigión, neovascularización corneal (debida a inflamación, trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, lensectomía), enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, queratitis lamelar difusa, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa; rubeosis iridis; iridociclitis heterocrómica de Fuchs; uveítis crónica; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punteada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; infección por citomegalovirus.

Preferiblemente, se elige el estado oftálmico tratado mediante los usos de la presente descripción de la lista que comprende: queratitis lamelar difusa, enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retiniana y neovascularización coroidea y enfermedades similares de la retina; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punteada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior;

distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; o infección por citomegalovirus.

En una realización, la descripción proporciona un tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende la etapa de: administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo en el individuo que va a tratarse, en el que el estado oftálmico se selecciona del grupo que comprende: retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retiniana y neovascularización coroidea y enfermedades similares de la retina; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punteada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; o infección por citomegalovirus.

En un aspecto adicional de la descripción se proporciona un tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende las etapas de:

administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo en el individuo que va a tratarse, en el que el estado oftálmico es una retinopatía exudativa. La presente descripción también proporciona un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de retinopatías exudativas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico, a al menos un tejido ocular seleccionado del grupo que consiste en: células retinianas, células del epitelio pigmentario de la retina, el epitelio de cuerpos ciliares, el iris, la córnea y el cristalino.

En otra realización, la descripción proporciona el tratamiento de una dolencia que resulta de la degradación de la BHR en la región posterior de la retina, comprendiendo dicho método la etapa de: administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo a dicha dolencia. Generalmente, las dolencias ubicadas en la región posterior de la retina que surgen de la degradación de la BHR incluirán retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina y degeneración macular exudativa.

Según otra realización, la descripción proporciona el tratamiento o la profilaxis de retinopatías exudativas en un paciente que requiere dicho tratamiento o profilaxis, que comprende administrar mediante inyección intravítrea a dicho paciente una cantidad eficaz de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo que preferiblemente es moderadamente soluble en el humor vítreo.

Cuando el estado oftálmico que va a tratarse está presente en un ojo, a menudo el otro ojo también presentará el estado en el futuro. Por ejemplo, el 50% de casos en los que se produce una lesión de tipo DMAE húmeda en un ojo, se produce una lesión en el otro ojo en el plazo de un año. Puede ser útil la administración profiláctica de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico tal como un esteroide antiedematoso, o más preferiblemente un mineralocorticoide. También puede ser útil la administración profiláctica en la preparación para el tratamiento con láser de la retina.

Un "individuo" es un vertebrado, preferiblemente mamífero, más preferiblemente un ser humano. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, animales para deportes y mascotas, tales como perros y caballos.

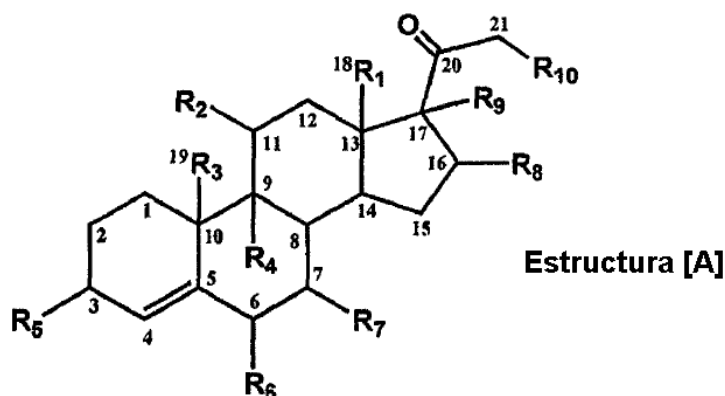
Los términos "tratar", "tratamiento" o "tratando" se usan de manera sinónima en el presente documento para

describir la prevención, la ralentización, la reversión o la suspensión de las retinopatías exudativas a las que se refiere la presente descripción.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se usa en el presente documento para referirse a una cantidad de agente terapéutico o bien como compuesto individual o bien en combinación con otros compuestos que es suficiente para inducir un efecto terapéutico sobre la dolencia a la que se aplica el compuesto. No debe entenderse que esta expresión significa que la dosis debe erradicar por completo la dolencia. Lo que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, entre otros, las propiedades biofarmacológicas del compuesto usado en la metodología, el estado que esté tratándose, la frecuencia de administración, el modo de administración, 10 las características del individuo que va a tratarse, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Éstos son los tipos de factores de los que será consciente un químico farmacéutico experto y podrán explicar cuándo formular composiciones para un tratamiento tal como se describe en el presente documento.

15 Preferiblemente, se emplea una cantidad eficaz del compuesto de interés en el método de la descripción. Para formulaciones oculares y extraoculares, la concentración del compuesto terapéutico puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p. Normalmente, la concentración para este modo de administración está en el intervalo de aproximadamente el 0,025% p/p a aproximadamente el 2,5% p/p.

20 En un aspecto del método de la descripción, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción es un mineralocorticoide de la estructura general:



25 en la que:

R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH=O, CH<sub>2</sub>OH, CR=O, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COCHCH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>X o CH<sub>2</sub>X, en los que X es F, Cl, Br;

30 R<sub>2</sub> es H, OH, =O, NH<sub>2</sub> o CN;

R<sub>3</sub> es H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>4</sub> es H, F o Cl;

35 R<sub>5</sub> es H, OH, =O, SH, NH<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH=O, X, CH<sub>2</sub>X, OR, OCOR, OPO(OR)<sub>2</sub>, =CH<sub>2</sub> o CHR, en los que X es F, Cl, Br;

R<sub>6</sub> es H, CH<sub>3</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

40 R<sub>7</sub> es H, OH, CH<sub>3</sub>, alquilo, Ph, X, OCH<sub>3</sub>, OR, SCOCH<sub>3</sub>, SCOR, OCOR, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>X, CH=O, CR=O o NHCOR, en los que X es F, Cl, Br;

R<sub>8</sub> es H, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SH, NH<sub>2</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

45 R<sub>9</sub> es H, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

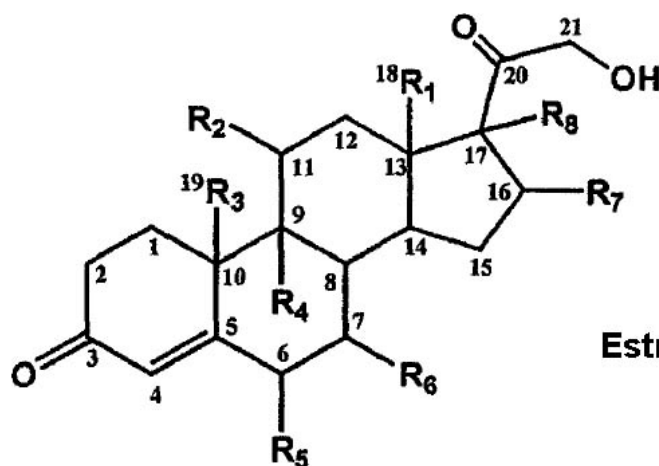
R<sub>10</sub> es H, OH, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OR, OCOR, OPO(OR)<sub>2</sub>, NHCOR CH=O, X o CH<sub>2</sub>X, en los que X es F, Cl, Br; y

50 en la que dicho compuesto no es un compuesto dado a conocer en la patente estadounidense 6.011.023 en la que

el compuesto va a usarse para tratar o prevenir enfermedades oculares seleccionadas de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

Preferiblemente, se usa el compuesto de estructura [A] en los usos de la presente descripción para tratar o prevenir un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende: queratitis lamelar difusa, enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retiniana y neovascularización coroidea y enfermedades similares de la retina; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punteada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; o infección por citomegalovirus.

En otro aspecto de la descripción, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción es un mineralocorticoide de la estructura general:



Estructura [B]

en la que:

R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CH=O o COCHCH<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> es H, OH o =O;

R<sub>3</sub> es H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>4</sub> es H o F;

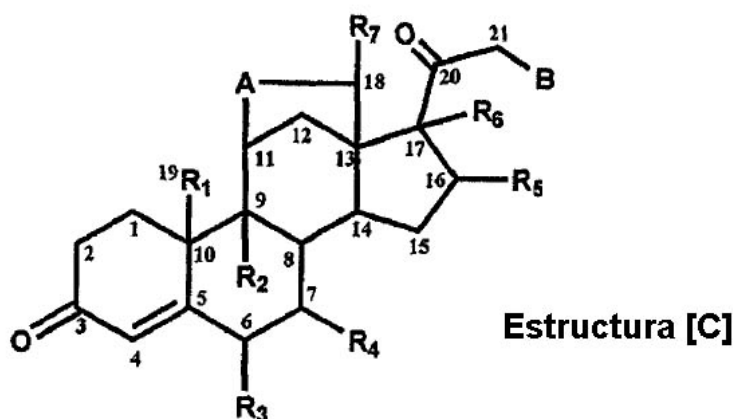
R<sub>5</sub> R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son H; y

R<sub>8</sub> es H u OH; y

en la que dicho compuesto no es un compuesto dado a conocer en la patente estadounidense 6.011.023 en la que el compuesto va a usarse para tratar o prevenir enfermedades oculares seleccionadas de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

Preferiblemente, se usa el compuesto de estructura [B] en los usos de la presente descripción para tratar o prevenir un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende: queratitis lamelar difusa, enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retiniana y neovascularización coroidea y enfermedades similares de la retina; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punteada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; infección por citomegalovirus.

En un aspecto adicional de la descripción, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción es un mineralocorticoide de la estructura general:



en la que:

40 A es O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CHOH, C=O, CHX, CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, NRCH<sub>2</sub>, NCOR, en los que X es F, Cl, Br;

B es H, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH=O, X, CH<sub>2</sub>X, OR, OCOR, OPO(OR)<sub>2</sub>, NHCOR, en los que X es F, Cl, Br;

45 R<sub>1</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH=O, CH<sub>2</sub>OH;

R<sub>2</sub> es H, F o Cl;

R<sub>3</sub> es H, CH<sub>3</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

5 R<sub>4</sub> es H, OH, CH<sub>3</sub>, alquilo, Ph, X, OCH<sub>3</sub>, SH, NH<sub>2</sub>, OR, SCOCH<sub>3</sub>, SCOR, OCOR, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>X, CH=O, CR=O, SR o NHCOR, en los que X es F, Cl, Br;

R<sub>5</sub> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, SH, NH<sub>2</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

10 R<sub>6</sub> es H, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> o X, siendo X F, Cl, Br;

R<sub>7</sub> es H, OH, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CH=O, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CN, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>X o X, en los que X es F, Cl, Br ;

15 en la que dicho compuesto no es un compuesto dado a conocer en la patente estadounidense 6.011.023 en la que el compuesto va a usarse para tratar o prevenir enfermedades oculares seleccionadas de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

25 Preferiblemente, se usa el compuesto de estructura [C] en los usos de la presente descripción para tratar o prevenir un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende: queratitis lamelar difusa, enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retiniana y neovascularización coroidea y enfermedades similares de la retina; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis puntada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; o infección por citomegalovirus.

45 El compuesto usado en el método de la presente descripción para tratar o prevenir un estado ocular modulando la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo puede seleccionarse además del grupo que comprende hemisuccinato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, hemisuccinato de metilprednisolona, hemisuccinato de prednisolona o succinato sódico de prednisolona.

50 Alternativamente, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción puede seleccionarse del grupo de compuestos que comprende:

55 fosfato sódico de dexametasona, succinato sódico de hidrocortisona, metilsuccinato sódico de prednisolona, en el que el estado oftálmico que va a tratarse o prevenirse es distinto de un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende: conjuntivitis alérgica, queratitis, úlceras marginales corneales alérgicas, coriorretinitis, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica anterior, iridociclitis, iritis, uveítis posterior difusa, coroiditis, oftalmía simpática, inflamación del segmento anterior y herpes zóster oftálmico.

60 En una alternativa adicional, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción puede seleccionarse del grupo de compuestos que comprende: acetato de desoxicorticosterona, pivalato de desoxicorticosterona, acetato de dexametasona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, pivalato de prednisolona, tebutato de prednisolona, en el que el estado oftálmico que va a tratarse o prevenirse es distinto de un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias,

uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la

5 arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

El compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la

10 descripción puede seleccionarse preferiblemente del grupo de compuestos que comprende: cortisona, acetato de cortisona, fosfato sódico de dexametasona, dexametasona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, fosfato sódico de prednisona, en el que el estado oftálmico que va a tratarse o prevenirse es distinto de un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende conjuntivitis alérgica, queratitis, úlceras

15 marginales corneales alérgicas, coriorretinitis, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica anterior, iridociclitis, iritis, uveítis posterior difusa, coroiditis, oftalmía simpática, inflamación del segmento anterior y herpes zóster oftálmico, conjuntivitis no purulenta, blefaritis, escleritis, epiescleritis, uveítis, enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias

20 (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

En otra forma de la descripción, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción puede seleccionarse del grupo de compuestos que comprende: amcinónida, butirato de

25 clocortolona, flunisolida, flucinonida, flurandrenolida, fluticasona, propionato de fluticasona, halincionida, furoato de mometasona.

Alternativamente, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción puede seleccionarse del grupo de compuestos que comprende:

propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, butirato de clocortolona, pivalato de clobetasona, desoximetasona, diflorasona, diacetato de diflorasona, diflucortolona, valerato de diflucortolona, flumetasona, pivalato de flumetasona, fluocinolona, fluocortolona, hexanoato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, fluorometolona, isoflupredona, acetato de isoflupredona, mometasona, en el que el estado oftálmico que va a tratarse o prevenirse es distinto de un

35 estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea),

40 neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

También pueden usarse acetónido de fluocinolona y rimexolona en el método de la presente descripción como el

50 compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico, en el que el estado oftálmico que va a tratarse o prevenirse es distinto de un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende: inflamación de la cámara anterior y uveítis anterior, enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias

55 (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

En una forma preferida de la descripción, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción es el mineralocorticoide aldosterona (11 $\beta$ -11,21-dihidroxi-3,20-

65 dioxopregen-4-en-18-al; CAS 52-39-1) o un análogo, una sal farmacéuticamente aceptable, un conjugado o derivados de los mismos que preferiblemente son moderadamente solubles en el humor vítreo.

Puede aislarse aldosterona a partir de tejidos vivos mediante varios métodos tales como los descritos en Simpson *et al.* (1953) *Experientia* 9:333; Simpson *et al.* (1954) *Helv Chim Acta* 37:1163; Mattox *et al.* (1953) *J Am Chem Soc* 75:4869; o Harman *et al.* (1954) *J Am Chem Soc* 76:5035.

Alternativamente, puede sintetizarse aldosterona usando métodos derivados de una cualquiera de las siguientes referencias: Schmidlin *et al.* (1957) *Helv Chim Acta* 40:1483; Johnson *et al.* (1958) *J Am Chem Soc* 80:2585; Johnson *et al.* (1963) *J Am Chem Soc* 85:1409; Barton & Beaton (1960) *J Am Chem Soc* 82:2640; Barton & Beaton (1961) *J Am Chem Soc* 83:4083; Barton *et al.* (1975) *J Chem Soc Perkin Trans I* 2243; o Miyano (1981) *J Org Chem* 46:1846.

En una forma sumamente preferida de la descripción, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico según el método de la descripción es un compuesto seleccionado de la lista que comprende los mineralocorticoides: fludrocortisona (11 $\beta$ -9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona; CAS 127-31-1) o acetato de fludrocortisona; desoxicorticosterona (cortexona o 21-hidroxipregnen-4-en-3,20-diona; CAS 64-85-7); 11-desoxicortisona (17 $\alpha$ ,21-dihidroxipregnen-4-en-3,20-diona; CAS 152-58-9); o acetato de desoxicorticosterona (21-acetato de 21-hidroxipregnen-4-en-3,20-diona; CAS 56-47-3) o un análogo, una sal farmacéuticamente aceptable, un conjugado o derivados de los mismos que preferiblemente son moderadamente solubles en el humor vítreo, en el que el estado oftálmico que va a tratarse o prevenirse es distinto de un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

Preferiblemente, se usan fludrocortisona, acetato de fludrocortisona, desoxicorticosterona, 11-desoxicortisona o acetato de desoxicorticosterona en el método de la presente descripción para tratar o prevenir un estado oftálmico seleccionado de la lista que comprende: queratitis lamelar difusa, enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retiniana y neovascularización coroidea y enfermedades similares de la retina; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punteada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; o infección por citomegalovirus.

La síntesis de fludrocortisona puede llevarse a cabo usando el método de Fried & Sabo (1954) *J Am Chem Soc* 76:1455, o alternativamente puede sintetizarse acetato de fludrocortisona usando el método de la patente estadounidense 2.957.013.

La síntesis de desoxicorticosterona puede lograrse usando el método dado a conocer en Schindler *et al.* (1941) *Helv Chim Acta* 24:371; patente alemana 875.353; patente alemana 871.153; patente estadounidense 2.778.776; patente holandesa 89.575; o patente alemana 1.028.572, y pueden usarse métodos similares para la fabricación del compuesto relacionado acetato de desoxicorticosterona.

La síntesis de 11-desoxicortisona puede llevarse a cabo usando los métodos de cualquiera de los siguientes artículos: Reichstein & von Euw (1938) *Helv Chim Acta* 21:1197; Reichstein (1938) *Helv Chim Acta* 21:1490; Reichstein & von Euw (1940) *Helv Chim Acta* 23:1258; Sarett (1946) *J Biol Chem* 162:627; Gallagher *et al.* (1949) *J Am Chem Soc* 71:3262; Julian *et al.* (1949) *J Am Chem Soc* 71:3574; o Julian *et al.* (1950) *J Am Chem Soc* 72:5145.

Los mineralocorticoides preferidos usados en los usos de la presente descripción pueden administrarse solos, o en diversas combinaciones de dos, tres, cuatro o más mineralocorticoides. Por ejemplo, los mineralocorticoides pueden administrarse en combinaciones de dos mineralocorticoides tales como:



aldosterona y fludrocortisona; aldosterona y desoxicorticosterona;

5 desoxicorticosterona y acetato de fludrocortisona; desoxicorticosterona y 11-desoxicortisona; 11-desoxicortisona y acetato de fludrocortisona, aldosterona y 11-desoxicortisona; fludrocortisona y desoxicorticosterona; 11-desoxicortisona y fludrocortisona, aldosterona y acetato de desoxicorticosterona, o cualquier otra combinación.

10 Alternativamente, los mineralocorticoides pueden administrarse en combinaciones triples tales como: aldosterona y fludrocortisona y 11-desoxicortisona; aldosterona y desoxicorticosterona y 11-desoxicortisona; fludrocortisona y desoxicorticosterona y 11-desoxicortisona; aldosterona y desoxicorticosterona y acetato de fludrocortisona; o acetato de desoxicorticosterona y 11-desoxicortisona y fludrocortisona o cualquier otra combinación.

15 Los mineralocorticoides también pueden administrarse como una terapia cuádruple, si se requiere, por ejemplo aldosterona, fludrocortisona, desoxicorticosterona y 11-desoxicortisona; o aldosterona, acetato de desoxicorticosterona, 11-desoxicortisona y acetato de fludrocortisona.

También se consideran combinaciones de cinco compuestos preferidos.

20 En otra realización, la descripción reside en el tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende administrar al individuo una formulación farmacéuticamente aceptable y terapéuticamente eficaz (es decir, que contiene tampones y excipientes tal como conoce un experto en la técnica) de una combinación de: (a) un mineralocorticoide, en la que dicho mineralocorticoide (i) puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico; y (ii) está en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo; y (b)

25 al menos un segundo compuesto en una concentración y dosis suficientes para disminuir la neovascularización ocular, seleccionándose el segundo compuesto del grupo que consiste en: un derivado de tetraciclina, un esteroide, heparina, un antimicrobiano, un compuesto anti-prostaglandina y/o un inhibidor de metaloproteinasas.

30 En una forma, las formulaciones usadas según la descripción comprenden un mineralocorticoide a una concentración de desde aproximadamente 0,1 µg/ml hasta aproximadamente 40 mg/ml y un esteroide a una concentración de desde aproximadamente 0,1 mg/ml hasta aproximadamente 40 mg/ml.

35 Los esteroides se administran habitualmente para patologías oculares tales como uveítis, retinopatía diabética, telangiectasias yuxtafoveales idiopáticas, edema macular secundario a diabetes mellitus, oclusión de la vena central de la retina, pseudofaquia, durante terapia fotodinámica para degeneración macular asociada a la edad, etc., y para la visualización intraoperatoria del hialoides posterior, que también inhibe de manera deseable la neovascularización ocular.

40 Un efecto secundario grave e indeseable de la terapia ocular con esteroides es la presión intraocular aumentada, denominada glaucoma o hipertensión ocular. Para pacientes con glaucoma o predispuestos a presentar glaucoma, la terapia con esteroides presenta un riesgo de presión intraocular inaceptablemente alta, de manera que puede requerirse cirugía para disminuir la presión intraocular. Tales riesgos y beneficios deben equilibrarse en la determinación de si tratar el paciente con triamcinolona u otros esteroides.

45 Se dieron a conocer las formulaciones y los métodos para predecir pacientes que corren el riesgo de presentar glaucoma a partir de la terapia con esteroides, en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente con n.º de serie 10/787.580 y el documento PCT/AU2005/000263.

50 Las solicitudes en tramitación junto con la presente proporcionan un método para evaluar el riesgo que corre un paciente de presentar presión intraocular aumentada que se sabe que se produce en algunos pacientes que reciben terapia intraocular con esteroides. En particular, se proporciona un método para evaluar el riesgo que corre un paciente de presentar presión intraocular aumentada después de recibir terapia intraocular con esteroides que comprende las etapas de: (a) administrar a un ojo un esteroide a una dosis de exposición que oscila entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 800 µg; y (b) determinar cuál es la presión intraocular en el ojo después

55 de la administración de la dosis de exposición.

Según el método, se administra un esteroide tal como triamcinolona a una dosis de exposición que oscila entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 800 µg, y después de eso se determina la presión intraocular. En una realización, se administran aproximadamente 400 µg de triamcinolona. Una presión intraocular de al menos 5 mm Hg mayor después de la dosis de exposición que la presión intraocular antes de la dosis de exposición indica que el paciente tiene probablemente presión intraocular aumentada si se administra una dosis terapéutica de un esteroide, tal como de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 8 mg de triamcinolona. Entonces, el médico podrá evaluar mejor los beneficios y riesgos de esta terapia frente a la terapia alternativa. La dosis de exposición puede inyectarse en el humor vítreo del ojo, o puede inyectarse en otra zona o sitio en el ojo, o puede implantarse en el ojo,

65 etc.

Los esteroides para la administración ocular incluyen, pero no se limitan a: triamcinolona (Aristocort®; Kenalog®), betametasona (Celestone®), budesonida, fluorometolona (acetato de fluorometolona (Flarex® (Alcon); Eflone®), fluorometolona-alcohol (FML® y FML-Mild®, (Allergan); FluorOP®)), medrisona-alcohol (HMSO (Allergan)); etabonato de loteprednol (Lotemax® y Alrex® (Bausch & Lomb)) y acetato de anecortave (Alcon). Se apreciará que

5

En una forma sumamente preferida de la descripción, el esteroide usado en la formulación es un 11-sustituido-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -sustituido-metilendioxi-esteroide seleccionado de los compuestos dados a conocer en la patente estadounidense 5.770.589 concedida a Billson y Penfold ("US '589"), que se presentó como solicitud estadounidense con n.º de serie 08/586.750. Alternativamente, el compuesto es un esteroide dado a conocer en Fried *et al.* (1958) J. Am. Chem. Soc. 80. 2338 (1958); patente estadounidense n.º 2.990.401; patente estadounidense n.º 3.048.581 o patente estadounidense n.º 3.035.050.

10

Colectivamente estas publicaciones también proporcionan métodos para la fabricación de tales compuestos y también se incorporan para los fines de dar a conocer tales métodos. De manera deseable, el esteroide usado es acetónido de triamcinolona.

15

La concentración de esteroides en la formulación usada en el método de la presente descripción oscila entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 40 mg/ml. Más preferiblemente, las concentraciones de esteroides oscilan entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml. Alternativamente, las concentraciones de esteroides oscilan entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml o pueden oscilar entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 40 mg/ml.

20

La concentración de esteroides usada con una formulación particular dependerá del esteroide particular que se use. Por ejemplo, el acetónido de triamcinolona (16,17-acetal de 9 $\alpha$ -fluoro-11,13,16a,17,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona cíclico con acetona (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>6</sub>)) Kenacort $\square$ , Kenalog $\square$  (Bristol-Myers Squibb, Princeton NJ) puede administrarse a una dosis terapéutica en el intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 8 mg, por ejemplo, mediante inyección intravítrea. En comparación, el acetato de anecortave, un esteroide con menos potencial para provocar un aumento en la presión intraocular que la triamcinolona pero que no se usa dentro del ojo, puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml.

25

30

En una forma sumamente preferida, pueden usarse las siguientes formulaciones en el método de la presente descripción: una combinación 1:1 de fludrocortisona aproximadamente 5  $\mu$ g/ml y de acetónido de triamcinolona aproximadamente 4 mg/ml; una combinación 1:1 de acetato de desoxicorticosterona aproximadamente 5  $\mu$ g/ml y de acetónido de triamcinolona aproximadamente 4 mg/ml.

35

En una segunda forma, las formulaciones usadas en el método de la descripción comprenden un mineralocorticoide en una concentración de desde aproximadamente 0,1  $\mu$ g/ml hasta aproximadamente 40 mg/ml y heparina en una concentración de desde aproximadamente 0,01  $\mu$ g/ml hasta aproximadamente 30 mg/ml.

40

La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena lineal, denominados glicosaminoglicanos, que tienen actividad anticoagulante. Los azúcares primarios son 2-sulfato de ácido $\alpha$ -L-idurónico, 6-sulfato de 2-desoxi-2-sulfamino-a-D-glucosa, (ácido 3-D-glucurónico, 2-acetamido-2-desoxi- $\alpha$ -D-glucosa y ácido $\alpha$ -L-idurónico. Estos azúcares se presentan en diferentes cantidades y se unen mediante uniones glicosídicas, formando polímeros de tamaños variables. La heparina es fuertemente ácida debido a su contenido de grupos sulfato y ácido carboxílico unidos covalentemente. En la heparina sódica, los protones ácidos de los sulfatos se reemplazan parcialmente por iones sodio. En una realización de la descripción, se usa heparina de bajo peso molecular. La heparina de bajo peso molecular se deriva de heparina no fraccionada a través de despolimerización o bien química o bien enzimática, y está disponible comercialmente. La heparina no fraccionada tiene un peso molecular de aproximadamente 5.000 dalton a aproximadamente 30.000 dalton, mientras que la heparina de bajo peso molecular tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 dalton a aproximadamente 10.000 dalton. En comparación con la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular se une menos fuertemente a proteína, tiene una biodisponibilidad mejorada, interacciona menos con plaquetas y produce una respuesta a la dosis predecible y niveles plasmáticos dependientes de la dosis, y produce menos sangrado para un efecto antitrombótico dado. La heparina de bajo peso molecular puede ser sulfato de heparina, una forma de heparina con menos sulfatación y mayor acetilación. Todas éstas están disponibles comercialmente (por ejemplo, Sigma Aldrich, St. Louis MO).

45

50

55

Un posible mecanismo para el efecto beneficioso de la heparina o heparina de bajo peso molecular en la reducción del crecimiento y la proliferación de vasos es su estructura polianiónica, que se une fácilmente a factores angiogénicos policatiónicos. Los factores angiogénicos con heparina unida a ellos tienen una actividad biológica reducida, y por tanto no promueven el crecimiento de nuevos vasos. *In vivo*, los sulfatos de heparina se unen a la matriz extracelular (MEC) y a superficies de células endoteliales. El sulfato de heparina en la MEC puede desempeñar un papel en el almacenamiento de factores de crecimiento activos que pueden liberarse cuando sea necesario ejercer efectos inmediatos. Las heparinas solubles compiten con los sulfatos de heparina en la MEC por

60

65

factores de crecimiento y proteínas, y por consiguiente pueden provocar su liberación. La heparina no fraccionada puede provocar un aumento en el nivel plasmático de factores de crecimiento. A diferencia de la heparina no fraccionada, que puede promover la angiogénesis, la heparina de bajo peso molecular puede dificultar la unión de factores de crecimiento a sus receptores de alta afinidad como resultado de su menor tamaño. La heparina de bajo peso molecular puede afectar a la córnea neovascular lesionada mediante la unión de factores angiogénicos que se han liberado de la MEC, así como la unión competitiva (de manera antagonista) a receptores angiogénicos.

En una realización, la concentración de heparina o heparina de bajo peso molecular usada en el método de la descripción para tratar o prevenir un estado oftálmico oscila entre aproximadamente 0,01 µg/ml y aproximadamente 30 mg/ml. Alternativamente, la heparina o heparina de bajo peso molecular puede administrarse en una concentración que oscila entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml. En una forma más preferida de la descripción, la concentración de heparina o heparina de bajo peso molecular oscila entre aproximadamente 0,5 mg/ml y aproximadamente de 15 mg/ml a 20 mg/ml (por ejemplo, la administración de 0,1 ml de una formulación 100 mg/ml de heparina de bajo peso molecular). En diversas realizaciones, la concentración puede ser de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. Puede usarse cualquier concentración dentro de estos intervalos.

En una forma sumamente preferida, pueden usarse las siguientes formulaciones en el método de la presente descripción: una combinación 1:1 de fludrocortisona aproximadamente 5 µg/ml y de heparina de bajo peso molecular aproximadamente 10 mg/ml; una combinación 1:1 de acetato de desoxicorticosterona aproximadamente 5 µg/ml y de heparina de bajo peso molecular aproximadamente 10 mg/ml.

En una tercera forma, las formulaciones usadas en el método de la presente descripción para tratar o prevenir un estado oftálmico comprenden un mineralocorticoide en una concentración de desde aproximadamente 0,1 µg/ml hasta aproximadamente 40 mg/ml y un compuesto anti-prostaglandina en una concentración de desde aproximadamente 1 µg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml (tal como una dosis de flurbiprofeno de 1 µg/ml a aproximadamente 10 mg/ml).

Los compuestos anti-prostaglandina, también denominados antagonistas de prostaglandina, pueden administrarse en una concentración suficiente para dar como resultado un efecto inhibitor de prostaglandinas. Como ejemplo, pueden administrarse compuestos anti-prostaglandina tales como flurbiprofeno a una concentración en el intervalo de aproximadamente el 0,001%<sup>p/v</sup> a aproximadamente el 0,5%<sup>p/v</sup>. Como ejemplo, puede administrarse OCUFEN® (flurbiprofeno sódico al 0,03% (Allergan), (±)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)-propionato de sodio dihidratado) al 0,03% a una concentración que oscila entre aproximadamente el 0,003%<sup>p/v</sup> y aproximadamente el 0,3%<sup>p/v</sup>. Pueden incluirse compuestos anti-prostaglandina distintos de flurbiprofeno. Pueden administrarse los compuestos anti-prostaglandina a las dosis y mediante los métodos descritos previamente, e incluyen indometacina, ketorolaco, trometamina al 0,5% ácido ((±)-5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-carboxílico, compuesto con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1:1) (ACULAR® Allegan, Irvine CA), meclofenamato, flurbiprofeno, y compuestos en el grupo de pirrolo-pirrol de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Por ejemplo, puede administrarse ACULAR® a una concentración que oscila entre aproximadamente el 0,003%<sup>p/v</sup> y aproximadamente el 0,3%<sup>p/v</sup>. En una realización, la concentración de ACULAR® es de aproximadamente el 0,03%<sup>p/v</sup>.

En realizaciones específicas, pueden usarse las siguientes formulaciones en el método de la presente descripción: una combinación 1:1 de flurbiprofeno a aproximadamente el 0,03%<sup>p/v</sup> y de fludrocortisona aproximadamente 5 µg/ml; una combinación 1:1 de flurbiprofeno a aproximadamente el 0,03%<sup>p/v</sup> y de acetato de desoxicorticosterona aproximadamente 5 µg/ml. Por ejemplo, la formulación podría comprender una concentración real de flurbiprofeno al 0,015% con fludrocortisona 5 µg/ml o flurbiprofeno al 0,015% con acetato de desoxicorticosterona 5 µg/ml.

En una cuarta forma, las formulaciones usadas en los usos de la descripción comprenden un mineralocorticoide en una concentración de desde aproximadamente 0,1 µg/ml hasta aproximadamente 40 mg/ml y un antimicrobiano, similar por ejemplo a un antibiótico macrólido, en una concentración de desde aproximadamente 20 µg/ml hasta aproximadamente 200 µg/ml (aproximadamente a del 0,002%<sup>p/v</sup> a aproximadamente el 0,02%<sup>p/v</sup>).

Un posible mecanismo para el efecto beneficioso de los antibióticos macrólidos es su efecto antiinflamatorio.

Los antibióticos macrólidos que pueden añadirse a la formulación usada en el tratamiento de estados oftálmicos incluyen, entre otros: tacrolimús, ciclosporina, sirolimús, everolimús, ascomicina, eritromicina, azitromicina, claritromicina, clindamicina, lincomicina, diritromicina, josamicina, espiramicina, diacetilmidecamicina, tilosina, roxitromicina, ABT-773, telitromicina, leucomicinas y lincosamida. Otros antibióticos incluyen, pero no se limitan a, aminoglicósidos (por ejemplo, estreptomina, amikacina, gentamicina, tobramicina), cefalosporinas (por ejemplo, beta-lactamas incluyendo penicilina), tetraciclina, aciclovir, amantadina, polimixina B, anfotericina B, amoxicilina, ampicilina, atovacuna, azitromicina, azitromicina, bacitracina, cefazolina, cefepima, cefotaxima, cefotetán, cefpodoxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cloranfenicol, clotimazol, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, dapsona, dicloxacilina, fluconazol, foscarnet, ganciclovir, gatifloxacino, griseofulvina,

isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, nafcilina, neomicina, nitrofurantoína, nistatina, pentamidina, rifampina, rifamicina, valaciclovir, vancomicina, etc. Las indicaciones, dosis eficaces, formulaciones, contraindicaciones, proveedores, etc. de estos antibióticos los conoce un experto en la técnica.

5 Los antibióticos macrólidos pueden administrarse en una concentración que oscila entre aproximadamente 20 µg/ml y aproximadamente 200 µg/ml (de aproximadamente el 0,002%<sup>p/v</sup> a aproximadamente el 0,02%<sup>p/v</sup>). Las formulaciones y dosis de antibióticos macrólidos se describen en las solicitudes de patente estadounidense en tramitación junto con la presente con n.ºs de serie 10/667.161 y 10/752.124, cada una de las cuales se incorpora expresamente como referencia al presente documento en su totalidad.

10 Además de un antibiótico macrólido, la formulación usada también puede incluir ácido micofenólico. Una formulación de este tipo cuando se prepara como disolución administrada de manera tópica farmacéuticamente aceptable puede incluir de aproximadamente el 0,5%<sup>p/v</sup> a aproximadamente el 10%<sup>p/v</sup> de ácido micofenólico. Preferiblemente, la concentración de antibiótico macrólido y/o de ácido micofenólico en una disolución administrada de manera tópica farmacéuticamente aceptable puede oscilar entre aproximadamente el 3%<sup>p/v</sup> y aproximadamente el 5%<sup>p/v</sup>. En otra realización, la concentración de antibiótico macrólido y/o de ácido micofenólico en una disolución administrada de manera tópica farmacéuticamente aceptable puede oscilar entre aproximadamente el 1%<sup>p/v</sup> y aproximadamente el 3%<sup>p/v</sup>. En otra realización, la concentración de antibiótico macrólido y/o de ácido micofenólico en una disolución administrada de manera tópica farmacéuticamente aceptable puede oscilar entre aproximadamente el 3%<sup>p/v</sup> y aproximadamente el 10%<sup>p/v</sup>. En otra realización, la concentración de antibiótico macrólido y/o de ácido micofenólico puede oscilar entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10% en una formulación ocular tópica para el tratamiento de retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad o retinitis pigmentaria. En otra realización, se formulan concentraciones de antibiótico macrólido y/o de ácido micofenólico de hasta aproximadamente el 2%, de hasta aproximadamente el 5%, de hasta aproximadamente el 10%, o superiores al 10% para la administración tópica cuando el/los compuesto(s) se une(n) a una matriz o polímero que libera lentamente el/los compuesto(s) a lo largo del tiempo mientras que no se supere una concentración intraocular de 40 µg/ml.

25 En una forma de esta realización, la descripción es el tratamiento o la prevención de un estado oftálmico usando una formulación que comprende un mineralocorticoide en una concentración de desde aproximadamente 0,1 µg/ml hasta aproximadamente 40 mg/ml en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo y un derivado de tetraciclina (tal como doxiciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, limeciclina, o una tetraciclina químicamente modificada (CMT, *chemically modified tetracycline*)) a una concentración de desde aproximadamente 0,01 µg/ml hasta aproximadamente 30 mg/ml.

35 Tal como se usa en el presente documento, una tetraciclina o un derivado de la misma, incluyendo CMT que inhiben la actividad de MMP, incluirán, entre otros: doxiciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, limeciclina, o una tetraciclina químicamente modificada. Las tetraciclina químicamente modificadas (CMT) incluyen demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina y compuestos similares que inhiben la síntesis de MMP-8 y MMP-9. Éstos incluyen CMT tales como CMT-315, CMT-3, CMT-8 y CMT-308; 6-desmetil-6-desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina (COL-3), y otros, por ejemplo, tal como se describe por Liu *et al.*, A Chemically Modified Tetracycline (CMT-3) Is a New Antifungal Agent in Antimicrobial Agents Chemother. mayo de 2002; 46:1447; Seftor *et al.*, Targeting the Tumor Microenvironment with Chemically Modified Tetracycline: Inhibition of Laminin 5γ2 Chain Promigratory Fragments and Vasculogenic Mimicry noviembre de 2002; 1: 1173, que se incorporan expresamente como referencia al presente documento.

45 Las tetraciclinas ejercen sus efectos biológicos independientemente de su actividad antibacteriana. Es decir, inhiben las MMP y pueden prevenir la destrucción de tejido patógeno. Además, estudios recientes han sugerido que las tetraciclinas y los inhibidores de metaloproteinasas suprimen la progresión tumoral, la resorción ósea y la angiogénesis y pueden tener propiedades antiinflamatorias. Por tanto, un posible mecanismo para el efecto beneficioso de las tetraciclinas y compuestos similares en la reducción y proliferación del crecimiento de vasos en la región ocular es por medio de la inhibición de metaloproteinasas, que son enzimas dependientes de zinc asociadas con el proceso tumorigénico. Se cree que la inhibición selectiva de tal metaloproteinasas por las formulaciones y los métodos de la invención descritos en el presente documento inhibe reacciones que conducen a neovascularización ocular. Tales inhibidores de metaloproteinasas también están incluidos en la descripción.

55 En una forma sumamente preferida de la descripción, el derivado de tetraciclina empleado en la formulación es doxiciclina. La doxiciclina (4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftaceno-carboxamida monohidratada, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>·H<sub>2</sub>O) es un antibiótico de amplio espectro disponible comercialmente en la clase de antibióticos de tetraciclina. La doxiciclina en esta forma de la descripción está presente preferiblemente como una disolución al 2% de doxiciclina a un pH sustancialmente neutro en combinación con el mineralocorticoide.

65 La concentración de doxiciclina empleado en esta forma de la descripción oscilará entre 0,01 µg/ml y aproximadamente 30 mg/ml. Más específicamente, las concentraciones de doxiciclina oscilarán entre aproximadamente 0,05 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml. Alternativamente, las concentraciones de doxiciclina

oscilarán entre aproximadamente 0,05 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml. Aún otra vez, las concentraciones de doxiciclina pueden oscilar entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml. Estas dosis son sustancialmente no tóxicas para el paciente. Además de su efecto antiangiogénico, la doxiciclina podría reducir la incidencia de endoftalmitis, que se produce en aproximadamente el 0,5% de los ojos a los que se administra un esteroide.

En una forma sumamente preferida, la formulación usada en los usos de la descripción puede comprender: una combinación 1:1 de doxiciclina aproximadamente 20 mg/ml y de fludrocortisona aproximadamente 5 µg/ml ; una combinación 1:1 de doxiciclina aproximadamente 20 mg/ml y de acetato de desoxicorticosterona aproximadamente 5 µg/ml.

En una quinta forma, la formulación usada en la presente descripción comprende un mineralocorticoide en una concentración de desde aproximadamente 0,1 µg/ml hasta aproximadamente 40 mg/ml y un inhibidor de una metaloproteinasas en una concentración y dosis para disminuir la neovascularización ocular.

Los inhibidores de metaloproteinasas incluyen proteínas que se producen de manera natural tales como TIMP-1 que inhiben específicamente metaloproteinasas de la matriz, e inhibidores sintéticos de metaloproteinasas tales como batimastat (BB-94) y marimastat (BB-2516) que inhiben de manera potente y específica la producción de metaloproteinasas. Estos inhibidores degradan la matriz extracelular, promoviendo la invasión y metástasis tumorales, pero también regulan los mecanismos de defensa y la función celular normal del huésped. Se espera que la inhibición selectiva inhiba reacciones que conducen a neovascularización en las formulaciones y los usos de la invención. Tales inhibidores de metaloproteinasas también están incluidos en la descripción. Entre las veinticuatro MMP descritas, se han identificado ocho en la córnea, es decir, colagenasa I y III (MMP-1 y MMP-13), gelatinasa A y B (MMP-2 y -9), estromelina (MMP-3), matrilisina (MMP-7) y MMP de tipo membrana (MMP-14).

En una realización alternativa de la descripción, la formulación usada para tratar o prevenir un estado oftálmico comprende: (a) un mineralocorticoide, en la que dicho mineralocorticoide: (i) puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico; y (ii) está en una forma farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo; y (b) una pluralidad de compuestos en una concentración y dosis para disminuir la neovascularización ocular, en la que la pluralidad de compuestos se selecciona del grupo que consiste en: un derivado de tetraciclina, un esteroide, heparina, un antimicrobiano, un compuesto anti-prostaglandina y/o un inhibidor de metaloproteinasas.

Cuando exista una pluralidad de compuestos derivados de tetraciclina, esteroide, heparina, antimicrobiano, compuesto anti-prostaglandina, y/o compuestos inhibidores de metaloproteinasas empleados en el método, los compuestos preferidos y sus dosis serán los que se describieron anteriormente.

En un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un tratamiento de un individuo con un estado oftálmico administrando al individuo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide antiedematoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que dicho esteroide antiedematoso no incluye compuestos dados a conocer en la patente estadounidense 6.011.023 cuando se usa para tratar o prevenir enfermedades oculares seleccionadas de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

En una realización, la descripción proporciona el tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende: administrar una dosis de un esteroide antiedematoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el estado oftálmico se selecciona del grupo que comprende: queratitis lamelar difusa, enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retiniana y neovascularización coroidea y enfermedades similares de la retina; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punteada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-

Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; infección por citomegalovirus.

5 En un aspecto adicional de la descripción, se proporciona el tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende: administrar una dosis de un esteroide antiedematoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el estado oftálmico es una retinopatía exudativa. La presente descripción también proporciona el tratamiento profiláctico o terapéutico de retinopatías exudativas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide antiedematoso, a al menos un tejido ocular seleccionado del grupo que  
10 consiste en: células retinianas, células del epitelio pigmentario de la retina, las células epiteliales de la BHR, células endoteliales coroides.

15 En otra realización, la descripción proporciona el tratamiento de una dolencia que resulta de la degradación de la BHR en la región posterior de la retina, comprendiendo dicho método la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide antiedematoso a dicha dolencia. Generalmente, las dolencias ubicadas en la región posterior de la retina que surgen de la degradación de la BHR incluirán retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina y degeneración macular exudativa.

20 Según otra realización, la descripción proporciona el tratamiento o la profilaxis de retinopatías exudativas en un paciente que requiere dicho tratamiento o profilaxis, que comprende administrar mediante inyección intravítrea a dicho paciente una cantidad eficaz de esteroide antiedematoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que preferiblemente es moderadamente soluble en el humor vítreo.

25 Preferiblemente, el esteroide antiedematoso usado en la descripción es un esteroide mineralocorticoide.

30 En un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona el tratamiento de un individuo con un estado oftálmico administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un mineralocorticoide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en el presente documento; en el que dicho mineralocorticoide no incluye compuestos dados a conocer en la patente estadounidense 6.011.023 cuando se usa para tratar o prevenir enfermedades oculares seleccionadas de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y  
40 fibroplasia retrolenticular.

45 En una realización, la descripción proporciona el tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende: administrar una dosis de un mineralocorticoide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en el presente documento, en el que el estado oftálmico se selecciona del grupo que comprende queratitis lamelar difusa, enfermedades u opacificaciones corneales con una componente exudativa o inflamatoria, retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, degeneración macular exudativa y edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, isquemia retiniana y neovascularización coroidea y enfermedades similares de la retina; uveítis anterior; estados inflamatorios que resultan de cirugías tales como LASIK, LASEK, cirugía refractiva, implantación de LIO; edema corneal irreversible como complicación de cirugía de cataratas; edema como resultado de agresión o traumatismo (físico, químico, farmacológico, etc.); inflamación; conjuntivitis (por ejemplo, alérgica persistente, papilar gigante, alérgica estacional/intermitente, alérgica perenne, tóxica, conjuntivitis producida por infección por bacterias, virus o *Chlamydia*); queratoconjuntivitis (primaveral, atópica, seca); iridociclitis; iritis; escleritis; epiescleritis; queratitis infecciosa; queratitis punteada superficial; queratocono; distrofia polimorfa posterior; distrofias de Fuch (corneal y endotelial); queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica; edema corneal; enfermedad escleral; penfigoide ocular cicatricial; pars planitis; síndrome de Posner-Schlossman; enfermedad de Behçet; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; reacciones de hipersensibilidad; trastornos de la superficie ocular; edema conjuntival; coriorretinitis debida a toxoplasmosis; pseudotumor inflamatorio de la órbita; quemosis; congestión venosa conjuntival; celulitis periorbitaria; dacriocistitis aguda; vasculitis inespecífica; sarcoidosis; infección por citomegalovirus.  
60

65 En un aspecto adicional de la descripción, se proporciona el tratamiento de un estado oftálmico en un individuo que comprende: administrar una dosis de un mineralocorticoide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en el presente documento, en el que el estado oftálmico es una retinopatía exudativa.

La presente descripción también proporciona un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de retinopatías

exudativas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un mineralocorticoide, a al menos un tejido ocular seleccionado del grupo que consiste en: células retinianas, células del epitelio pigmentario de la retina, las células epiteliales de la BHR, células endoteliales coroides.

5 En otra realización, la descripción proporciona el tratamiento de una dolencia que resulta de la degradación de la BHR en la región posterior de la retina, comprendiendo dicho método la etapa de: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un mineralocorticoide tal como se describe en el presente documento a dicha dolencia. Generalmente, las dolencias ubicadas en la región posterior de la retina que surgen de la degradación de la BHR incluirán retinopatías miópicas, edema macular tal como edema macular clínico o edema macular cistoideo  
10 angiográfico que surge de diversas etiologías tales como diabetes, edema macular que surge del tratamiento con láser de la retina y degeneración macular exudativa.

Según otra realización, la descripción proporciona el tratamiento o la profilaxis de retinopatías exudativas en un paciente que requiere dicho tratamiento o profilaxis, que comprende administrar mediante inyección intravítrea a dicho paciente una cantidad eficaz de mineralocorticoide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que preferiblemente es moderadamente soluble en el humor vítreo.

La descripción también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de estados oftálmicos que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejidos ubicados en el ojo. Preferiblemente, un compuesto de este tipo es un esteroide antiinflamatorio.

La descripción proporciona además una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de estados oftálmicos que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un mineralocorticoide tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, el mineralocorticoide es aldosterona o un análogo, una sal, un conjugado farmacéuticamente aceptable o derivados de los mismos junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable. Más preferiblemente, el mineralocorticoide se selecciona del grupo que comprende fludrocortisona, acetato de fludrocortisona; desoxicorticosterona, 11-desoxicortisona o acetato de desoxicorticosterona o un farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable.

La descripción también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de retinopatías exudativas que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un mineralocorticoide seleccionado del grupo que comprende fludrocortisona, acetato de fludrocortisona; desoxicorticosterona, 11-desoxicortisona o acetato de desoxicorticosterona o un farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable.

La descripción también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de retinopatías exudativas que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un mineralocorticoide o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en el presente documento en una matriz biocompatible y biodegradable, por ejemplo en una forma tópica o en una forma para la inyección intravítrea.

La descripción también proporciona una formulación o composición farmacéutica para su uso en los métodos de la descripción que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo (siendo dicho compuesto preferiblemente un esteroide antiinflamatorio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y más preferiblemente un mineralocorticoide) y al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable (tal como un portador, adyuvante, excipiente o estabilizadores no tóxicos, no terapéuticos y no inmunogénicos y similares). Preferiblemente, el aditivo farmacéuticamente aceptable debe ser compatible con el humor vítreo y no debe dejar ningún residuo en el ojo que deteriore la visión. De manera deseable, cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable usado en la composición debe ser adecuado para la administración de dicha composición farmacéutica como inyección de depósito intravítrea.

La formulación farmacéutica precisa usada en la presente descripción variará según una amplia gama de criterios comerciales y científicos. Es decir, el lector experto apreciará que la formulación anterior de la descripción descrita anteriormente puede contener otros agentes.

Por ejemplo, las formulaciones usadas en la descripción preferiblemente se preparan usando una solución salina fisiológica como vehículo. El pH de la formulación puede mantenerse a un pH sustancialmente neutro (por ejemplo, de aproximadamente 7,4, en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4, etc.) con un sistema tampón apropiado tal como conoce un experto en la técnica (por ejemplo, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato).

Cualquier diluyente usado en la preparación de la formulación farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse preferiblemente a de modo que no afecte indebidamente a la actividad biológica de la formulación. Ejemplos de tales diluyentes que son especialmente útiles para formulaciones inyectables son agua, las diversas soluciones salinas, disoluciones de sales orgánicas o inorgánicas, disolución de Ringer, disolución de dextrosa y disolución de Hank.

Además, la formulación farmacéutica usada en la descripción puede incluir aditivos tales como otros tampones, diluyentes, portadores, adyuvantes o excipientes. Puede usarse cualquier tampón farmacológicamente aceptable adecuado para la aplicación al ojo, por ejemplo, tampones Tris o fosfato. Pueden emplearse otros agentes en la formulación para una variedad de fines. Por ejemplo, pueden emplearse agentes de tamponamiento, conservantes, codisolventes, tensioactivos, aceites, humectantes, emolientes, agentes quelantes, estabilizadores o antioxidantes. Los conservantes solubles en agua que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, tiemporosol, bisulfato de sodio, acetato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, alcohol etílico, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol bencílico y alcohol feniletílico. Un tensioactivo puede ser Tween 80.

Otros vehículos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, agua purificada, etc. Pueden incluirse agentes de ajuste de la tonicidad, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, glicerina, etc. Los antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, etc. Las indicaciones, dosis eficaces, formulaciones, contraindicaciones, proveedores etc., de los compuestos en las formulaciones están disponibles o los conoce un experto en la técnica.

Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 5% en peso y preferiblemente de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2%. Agentes de tamponamiento solubles en agua adecuados que pueden emplearse son carbonato de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc., aprobados por la FDA de los E.E.U.U. para la vía de administración deseada. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades suficientes para mantener un pH del sistema de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9 y preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. Como tal, el agente de tamponamiento puede ser como máximo aproximadamente el 5% (p/p) de la formulación total. También pueden incluirse electrolitos tales como, pero sin limitarse a, cloruro de sodio y cloruro de potasio, en la formulación.

Las composiciones que comprenden el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo (que es preferiblemente un esteroide o mineralocorticoide antiedematoso) usado en el método de descripción están compuestas preferiblemente por lactato de Ringer y opcionalmente alcohol etílico, preferiblemente en una cantidad de 10-20 mg/ml de la composición total, más preferiblemente 15 mg/ml de la composición total. Pueden usarse otros disolventes, incluyendo agua. El alcohol etílico puede tener un efecto adyuvante sobre el compuesto usado.

Pueden usarse dispersiones sólidas del compuesto terapéutico así como preparaciones solubilizadas para realizar el método de tratamiento de la descripción. Para las formulaciones intraoculares (administración química o administración mediante un dispositivo invasivo), el compuesto terapéutico se administra a una concentración suficientemente alta como para lograr una concentración final en el intervalo de aproximadamente 0,1  $\mu\text{mol/l}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{mol/l}$  dentro del compartimiento ocular diana (por ejemplo, la cámara posterior para el tratamiento de enfermedades retinianas). Normalmente, para este modo de administración, la concentración final del compuesto terapéutico está en el intervalo de aproximadamente 0,25  $\mu\text{mol/l}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{mol/l}$ .

En una forma sumamente preferida de la descripción, cuando se administra el mineralocorticoide mediante inyección intravítrea para la profilaxis o el tratamiento de un estado oftálmico, el mineralocorticoide debe estar tan concentrado como sea posible para minimizar el volumen para la inyección. La dosificación de mineralocorticoide puede ser de entre aproximadamente 1  $\mu\text{g}$  y aproximadamente 10 mg, o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 8 mg. Normalmente, se depositan aproximadamente 4 mg de mineralocorticoide por vía intravítrea. Este intervalo de dosificación está sujeto al estado patológico que esté tratándose.

Las composiciones de la presente descripción para el tratamiento o la prevención de estados oftálmicos pueden proporcionarse en forma de una única dosis unitaria en una jeringa preparada previamente, lista para la administración.

Para la administración tópica, la concentración del mineralocorticoide administrada puede depender del paciente particular, la enfermedad subyacente y su gravedad, la frecuencia de dosificación, etc., tal como conoce un experto en la técnica. Las concentraciones de muestra incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 0,5  $\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 1  $\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{g/ml}$ , de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 15 mg/ml hasta 30 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de 30 mg/ml a 100 mg/ml, etc.

Al realizar el método de la descripción, pueden administrarse compuestos farmacéuticamente aceptables a un paciente mediante cualquier método que conduzca a la administración del agente terapéutico en el sitio del estado oftálmico (por ejemplo, la ubicación de una retinopatía exudativa, uveítis anterior, pterigión o edema macular). Puede



administrarse cualquiera de las formulaciones por una vía ocular, tal como de manera tópica, por vía subconjuntival, bajo la cápsula de Tenon, por vía intraocular, implantes oculares, etc.

5 La administración de la composición para realizar los usos de la descripción es preferiblemente mediante inyección intraocular, aunque pueden ser eficaces otros modos de administración. Normalmente, se administrarán compuestos farmacéuticamente aceptables por vía intraocular (mediante un sistema de administración química o un dispositivo invasivo) a un individuo. Sin embargo, la descripción no se limita a la administración intraocular porque también está incluido de manera tópica (aplicación extraocular) o de manera sistémica (por ejemplo, por vía oral u otra parenteral) siempre que una cantidad suficiente del compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo entre en contacto con el sitio del estado oftálmico. Se usa la administración parenteral en circunstancias apropiadas evidentes para el médico de cabecera. Preferiblemente, se administran las composiciones en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de cantidades de dosificación precisas.

15 Tal como se mencionó anteriormente, la administración a zonas dentro del ojo, puede lograrse *in situ* mediante inyección, cánula u otro dispositivo invasivo diseñado para introducir cantidades medidas con precisión de una formulación deseada en un compartimiento o tejido particular dentro del ojo (por ejemplo, cámara posterior o retina). Una inyección intraocular puede ser en el humor vítreo (intravítrea), o bajo la conjuntiva (subconjuntival) o detrás del ojo (retrobulbar), en la esclerótica o bajo la cápsula de Tenon, y puede estar en forma de depósito. También se consideran otras vías intraoculares de administración y sitios y formas de inyección y están dentro del alcance de la descripción.

25 Preferiblemente, la inyección intraocular es una inyección intravítrea, preferiblemente a través de agujas de calibre 25-30 de autosellado u otro dispositivo de administración calibrado de manera adecuada. La inyección en el ojo puede ser a través la pars plana por medio de la aguja de autosellado. Lo más preferiblemente, se administra el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo (preferiblemente un esteroide o mineralocorticoide antiinflamatorio) como inyección de depósito intravítrea.

30 En una realización, se inyecta la formulación por vía intraocular (por ejemplo, en el humor vítreo) para tratar o prevenir un estado oftálmico. Cuando se administra la formulación mediante inyección intravítrea, los agentes activos deben estar concentrados para minimizar el volumen para la inyección. Preferiblemente, el volumen para la inyección es inferior a aproximadamente 5 ml. Los volúmenes tales como éste pueden requerir drenaje compensatorio del fluido del humor vítreo para prevenir aumentos en la presión intraocular y fuga del fluido inyectado a través la abertura formada por la aguja de administración. Más preferiblemente, el volumen inyectado es de entre aproximadamente 1,0 ml y 0,05 ml. Lo más preferiblemente, el volumen para la inyección es de aproximadamente 0,1 ml.

40 Para la inyección, puede inyectarse una concentración inferior a aproximadamente 20 mg/ml, y cualquier cantidad puede ser eficaz dependiendo de los factores descritos previamente. Preferiblemente, se administra una dosis inferior a 7 mg/ml, prefiriéndose más las dosis inferiores a 6 mg/ml, 5 mg/ml, 4 mg/ml, 3 mg/ml, 2 mg/ml y 1 mg/ml. Las concentraciones de muestra incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml; de aproximadamente 25 µg/ml a aproximadamente 100 µg/ml; de aproximadamente 100 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml; de aproximadamente 200 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml; de aproximadamente 500 µg/ml a aproximadamente 750 µg/ml; de aproximadamente 500 µg/ml a 1 mg/ml etc.

50 La inyección intravítrea puede lograrse mediante una variedad de métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede lavarse el ojo con un agente esterilizante tal como Betadine® y se inyecta el mineralocorticoide en un portador apropiado con una aguja de calibre fino (por ejemplo, calibre 27) en una posición en el ojo de manera que se asentarán los cristales de esteroides en el polo posterior hacia la superficie ventral. Puede ser necesario preparar el ojo para la inyección mediante la aplicación de presión positiva antes de la inyección. En algunos casos, puede ser necesaria paracentesis. Puede ser necesario un anestésico local o anestésico general.

55 En un ejemplo, para preparar para la inyección tópica se aplicó Alcaine a la superficie ocular, seguido por povidona yodada al 5%. Entonces se aplicó un aplicador con punta de algodón empapado en lidocaína al 4% al sitio de inyección, que está a 4,0 mm de manera posterior con respecto al limbo en ojos fáquicos y a 3,5 mm de manera posterior con respecto al limbo en ojos pseudofáquicos. Se usó una aguja de calibre 27 para la inyección en la pars plana superior. Puede usarse oftalmoscopia indirecta para confirmar la colocación intravítrea apropiada de la suspensión.

60 La jeringa usada en la práctica del método de esta descripción es una que puede adaptarse de manera adecuada a una aguja de calibre 21 a 30 (por ejemplo, una aguja de calibre 23, 24, 25, 26 ó 27) y es preferiblemente de un pequeño volumen, por ejemplo de 1,5 ml o más preferiblemente de 0,5 ml. Aunque es posible que la aguja y la jeringa puedan ser del tipo en el que la aguja puede retirarse de la jeringa, se prefiere que la disposición sea de una construcción de jeringa/aguja unitaria. Esto limitaría claramente la posibilidad de desacoplamiento de la aguja de la jeringa. También se prefiere que la disposición sea a prueba de manipulación. Las formulaciones de la presente

descripción pueden proporcionarse por tanto en forma de una dosis única unitaria en una jeringa preparada previamente, lista para la administración.

5 Un diseño adecuado de jeringa, por ejemplo, se vende con el nombre de Uniject<sup>□</sup> fabricado por Becton Dickinson and Company. En este diseño de jeringa, se expulsa el material a través de la aguja en el ojo aplicando presión a los laterales de un depósito flexible que suministra la aguja, en lugar de mediante un émbolo. Como implica su nombre, la construcción del depósito y la aguja forma una única unidad.

10 La aplicación tópica de formulaciones de la descripción para el tratamiento o la prevención de estados oftálmicos puede ser como pomada, gel o colirio. Preferiblemente, se usa una composición penetrante que comprende el mineralocorticoide. La formulación tópica puede ser además una formulación acuosa gelificable *in situ*. Una formulación de este tipo comprende un agente gelificante en una concentración eficaz para promover la gelificación tras el contacto con el ojo o con el líquido lagrimal en la parte exterior del ojo. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros termoendurecibles tales como copolímeros de bloque etilendiamina  
15 tetrasustituido de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxamina); policarbófilo; y polisacáridos tales como gomas gellan, carragenanos (por ejemplo, kappa-carragenano y iota-carragenano), quitosano y alginato.

20 La expresión "gelificable *in situ*" tal como se usa en el presente documento no solo abarca líquidos de baja viscosidad que forman geles tras el contacto con el ojo o con el líquido lagrimal en la parte exterior del ojo, sino también líquidos más viscosos tales como geles semifluidos y tixotrópicos que muestran una viscosidad aumentada sustancialmente o rigidez de gel tras la administración al ojo. En efecto, puede ser ventajoso formular una formulación de la descripción como gel, para minimizar la pérdida de la formulación inmediatamente tras la administración, como resultado, por ejemplo, de lagrimeo provocado por el parpadeo reflejo. Aunque se prefiere que una formulación de este tipo muestre un aumento adicional en la viscosidad o rigidez de gel tras la administración,  
25 esto no se requiere en absoluto si el gel inicial es suficientemente resistente a la disipación por la secreción lagrimal para proporcionar el tiempo de residencia eficaz especificado en el presente documento.

30 Para preparar una formulación tópica para el tratamiento de estados oftálmicos, se coloca una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación de la descripción en un vehículo oftalmológico tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, se dan a conocer formulaciones oftálmicas tópicas que contienen esteroides en la patente estadounidense n.º 5.041.434, mientras que se han descrito formulaciones oftálmicas de liberación sostenida de un fármaco oftálmico y un polímero de alto peso molecular para formar un gel altamente viscoso en las patentes estadounidenses n.ºs 4.271.143 y 4.407.792. Además, la solicitud de patente británica GB 2007091 A, describe una composición oftálmica en forma de un gel que comprende una disolución acuosa de un polímero de carboxivinilo,  
35 una sustancia básica soluble en agua y un fármaco oftálmico. Alternativamente, la patente estadounidense n.º 4,615,697, da a conocer una composición de liberación controlada y un método de uso basado en un bioadhesivo y un agente de tratamiento, tal como un agente antiinflamatorio.

40 La cantidad del compuesto terapéutico que va a administrarse y la concentración del compuesto en las formulaciones tópicas usadas en el método dependen del diluyente, sistema de administración o dispositivo seleccionado, el estado clínico del paciente, los efectos secundarios y la estabilidad del compuesto en la formulación. Por tanto, el médico emplea la preparación apropiada que contiene la concentración apropiada del compuesto terapéutico y selecciona la cantidad de formulación administrada, dependiendo de la experiencia clínica con el paciente en cuestión o con pacientes similares.  
45

50 Cuando la formulación contiene dos o más agentes activos (por ejemplo, dos o más mineralocorticoides, o un mineralocorticoide y otro agente tal como un derivado de tetraciclina, etc.), los agentes activos pueden administrarse como una mezcla, como una adición, en la misma formulación, en formulaciones separadas, en formulaciones de liberación prolongada, liposomas, microcápsulas, o cualquiera de las realizaciones descritas previamente. La formulación puede administrarse de manera tópica, o puede inyectarse en el ojo, o puede administrarse un agente activo de manera tópica y puede(n) inyectarse el/los otro(s) agente(s).

55 La formulación también puede administrarse como formulación de liberación lenta, con una formulación de portador tal como microesferas, microcápsulas, liposomas, etc., como pomada o disolución tópica, disolución o suspensión intravenosa, o en una inyección intraocular, tal como conoce un experto en la técnica para tratar o prevenir un estado oftálmico.

60 Puede administrarse un sistema de administración de fármacos de liberación gradual por vía intraocular para dar como resultado la liberación sostenida del agente a lo largo de un periodo de tiempo. La formulación puede estar en forma de un vehículo, tal como una micro- o macrocápsula o matriz de polímeros biocompatibles tales como policaprolactona, poli (ácido glicólico), poli (ácido láctico), polianhídridos, poli(láctida-co-glicolidas), poliaminoácidos, poli(óxido de etileno), poli(óxido de etileno) terminado en componente acrílico, poliamidas, polietilenos, poliacrilonitrilos, polifosfacenos, poli(orto-ésteres), acetato-isobutirato de sacarosa (SAIB), y otros polímeros tales como los dados a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 6.667.371; 6.613.355; 6.596.296; 6.413.536;  
65 5.968.543; 4.079.038; 4.093.709; 4.131.648; 4.138.344; 4.180.646; 4.304.767; 4.946.931, cada una de las cuales se incorpora expresamente como referencia al presente documento en su totalidad, o lípidos que pueden formularse

como microesferas o liposomas. Puede administrarse una formulación microscópica o macroscópica a través de una aguja, o puede implantarse suturando dentro del ojo, por ejemplo, dentro de la cápsula del cristalino. Pueden proporcionarse las propiedades de liberación retardada o prolongada a través de diversas formulaciones del vehículo (microesfera recubierta o no recubierta, cápsula recubierta o no recubierta, componentes lipídicos o poliméricos, estructura unilamelar o multilamelar, y combinaciones de los anteriores, etc.). La formulación y la carga de microesferas, microcápsulas, liposomas, etc. y su implantación ocular son técnicas convencionales conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, el uso de un implante de liberación sostenida de ganciclovir para tratar retinitis por citomegalovirus, dado a conocer en *Vitreoretinal Surgical Techniques*, Peyman *et al.*, Eds. (Martin Dunitz, Londres 2001, capítulo 45); *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Wise, Ed. (Marcel Dekker, Nueva York 2000), de los que secciones relevantes se incorporan como referencia al presente documento en su totalidad. Por ejemplo, puede insertarse un implante intraocular de liberación sostenida a través la pars plana para la implantación en la cavidad vítrea.

La descripción también proporciona el tratamiento o la profilaxis de un estado oftálmico tal como retinopatías exudativas que comprende: administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo (que es preferiblemente un esteroide antiinflamatorio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o más preferiblemente un mineralocorticoide) en una matriz biocompatible y biodegradable, por ejemplo en forma de un gel o polímero que es preferiblemente adecuado para la inserción en la retina o en una cavidad del ojo, anterior o posterior, como implante. En el caso en que se administre la composición como implante, puede incorporarse en cualquier matriz biodegradable y biocompatible conocida como líquido, o en forma, por ejemplo, de una micela que usa una química conocida o como micropartículas.

Los sistemas de administración de liberación lenta o prolongada incluyen cualquiera de varios biopolímeros (sistemas de base biológica), sistemas que emplean liposomas, coloides, resinas, y otros sistemas de administración poliméricos o depósitos compartimentalizados, pueden utilizarse con las composiciones descritas en el presente documento para proporcionar una fuente de compuesto terapéutico continua o a largo plazo.

En cualquier dispositivo de liberación lenta preparado, el compuesto que modula la actividad de receptores de mineralocorticoides está presente preferiblemente en una cantidad de desde aproximadamente el 10% hasta el 90% en peso del implante. Más preferiblemente, el compuesto es de desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 80% en peso del implante. En una realización preferida, el compuesto que modula la actividad de receptores de mineralocorticoides comprende aproximadamente el 50% en peso del implante. En una realización particularmente preferida, el compuesto que modula la actividad de receptores de mineralocorticoides comprende aproximadamente el 70% en peso del implante. En un aspecto preferido, el compuesto que modula la actividad de receptores de mineralocorticoides es un esteroide antiinflamatorio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente un mineralocorticoide.

En una forma, los implantes usados en el método de la presente descripción se formulan con partículas del mineralocorticoide atrapado dentro de la matriz de polímero biodegradable. La liberación del agente se logra mediante erosión del polímero seguida por exposición de las partículas de agente atrapado previamente al humor vítreo, y posterior disolución y liberación del agente. La cinética de liberación lograda mediante esta forma de liberación de fármacos es diferente de la lograda a través de formulaciones que liberan el fármaco a través de hinchamiento del polímero, tal como con hidrogeles tales como metilcelulosa. En ese caso, el fármaco no se libera a través de erosión del polímero, sino a través de hinchamiento del polímero, que libera el fármaco a medida que difunde el líquido a través de las rutas expuestas. Los parámetros que determinan la cinética de liberación incluyen el tamaño de las partículas de fármaco, la solubilidad en agua del fármaco, la razón del fármaco con respecto al polímero, el método de fabricación, el área superficial expuesta y la tasa de erosión del polímero.

Los polímeros biocompatibles y no biodegradables a modo de ejemplo de particular interés incluyen policarbamatos o poliureas, particularmente poliuretanos, polímeros que puede reticularse para producir polímeros no biodegradables tales como poli(acetato de vinilo) reticulado y similares. También son de particular interés los copolímeros de etileno-éster vinílico que tienen un contenido en éster del 4% al 80% tal como copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), copolímero de etileno-hexanoato de vinilo, copolímero de etileno-propionato de vinilo, copolímero de etileno-butarato de vinilo, copolímero de etileno-pentanoato de vinilo, copolímero de etileno-trimetilacetato de vinilo, copolímero de etileno-dietilacetato de vinilo, copolímero de etileno-3-metilbutanoato de vinilo, copolímero de etileno-3,3-dimetilbutanoato de vinilo y copolímero de etileno-benzoato de vinilo.

Los materiales poliméricos no biodegradables que se producen de manera natural o sintéticos a modo de ejemplo adicionales incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado, poli(amidas) plastificadas, nailon plastificado, nailon suave plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, silicona, poli(isopreno), poli(isobutileno), poli(butadieno), poli(etileno), poli(tetrafluoroetileno), poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), poli(vinilpirrolidona) reticulada, poli(trifluorocloroetileno), poli(etileno) clorado, poli(carbonato de 4,4'-isopropilideno-difenileno), copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, silicona, cauchos de silicona (especialmente de calidad médica),

poli(dimetilsiloxanos), caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, poli(olefinas), poli(vinil-olefinas), poli(estireno), poli(halo-olefinas), poli(vinilos), poli(acrilato), poli(metacrilato), poli(óxidos), poli(ésteres), poli(amidas) y poli(carbonatos)

5 La difusión del fármaco desde el implante también puede controlarse mediante la estructura del implante. Por ejemplo, la difusión del fármaco desde el implante puede controlarse por medio de una membrana fijada a la capa de polímero que comprende el fármaco. La capa de membrana se situará intermedia entre la capa de polímero que comprende el fármaco y el sitio de terapia deseado. La membrana puede componerse de cualquiera de los  
10 materiales biocompatibles indicados anteriormente y puede variar con el fármaco empleado, la presencia de agentes además del fármaco presente en el polímero, la composición del polímero que comprende el fármaco, la tasa de difusión deseada y similares. Por ejemplo, la capa de polímero comprenderá habitualmente una cantidad de fármaco muy grande y se saturará normalmente. Tales polímeros saturados con fármaco pueden liberar generalmente el fármaco a una tasa muy alta. En esta situación, la liberación del fármaco puede ralentizarse seleccionando una  
15 membrana que es de una menor permeabilidad de fármaco que el polímero. Debido a la menor permeabilidad de fármaco de la membrana, el fármaco permanecerá concentrado en el polímero y la tasa de difusión global estará determinada por la permeabilidad al fármaco de la membrana. Por tanto, se reduce la tasa de liberación del fármaco desde el implante, proporcionando una administración más controlada y prolongada del fármaco en el sitio de  
20 terapia.

El lector experto apreciará que la duración a lo largo de la que permanecerá cualquiera de las formulaciones usadas en el método de la descripción en el entorno ocular dependerá, entre otros, de factores tales como las propiedades fisicoquímicas y/o farmacológicas de los compuestos empleados en la formulación, la concentración del compuesto empleado, la biodisponibilidad del compuesto, la enfermedad que vaya a tratarse, el modo de administración y la  
25 duración preferida del tratamiento. Dónde se encuentra el justo equilibrio dependerá a menudo de la duración del efecto requerido en el ojo y de la dolencia que vaya a tratarse.

Se determina la frecuencia de tratamiento según el método de la descripción, según la enfermedad que vaya a tratarse, la concentración que puede administrarse del mineralocorticoide y el método de administración. Si se  
30 administra el mineralocorticoide mediante inyección intravítrea, la frecuencia de dosificación puede ser mensual. Preferiblemente, la frecuencia de dosificación es cada tres meses. También puede determinarse la frecuencia de dosificación mediante observación, administrándose la dosificación cuando el material de mineralocorticoide administrado previamente se degrada visiblemente, sin embargo debe tenerse cuidado con una medición de este tipo ya que el material de mineralocorticoide puede degradarse visiblemente, pero puede existir en niveles  
35 terapéuticos disueltos en el ojo. Una vez que se logra un resultado terapéutico, el fármaco puede reducirse o interrumpirse. Ocasionalmente, los efectos secundarios justifican la interrupción de la terapia. En general, una cantidad eficaz del compuesto es la que proporciona o bien el alivio subjetivo de los síntomas o bien una mejora identificable objetivamente tal como se observa por el médico u otro observador cualificado.

40 Las formulaciones preparadas para usarse en el método de la presente descripción para prevenir o tratar estados oftálmicos tendrán preferiblemente tiempos de permanencia de desde horas hasta muchos meses y posiblemente años, aunque el último periodo de tiempo requiere sistemas de administración especiales para conseguir tal duración. Se dan a conocer formas ilustrativas de tales sistemas de administración en otra parte en esta memoria  
45 descriptiva (por ejemplo, a continuación).

Lo más preferiblemente, las formulaciones para su uso en el método de la descripción tendrán un tiempo de permanencia (es decir, duración en el ojo) de horas (es decir, 1 a 24 horas), días (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 días) o  
50 semanas (es decir, 1, 2, 3, 4 semanas). Alternativamente, la formulación tendrá un tiempo de permanencia de al menos algunos meses tal como, 1 mes, 2 meses, 3 meses, pudiendo lograrse tiempos de permanencia superiores a 4, 5, 6, de 7 a 12 meses.

Los compuestos que pueden modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico (tal como un esteroide  
55 antiedematoso, o más preferiblemente un mineralocorticoide) adecuados para su uso en la presente descripción deben poder al menos reducir, mejorar o prevenir la exudación de fluidos desde los vasos sanguíneos del ojo (por ejemplo, desde la vasculatura coroidea y retiniana al espacio retiniano o desde los vasos de la conjuntiva, el iris o el cuerpo ciliar a la región de la parte delantera del ojo). Cuando se requiera un tratamiento prolongado, los compuestos que modulan la actividad de receptores de mineralocorticoides (por ejemplo, esteroides antiedematosos o mineralocorticoides) se forman preferiblemente de cristales que son moderadamente solubles en el humor vítreo.  
60 Tales compuestos preparados de manera cristalina pueden administrarse en forma de depósito.

Cuando el agente de tamponamiento o potenciador es hidrófilo, también puede actuar como acelerador de la liberación. Los aditivos hidrófilos actúan para aumentar las tasas de liberación a través de la disolución más rápida del material que rodea las partículas de fármaco, lo que aumenta el área superficial del fármaco expuesto,  
65 aumentando de ese modo la tasa de bioerosión del fármaco. De manera similar, un potenciador o agente de tamponamiento hidrófobo se disuelve más lentamente, ralentizando la exposición de partículas de fármaco, y

ralentizando de ese modo la tasa de bioerosión del fármaco.

Con el fin de proporcionar composiciones de liberación lenta con un tiempo de permanencia terapéuticamente eficaz mejorado en el humor vítreo para el método de tratamiento o prevención de estados oftálmicos, puede manipularse la proporción de diferentes tamaños de cristal de los compuestos que modulan la actividad de receptores de mineralocorticoides (por ejemplo, esteroides antiinflamatorios, o más preferiblemente mineralocorticoides) para proporcionar un perfil de liberación adecuado. Una clave para aumentar el tiempo de permanencia intravítreo terapéuticamente eficaz de un esteroide antiinflamatorio, tal como, por ejemplo, fludrocortisona, sin aumentar la concentración total del fármaco en una formulación terapéutica es aumentar la proporción de cristales de mayor tamaño del esteroide antiinflamatorio a la vez que se disminuye la proporción de materiales compuestos cristalinos del esteroide antiinflamatorio. Por consiguiente, la velocidad de disolución de un fármaco de esteroide antiinflamatorio, tal como, por ejemplo, fludrocortisona, puede disminuirse (es decir, un tiempo de disolución más prolongado) aumentando la proporción relativa de cristales de fármaco de mayor tamaño en una formulación o composición terapéutica. Los cristales de fármaco de mayor tamaño tienen una relación de área superficial con respecto a volumen disminuida con relación a los materiales compuestos cristalinos, y como tal, tienen una menor velocidad de disolución.

Por ejemplo, los compuestos pueden estar presentes en la composición con una mayor proporción de cristales de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  que la proporción de cristales de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ . Tal como se detalla en el documento PCT/AU2005/000146 y la solicitud de patente estadounidense 11/051.028 tales composiciones proporcionan composiciones de liberación lenta cuyo perfil de liberación temporal puede ajustarse alterando las proporciones de cristales más grandes con respecto a cristales más pequeños. Para este fin, las composiciones usadas en la presente descripción pueden comprender una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un esteroide antiinflamatorio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que está presente en forma de cristales y materiales compuestos cristalinos de tamaños variables y concentrándose dichos cristales en los intervalos de tamaño de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  y de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, los cristales están más concentrados que los compuestos de cristal en los intervalos de tamaño de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  y de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . Incluso más preferiblemente, la proporción de cristales en los intervalos de tamaño de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  es mayor que la que se proporciona en el intervalo de tamaño de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ .

En otra realización, la descripción reside en la modulación de la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico que comprende la etapa de: administrar a un paciente un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo en una formulación farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo en una cantidad y durante una duración suficientes como para modular la actividad de receptores de mineralocorticoides para tratar o prevenir un estado oftálmico. Se prefiere que el compuesto que puede modular la actividad de los receptores de mineralocorticoides sea un esteroide antiinflamatorio, lo más preferiblemente un mineralocorticoide tal como se define en el presente documento.

De manera deseable, el uso para modular la actividad de receptores de mineralocorticoides consiste en administrar a un paciente una formulación que contiene al menos aldosterona en una formulación farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo en una cantidad y durante una duración suficientes como para tratar o prevenir un estado oftálmico. De manera más deseable, el método para modular la actividad de receptores de mineralocorticoides consiste en administrar a un paciente una formulación que contiene al menos uno de fludrocortisona, acetato de fludrocortisona; desoxicorticosterona, 11-desoxicortisona o acetato de desoxicorticosterona en una formulación farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo en una cantidad y durante una duración suficientes como para tratar o prevenir un estado oftálmico, siendo el estado oftálmico que va a tratarse o prevenirse distinto de una enfermedad ocular seleccionada de la lista que comprende enfermedades retinianas (retinopatía diabética, glaucoma crónico, desprendimiento de retina, retinopatía de células falciformes, degeneración macular senil debida a neovascularización subretiniana), rubeosis iridis, enfermedades inflamatorias, uveítis crónica, neoplasias (retinoblastoma, pseudoglioma), iridociclitis heterocrómica de Fuchs, glaucoma neovascular, neovascularización corneal (inflamatoria, por trasplante, hipoplasia en el desarrollo del iris, neovascularización de injerto de córnea), neovascularización tras una vitrectomía y lensectomía combinadas, enfermedades vasculares (isquemia retiniana, insuficiencia vascular coroidea, trombosis coroidea, isquemia de la arteria carótida), pterigión, neovascularización del nervio óptico, neovascularización debida a penetración del ojo o lesión ocular contusa y fibroplasia retrolenticular.

En una forma más preferida de la descripción, la formulación usada en el método anterior es una formulación descrita anteriormente para tratar o prevenir un estado oftálmico en las regiones anterior y/o posterior del ojo, o en la córnea, retina, coroides, etc.

Los métodos de tratamiento o profilaxis de estados oftálmicos de la presente descripción pueden realizarse solos, o

en combinación con una o más de otras terapias tales como terapia fotodinámica, cirugía con láser, fotocoagulación con láser o uno o más tratamientos biológicos o farmacéuticos.

5 El tratamiento con láser adopta varias formas, según la naturaleza del trastorno oftálmico. Pueden tratarse trastornos tales como miopía con cirugía con láser para dar nueva forma a la córnea (por ejemplo, cirugía LASIK®), mientras que un tratamiento usado ampliamente para trastornos tales como DMAE es la terapia con láser que se dirige a la eliminación o el bloqueo de vasos sanguíneos por medio de terapia fotodinámica o fotocoagulación con láser. La terapia con láser puede usarse además para tratar o eliminar neoplasia tal como retinoblastomas o pseudogliomas.

10 La fotocoagulación implica el uso del láser para sellar vasos sanguíneos con fugas, ralentizar el crecimiento de vasos sanguíneos anómalos y/o destruir nuevos vasos sanguíneos dentro del ojo. Además, puede usarse el láser para sellar la retina del ojo, ayudando a prevenir el desprendimiento de retina. Por ejemplo, puede aplicarse tratamiento con láser focal a microaneurismas identificados en la retinopatía diabética.

15 La terapia fotodinámica implica el uso de un fármaco fotoactivo (por ejemplo, Visudyne®) y un láser para destruir vasos sanguíneos anómalos. Se inyecta Visudyne<sup>□</sup> en la sangre y se activa con un láser, destruyendo de manera eficaz los vasos sanguíneos. Este tratamiento puede requerir varias sesiones para ser eficaz. Se ha propuesto una amplia gama de teorías para explicar los efectos beneficiosos de fotocoagulación con láser de la retina en el retraso de la angiogénesis retiniana, sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo molecular subyacente.

20 Se cree que los efectos terapéuticos de la fotocoagulación con láser se deben a la destrucción de fotorreceptores, los mayores consumidores de oxígeno en la retina. Posteriormente, se sustituyen estos fotorreceptores por células de la glía permitiendo una difusión de oxígeno aumentada desde la coroides hasta la parte interna de la retina aliviando de ese modo la hipoxia de la parte interna de la retina. Esta oxigenación mejorada desencadena una cascada de acontecimientos de dos frentes en la que: (1) la constricción de las arterias retinianas da como resultado una disminución de la presión hidrostática en capilares y la constricción de capilares y vénulas; y (2) se inhibe la producción celular de VEGF. En conjunto, se cree que estos efectos dan como resultado en última instancia la inhibición de la neovascularización y una disminución del edema. Se inducen proliferación celular y regulación de proteínas celulares mediante la fotocoagulación con láser y su efecto terapéutico podría ser una parte esencial de la respuesta fisiológica.

25 Sin embargo, una complicación del tratamiento con láser (o bien terapia fotodinámica con láser o bien fotocoagulación con láser) es la inflamación, que conduce a edema adicional. Esto también puede producirse tras la terapia con láser para eliminar o tratar una neoplasia ocular. Además, no siempre el tratamiento con láser es una cura permanente ya que los vasos sanguíneos pueden comenzar a crecer de nuevo, y pueden volver a formarse microaneurismas. Además, el tratamiento con láser de vasos sanguíneos anómalos no puede realizarse en vasos ubicados en determinadas regiones de la retina, tales como la región central de la mácula.

30 Por tanto, en una realización de la descripción, en la que está indicado el tratamiento con láser de la retina, puede llevarse a cabo la administración de un esteroide antiinflamatorio tal como un mineralocorticoide mediante inyección antes o después del tratamiento con láser. La administración del esteroide antiinflamatorio puede reducir, eliminar o prevenir el edema antes o después de la terapia con láser y por tanto puede disminuir o eliminar uno de los efectos secundarios de la terapia con láser.

35 En otra realización, la descripción reside en un uso para reducir la irritación ocular que comprende la etapa de: administrar a un paciente una formulación tal como se describió anteriormente a un paciente tras cirugía de córnea (por ejemplo, cirugía LASIK®, queratectomía fotorrefractiva (PRK), u otras intervenciones de la córnea). Preferiblemente, la formulación administrada al paciente es un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados dentro del ojo. Preferiblemente, tales compuestos que modulan la actividad de receptores de mineralocorticoides son esteroides antiinflamatorios o más preferiblemente mineralocorticoides. Tales mineralocorticoides reducen o inhiben la exudación de fluidos en el ojo, lo que puede opacificar la córnea o el humor vítreo.

40 Además de los otros compuestos descritos previamente, puede inyectarse formulaciones de la descripción con agentes antiangiogénicos diseñados para bloquear las acciones de VEGF sobre células endoteliales en terapias combinadas. Ejemplos de agentes que pueden emplearse en el método de la descripción son: (a) Lucentis® desarrollado por Genentech; y (b) Macugen® desarrollado por Eyetech Pharmaceuticals. Lucentis® y Macugen® son compuestos que se inyectan en el humor vítreo y son potentes compuestos antiangiogénicos. En una forma sumamente preferida, se realiza el método de la descripción administrando una formulación farmacéutica de un compuesto que puede modular los receptores de mineralocorticoides dentro de las células o tejido del ojo tal como se describió anteriormente y un agente antiangiogénico tal como Lucentis® o Macugen®. Preferiblemente, el compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides es un esteroide antiinflamatorio y más preferiblemente un mineralocorticoide tal como se describe en el presente documento.

65 Lucentis® (ranibizumab), conocido anteriormente como rhuFab V2 o AMD-Fab es un fragmento de anticuerpo anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) terapéutico, humanizado desarrollado por Genentech para unirse a

e inhibir VEGF, una proteína que desempeña un papel crítico en la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) uniéndose a VEGF e impidiendo que interaccione con el receptor de VEGF en la superficie de las células endoteliales. Lucentis está diseñado para bloquear el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y reducir las fugas, que se cree que conducen a la progresión de la enfermedad de DMAE húmeda. Lucentis<sup>®</sup> se inyecta en el humor vítreo, y entonces pasa bajo la retina hacia la zona en la que están creciendo los vasos sanguíneos anómalos. Cuando se administra junto con formulaciones farmacéuticas preparadas según la presente descripción, Lucentis debe administrarse en dosis de o bien aproximadamente 300 µg o bien aproximadamente 500 µg para cuatro dosis.

Macugen<sup>®</sup> (pegaptanib sódico, aptámero anti-VEGF o EYE001) desarrollado por Eyetech Pharmaceuticals, consiste en un fragmento sintético de material genético que se une específicamente a la molécula de VEGF y la bloquea para que no estimule el receptor en la superficie de células endoteliales. Cuando se administra junto con formulaciones farmacéuticas preparadas según la presente descripción, Macugen<sup>®</sup> debe administrarse en una dosis que oscila entre cualquiera de aproximadamente 0,3 mg y aproximadamente 3,0 mg cada cuatro o seis semanas.

En otro aspecto de la descripción, el uso de la descripción puede realizarse administrando una formulación farmacéutica que comprende un compuesto que puede modular los receptores de mineralocorticoides dentro de las células o tejido del ojo (preferiblemente, un esteroide antiedematoso y más preferiblemente un mineralocorticoide tal como se describe en el presente documento) en combinación con un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona, prednisona), un estrógeno (por ejemplo, estradiol), un andrógeno (por ejemplo, testosterona), derivados de ácido retinoico (por ejemplo, ácido 9-cis-retinoico, ácido 13-trans-retinoico, ácido todo-trans retinoico), un derivado de vitamina D (por ejemplo, calcipotriol, calcipotrieno), un agente antiinflamatorio no esteroideo, un derivado de la vitamina D, un agente antiinfeccioso, un inhibidor de proteína cinasa C, un inhibidor de MAP cinasa, un agente antiapoptótico, un factor de crecimiento, una vitamina nutriente, un ácido graso insaturado y/o agentes antiinfecciosos oculares, para el tratamiento de los estados oftálmicos expuestos en el presente documento. Todavía en otras realizaciones de la descripción, puede usarse una mezcla de estos agentes.

Los agentes antiinfecciosos oculares que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, penicilinas (ampicilina, azicilina, carbenicilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, piperacilina y ticarcilina), cefalosporinas (cefamandol, cefazolina, cefotaxima, cefsulodina, ceftazidima, ceftriaxona, cefalotina y moxalactama), aminoglicósidos (amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina y neomicina), agentes variados tales como aztreonam, bacitracina, ciprofloxacino, clindamicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, ácido fusídico, imipenem, metronidazol, teicoplanina y vancomicina), antifúngicos (anfotericina B, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamicina, oxiconazol y terconazol), antivirales (aciclovir, etildesoxiuridina, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, trifluridina, vidarabina y (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfo-niluetoxipropil) citosina (HPMPC)), agentes antineoplásicos (agentes inespecíficos del ciclo celular (fase) tales como agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, melfalán y busulfano), antibióticos de antraciclina (doxorubicina, daunomicina y dactinomicina), cisplatino y nitrosoureas), antimetabolitos tales como antipirimidinas (citarabina, fluorouracilo y azacitidina), antifolatos (metotrexato), antipurinas (mercaptopurina y tioguanina), bleomicina, alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina), podofilotoxinas (etopósido (VP-16)) y nitrosoureas (carmustina, (BCNU)), agentes inmunosupresores tales como ciclosporina A y SK506 y agentes antiinflamatorios o supresores (inhibidores) e inhibidores de enzimas proteolíticas tales como inhibidores del activador de plasminógeno. Las dosis para la administración tópica y subconjuntival de los agentes anteriores, así como la dosis intravítrea y la semivida vítrea pueden encontrarse en *Intravitreal Surgery Principles and Practice*, Peyman G A y Shulman, J Eds., 2<sup>a</sup> edición, 1994, Appleton-Longe, del que se incorporan secciones relevantes expresamente como referencia al presente documento.

La presente descripción prevé el uso de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado oftálmico. La descripción también prevé el uso de un esteroide antiedematoso tal como un mineralocorticoide o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado oftálmico.

El uso de (a) un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo para tratar o prevenir un estado oftálmico; y (b) un segundo compuesto elegido de la lista que comprende: un esteroide, heparina, un derivado de tetraciclina, un compuesto anti-prostaglandina, un antibiótico macrocíclico, un inhibidor de metaloproteinasas o un agente antiangiogénico diseñado para bloquear las acciones de VEGF sobre células endoteliales; también se prevé la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado oftálmico.

Según una forma adicional, la descripción prevé el uso de compuestos que pueden modular la actividad de receptores de mineralocorticoides en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una retinopatía exudativa en un individuo.

Además, prevé el uso una cantidad eficaz de esteroide antiedematoso o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una retinopatía exudativa en un individuo. La descripción también prevé el uso de un mineralocorticoide tal como se describe en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de retinopatías exudativas.

## 5 Ejemplos

Se describen características adicionales de la presente invención más completamente en los siguientes ejemplos no limitativos. Ha de entenderse, sin embargo, que la descripción detallada se incluye solamente para los fines de ejemplificar la presente invención.

### Ejemplo 1

Para mostrar la capacidad de un mineralocorticoide, específicamente fludrocortisona, para regular por disminución los receptores implicados en rutas bioquímicas asociadas con edema y retinopatías exudativas, se llevó a cabo un ensayo que examinaba la actividad de los receptores de VEGF Flk-1 y Flt-1 en células endoteliales coroideas. Se sabe que Flk-1 está implicado en la proliferación celular mientras que Flt-1 está implicado en la permeabilidad celular.

Se midió la expresión de Flk-1 y Flt-1, usando análisis mediante citometría de flujo activada por fluorescencia (FACS), en células no tratadas, células tratadas con miristato-acetato de forbol (PMA), células tratadas con PMA y luego con el glucocorticoide acetónido de triamcinolona (TA) y células tratadas con PMA y luego con el mineralocorticoide fludrocortisona. PMA es un modelo para citocinas proinflamatorias y se sabe que TA bloquea el receptor de glucocorticoides.

A partir de la figura 1, puede observarse que la expresión de Flk-1 aumenta en comparación con las células control mediante la administración de PMA. Sin embargo, este aumento se revierte mediante tratamiento con fludrocortisona, que conduce a una expresión reducida de Flk-1 en células tratadas con fludrocortisona en comparación con las células control (no tratadas). La ruta de TA/Flk-1 es por medio de una combinación de acción directa sobre la expresión de receptores y los efectos antiinflamatorios por medio del receptor de glucocorticoides; observándose que VEGF y sus receptores median efectos proinflamatorios.

La expresión de Flt-1 también aumenta mediante la administración de PMA, y se reduce mediante tratamiento con fludrocortisona, expresando las células tratadas con fludrocortisona niveles de Flt-1 similares a los de las células no tratadas.

### Ejemplo 2

También se investigó la expresión de Flk-1 y Flt-1 en células endoteliales coroideas no tratadas, células endoteliales coroideas tratadas con factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y células endoteliales coroideas tratadas con el mineralocorticoide fludrocortisona. TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria.

La expresión de FLK-1 está regulada por disminución a partir de los niveles en células no tratadas mediante la administración de fludrocortisona. Las células tratadas con TNF- $\alpha$  expresan mayores niveles de Flt-1 que las células control no tratadas. Sin embargo, la administración de fludrocortisona redujo ligeramente la expresión de Flt-1 en comparación con las células control.

### Ejemplo 3

La resistencia eléctrica transendotelial (RET) es un método de medición de la permeabilidad celular y por tanto la capacidad exudativa. Una alta resistencia eléctrica refleja barreras celulares apretadas y una baja permeabilidad celular. En cambio, la no resistencia o resistencia negativa indica la presencia de uniones más sueltas en la barrera celular.

Las células endoteliales coroideas tratadas con dimetilsulfóxido (DMSO), un tensioactivo que altera la membrana celular, tienen baja resistencia eléctrica, tal como se indica en la figura 3, en comparación con células tratadas con fludrocortisona o TA. La resistencia aumentada en presencia de fludrocortisona o TA indica que los esteroides ayudan en el mantenimiento o la reparación de la barrera de la membrana celular, dando como resultado una reducción en la exudación y el edema.

### Ejemplo 4

Las células endoteliales retinianas tratadas con DMSO muestran una baja resistencia eléctrica a diferencia de las células tratadas con fludrocortisona. Las células tratadas con fludrocortisona muestran mayor resistencia que las tratadas con TA. Esto indica que en las células endoteliales retinianas, la fludrocortisona está ayudando en el mantenimiento o la reparación de la barrera de la membrana celular y por tanto reduciendo la exudación y el edema.



Ejemplo 5

Se usaron treinta conejos albinos de Nueva Zelanda que pesaban entre 2,5 y 3,0 kg para este estudio. Se trataron los conejos según las directrices de la Asociación para la Investigación de la Visión y Oftalmología (ARVO, Association for Research in Vision and Ophthalmology). Se usó un ojo de cada animal para fines experimentales, sirviendo el otro como ojo control. Se realizó examen de fondo de ojo indirecto y con lámpara de hendidura en todos los ojos antes y después del sacrificio.

Se dividieron los conejos en seis grupos. El grupo 1 (n=5) recibió desoxiacetato de cortisona 4 mg/ml tópico (Spectrum Chemical Corp). El grupo 2 (n=5) recibió 11-desoxicorticosterona 4 mg/ml tópica (Spectrum Chemical Corp). El grupo 3 (n=5) recibió 11-desoxicortisona 4 mg/ml tópica (Spectrum Chemical Corp). El grupo 4 (n=5) recibió aldosterona 4 mg/ml tópica (Farmabios, Italia). El grupo 5 (n=5) recibió desoxicorticosterona 4 mg/ml tópica (Spectrum Chemical Corp). El grupo 6 (n=5) recibió acetato de fludrocortisona tópico (Farmabios, Italia).

Se anestesiaron los conejos con 1 ml de una mezcla de clorhidrato de ketamina (35 mg/kg, intramuscular) y clorhidrato de xilazina (5 mg/kg, intramuscular). En todos los grupos se aplicaron los fármacos de manera tópica al derecho y se aplicó solución salina al ojo izquierdo cuatro veces (a tiempo de 0, 1, 2 y 3 horas). Se administraron los fármacos y la solución salina al ojo como una única gota de 50 µl.

Se preparó dextrano-isotiocianato-fluoresceína 20 mg/ml (FITC-dextrano, Sigma) y se inyectó una dosis de 20 mg/kg en la vena marginal de la oreja a tiempo de 1,5 horas.

Se inyectó endotoxina (2,5 µg/kg) aislada de *Salmonella typhimurium* (Sigma) en la misma vena a la vez con la tercera gota que se produjo a tiempo de 2 horas.

Se determinó la concentración de FITC-dextrano en la cámara anterior usando un fluorofotómetro prototipo (OcuMetrics, Mountain View, CA) 90 minutos después de una administración de endotoxina. Este instrumento tiene longitudes de onda de excitación de aproximadamente 410 a 490 nm, con longitudes de onda de emisión de aproximadamente 520 a 630 nm. Se determinó la fluorescencia emitida por el FITC-dextrano en los ojos tanto izquierdo como derecho.

Se realizó el análisis estadístico, que compara las mediciones de fluorescencia de la cámara anterior del ojo de prueba y control de cada animal. Se usó una prueba de rangos con signo de Wilcoxon para datos emparejados (StatXact), con un valor p unilateral. Se presentan los resultados de este experimento en la figura 5 y la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Resultados del fluorofotómetro de la cámara anterior

Conejo	DA	C	11-DC	C	AS	C	FA	C	DS	C
1	220	370	696	791	243	281	27	111	340	533
2	116	312	578	696	75	42	86	162	245	279
3	455	580	141	457	125	224	261	316	59	283
4	100	380	147	457	540	324	445	639	86	112
5	113	253	92	194	256	300	10	30	140	176
Medio	201	379	331	519	248	234	166	252	174	277

C = control; DA = acetato de desoxicorticosterona; 11-DC = 11-desoxicortisona; AS = aldosterona; FA = acetato de fludrocortisona; DS= desoxicorticosterona

La administración de 11-desoxicortisona 4 mg/ml proporcionó una reducción del 37% en la respuesta exudativa ( $p < 0,03$ ), acetato de desoxicorticosterona 4 mg/ml proporcionó una reducción del 47% en la respuesta exudativa ( $p < 0,03$ ), acetato de fludrocortisona 4 mg/ml proporcionó una reducción del 34% en la respuesta exudativa ( $p < 0,03$ ), desoxicorticosterona 4 mg/ml proporcionó una reducción del 37% en la respuesta exudativa ( $p < 0,03$ ). Los resultados para aldosterona fueron muy variables y para 11-desoxicorticosterona no mostraron una reducción en la respuesta exudativa.

Ejemplo 6

Para determinar si los mineralocorticoides son activos en la regulación de genes que controlan la exudación en células retinianas, específicamente células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y células endoteliales coroideas (CE), se realizó PCR competitiva en tiempo real en células tanto de ratón como de primate no humano en el pase inicial.

Se realizó PCR comparativa en tiempo real usando un formato de placa de microtitulación de 96 pocillos en un sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7700 (PE Applied Biosystems) equipado con un software de sistema de detección de secuencias (SDS) versión 1,6.3.

- 5 Se realizó PCR usando 250 ng de ADNc de cada muestra, específica para las sondas génicas seleccionadas y mezcla maestra de PCR Taqman y el método sigue el protocolo del fabricante con ligeras modificaciones. Los cebadores y las sondas para los genes tanto de ratón como humanos asociados con angiogénesis y edema se obtuvieron de Taqman, Assays On Demand, PE Applied Biosystems, USA. Se usó patrón interno Quantum RNA classic II 18S (Ambion) como control endógeno. Se usó una razón de cebador 18S-competímero de 1:4 en todos los experimentos.

- 15 Para normalizar y evaluar la expresión génica de CE y EPR, se usaron alícuotas de ADNc (250 ng) preparado a partir de células del epitelio pigmentario de la retina y células endoteliales coroides como moldes en todas las reacciones PCR. Se llevaron a cabo todos los experimentos por triplicado. Los ciclos de RT-PCR fueron a 55°C durante 2 minutos, 95°C durante 10 minutos y 40 ciclos de 95°C durante 30 s, 60°C durante 30 s y 72°C durante 2 minutos.

- 20 Se obtuvieron los valores de cuantificación comparativos del número de ciclo umbral ( $C_T$ ) en el que se detectó un aumento en la señal (asociado con un crecimiento exponencial de los productos de PCR) usando el software SDS. Se llevaron a cabo tres PCR ( $n = 3$ ) para cada conjunto de muestra/cebador, y se usó el valor experimental medio como el valor de cuantificación relativo. Para todas las sondas, se confirmó la especificidad de amplificación por el fabricante y se separaron los productos de reacción en gel de agarosa al 3% y se tiñeron con bromuro de etidio para la confirmación visual de los productos de PCR.

- 25 • Análisis de los datos mediante el método de  $C_T$  comparativo ( $\Delta\Delta C_T$ )

- El valor de  $C_T$  representa el ciclo de PCR en el que se detectó por primera vez un aumento en la fluorescencia del indicador ( $\Delta R_n$ ) por encima de la línea del valor óptimo ( $\Delta R_n$  óptimo). El cálculo para el método de  $C_T$  comparativo ( $\Delta\Delta C_T$ ) (Brink N *et al.* Comparative quantification of IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-10r, TNF $\alpha$  and IL-7 mRNA levels in UV-irradiated human skin in vivo. *Inflamm Res.* 2000; 49:290-296). Se calcula el valor de  $C_T$  promedio de todos los genes y ARNr 18S a partir de cada una de las repeticiones por triplicado y esto se aplica para todos los diferentes experimentos. Finalmente se calcula el valor de  $C_T$  medio a partir de tres valores de  $C_T$  promedio para cada experimento de muestra celular. Se determina el valor de  $\Delta C_T$  restando el valor de  $C_T$  de 18S medio correspondiente del valor de  $C_T$  de MR1 medio. Se calcula la desviación estándar de la diferencia a partir de las desviaciones estándar del gen de interés y los valores de 18S correspondientes. Se obtiene el valor de  $\Delta\Delta C_T$  restando el valor de referencia de  $\Delta C_T$  del valor de muestra de  $\Delta C_T$ , esto se conoce como el método de  $2^{-\Delta\Delta C_T}$ . Esto es la resta de una constante arbitraria, de modo que la desviación estándar de  $\Delta\Delta C_T$  es similar a la desviación estándar del valor de  $\Delta C_T$ . Se determinará el valor dado para el gen de interés relativo a su valor normal no tratado correspondiente, evaluando la expresión mediante  $2^{-\Delta\Delta C_T}$ , tal como se describió anteriormente.

#### 40 Ejemplo 7

- Se induce edema inducido por PDT en conejos pigmentados (*Dutch belted*) ( $n=6$ ) usando verteporfina tal como se estableció en Burke *et al.*, (2004) ARVO abstract.

- 45 El procedimiento de PDT consiste en una infusión intravenosa de Visudyne (10 ml ó 0,2 mg/kg) a una velocidad de 1 ml/min durante 10 min. Entonces, 20-25 minutos tras la inyección de verteporfina, se inducen dos manchas de ~1,5 mm en el polo posterior usando tratamiento con láser de PDT, 689 nm durante 83 segundos a 600 mW/cm<sup>2</sup> 50 J/cm<sup>2</sup> (Burke *et al.*, 2004).

- 50 De una a dos horas después del tratamiento de PDT, se lleva a cabo la inyección intravítrea del mineralocorticoide (100-200  $\mu$ g en 0,1 ml). Un ojo de cada animal sirve como el ojo "de prueba" y el otro ojo sirve como el ojo "control". El ojo de prueba recibe 0,1 ml del mineralocorticoide por vía intravítrea, mientras que el ojo control recibe 0,1 ml de una inyección intravítrea de BSS. Se evalúa el edema a las 12 y 24 horas y en los días 3 y 6-9 tras el tratamiento.

- 55 Se realiza la evaluación usando angiografía con fluoresceína, examen del fondo de ojo y medición OCT del grosor retiniano.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejido ubicados en un ojo o adyacentes a un ojo en el individuo que va a tratarse, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en los mineralocorticoides: aldosterona, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona; desoxicorticosterona; 11-desoxicortisona; o acetato de desoxicorticosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la fabricación de una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un individuo con una retinopatía exudativa.
2. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en los mineralocorticoides: aldosterona, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona; desoxicorticosterona; 11-desoxicortisona; o acetato de desoxicorticosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de un individuo con una retinopatía exudativa.
3. Uso según la reivindicación 1 o compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto es moderadamente soluble en el humor vítreo.
4. Uso según las reivindicaciones 1 ó 3 o compuesto para su uso según las reivindicaciones 2 ó 3, en el que dichas células o tejido se seleccionan del grupo que consiste en: células retinianas, células del epitelio pigmentario de la retina, las células epiteliales de la BHR o células endoteliales coroideas.
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 4 o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, para el tratamiento profiláctico de un individuo con una retinopatía exudativa en un primer ojo pero no en un segundo ojo, en el que va a administrarse el compuesto al segundo ojo.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 5 o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que va a administrarse el compuesto mediante inyección intravítrea a dicho individuo.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 6 o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que va a administrarse más de un mineralocorticoide a dicho individuo.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 7 o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que va a depositarse el mineralocorticoide por vía intravítrea y la dosificación es de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 8 mg.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 8 o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que la dosificación es de aproximadamente 4 mg de mineralocorticoide.
10. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una retinopatía exudativa que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides dentro de células o tejidos ubicados en el ojo, seleccionándose dicho compuesto del grupo que consiste en los mineralocorticoides: aldosterona, fludrocortisona, acetato de fludrocortisona; desoxicorticosterona; 11-desoxicortisona; o acetato de desoxicorticosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
11. Composición para su uso según la reivindicación 10, que comprende además un aditivo farmacéuticamente aceptable.
12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en la que el aditivo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en un portador; un adyuvante; un excipiente; o un estabilizador no tóxico, no terapéutico y no inmunogénico.
13. Composición para su uso según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en la que el aditivo farmacéuticamente aceptable es compatible con el humor vítreo y no deja ningún residuo en el ojo que deteriore la visión.
14. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que el aditivo farmacéuticamente aceptable usado en la composición es adecuado para la administración de dicha composición farmacéutica como inyección de depósito intravítrea.
15. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que el aditivo farmacéuticamente aceptable usado en la composición es adecuado para la administración de dicha composición farmacéutica como pomada, gel, nebulización o colirio.
16. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una retinopatía exudativa.

17. Uso de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en la fabricación de una composición para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un individuo con una retinopatía exudativa.
- 5 18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una retinopatía exudativa.
19. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 9 ó 17 o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, que comprende la etapa adicional de: administrar tratamiento con láser a la retina.
- 10 20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 9 ó 17 o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, que comprende la etapa adicional de: realizar una o más de otras terapias seleccionadas de la lista que comprende: terapia fotodinámica, cirugía con láser (por ejemplo, LASIK, LASEK, tratamiento refractivo con láser), fotocoagulación con láser o uno o más tratamientos biológicos o farmacéuticos.
- 15 21. Uso o compuesto para su uso según la reivindicación 20, en el que el tratamiento con láser es el tratamiento de la retina y la administración del compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides va a llevarse a cabo mediante inyección tras el tratamiento con láser.
- 20 22. Uso o compuesto para su uso según la reivindicación 20, en el que el tratamiento con láser es el tratamiento de la retina y la administración del compuesto que puede modular la actividad de receptores de mineralocorticoides va a llevarse a cabo mediante inyección antes del tratamiento con láser.

Figura 1

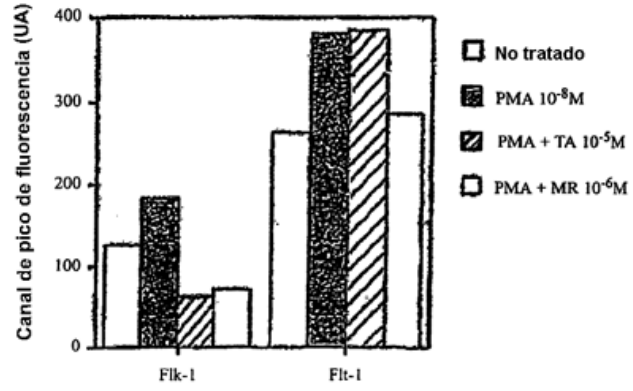


Figura 2

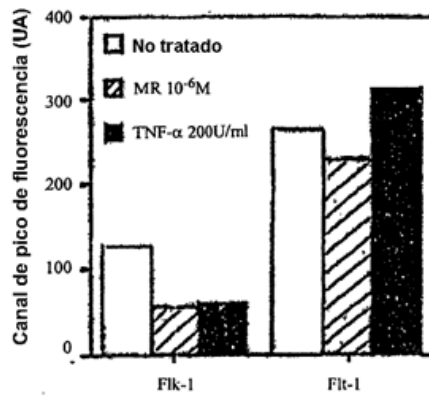


Figura 3

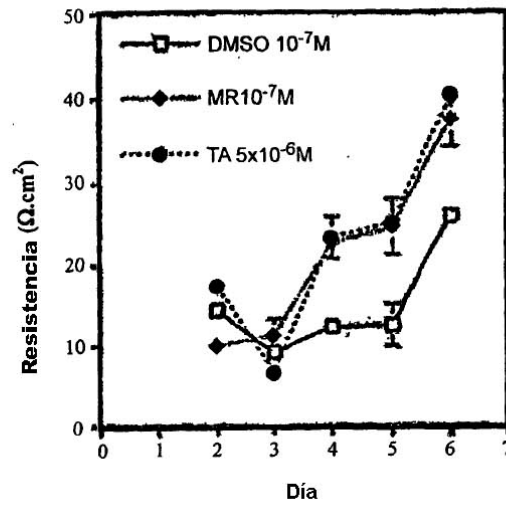


Figura 4

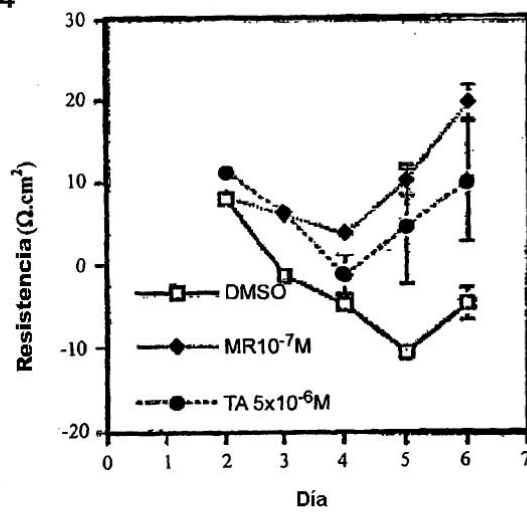


Figura 5

