

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 203**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/713** (2006.01) **A61K 48/00** (2006.01)

**A61K 38/39** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

**C12N 15/113** (2010.01)

**C07K 16/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2008** **E 12151895 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013** **EP 2446890**

54 Título: **Composiciones macromoleculares de alta viscosidad para tratar afecciones oculares**

30 Prioridad:

**30.04.2007 US 742350**

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

**27.12.2013**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)**  
**2525 Dupont Drive**  
**Irvine, CA 92613, US**

72 Inventor/es:

**HUGHES, PATRICK M.;**  
**DE VRIES, GERALD W.;**  
**LYONS, ROBERT T.;**  
**TROGDEN, JOHN T. y**  
**WHITCUP, SCOTT M.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 436 203 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

Composiciones macromoleculares de alta viscosidad para tratar afecciones oculares

**Antecedentes**

5 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicamente útiles que comprenden un componente inductor de la viscosidad y un agente farmacéutico activo. El agente farmacéuticamente activo comprende un componente de antiangiogénesis macromolecular. La invención también se refiere a procedimientos de tratamiento y/o prevención de afecciones oculares tales como afecciones oculares anteriores y afecciones oculares posteriores. En una realización preferida, la presente invención se refiere a composiciones terapéuticas de liberación prolongada y de liberación sostenida que comprenden geles oftálmicamente aceptables, suspensiones, emulsiones y otras formulaciones líquidas que comprenden un componente inductor de la viscosidad y un componente de antiangiogénesis macromolecular.

10 Una composición farmacéutica (sinónimamente una "composición") es una formulación que contiene al menos un principio activo (un componente de antiangiogénesis macromolecular ["MAA"] ["MAAC"]), junto con un componente potenciador de la viscosidad. En ciertas realizaciones, la composición también puede contener uno o más excipientes, tampones, vehículos, estabilizadores, conservantes y/o agentes de carga, y es adecuada para administración a un paciente para lograr un efecto o resultado deseado. Las composiciones farmacéuticas desveladas en la presente memoria pueden tener utilidad terapéutica en diversas especies tales como, por Ejemplo, en pacientes o sujetos humanos.

15 Una variedad de afecciones oculares implican una enfermedad, mal o afección que afecta o implica el ojo o una de las partes o regiones del ojo y se caracteriza a un mayor o menor grado por angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos).

20 En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuo y recto) y la porción del nervio óptico que está dentro de o adyacente al globo ocular. Una afección ocular anterior es una enfermedad, mal o afección que afecta o que implica una región o sitio ocular anterior (es decir, parte delantera del ojo), tal como un músculo periorcular, un párpado o un tejido del globo ocular o fluido que está localizado anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o músculos ciliares. Por tanto, una afección ocular anterior afecta o implica principalmente la conjuntiva, la córnea, la conjuntiva, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (anterior a la retina, pero posterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y vasos sanguíneos y nervio que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior.

25 Una afección del segmento posterior (afección ocular posterior) del ojo es una enfermedad, mal o afección que afecta o implica significativamente un tipo de tejido o célula en una región o sitio ocular posterior (es decir, en una posición posterior a un plano por la pared posterior de la cápsula del cristalino), tal como las partes por consiguiente localizadas de la coroides o esclerótica, vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir, el disco óptico) y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior (o segmento posterior).

30 Por tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, mal o afección tal como, por Ejemplo, degeneración macular (tal como degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa); neovascularización coroidea; neurorretinopatía macular aguda; edema macular (tal como edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos retinianos, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena central de la retina; uveítis (incluyendo uveítis intermedia y anterior); desprendimiento de retina; traumatismo ocular que afecta un sitio o localización ocular posterior; una afección ocular posterior producida por o influida por un tratamiento con láser ocular ; afecciones oculares posteriores producidas por o influidas por una terapia fotodinámica; fotocoagulación; retinopatía por radiación; trastornos de la membrana epirretiniana; oclusión de la rama venosa de la retina; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética por no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una afección ocular posterior debido a que un objetivo terapéutico puede ser prevenir la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debida a la lesión de o pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección). El crecimiento infiltrativo de nuevos vasos sanguíneos puede interrumpir o destruir tejido nervioso; por tanto, la inhibición de la angiogénesis también puede considerarse que proporciona protección a neuronas afectadas.

35 El edema macular es una causa importante de pérdida visual en pacientes, y puede acompañar a varias afecciones patológicas que incluyen, sin limitación, diabetes, oclusión de la vena central de la retina (OVCR) y oclusión de la rama venosa de la retina (ORVR). Aunque la fotocoagulación láser puede reducir adicionalmente la pérdida de visión en pacientes con edema macular diabético (EMD), la visión que ya ha disminuido por edema macular mediante muerte celular neural normalmente no mejora apreciablemente por el uso de fotocoagulación láser. Actualmente no hay tratamiento autorizado por la FDA (Agencia estadounidense del medicamento) para el edema macular asociado a OVCR. Para edema macular asociado a ORVR, la fotocoagulación con láser en rejilla puede ser un tratamiento eficaz para algunos pacientes.

- El edema macular diabético se caracteriza por la fuga anómala de macromoléculas, tales como lipoproteínas, de capilares retinianos en el espacio extravascular, seguido de una entrada oncótica de agua en el espacio extravascular. La fuga puede producirse por o agravarse por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Las anomalías en el epitelio pigmentario retiniano (EPR) también puede producir o contribuir a edema macular diabético. Estas anomalías pueden permitir que el aumento de fluido de los coriocapilares entre en la retina o pueden disminuir la salida normal de fluido de la retina a los coriocapilares. La rotura de la barrera hemorretiniana al nivel de los capilares retinianos y el epitelio pigmentario retiniano también puede ir acompañada o producirse por cambios en proteínas de la zona de oclusión. Antcliff R. y col. Marshall J., *The Pathogenesis of Edema In Diabetic Maculopathy*, Semin Ophthalmol 1999; 14:223-232.
- El edema macular de la enfermedad oclusiva venosa puede resultar de la formación de trombos en la lámina cribrosa o en un cruce arteriovenoso. Estos cambios pueden producir un aumento en la permeabilidad de los capilares retinianos y edema retiniano concomitante. El aumento en la permeabilidad de los capilares retinianos y posterior edema retiniano puede resultar de una rotura de la barrera hemorretiniana mediada en parte por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una glucoproteína de 45 kD. Se sabe que el VEGF puede aumentar la permeabilidad vascular; posiblemente aumentando la fosforilación de las proteínas de la zona de oclusión tales como ocludina y la zona de oclusión. Similarmente, en estados de enfermedad no ocular humana tales como ascitis, el VEGF se ha caracterizado como un potente factor de permeabilidad vascular (VPF).
- Bioquímicamente, se sabe que el VEGF es un importante contribuyente al aumento en el número de capilares en tejido que experimenta angiogénesis. Células endoteliales de capilares bovinos proliferarán y mostrarán signos de estructuras tubulares *in vitro* tras la estimulación por VEGF. La regulación por incremento de VEGF es un componente importante de la respuesta fisiológica a ejercitar y se sospecha que su función en la angiogénesis es un posible tratamiento en lesiones vasculares.
- VEGF produce una cascada de señalización intracelular en células endoteliales. VEGF que se une al receptor 2 de VEGF (VEGFR-2) inicia una cascada de señalización de tirosina cinasas que estimula la producción de factores que estimulan de diversas formas la permeabilidad vascular (óxido nítrico sintasa epitelial; (eNOS), proliferación/supervivencia (bFGF; factor de crecimiento de fibroblastos básico), migración (moléculas de adhesión intercelular (ICAM); moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM); metaloproteasas de la matriz (MMP)) y finalmente diferenciación en vasos sanguíneos maduros. Como parte de la cascada de señalización angiogénica, el NO (óxido nítrico) se ha considerado ampliamente que un contribuyente importante a la respuesta angiogénica debido a que la inhibición de NO reduce significativamente los efectos de factores de crecimiento angiogénicos.
- La retina humana normal contiene poco o ningún VEGF; sin embargo, la hipoxia produce la regulación por incremento de la producción de VEGF. Estados de enfermedad caracterizados por regulación por incremento de VEGF inducida por hipoxia incluyen, sin limitación, OVCR y ORVR. Esta regulación por incremento de VEGF inducida por hipoxia puede inhibirse farmacológicamente. Pe'er J. y col., *Vascular Endothelial Growth Factor Upregulation In Human Central Retinal Vein Occlusion*, OPHTHALMOLOGY 1998; 105:412-416. Se ha demostrado que anticuerpos anti-VEGF pueden inhibir la proliferación celular endotelial de capilares accionada por VEGF. Por tanto, la atenuación de los efectos de VEGF introduce un fundamento para el tratamiento de edema macular de enfermedad oclusiva venosa.
- Adicionalmente, la expresión en exceso de VEGF produce elevada permeabilidad en vasos sanguíneos, además de estimular la angiogénesis. En degeneración macular "húmeda" o exudativa, VEGF produce la proliferación de capilares en la retina. Como el aumento en la angiogénesis también produce edema, la sangre y otros fluidos retinianos se filtran en la retina, causando pérdida de visión. Un tratamiento novedoso para la degeneración macular es usar un MAAC, tal como un aptámero inhibidor de VEGF, u otro compuesto inhibidor de VEGF, tal como para detener la cascada de señalización principal para angiogénesis, previniéndose así estos síntomas.
- La solicitud de patente europea 244 178 A2 (Keller) desvela inyección intravítrea de una disolución acuosa de dexametasona, un esteroide y un ácido hialurónico (HA). Einmahl S. y col., *Evaluation Of a Novel Biomaterial In The Suprachoroidal Space of The Rabbit Eye*, INVEST OPHTHAL & VIS SCI 43(5): 1533-1539 (2002) trata la inyección de un poli(ortoéster) en el espacio supracoroideo, y Einmehl S. y col., *Applications of Viscous And Injectable Poly(Ortho Esters)*, ADV DRUG DEL REV 53 (2001) 45-73, desvela que un polímero de poliortoéster que contiene fluorouracilo se degrada sustancialmente cinco días después de la administración intravítrea. La publicación de patente europea EP 0 244 178 describe composiciones de HA para inyección intraocular que contienen antibióticos o agentes antiinflamatorios. Della Valle y col., patente US 5.166.331 trata la purificación de diferentes fracciones de HA para su uso como un sustituto para fluidos intraoculares y como vehículo de fármaco oftálmico tópico.
- Las formulaciones de macromoléculas para uso intraocular son conocidas. Véanse, por Ejemplo, las solicitudes de número de serie 11/370.301; 11/351.761; 11/364.687; 60/721.600; 11/116.698 y 60/567.423. Adicionalmente, se conocen formulaciones de un inhibidor de tirosina cinasas en un gel de alta viscosidad para uso ocular. Véase, por Ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 11/695.527. Además, se conoce el uso del esteroide triamcinolona en un gel de alta viscosidad para uso ocular. Véanse, por Ejemplo, las solicitudes de patente de EE.UU. número de serie 10/966.764; 11/091.977; 11/354.415; 60/519.237 y 60/530.062. Con respecto al uso de un inhibidor de tirosina cinasas en un gel de alta viscosidad, véase la solicitud de EE.UU. número de serie 11/695.527.

El documento US 2006/0258698 A1 describe sistemas de administración de fármacos intraoculares que comprenden un inhibidor de VEGF. En el documento WO 2007/084765 A2 se describen terapias de combinación inyectables de inhibidores de angiogénesis e inhibidores de complemento para trastornos oculares.

### Descripción resumida

- 5 La presente invención proporciona una composición para su uso en tratar una afección ocular por administración de la composición al interior de un ojo de un mamífero, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente antiangiogénico macromolecular (MAAC), que comprende un inhibidor directo o indirecto de una actividad de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), o un agente seleccionado del grupo que consiste en un ácido nucleico (un oligonucleótido) y un polipéptido, en el cual la composición también comprende
- 10 un componente inductor de la viscosidad que es ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio de 1,3 millones-2 millones de Dalton. En una realización, la presente invención proporciona formulaciones que comprenden uno o más MAAC en un vehículo viscoso biocompatible adecuado para inyección intraocular (incluyendo, sin limitación, intravítrea, subconjuntiva y subretiniana) o disposición para tratar angiogénesis ocular, particularmente angiogénesis en la retina, que incluye la mácula; la coroides, la esclerótica y otras características del segmento posterior del ojo, como puede manifestarse en el desarrollo de, por Ejemplo, edema macular, degeneración macular húmeda y seca, particularmente degeneración macular exudativa, retinopatía diabética y otros trastornos y enfermedades que implican angiogénesis.

### Definiciones

- 20 Como se usa en la presente memoria, las palabras o términos expuestos a continuación tienen las siguientes definiciones.

“Administración” o “administrar” significa la etapa de dar (es decir, proporcionar) una composición farmacéutica a un sujeto. Las composiciones farmacéuticas desveladas en la presente memoria pueden “administrarse localmente”, que es administrarse en o en la proximidad del sitio en el que se desea un resultado o desenlace terapéutico. Por Ejemplo, para tratar una afección ocular (tal como, por Ejemplo, un edema macular, o degeneración macular), puede

25 llevarse a cabo inyección o implantación intravítrea de una composición terapéutica tal como composición viscosa que contiene agente activo, y es un Ejemplo de administración local.

“Completamente libre” (es decir, la terminología “que consiste en”) significa que dentro del intervalo de detección del instrumento o procedimiento que se usa o se referencia, la sustancia no puede detectarse o su presencia no puede confirmarse concluyentemente.

- 30 “Esencialmente libre” significa que sólo pueden detectarse cantidades traza de otras sustancias, o una sustancia de referencia (no teniendo tales cantidades traza un efecto sustancial en la aplicación).

Por un agente terapéutico “macromolecular” o componente de antiangiogénesis se indica que un agente terapéutico consiste en, consiste esencialmente en o comprende un péptido o oligonucleótido como tales términos se definen en la presente memoria.

- 35 Por una “afección ocular” se indica una enfermedad, mal o afección que afecta o implica el ojo o una de las partes o regiones del ojo. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos periorbitales (tales como los músculos oblicuo y recto) y la porción del nervio óptico que está dentro de o adyacente al globo ocular.

40 Una “afección ocular anterior” es una enfermedad, mal o afección que afecta o que implica una región o sitio anterior ocular (es decir, parte delantera del ojo), tal como un músculo periorbital, un párpado o un tejido o fluido del globo ocular que está localizado anterior a la pared posterior de la cápsula del cristalino o músculos ciliares. Por tanto, una afección ocular anterior afecta o implica principalmente la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás del iris, pero enfrente de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino o la cápsula del cristalino y vasos sanguíneos y nervio que vascularizan o inervan una región o sitio ocular anterior.

- 45 Por tanto, una afección ocular anterior puede incluir una enfermedad, mal o afección tal como, por Ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmos; cataratas; enfermedades de la conjuntiva; conjuntivitis; enfermedades de la córnea; úlcera de la córnea; síndromes de ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbiopía; trastornos de la pupila; trastornos refractivos y estrabismo. El glaucoma también puede considerarse que es una afección ocular anterior debido a que un objetivo
- 50 clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir una hipertensión de fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

Una “afección ocular posterior” es una enfermedad, mal o afección que afecta o implica principalmente una región o sitio ocular posterior tal como la coroides o esclerótica (en una posición posterior a un plano por la pared posterior de la cápsula del cristalino), vítreo, cámara vítrea, retina, epitelio pigmentario retiniano, membrana de Bruch, nervio

55 óptico (es decir, el disco óptico) y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

Por tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, mal o afección tal como, por Ejemplo, neurorretinopatía macular aguda; enfermedad de Behcet; neovascularización coroidea; uveítis diabética; histoplasmosis; infecciones tales como infecciones fúngicas o causadas por virus; degeneración macular tal como degeneración macular aguda, degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa; edema tal como edema macular, edema macular cistoide y edema macular diabético; coroiditis multifocal; traumatismo ocular que afecta un sitio o localización ocular posterior; tumores oculares; trastornos retinianos tales como oclusión de la vena central de la retina, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa), vitreorretinopatía proliferativa (VRP), enfermedad oclusiva arterial retiniana, desprendimiento de retina, enfermedad retiniana uveítica; oftalmia simpática; síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH); difusión uveítica; una afección ocular posterior producida por o influida por un tratamiento con láser ocular; afecciones oculares posteriores producidas por o influidas por una terapia fotodinámica, fotocoagulación, retinopatía por radiación, trastornos de la membrana epirretiniana, oclusión de la rama venosa de la retina, neuropatía óptica isquémica anterior, disfunción retiniana diabética por no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una afección ocular posterior debido a que el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debido a lesión a o pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

“Composición farmacéutica” significa una formulación en la que un principio activo (el agente activo) es un inhibidor de angiogénesis, tal como un MAAC. La palabra “formulación” significa que hay al menos un componente adicional en la composición farmacéutica, además del principio activo. Por tanto, una composición farmacéutica es una formulación que es adecuada para administración terapéutica (por Ejemplo, por inyección intraocular o por inserción de un medicamento de absorción lenta o implante) a un sujeto, tal como un paciente humano.

El término “péptido”, “polipéptido” y proteína incluye L-aminoácidos, R-aminoácidos y peptidomiméticos que se producen naturalmente y que no se producen naturalmente. Un peptidomimético comprende una molécula similar a péptido que puede servir de modelo para un sustrato de péptido en el cual está basado estructuralmente. Tales peptidomiméticos incluyen péptidos químicamente modificados, moléculas similares a péptidos que contienen aminoácidos que no se producen naturalmente, y peptoides, que son moléculas similares a péptidos resultantes de ensamblaje oligomérico de glicinas N-sustituidas (véase, por Ejemplo, Goodman y Ro, Peptidomimetics for Drug Design, en “Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery” vol. 1 (ed. M.E. Wolff; John Wiley & Sons 1995), páginas 803-861).

En la técnica se conocen una variedad de peptidomiméticos que incluyen, por Ejemplo, moléculas similares a péptidos que contienen un aminoácido limitado, un componente de no péptido que imita la estructura secundaria del péptido, o un isómero de enlace amida. Un peptidomimético que contiene un aminoácido limitado que no se produce naturalmente puede incluir, por Ejemplo, un aminoácido  $\alpha$ -metilado; una  $\alpha,\alpha$ -dialquil-glicina o ácido  $\alpha$ -aminocicloalcanocarboxílico; un aminoácido ciclado en  $N\alpha$ -C $\alpha$ ; un aminoácido  $N\alpha$ -metilado; un ácido  $\beta$ - o  $\gamma$ -aminocicloalcanocarboxílico; un aminoácido  $\alpha,\beta$ -insaturado; un  $\beta,\beta$ -dimetil o  $\beta$ -metilaminoácido; un 2,3-metanoaminoácido sustituido en  $\beta$ ; un aminoácido ciclado en  $NC\delta$  o  $C\alpha$ -C $\delta$ ; o una prolina sustituida u otro mimético de aminoácido. Además, un peptidomimético que imita la estructura secundaria del péptido puede contener, por Ejemplo, una imitación del giro  $\beta$  no peptídico; una imitación del giro  $\gamma$ ; imitación de la estructura de hoja  $\beta$ ; o imitación de la estructura helicoidal, cada una de las cuales es muy conocida en la técnica. Un peptidomimético también puede ser una molécula similar a péptido que contiene, por Ejemplo, un isómero de enlace amida tal como una modificación retro-inversa; enlace amida reducido; enlace metilenoéter o sulfóxido de metileno; enlace metilenoéter; enlace etileno; enlace tioamida; enlace trans-olefina o fluoroolefina; anillo de tetrazol disustituido en 1,5; enlace cetometileno o fluorocetometileno u otro isómero de amida. Un experto en la materia entiende que estos y otros peptidomiméticos están englobados dentro del significado del término “peptidomimético” como se usa en la presente memoria. El término “polipéptido” debe incluir peptidomiméticos, a menos que se indique expresamente de otro modo.

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

El término “tratar”, “tratando” o “tratamiento” como se usa en la presente memoria se refiere a reducción o resolución o prevención de una afección ocular, lesión o daño ocular, o a promover la curación del tejido ocular lesionado o dañado.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en la presente memoria se refiere al nivel o cantidad de agente necesario para tratar una afección ocular, o reducir o prevenir lesión o daño ocular sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos al ojo o una región del ojo.

Un “oligonucleótido” o “ácido nucleico” según la presente invención puede comprender dos o más desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos que se producen naturalmente o que no se producen naturalmente ligados por un enlace fosfodiéster, o por un enlace que imita un enlace fosfodiéster a un grado terapéuticamente útil. Según la presente invención, un oligonucleótido se considerará normalmente que es monocatenario, a menos que sea de otro modo obvio del contexto, y un ácido nucleico puede ser monocatenario o bicatenario. Adicionalmente, un oligonucleótido o ácido nucleico puede contener uno o más nucleótidos modificados; tal modificación puede hacerse con el fin de mejorar la resistencia a nucleasas del oligonucleótido, para mejorar la capacidad de hibridación (es

decir, elevar la temperatura de fusión o Tm) del oligonucleótido resultante, para ayudar en la elección de diana o inmovilización del oligonucleótido o ácido nucleico, o para algún otro fin.

Tales modificaciones pueden incluir derivados de oligonucleótidos que tienen modificaciones en la base nitrogenada, que incluye sustitución del grupo amino en la posición 6 de la adenosina con hidrógeno para dar purina; sustitución del 6-ceto-oxígeno de guanosina con hidrógeno para dar 2-aminpurina, o con azufre para dar 6-tioguanosina, y sustitución del 4-ceto-oxígeno de timidina con tanto azufre como hidrógeno para dar, respectivamente, 4-tiotimidina o 4-hidrotimidina. Todos estos análogos de nucleótidos pueden usarse como reactivos para la síntesis de oligonucleótidos. En la técnica se conocen otras bases sustituidas. Véase, por Ejemplo, Cook y col., publicación internacional n° WO 92/02258 titulada "*Oligonucleótidos modificados con pirimidina resistentes a nucleasas que detectan y modulan la expresión génica*". Derivados de nucleótidos modificados con bases pueden obtenerse comercialmente para la síntesis de oligonucleótidos.

Similarmente, se ha informado de varios derivados de nucleótidos que tienen modificaciones del resto ribofuranosilo o desoxirribofuranosilo. Véanse, por Ejemplo, Cook y col., publicación internacional n° WO 94/19023 titulada "*Oligonucleótidos antisentido de ciclobutilo, procedimientos de preparación y uso de los mismos*"; McGee y col., publicación internacional n° WO 94/02501 titulada "*Novedosos 2'-O-alquilnucleósidos y fosforamiditos, procedimientos de preparación y usos de los mismos*"; y Cook, publicación internacional n° WO 93/13121 titulada "*Oligonucleótidos modificados en 2' con huecos*".

La mayoría de los oligonucleótidos que comprenden tales bases modificadas han sido formulados teniendo en cuenta la elevada captación celular, resistencia a nucleasas y/o elevada unión a sustrato. En otras palabras, tales oligonucleótidos se describen como agentes moduladores de genes terapéuticos.

Los ácidos nucleicos que tienen residuos de nucleótidos modificados existen en la naturaleza. Por tanto, dependiendo del tipo o fuente, bases modificadas en ARN pueden incluir bases metiladas o dimetiladas, bases desaminadas, bases carboxiladas, bases tioladas y bases que tienen diversas combinaciones de estas modificaciones. Adicionalmente, las bases 2'-O-alquiladas son conocidas por estar presentes en ácidos nucleicos que se producen naturalmente. Véase, por Ejemplo, Adams y col., *The Biochemistry of the Nucleic Acids* (11ª ed 1992).

Valores de viscosidad en la memoria o las reivindicaciones significan la viscosidad a 25°C, a menos que se indique específicamente de otro modo.

Cada intervalo de valores (cantidades, viscosidades, temperaturas y similares) incluye específicamente, y debe considerarse que contiene, una descripción por escrito completa de todos los valores y sub-intervalos entre el mínimo y el máximo.

Las presentes composiciones son altamente adecuadas para administración intravítrea a los segmentos posteriores de los ojos sin requerir ninguna etapa de lavado, a la vez que se proporciona lesión ocular reducida, por Ejemplo, retiniana, cuando se usa en un ojo. En general, las presentes composiciones son fácilmente y eficazmente inyectables en el segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal. Una ventaja de las formulaciones de la presente invención es que el MAAC está presente en un vehículo viscoso que comprende un componente inductor de la viscosidad que es biológicamente compatible, es decir, no tiene efectos perjudiciales o citotóxicos sustanciales sobre las células del ojo.

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

Las presentes composiciones pueden incluir un MAAC en una cantidad de hasta el 25% (peso/volumen) o más de la composición. En una realización muy útil, el MAAC está presente en una cantidad de hasta al menos 80 mg/ml de composición. Preferentemente, el MAAC está presente en una cantidad en un intervalo del 1% al 10% o aproximadamente al 20% (peso/volumen) de la composición, o 0,05 mg por 100 µl, o 0,1 mg por 100 µl, o 0,2 mg por 100 µl, o 0,4 mg por 100 µl, o 0,5 mg por 100 µl, o 1,0 mg por 100 µl o 2,0 mg por 100 µl, o 4,0 mg por 100 µl, o 5,0 mg por 100 µl, o 6,0 mg por 100 µl, o 7,0 mg por 100 µl, u 8,0 mg por 100 µl, o 10 mg por 100 µl, o 20 mg por 100 µl, o 40 mg por 100 µl, o 60 mg por 100 µl, u 80 mg por 100 µl, o cualquiera de los intervalos o concentraciones entre 0,05 mg por 100 µl y 80 mg por 100 µl.

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

Factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF-A) es un nombre genérico para una familia de proteínas de señalización que participan en la angiogénesis (el crecimiento de vasos sanguíneos a partir de vasculatura

preexistente). VEGF también potencia la permeabilidad microvascular. Esta familia de proteínas comprende variantes de corte y empalme resultantes de cortes y empalmes alternativos de un único gen. Hay otras proteínas similares a VEGF, que incluyen VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D y PIGF.

5 Todos los miembros de la familia de VEGF estimulan respuestas celulares uniéndose a receptores de tirosina  
 10 cinasas (VEGFR) sobre la superficie celular. La unión a ligando induce la dimerización que activa la actividad de  
 tirosina cinasas del receptor. Esto conduce a autofosforilación del receptor y a la iniciación de cascadas de  
 transducción de señales intracelulares que hacen que se dimericen los receptores y se activen mediante la  
 transfosforilación que implica la tirosina cinasa. Los receptores de VEGF tienen una porción extracelular que  
 consiste en 7 dominios similares a inmunoglobulina, una única región que atraviesa la membrana y una porción  
 intracelular que contiene un dominio de tirosina cinasa de corte y empalme.

15 Se han hecho diversos enfoques para inhibir tanto el propio VEGF como el VEGFR presente en el ojo con el fin de  
 prevenir la angiogénesis. Por tanto, se han investigado anticuerpos monoclonales tales como ranibizumab  
 (LUCENTIS<sup>®</sup>; rhuFab V2) o bevacizumab (AVASTIN<sup>®</sup>; rhuMab-VEGF); ácidos nucleicos (aptámeros tales como  
 MACUGEN<sup>®</sup>, (pegaptanib) un aptámero de ARN PEGilado y ARNip dirigidos a ARN de VEGF) y tanto proteína como  
 20 inhibidores de tirosina cinasas de molécula pequeña para el tratamiento de angiogénesis asociada a afecciones del  
 segmento posterior.

25 Como se ha establecido anteriormente, se sabe que la hipoxia regula por incremento la expresión de VEGF, y se  
 mostró que la expresión de VEGF guardaba relación con la neovascularización del iris en modelos de primate de  
 oclusión de la vena retiniana isquémica y neovascularización retiniana. La inyección de VEGF en ojos de primate  
 normal produce neovascularización del iris, glaucoma neovascular y microangiopatía retiniana. La inhibición de  
 VEGF mediante el uso de proteínas quiméricas que actúan de receptores de VEGF solubles suprime la  
 neovascularización en estos modelos.

30 Estudios clínicos humanos también han confirmado la asociación de la expresión de VEGF con neovascularización  
 ocular patológica. Mediciones de niveles de VEGF vítreos demostraron concentraciones de VEGF significativamente  
 mayores en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa en comparación con pacientes con otros  
 trastornos retinianos no caracterizados por crecimiento anómalo de vasos sanguíneos. Otro estudio que analizó  
 tanto niveles acuósos como vítreos de VEGF en una variedad de afecciones caracterizadas por neovascularización  
 ocular estableció una correlación con concentraciones de VEGF elevadas en fluidos oculares de pacientes con  
 neovascularización activa.

35 La inhibición de la angiogénesis (y particularmente la angiogénesis asociada a VEGFR) en el segmento posterior del  
 ojo puede llevarse a cabo usando distintos MAAC que tienen actividad contra la activación del VEGFR, tanto  
 directamente como mediante la inhibición del propio VEGF.

Según la presente invención, el componente terapéutico descrito en la presente memoria comprende uno o más  
 MAAC.

40 35 Agentes terapéuticos macromoleculares según la presente invención incluyen péptidos, polipéptidos, proteínas,  
 oligonucleótidos y ácidos nucleicos. En realizaciones particularmente preferidas de la invención, el agente  
 terapéutico puede comprender una proteína, un anticuerpo policlonal o monoclonal, un fragmento de anticuerpo, tal  
 como un fragmento de papaína que se une a antígeno de fracción monovalente (Fab) o un fragmento de pepsina  
 que se une a antígeno de fracción bivalente (F'ab<sub>2</sub>). Adicionalmente, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos  
 45 pueden producirse naturalmente o manipularse genéticamente. Por Ejemplo, el término "anticuerpos" puede incluir  
 anticuerpos quiméricos que comprenden regiones L<sub>c</sub> y H<sub>c</sub> humanas y regiones L<sub>v</sub> y H<sub>v</sub> de otra especie, por Ejemplo,  
 de células de ratón. Los anticuerpos quiméricos son útiles en el diseño de fármacos basados en anticuerpo, ya que  
 el uso de anticuerpos de ratón sin alterar induce la producción de inmunoglobulinas anti-ratón humanas y  
 eliminación resultante y reducción de eficacia.

50 Sin embargo, los anticuerpos quiméricos, aunque tienen inmunogenicidad reducida en comparación con el  
 anticuerpo de roedor, no resuelven todos los problemas que existen en el uso de anticuerpos como fármacos. Por  
 Ejemplo, para minimizar la variación alotípica en las regiones constantes puede usarse una secuencia consenso  
 humana que representa el alotipo más común en la población general. Se ha usado otro refinamiento, llamado  
 injerto de la región determinante de la complementariedad (CDR). En este procedimiento, sólo los tres sitios de  
 unión a antígeno (formados por las tres CDRs de la cadena pesada y las tres CDRs de la cadena ligera) se escinden  
 de los anticuerpos murinos y las regiones del ácido nucleico que codifican estas CDRs han sido insertadas (o  
 "injertadas") en una secuencia codificante de ácidos nucleicos que codifica la región estructural del anticuerpo  
 humano.

55 Otros refinamientos pueden comprender lo que se ha llamado "remodelado", "chapado" e "hiperquimerización". En el  
 remodelado, la región variable de roedor se compara con la secuencia consenso del subgrupo de la secuencia de  
 proteínas al que pertenece, ya que es la región estructural humana comparada con un consenso de la secuencia de  
 la región estructural para la familia de anticuerpos a la que pertenece. Este análisis puede identificar residuos de  
 aminoácidos que pueden ser el resultado de mutación durante el procedimiento de maduración por afinidad; estos

residuos se llaman “idiosincráticos”. Incorporando los residuos humanos más comunes en estas posiciones pueden minimizarse los problemas de inmunogenicidad resultantes de los residuos idiosincráticos.

5 La humanización por hiperquimerización implica una comparación de las secuencias de la región variable de no CDR humanas y murinas y la que tiene la mayor homología se selecciona como región estructural aceptora. De nuevo, los residuos idiosincráticos se sustituyen con residuos humanos más altamente conservados. Aquellos residuos de no CDR que pueden interactuar con los residuos de CDR se identifican y se insertan en la secuencia de la región estructural.

10 El chapado implica determinar la conformación tridimensional de un anticuerpo murino humanizado y sustituir los aminoácidos de superficie expuesta con aquellos comúnmente encontrados en anticuerpos humanos. En la primera etapa, las regiones variables humanas más homólogas se seleccionan y se comparan con las regiones variables de ratón correspondientes. En la segunda etapa, los residuos de ratón de la región estructural que se diferencian de la región estructural humana se sustituyen con los residuos humanos; sólo se cambian aquellos residuos completamente o parcialmente expuestos en la superficie del anticuerpo.

15 Aunque la humanización de anticuerpos proporciona ventajas terapéuticas no disponibles en el uso de anticuerpos murinos o quiméricos solos, nuevas clases de agentes de péptido y de ácido nucleico se han manipulado para unirse fuertemente a una diana deseada, antagonizando así la actividad normal de la diana.

20 Por Ejemplo, las fibronectinas y las moléculas relacionadas con fibronectina (en lo sucesivo denominadas en conjunto “fibronectinas”) son glucoproteínas multi-dominio encontradas en una forma soluble en plasma, y en una forma insoluble en tejido conjuntivo suelto y membranas basales. Contienen múltiples copias de 3 regiones de repetición (tipos I, II y III) que se unen a una variedad de sustancias que incluyen heparina, colágeno, ADN, actina, fibrina y receptores de fibronectina sobre superficies celulares. Las fibronectinas participan en varias funciones importantes: por Ejemplo, cicatrización; adhesión a células; coagulación de la sangre; diferenciación y migración de células; mantenimiento del citoesqueleto celular; y metástasis tumorales. La función de la fibronectina en la diferenciación de células se demuestra por la marcada reducción en la expresión de su gen cuando se produce la transformación neoplásica. Se ha encontrado que la unión a célula está mediada por la unión del tetrapéptido RGDS a integrinas sobre la superficie celular, aunque secuencias relacionadas también pueden mostrar actividad de adhesión a célula.

30 La fibronectina del plasma se produce como un dímero de 2 subunidades diferentes, ligadas juntas por 2 enlaces disulfuro próximos al extremo C. La diferencia en las 2 cadenas se produce en la región de repetición de tipo III y es producida por corte y empalme alternativo del ARNm de un gen.

35 La región de repetición de tipo III de fibronectina (FnIII) es un dominio de aproximadamente 100 aminoácidos cuyas repeticiones en tándem diferentes contienen sitios de unión para ADN, heparina y la superficie celular. La superfamilia de secuencias que se creía que contenía repeticiones de FnIII representa 45 familias diferentes, la mayoría de las cuales participan en la unión a la superficie celular de algún modo, o son proteínas tirosina cinasas del receptor, o receptores de citocina.

40 Debido a que una característica común de las fibronectinas es que participan en uniones intermoleculares, y debido a la estructura de andamiaje común de la molécula de fibronectina, tales moléculas son moldes muy útiles para preparar y producir moléculas de unión selectivas que pueden actuar de miméticos de anticuerpos. Tales miméticos de anticuerpos proporcionarán frecuentemente interferencia en prevenir la interacción de la molécula o resto de “antígeno” diana con un componente de unión, tal como un receptor selectivo o específico. Por tanto, tales moléculas de fibronectina que se unen selectivamente comprenden moldes ideales para preparar, por Ejemplo, antagonistas de receptores.

45 Los bucles de FnIII comprenden regiones que pueden someterse a mutación al azar y esquemas evolutivos dirigidos de rondas iterativas de unión diana, selección y posterior mutación con el fin de desarrollar herramientas terapéuticas útiles. Las moléculas de unión terapéuticas “direccionables” basadas en fibronectina (en lo sucesivo “FATBIM”) pueden ser útiles en la inhibición de ciertos ligandos o receptores oftálmicamente perjudiciales tales como VEGF. Las FATBIM incluyen las especies de moléculas de unión basadas en fibronectina llamadas ADNECTINS™ por Adnexus (anteriormente conocido como Compound Therapeutics, Inc.).

50 Tanto si el ácido nucleico como el polipéptido están o no en la naturaleza, los componentes terapéuticos macromoleculares suponen retos específicos cuando se preparan sistemas de administración de fármacos intraoculares. La formulación de fármaco debe ser sobre todo sustancialmente no tóxica para tejidos intraoculares. Cuando una formulación tal comprende un vehículo líquido, es muy ventajoso para el componente de vehículo posea un índice de refracción que es sustancialmente similar al del humor acuoso o el humor vítreo (dependiendo de en qué cámara se introduzca la formulación), de manera que la visión del paciente no se afecta sustancialmente adversamente, tal como por cambios en el foco, tras la administración, por Ejemplo, inyección de la composición terapéutica a los tejidos intraoculares. Las formulaciones que tienen un índice de refracción de agua (aproximadamente 1,33, dependiendo de la longitud de onda de la luz), por Ejemplo, podrían crear una diferencia suficiente en el índice de refracción en el límite de la formulación inyectada y el humor vítreo tras la inyección para



afectar adversamente la visión en el paciente durante un tiempo tras la administración.

Adicionalmente, dado el complejo plegamiento necesario para dar a las proteínas su actividad biológica, es sorprendente que una disolución que comprende concentraciones relativamente altas de un componente potenciador de la viscosidad dado, tal como 2% de ácido hialurónico, a un pH dado, tal como entre 6,5 y 8,0, permitiera que MAAC macromoleculares, tales como proteínas o polipéptidos, retuvieran una conformación biológicamente activa sin desnaturalización. A diferencia de moléculas "pequeñas", que tanto carecen de una estructura terciaria como son menos dependientes para su actividad de su conformación tridimensional, las proteínas pueden desnaturalizarse por cualquiera de una variedad de cambios en su entorno, que incluyen calor, frío, altas concentraciones de sales, la presencia de caótopos (agentes que hacen que se altere la estructura molecular; en particular, aquellas estructuras formadas por fuerzas de no enlace tales como enlaces de hidrógeno, interacciones de Van der Waals, y el efecto hidrófobo).

Similarmente, ciertos ácidos nucleicos requieren el mantenimiento de una conformación tridimensional dada con el fin de retener su actividad de MAAC deseada. Esto es particularmente cierto de ciertos aptámeros de ácido nucleico que se basan en una actividad biológica, tal como una actividad inhibidora enzimática o de receptor para su actividad. Esto también es cierto de ácidos nucleicos enzimáticos tales como ribozimas. De nuevo, es sorprendente que altas concentraciones de un componente potenciador de la viscosidad en una formulación de fármaco no conduzcan a pérdida de esta actividad mediante desplegamiento y desnaturalización de la estructura terciaria de los ácidos nucleicos.

En ciertas realizaciones, la formulación de la presente invención puede comprender una suspensión de partículas o cristales que comprende el componente terapéutico o de polímeros biodegradables dentro de los cuales o sobre la superficie de los cuales se deposita o incorpora una población del componente terapéutico. Por Ejemplo, las partículas pueden comprender una micropartícula biodegradable, tal como una microesfera o nanoesfera, y pueden inyectarse o disponerse quirúrgicamente dentro del segmento anterior o posterior del ojo de mamífero.

En una realización preferida, el componente de MAA es insoluble y forma una suspensión de partículas o cristales. En el caso de componentes de MAA muy solubles en agua tales como oligonucleótidos, puede usarse complejación de cargas para crear tales partículas. Por Ejemplo, pueden usarse policationes tales como polilisina o protamina para formar complejos insolubles con polianiones tales como oligonucleótidos. Es más probable que los fármacos macromoleculares en suspensión sigan siendo químicamente estables durante el almacenamiento a largo plazo que en disolución acuosa.

En una realización, una formulación de administración de fármaco intraocular comprende un componente terapéutico que comprende un agente terapéutico de macromoléculas no neurotóxico y un componente inductor de la viscosidad. En ciertas realizaciones, la formulación también puede contener un componente polimérico asociado al componente terapéutico para permitir que el componente terapéutico sea liberado en el interior de un ojo de un individuo durante al menos aproximadamente una semana después de que el sistema de administración de fármaco se coloque en el ojo.

Según la presente invención, el componente terapéutico de los presentes sistemas puede comprender, consistir esencialmente en o consistir enteramente en agentes antiangiogénicos, que incluyen agentes neuroprotectores, o una combinación de estos. El componente terapéutico también puede comprender uno o más de los siguientes agentes terapéuticos auxiliares: agentes bactericidas, factores de crecimiento, inhibidores de factores de crecimiento, citocinas, agentes reductores de la presión intraocular, agentes terapéuticos para hemorragia ocular, y combinaciones de los mismos. En realizaciones particularmente preferidas, el componente terapéutico puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en péptidos, proteínas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y ácidos nucleicos. Más específicamente, las presentes formulaciones pueden comprender ácidos ribonucleicos interferentes pequeños (ARNip, también denominados amiP), aptámeros de oligonucleótidos o VEGF o inhibidores de urocinasa. Algunos Ejemplos específicos incluyen uno o más de los siguientes: una hialuronidasa tal como Vitrase (compuesto para el tratamiento de hemorragia ocular), ranibizumab (comercializado bajo el nombre LUCENTIS<sup>®</sup>), bevacitumab (comercializado bajo el nombre AVASTIN<sup>®</sup>), pegaptanib, tal como MACUGEN<sup>®</sup> (inhibidores de VEGF o VEGFR), rapamicina y ciclosporina. Ventajosamente, el agente terapéutico está disponible en una forma biológicamente activa cuando la presente formulación se coloca en un ojo.

En una realización, las presentes composiciones y procedimientos comprenden, sin excepción, un MAAC que incluye una macromolécula tal como una proteína, péptido, (incluyendo proteína o péptidos y/o peptidomiméticos modificados) o un ácido nucleico o ácido nucleico modificado, tal como uno que contiene residuos de nucleósido o ribonucleósido modificados, o un ácido nucleico de péptido u otro mimético nucleico.

El componente inductor de la viscosidad de las presentes composiciones está presente en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la composición, que es normalmente una composición acuosa, preferentemente en forma de fluido o gel. Adicionalmente, el componente inductor de la viscosidad no desnaturaliza o despliega sustancialmente la estructura terciaria del componente macromolecular del MAAC. El componente inductor de la viscosidad es muy preferentemente sustancialmente o perfectamente claro. De acuerdo con estas pautas, cualquier

componente inductor de la viscosidad adecuado, oftálmicamente aceptable, puede emplearse según la presente invención. Se han propuesto, se conocen y/o se usan componentes inductores de la viscosidad en composiciones oftálmicas para tratamiento del ojo. Ventajosamente, el componente inductor de la viscosidad está presente en una cantidad en un intervalo del 0,5% al 20% (peso/volumen) de la composición. En una realización particularmente útil, el componente inductor de la viscosidad es un componente de polímero de ácido hialurónico, tal como hialuronato de sodio.

En una realización particularmente preferida, el componente inductor de la viscosidad es sustancialmente claro en disolución, y está presente en una cantidad tal que el índice de refracción de la composición que contiene MAAC resultante sea sustancialmente similar al del humor vítreo, con el fin de prevenir cambios perjudiciales en la visión después de la administración (tal como administración intraocular) de la composición a un paciente. Esto es particularmente deseable si la composición se inyecta en el segmento posterior del ojo. En tales casos, el índice de refracción de la composición que contiene MAAC resultante es preferentemente sustancialmente idéntico al del humor vítreo. Sin embargo, estos parámetros pueden ser menos críticos si la composición se administra por otros medios, por Ejemplo, a modo de administración subconjuntiva o subretiniana.

En una realización, las presentes composiciones tienen una viscosidad de al menos 10 mPa·s (cps) o al menos 100 mPa·s (cps), preferentemente al menos 1.000 mPa·s (cps), más preferentemente al menos 10.000 mPa·s (cps) y todavía más preferentemente al menos 70.000 mPa·s (cps), por Ejemplo, hasta 250.000 mPa·s (cps), o 300.000 mPa·s (cps), a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25°C. Preferentemente, las presentes composiciones están estructuradas o formuladas para ser inyectadas eficazmente, por Ejemplo, manualmente, en un segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal, preferentemente mediante una aguja de calibre 27, más preferentemente mediante una aguja de calibre 29 ó 30.

Sin desear limitar la invención a teoría alguna particular de operación, se cree que el uso de composiciones de viscosidad relativamente alta, como se describen en la presente memoria, proporciona administración eficaz, y preferentemente sustancialmente duradera, del MAAC mientras que, al mismo tiempo, es inyectable en el segmento posterior de un ojo mediante agujas usadas convencionalmente, o incluso más pequeñas que las convencionalmente usadas. En realizaciones en las que el MAAC es administrado en parte como partículas marginalmente o lentamente solubles, el componente inductor de la viscosidad también es eficaz para ayudar en el mantenimiento de las partículas en suspensión, en vez de ser depositadas en gran medida o prácticamente simplemente, sobre la superficie inferior del segmento posterior del ojo.

En una realización de la invención, el MAAC está presente en una pluralidad de partículas que están sustancialmente uniformemente suspendidas en la composición y siguen sustancialmente uniformemente suspendidas en la composición durante al menos 1 semana, preferentemente al menos 2 semanas o al menos 1 mes, y todavía más preferentemente al menos 6 meses o al menos 1 año o al menos 2 años, sin requerir procesamiento de resuspensión, es decir, sin requerir ser sacudidas o agitadas de otro modo para mantener las partículas de MAAC sustancialmente uniformemente suspendidas en la composición.

Las composiciones que tienen tal suspensión sustancialmente uniforme de partículas de MAAC, de manera que puedan proporcionar una dosis coherente y precisa tras la administración a un ojo, proporcionan ventajas sustanciales con respecto a la técnica anterior. En particular, las presentes composiciones pueden fabricarse, transportarse y almacenarse durante periodos de tiempo sustanciales sin que las partículas de MAAC precipiten del resto de la composición. El haber mantenido las partículas de MAAC sustancialmente uniformemente suspendidas en la composición permite que la composición proporcione consistencia y precisión de la dosificación a largo plazo por cantidad de dosis unitaria administrada, sin ninguna necesidad de resuspender las partículas de MAAC.

El componente de vehículo acuoso es ventajosamente oftálmicamente aceptable y puede incluir uno o más excipientes convencionales útiles en composiciones oftálmicas. En una realización preferida y ventajosa, las presentes composiciones no incluyen componente de conservante añadido. Esta característica reduce o minimiza o incluso elimina sustancialmente reacciones adversas tales como citotoxicidad en el ojo que puede producirse por o ligarse a la presencia de un componente de conservante, particularmente conservantes convencionales tales como cloruro de benzalconio (conocido como BAC o BAK), y conservantes de amonio cuaternario. En otras realizaciones, sin embargo, el componente de vehículo puede incluir, si se desea, una cantidad eficaz de al menos uno de un componente de conservante, un componente de tonicidad y/o un componente de tampón.

Los usos de tales composiciones en procedimientos de tratamiento de segmentos posteriores de los ojos de seres humanos o animales también se desvelan y están incluidos dentro del alcance de la presente invención. En general, tales usos comprenden administrar, por Ejemplo, inyectar una composición que contiene MAAC, por Ejemplo, una composición según la presente invención, a un segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal, tal como en el humor vítreo de dicho ojo. Tal etapa de administración es eficaz en proporcionar un efecto terapéutico deseado a los tejidos del segmento posterior. La etapa de administración comprende preferentemente al menos una de inyección o disposición intravítrea, inyección o disposición subconjuntiva, inyección o disposición subtenoniana, inyección o disposición retrobulbar, inyección o disposición supracoroidea y similares.

La presente invención engloba una composición farmacéutica para tratar una afección ocular posterior, cuyo término

se define más adelante. La composición comprende un MAAC; un componente inductor de la viscosidad, que es ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio de 1,3 millones a 2 millones de Dalton, en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la composición, y; un componente de vehículo acuoso. La composición puede tener una viscosidad de al menos aproximadamente 10 cps a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo y es inyectable en el vítreo de un ojo humano, por Ejemplo, mediante una aguja de calibre 27. Reduciendo la viscosidad de la formulación de los inventores puede inyectarse en el vítreo mediante una aguja de calibre 28, 29 ó 30.

El MAAC de las presentes composiciones farmacéuticas comprende al menos una molécula macromolecular que es tanto soluble como que está sustancialmente uniformemente suspendida en la composición, y el componente inductor de la viscosidad es un hialuronato polimérico.

Una realización detallada dentro del alcance de la invención de los inventores es una composición farmacéutica para tratar una afección ocular posterior que comprende un MAAC; hialuronato polimérico, en que el MAAC está presente; cloruro sódico; fosfato de sodio y agua. La composición farmacéutica puede tener una viscosidad a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo de entre 80.000 mPa·s (cps) y 300.000 mPa·s (cps), preferentemente de 100.000 mPa·s (cps) a 300.000 mPa·s (cps), y lo más preferentemente de 180.000 mPa·s (cps) a 225.000 mPa·s (cps). Obsérvese que la composición farmacéutica puede tener una viscosidad a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo de entre 80.000 mPa·s (cps) y 300.000 mPa·s (cps), y que cuando la composición farmacéutica tiene una viscosidad a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo de entre 100.000 mPa·s (cps) y 150.000 mPa·s (cps) puede inyectarse en el vítreo mediante una aguja de calibre 27, 28, 29 ó 30. Incluso con 300.000 mPa·s (cps) se cree que las presentes formulaciones pueden inyectarse mediante una aguja de calibre 30 debido a la disminución del cizallamiento una vez la formulación está en movimiento en la jeringuilla. El fosfato de sodio presente en la composición farmacéutica puede comprender tanto fosfato de sodio monobásico como fosfato de sodio dibásico. Adicionalmente, la composición farmacéutica puede comprender una dosis eficaz de un MAAC, entre 2% en peso/volumen de hialuronato y 3% en peso/volumen de hialuronato, 0,6% en peso/volumen de cloruro sódico y entre 0,03% en peso/volumen de fosfato de sodio y 0,04% en peso/volumen de fosfato de sodio. Alternativamente, la composición farmacéutica de la reivindicación 5 puede comprender entre 0,5% en peso/volumen de hialuronato y 6% en peso/volumen de hialuronato. Si se desea, el hialuronato puede calentarse (véase el Ejemplo 15) para disminuir su peso molecular (y, por tanto, su viscosidad) en la formulación.

La composición farmacéutica también comprende entre 0,6% en peso/volumen de cloruro sódico y 0,9% en peso/volumen de cloruro sódico. Generalmente, en la formulación se usa más cloruro sódico a medida que se usa menos fosfato en la formulación, por Ejemplo, puede usarse 0,9% de cloruro sódico si no está presente fosfato en la formulación, ya que de este modo la tonicidad de la formulación puede ajustarse para obtener la isotonicidad deseada con fluido fisiológico. La composición farmacéutica puede comprender entre 0,0% en peso/volumen de fosfato de sodio y 0,1% en peso/volumen de fosfato de sodio. Como se observa, puede usarse más fosfato en la formulación si menos cloruro sódico está presente en la formulación, de manera que se obtenga un efecto de tamponamiento a pH 7,4 deseado.

Aunque se han propuesto disoluciones de hialuronato que contienen esteroides insolubles en agua (o moderadamente solubles) u otros compuestos para inyección intravítrea (y en particular para una administración de liberación controlada debido a la naturaleza particulada de los esteroides), no está en absoluto claro que las disoluciones de hialuronato intravítreamente administradas sean útiles para MAAC generalmente o cualquier agente de MAAC particular específicamente. Esto es debido en parte al volumen de inyección máximo limitado (100 µl) posible para inyección intravítrea (que limita la máxima dosificación posible), a las solubidades variables, químicas y actividades específicas de los diversos MAAC. Por tanto, por Ejemplo, no es obvio 1) que cualquier MAAC particular (incluyendo MAAC de péptido y/o ácido nucleico (incluyendo aptámeros) sea soluble en HA, 2) para MAAC solubles en agua, que las ventajas del HA como vehículo pertenezcan a un molécula soluble, 3) que cualquier MAAC particular sea insoluble en HA hasta el punto que pueda formularse en forma granular o particulada con la actividad específica requerida para preparar una formulación de MAAC-HA médicamente ventajosa, 4) que los MAAC de péptido o aptámero puedan formularse para dar ventaja en HA, y 5) con respecto a compuestos de MAAC específicos, que las formulaciones de HA combinadas con estos compuestos particulares sean terapéuticamente eficaces, teniendo una actividad específica suficientemente alta para administración intravítrea.

Una realización más detallada dentro del alcance de la invención de los inventores es una composición farmacéutica para tratar una afección ocular posterior, consistiendo la composición farmacéutica esencialmente en un MAAC, hialuronato polimérico, en cuyo hialuronato polimérico es soluble el MAAC, cloruro sódico, fosfato de sodio y agua. La composición farmacéutica puede tener una viscosidad a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo de entre 128.000 mPa·s (cps) y 225.000 mPa·s (cps) y el fosfato de sodio presente en la composición farmacéutica puede estar presente tanto como fosfato de sodio monobásico como fosfato de sodio dibásico.

Otra realización de la invención de los inventores es una formulación de MAAC para tratar una afección ocular posterior que consiste en un MAAC, hialuronato polimérico, cloruro sódico, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado y agua, en la que la composición tiene una viscosidad a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo de entre 128.000 y 225.000 mPa·s (cps).

La invención también incluye el uso de las composiciones según la presente invención para tratar una afección

ocular posterior administrando (como inyectando) la composición farmacéutica de la reivindicación 1 al vítreo de un ser humano o animal, tratando así la afección ocular posterior. Por tanto, los inventores han inventado el uso de las composiciones según la presente invención en un procedimiento de tratamiento de edema macular, degeneración macular, retinopatía diabética y otras enfermedades intraoculares administrando al vítreo de un ojo humano la composición farmacéutica que comprende un MAAC, y un hialuronato, en el cual la composición farmacéutica tiene una viscosidad a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo de entre 128.000 mPa·s (cps) y 225.000 mPa·s (cps).

Una composición farmacéutica dentro del alcance de la invención de los inventores para tratar una afección ocular posterior comprende un MAAC presente en una cantidad terapéuticamente eficaz como una pluralidad de partículas, un componente inductor de la viscosidad en una cantidad eficaz para aumentar la viscosidad de la composición y un componente de vehículo acuoso, en la cual la composición tiene una viscosidad de al menos 10 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo y es inyectable en el vítreo de un ojo humano y en el cual la composición farmacéutica libera el MAAC lentamente durante un periodo de hasta al menos 45 días después de la inyección intravítrea. Esta composición farmacéutica puede presentar generación reducida de inflamación intraocular, sin efecto pluma (que es sin amplia dispersión del MAAC en el vítreo tan pronto como el MAAC es intravítreamente inyectado) y cohesividad (observada por la retención de la forma del gel de MAAC durante 30 semanas o más después de la inyección intravítrea de la formulación de gel de MAAC) tras la inyección intravítrea de la composición farmacéutica.

La invención también incluye, cuando el MAAC no es totalmente soluble en el vehículo acuoso, un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica (a) mezclando partículas del MAAC con cristales de cloruro sódico, y 35% al 40% del volumen total del agua (agua para inyección) usada para preparar la formulación; (b) calentar la mezcla de MAAC y cloruro sódico a una temperatura entre 20°C y 35°C, preparando así una primera parte; (c) mezclar un fosfato de sodio y agua, preparando así una segunda parte; (d) disolver hialuronato de sodio con un peso molecular entre 1,3 millones de Dalton y 2,0 millones de Dalton en otro 35% al 40% del volumen de agua total usado para preparar la formulación, seguido de esterilización por filtración después de la disolución; (e) liofilizar el hialuronato de sodio disuelto; (f) reconstituir el hialuronato de sodio estéril liofilizado, preparando así una tercera parte; y; (g) combinar asépticamente la primera, segunda y tercera partes, preparando así una composición farmacéutica de MAAC uniforme estéril que es una suspensión de gel blanco opaco adecuada para inyección intravítrea para tratar una afección ocular. Se añade agua según se necesite (c.s.p.) para preparar la suspensión de gel deseada que tiene 80% al 90% en peso de agua.

#### Breve descripción de los dibujos

La FIG.1 es un diagrama que alinea y que compara las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de bevacizumab y que muestra varias secuencias de aminoácidos similares en tal región variable, incluyendo las regiones variables (cadena pesada) de a) un anticuerpo IGg1 anti-VEGF monoclonal murino (SEC ID N°: 16), b) un fragmento F(ab) humanizado que tiene unión de VEGF optimizada (SEC ID N°: 17) y c) la región estructural consenso humana (SEC ID N°: 18), además de las regiones variables (cadena ligera) de d) un anticuerpo IGg1 anti-VEGF monoclonal murino (SEC ID N°: 19), e) un fragmento F(ab) humanizado que tiene unión de VEGF optimizada (SEC ID N°: 20) y f) la región estructural consenso humana (SEC ID N°: 21).

#### Descripción

La presente invención se basa en el descubrimiento de los inventores de formulaciones que contienen MAAC diseñadas específicamente para inyección o administración intraocular, intravítrea, para tratar diversas afecciones oculares, tales como un edema macular. Las formulaciones de MAAC de los inventores tienen numerosas características y ventajas superiores, que incluyen las siguientes: (1) las formulaciones de los inventores pueden prepararse para estar libres de conservantes y adyuvantes de resuspensión tales como alcohol bencílico y/o un polisorbato; (2) concomitantemente, las formulaciones de los inventores tienen una toxicidad retiniana y a fotorreceptores muy reducida; (3) además de ser estériles y opcionalmente estar libres de conservantes, las formulaciones de MAAC de los inventores pueden proporcionar efectos terapéuticos prolongados debido a la viscosidad de la formulación y la difusión relativamente lenta del MAAC de la misma, y cuando se formulan como una suspensión de partículas, pueden proporcionar liberación sostenida de cantidades terapéuticas del MAAC durante, por Ejemplo, un periodo de meses tras la inyección intravítrea de tales formulaciones. Por tanto, las formulaciones de MAAC viscosas de los inventores pueden caracterizarse como implantes de liberación sostenida; (4) la administración intravítrea de formulaciones de MAAC de los inventores está sustancialmente no asociada a un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos tales como presión intraocular sustancialmente elevada, glaucoma, cataratas y/o inflamación intraocular; (5) la administración intravítrea de las formulaciones de MAAC de los inventores no está asociada a un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos tales como elevada presión intraocular, glaucoma, cataratas y/o inflamación intraocular en comparación con formulaciones de MAAC de uso intraocular (por Ejemplo, intravítrea) actualmente usadas o conocidas; (6) en ciertas realizaciones, las formulaciones de los inventores permiten liberar lentamente partículas o cristales de MAAC (a medida que se solubilizan en el fluido viscoso de la cámara posterior) de una localización unitaria relativamente discreta, evitando así el efecto pluma (dispersión rápida) característico de formulaciones acuosas menos viscosas tras la administración intravítrea; (7) evitación de la formación de pluma o rápida dispersión tras la administración

intravítrea, que reduce beneficiosamente el oscurecimiento del campo visual.

La ventaja (3) anterior puede proporcionarse por características particulares de las formulaciones de los inventores, tales como suspensión del MAAC en uno o más polímeros de alto peso molecular particular que permiten la liberación sostenida del MAAC por formación de apareamiento de iones o asociación de fase inversa con los mismos. Por tanto, el MAAC se libera lentamente de su asociación con el gel.

Generalmente, la presente invención proporciona composiciones útiles para disposición, preferentemente por inyección, en un segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal. Tales composiciones en la parte posterior, por Ejemplo, el vítreo, del ojo son terapéuticamente eficaces contra una o más afecciones y/o enfermedades de la parte posterior del ojo, y/o uno o más síntomas de tales afecciones y/o enfermedades de la parte posterior del ojo.

Adicionalmente, un domo suturado o rellenable puede disponerse sobre el sitio de administración para prevenir o para reducir el "lavado", lixiviación y/o difusión del agente activo en una dirección no preferida.

Composiciones dentro del alcance de la invención de los inventores comprenden un MAAC; un componente inductor de la viscosidad; y opcionalmente un componente de vehículo acuoso. Las composiciones son ventajosamente oftálmicamente aceptables. Una de las ventajas importantes de las presentes composiciones es que son más compatibles con o menos irritantes o tóxicas para los tejidos en el segmento posterior del ojo, por Ejemplo, la retina del ojo, con respecto a composiciones terapéuticas previamente propuestas para inyección intravítrea en un segmento posterior de un ojo, por Ejemplo, una composición comercializada bajo la marca registrada KENALOG<sup>®</sup>-40 que comprende el esteroide triamcinolona. En particular, en ciertas realizaciones, las presentes composiciones están ventajosamente sustancialmente libres de componentes de conservante añadidos o incluyen componentes de conservante eficaces que son más compatibles con o menos irritantes o tóxicos para el segmento posterior, por Ejemplo, la retina, del ojo con respecto a alcohol bencílico, que se incluye en la composición de KENALOG<sup>®</sup>-40 como conservante.

Como se observa anteriormente, las presentes composiciones incluyen un MAAC. Tal MAAC está presente en las composiciones en una cantidad terapéuticamente eficaz que está en una cantidad eficaz en proporcionar un efecto terapéutico deseado en el ojo en el cual se dispone la composición. El MAAC es tanto soluble en la formulación acuosa como en ciertas realizaciones está presente en la composición en una pluralidad de partículas. Cualquier MAAC adecuado puede emplearse según la presente invención, siempre que sea al menos suficientemente soluble en el humor vítreo para ser capaz de administrar una dosis terapéuticamente eficaz al tejido ocular.

En aquellas realizaciones en las que el MAAC no es completamente soluble en la formulación (y está presente como una suspensión de partículas), ciertos parámetros son observados de una manera útil. El MAAC de estas realizaciones tiene ventajosamente una solubilidad limitada en agua, por Ejemplo, a 25°C. Por Ejemplo, el MAAC tiene preferentemente una solubilidad en agua a 25°C inferior a 10 mg/ml. Por supuesto, el MAAC debe ser oftálmicamente aceptable, es decir, no debe tener efecto perjudicial sustancialmente significativo o inapropiado de las estructuras o tejidos del ojo; por supuesto, esto dependerá de la pauta de dosificación y el periodo de tiempo de exposición continua de los tejidos del segmento posterior. Una característica particularmente útil de los MAAC presentemente útiles es la capacidad de tal componente para reducir el grado de angiogénesis, particularmente angiogénesis asociada a VEGF, en el segmento posterior del ojo en el cual la composición está dispuesta causado por el resultado de una o más enfermedades y/o afecciones en el segmento posterior del ojo.

El MAAC está ventajosamente presente en una cantidad de al menos 10 mg por ml de la composición. Dependiendo de la solubilidad del MAAC, el MAAC puede estar presente en las presentes composiciones en una cantidad en el intervalo de 1% o menos al 5% o 10% o 20% o 30% o más (peso/volumen) de la composición, o 0,2 mg por 100 µl o 0,4 mg por 100 µl, o 0,5 mg por 100 µl, o 1,0 mg por 100 µl o 2,0 mg por 100 µl, o 4,0 mg por 100 µl, o 5,0 mg por 100 µl, o 6,0 mg por 100 µl, o 7,0 mg por 100 µl, u 8,0 mg por 100 µl, o 10 mg por 100 µl, o 20 mg por 100 µl, o 40 mg por 100 µl, o 60 mg por 100 µl, u 80 mg por 100 µl. El proporcionar concentraciones o cantidades de MAAC relativamente altas en las presentes composiciones es beneficioso porque volúmenes reducidos y frecuencia de dosificaciones de la composición pueden ser requeridos para ser dispuestos o inyectados en el segmento posterior del ojo con el fin de proporcionar la misma cantidad o más MAAC en el segmento posterior del ojo con respecto a composiciones que incluyen menos del 4% (peso/volumen) de MAAC. Por tanto, en una realización muy útil, las presentes composiciones incluyen más del 4% (peso/volumen), por Ejemplo, al menos el 5% (peso/volumen), al 10% (peso/volumen) o 20% (peso/volumen) o 30% (peso/volumen) de MAAC. La inyección de 100 µl o más de un fluido en el vítreo puede producir un exceso de fluido en el vítreo, produciéndose entonces posiblemente una elevada presión intraocular y fuga del fluido del vítreo.

El componente inductor de la viscosidad está presente en una cantidad eficaz aumentando, ventajosamente aumentando sustancialmente, la viscosidad de la composición. Sin desear limitar la invención a teoría alguna particular de operación, se cree que aumentando la viscosidad de las composiciones a valores muy por encima de la viscosidad del agua, por Ejemplo, al menos 100 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo, se obtienen composiciones que son altamente eficaces para disposición, por Ejemplo, inyección, en el segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal. Junto con la ventajosa disposición o inyectabilidad de las presentes

composiciones en el segmento posterior, se cree que la viscosidad relativamente alta de las presentes composiciones potencia la capacidad de las presentes composiciones para mantener el MAAC localizado durante un periodo de tiempo dentro del segmento posterior después de la inyección o disposición intravítrea. En el supuesto caso de que la composición comprendiera partículas o cristales del MAAC, la viscosidad de la composición mantiene las partículas en suspensión sustancialmente uniforme durante periodos de tiempo prolongados, por Ejemplo, durante 1 a 2 años, sin requerir procesamiento de resuspensión y aumentando así la estabilidad en almacén eficaz de la composición. La viscosidad relativamente alta de las presentes composiciones también puede tener un beneficio adicional de al menos ayudar a las composiciones a tener la capacidad para tener un aumento de cantidad o concentración del MAAC, como se trata en cualquier parte en la presente memoria.

Ventajosamente, las presentes composiciones tienen viscosidades de al menos 10 mPa·s (cps) o al menos 100 mPa·s (cps) o al menos 1000 mPa·s (cps), más preferentemente al menos 10.000 mPa·s (cps) y todavía más preferentemente al menos 70.000 mPa·s (cps) o más, por Ejemplo, hasta 200.000 mPa·s (cps) o 250.000 mPa·s (cps) o 300.000 mPa·s (cps) o más, a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo. Las presentes composiciones no sólo tienen la viscosidad relativamente alta que se observa anteriormente, sino que también tienen la capacidad o están estructuradas o formadas para poder ser eficazmente dispuestas, por Ejemplo, inyectables, en un segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal, preferentemente mediante una aguja de calibre 27, o incluso mediante una aguja de calibre 30.

Los componentes inductores de la viscosidad presentemente útiles son preferentemente componentes que disminuyen el cizallamiento porque cuando la presente composición que contiene un componente inductor de la viscosidad que disminuye el cizallamiento tal se pasa o inyecta en el segmento posterior de un ojo, por Ejemplo, mediante un espacio estrecho tal como una aguja de calibre 27, bajo condiciones de alta cizalladura, la viscosidad de la composición se reduce sustancialmente durante tal paso. Después de tal paso, la composición recupera sustancialmente su viscosidad previa a la inyección.

Cualquier componente inductor de la viscosidad adecuado, por Ejemplo, componente inductor de la viscosidad oftálmicamente aceptable, puede emplearse según la presente invención. Muchos de tales componentes inductores de la viscosidad se han propuesto y/o usado en composiciones oftálmicas usadas sobre o en el ojo. El componente inductor de la viscosidad está presente en una cantidad eficaz en proporcionar la viscosidad deseada a la composición. Ventajosamente (y dependiendo de sus propiedades y peso molecular promedio), el componente inductor de la viscosidad está presente en una cantidad en un intervalo del 0,5% o 1,0% al 5% o 10% o 20% (peso/volumen) de la composición. La cantidad específica del componente inductor de la viscosidad empleado depende de varios factores que incluyen, por Ejemplo y sin limitación, el componente inductor de la viscosidad específico que se emplea, el peso molecular del componente inductor de la viscosidad que se emplea, la viscosidad deseada para la presente composición que se produce y/o usa y factores similares tales como la disminución del cizallamiento, biocompatibilidad y posible biodegradabilidad de las composiciones.

El componente inductor de la viscosidad comprende preferentemente un componente polimérico y/o al menos un agente viscoelástico tal como aquellos materiales que son útiles en procedimientos quirúrgicos oftálmicos.

Ejemplos de componentes inductores de la viscosidad útiles incluyen, pero no se limitan a, ácido hialurónico (tal como un ácido hialurónico polimérico), carbómeros, ácido poliácrico, derivados celulósicos, policarbófilo, polivinilpirrolidona, gelatina, dextrina, polisacáridos, poliácridamida, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), derivados de los mismos y mezclas y copolímeros de los mismos. En una realización particularmente preferida, la composición comprende un componente de ácido hialurónico tal como un componente de ácido hialurónico polimérico que incluye un ácido hialurónico polimérico reticulado.

Un peso molecular promedio de los componentes inductores de la viscosidad presentemente útiles puede estar en un intervalo de 1,3 millones de Dalton a 2 millones de Dalton. De nuevo, el peso molecular del componente inductor de la viscosidad útil según la presente invención puede variar durante un intervalo sustancial basándose en el tipo de componente inductor de la viscosidad empleado, y la viscosidad final deseada de la presente composición en cuestión, además de, posiblemente uno o varios de otros factores. En una realización, dos o más intervalos de peso molecular distintos del componente inductor de la viscosidad pueden usarse para aumentar los atributos de disminución del cizallamiento de la composición.

En una realización muy útil, un componente inductor de la viscosidad es un componente de hialuronato polimérico, por Ejemplo, un componente de hialuronato metálico seleccionado preferentemente de hialuronatos de metales alcalinos, hialuronatos de metales alcalinotérreos y mezclas de los mismos, y todavía más preferentemente seleccionados de hialuronatos de sodio o potasio, y mezclas de los mismos. El peso molecular de tal componente de hialuronato (es decir, un ácido hialurónico polimérico) está preferentemente en un intervalo de 1,3 millones de Dalton a 2 millones de Dalton. En una realización, las presentes composiciones incluyen un componente de hialuronato polimérico en una cantidad en un intervalo del 0,05% al 0,5% (peso/volumen). En otra realización útil, el componente de hialuronato está presente en una cantidad en un intervalo del 1% al 4% (peso/volumen) de la composición. En este último caso, la muy alta viscosidad del polímero forma un gel que ralentiza la sedimentación y difusión de partículas de solutos disueltos tras la inyección en el ojo. Una composición tal puede comercializarse en jeringuillas precargadas ya que el gel no puede sacarse fácilmente por una aguja y jeringuilla de un recipiente a granel. Las

jeringuillas precargadas tienen las ventajas de comodidad para el inyector y la seguridad que resulta de menos manipulación y la posibilidad de error o contaminación.

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

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

15 El componente de tampón y el componente de tonicidad pueden elegirse de aquellos que son convencionales y muy conocidos en la ciencia oftálmica. Ejemplos de tales componentes de tampón incluyen, pero no se limitan a, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato y similares y mezclas de los mismos. Los tampones fosfato son particularmente útiles. Componentes de tonicidad útiles incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol y otros alcoholes de azúcar, y otro componente de tonicidad oftálmicamente aceptablemente adecuado y mezclas de los mismos.

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

25 Las presentes composiciones pueden incluir uno o varios de otros componentes en cantidades eficaces para proporcionar una o más propiedades y/o beneficios útiles para las presentes composiciones. Por Ejemplo, aunque las presentes composiciones pueden estar sustancialmente libres de componentes de conservante añadidos, en otras realizaciones, las presentes composiciones incluyen cantidades eficaces de componentes de conservante, preferentemente tales componentes que son más compatibles con el tejido en el segmento posterior del ojo en el cual la composición se dispone que el alcohol bencílico. Ejemplos de tales componentes de conservante incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorhexidina, PHMB (polihexametilénbiguanida), metil y etilparabenos, hexetidina, componentes de clorito, tales como dióxido de cloro estabilizado, cloritos metálicos y similares, otros conservantes oftálmicamente aceptables y similares, y mezclas de los mismos. La concentración del componente de conservante, si está presente, en las presentes composiciones es una concentración eficaz para conservar la composición, y está frecuentemente en un intervalo del 0,00001% al 0,05% o 0,1% (peso/volumen) de la composición.

35 Además, si el MAAC está en suspensión en la composición, la presente composición puede incluir una cantidad eficaz de componente de resuspensión eficaz para facilitar la suspensión o resuspensión de las partículas de MAAC en las presentes composiciones. Como se observa anteriormente, en ciertas realizaciones, las presentes composiciones están libres de componentes de resuspensión añadidos. En otras realizaciones de las presentes composiciones, cantidades eficaces de componentes de resuspensión se emplean, por Ejemplo, para proporcionar un grado añadido de seguridad de que las partículas de MAAC siguen en suspensión, según se desee, y/o puedan ser relativamente fácilmente resuspendidas en las presentes composiciones, si se desea tal resuspensión. Ventajosamente, el componente de resuspensión empleado según la presente invención, si está presente, se elige para ser más compatible con el tejido en el segmento posterior del ojo en el cual la composición se dispone que el polisorbato 80.

45 Cualquier componente de resuspensión adecuado puede emplearse según la presente invención. Ejemplos de tales componentes de resuspensión incluyen, sin limitación, tensioactivos tales como poloxanos, por Ejemplo, comercializados bajo la marca registrada PLURONIC<sup>®</sup>; tiloxapol; sarcosinatos; aceites de ricino polietoxilados, otros tensioactivos y similares, y mezclas de los mismos.

50 Una clase muy útil de componentes de resuspensión es aquella seleccionada de derivados de vitamina. Aunque tales materiales han sido previamente sugeridos para su uso como tensioactivos en composiciones oftálmicas, se ha encontrado que son eficaces en las presentes composiciones como componentes de resuspensión. Ejemplos de derivados de vitamina útiles incluyen, sin limitación, succinatos de tocoferilpolietilenglicol de vitamina E tales como succinato de tocoferilpolietilenglicol 1000 de vitamina E (TPGS de vitamina E). Otros derivados de vitamina útiles incluyen, de nuevo sin limitación, succinamidas de tocoferilpolietilenglicol de vitamina E tales como succinamida de tocoferilpolietilenglicol 1000 de vitamina E (TPGSA de vitamina E) en los cuales el enlace éster entre el polietilenglicol y el ácido succínico está sustituido con un grupo amida.

55 Los componentes de resuspensión presentemente útiles están presentes, si están presentes en absoluto, en las composiciones según la presente invención en una cantidad eficaz para facilitar la suspensión de las partículas en

las presentes composiciones, por Ejemplo, durante la fabricación de las composiciones o después. La cantidad específica de componente de resuspensión empleado puede variar durante un amplio intervalo dependiendo, por Ejemplo, del componente de resuspensión específico que se emplea, la composición específica en la que el componente de resuspensión está siendo empleado y factores similares. Concentraciones adecuadas del componente de resuspensión, si está presente, en las presentes composiciones están frecuentemente en un intervalo del 0,01% al 5%, por Ejemplo, 0,02% o 0,05% al 1,0% (peso/volumen) de la composición.

La solubilidad del MAAC es claramente importante para la eficacia de las presentes composiciones que contienen MAAC, ya que es la potencia y eficacia de los propios MAAC. MAAC muy solubles están más fácilmente e inmediatamente disponibles para los tejidos intraoculares, pero por consiguiente pueden requerir dosis más pequeñas del MAAC (y administración más frecuente) para evitar superar sustancialmente la dosis eficaz. La viscosidad de las presentes composiciones ralentizará, hasta cierto grado, la difusión de incluso estos MAAC muy solubles, pero no proporcionará tan eficazmente un periodo de administración prolongado y eficacia resultante como, por Ejemplo, es cierto cuando el MAAC se secuestrado o algo insoluble (y, por tanto, solubilizado durante un periodo de tiempo *in situ*) en la composición de MAAC de la presente invención. La disponibilidad de MAAC mínimamente solubles para tejidos intraoculares puede estar limitada por la tasa de disolución para estas sustancias. Al igual que con MAAC fácilmente solubles, la lenta disolución es tanto buena como mala para el paciente. Por una parte, después de una única inyección intravítrea de la presente composición, la semivida de eliminación media para el MAAC es ventajosamente bastante larga. Por otra parte, pueden no alcanzarse niveles de fármaco terapéutico en el compartimento vítreo del ojo durante algún tiempo (por Ejemplo, 1 a 3 días), debido a la lenta tasa de disolución de las partículas de MAAC.

En una realización de la presente invención, por Ejemplo, si un MAAC no es muy soluble y particularmente si el MAAC es tanto no muy soluble como tiene una potencia y/o eficacia relativamente alta, una cantidad eficaz de un componente solubilizante se proporciona en la composición para solubilizar una menor cantidad, que es inferior al 50%, por Ejemplo, en un intervalo del 1% o 5% al 10% o 20% de MAAC. Por Ejemplo, la inclusión de un componente de ciclodextrina, tal como  $\beta$ -ciclodextrina, éter sulfobutílico de  $\beta$ -ciclodextrina (SBE), otras ciclodextrinas y similares, y mezclas de las mismas, al 0,5 al 5,0% (peso/volumen) puede solubilizar 1 al 10% de la dosis inicial de MAAC. Esta fracción presolubilizada proporciona una dosis de carga fácilmente biodisponible, evitando o minimizando así el tiempo de retraso en alcanzar la eficacia terapéutica.

El uso de un componente solubilizante tal es ventajoso para proporcionar cualquier liberación de "absorción rápida" relativamente rápida de un MAAC de otro modo ampliamente insoluble en el ojo para eficacia terapéutica. Tal componente solubilizante, por supuesto, debe ser oftálmicamente aceptable o al menos suficientemente compatible con el segmento posterior del ojo en el cual la composición se dispone para evitar excesiva lesión al tejido en tal segmento posterior.

La farmacocinética del MAAC tras la administración intravítrea puede implicar tanto la tasa de disolución del fármaco como la tasa de salida del fármaco por la vía anterior. Los pacientes normalmente requieren dosificación repetida, por Ejemplo, aproximadamente cada dos o tres meses, o de otro modo según sea necesario.

En una realización de la presente invención, las composiciones contienen adicionalmente componentes de liberación sostenida, por Ejemplo, polímeros (en la forma de, por Ejemplo, geles y microsferas) tales como poli(D,L,-lactida) o poli(D,L,-lactida-co-glicolida), en cantidades eficaces para reducir las tasas de difusión local y/o las tasas de disolución de partículas de MAAC. El resultado es un perfil de tasa de eliminación más plano con una menor  $C_{m\acute{a}x}$  y una ventana terapéutica más prolongada, prolongándose así el tiempo entre las inyecciones requeridas para muchos pacientes.

Puede emplearse cualquier componente de liberación adecuado, preferentemente condicionalmente aceptable. Ejemplos útiles se han expuesto anteriormente. El componente de liberación sostenida es preferentemente biodegradable o bioabsorbible en el ojo de manera que no queda residuo durante el largo plazo. La cantidad de componente de liberación retrasada incluido puede variar durante un intervalo relativamente amplio dependiendo, por Ejemplo, del componente de liberación sostenida específico que está siendo empleado, el perfil de liberación específico deseado y factores similares. Cantidades típicas de componentes de liberación retrasada, si están presentes, incluidos en las presentes composiciones están en un intervalo del 0,05 al 0,1 al 0,5 o 1 o más porcentaje (peso/volumen) (peso del componente en el volumen total de la composición) de la composición.

Las presentes composiciones pueden prepararse usando técnicas de mezcla/procesamiento adecuadas o técnicas, por Ejemplo, una o más técnicas de mezcla convencionales. El procesamiento de la preparación debe elegirse para proporcionar las presentes composiciones en formas que sean útiles para disposición o inyección en los segmentos posteriores de ojos de seres humanos o animales. MAAC soluble puede mezclarse simplemente con una disolución de ácido hialurónico. En una realización útil que utiliza un MAAC algo insoluble, una dispersión de MAAC se prepara combinando el MAAC con agua, y el excipiente (distinto del componente inductor de la viscosidad) a incluir en la composición final. Los componentes se mezclan para dispersar el MAAC y luego se esterilizan en autoclave. Alternativamente, las partículas de MAAC pueden irradiarse con  $\gamma$  antes de la adición al vehículo estéril. El componente inductor de la viscosidad puede comprarse estéril o esterilizarse por procesamiento convencional, por Ejemplo, filtrando una disolución diluida, seguido de liofilización para dar un polvo estéril. El componente inductor de



la viscosidad estéril se combina con agua para preparar un concentrado acuoso. Bajo condiciones asépticas, la dispersión de MAAC concentrada puede combinarse o mezclarse y añadirse o combinarse como una suspensión con el concentrado de componente inductor de la viscosidad. Se añade agua en una cantidad suficiente (c.s.p.) para proporcionar la composición deseada y la composición se mezcla hasta que sea homogénea.

- 5 El uso de la presente composición se proporciona y se incluye dentro del alcance de la presente invención. En general, tales usos comprenden administrar una composición según la presente invención a un segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal, obteniéndose así un efecto terapéutico deseado, tal como tratamiento de una afección dada del segmento anterior o posterior del ojo. La etapa de administración comprende ventajosamente al menos una de inyección intravítrea, inyección subconjuntiva, inyección subtenoniana, inyección retrobulbar, inyección supracoroidea y similares. Un aparato de jeringuilla que incluye una aguja apropiadamente dimensionada, por Ejemplo, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, puede usarse eficazmente para inyectar la composición al segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal.

Afecciones oculares que puede tratarse según la presente invención incluyen, sin limitación, las siguientes:

- 15 Maculopatías/degeneración retiniana: degeneración macular que incluye degeneración macular senil (DMS) tal como degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía, que incluye retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central y edema macular, que incluye edema macular cistoide, y edema macular diabético. Uveítis/retinitis/coroiditis: epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis, que incluye uveítis intermedia (pars planitis) y uveítis anterior, coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana, síndrome de uveítis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la rama venosa de la retina, cambios del fondo hipertensor, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianas, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la rama arterial de la retina, enfermedad de la arteria carótida (EAC), angeítis en rama congelada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobiopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales. Traumáticas/quirúrgicas: oftalmía simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea. Trastornos proliferativos: retinopatía vítrea proliferativa y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa. Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (SPHO), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas a infección por VIH, enfermedad coroidea asociada a infección por VIH, enfermedad uveítica asociada a infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis. Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias del cono, enfermedad de Stargardt y fondo flavimaculado, enfermedad de Bests, distrofia en patrón del epitelio pigmentario retiniano, retinosquisis ligada a X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti, pseudoxantoma elástico. Lágrimas/orificios retinianos: desprendimiento de retina, orificio macular, lágrima retiniana gigante. Tumores: enfermedad retiniana asociados a tumores, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares. Varias: coroidopatía interna punteada, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda y similares.

- El componente terapéutico de los presentes sistemas de administración de fármaco comprende uno o más agentes terapéuticos de macromoléculas. Por tanto, puede entenderse que el componente terapéutico comprende un MAAC. Ejemplos de agentes terapéuticos de macromoléculas adecuados incluyen péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, anticuerpos y fragmentos de anticuerpos. Por Ejemplo, el componente terapéutico de los presentes sistemas de administración de fármaco puede comprender (sin limitación), consistir esencialmente en o consistir completamente en uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en compuestos anti-angiogénesis, compuestos para el tratamiento de hemorragia ocular, agentes antiinflamatorios no esteroideos macromoleculares, inhibidores de factores de crecimiento (por Ejemplo, inhibidores de VEGF), factores de crecimiento, citocinas, anticuerpos, aptámeros de oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, moléculas y antibióticos de ácido ribonucleico interferente pequeño (ARNip). Los presentes sistemas son eficaces para proporcionar una dosificación (dosificaciones) terapéuticamente eficaz (eficaces) del agente o agentes directamente a una región del ojo para tratar, prevenir y/o reducir uno o más síntomas de una o más afecciones oculares no deseables. Por tanto, con cada administración, los agentes terapéuticos se pondrán a disposición en el sitio en el cual se necesitan y se mantendrán a concentraciones eficaces durante un periodo de tiempo prolongado, en vez de someter al paciente a inyecciones más frecuentes o, en el caso de gotas autoadministradas, tratamiento ineficaz con sólo absorciones rápidas limitadas de exposición al agente o agentes activos o, en el caso de administración sistémica, mayor exposición sistémica y efectos secundarios concomitantes o, en el caso de dosificaciones de liberación no sostenida, altas concentraciones en tejido transitorias posiblemente tóxicas asociadas a la dosificación de liberación no sostenida

pulsada.

En una realización preferida, los componentes terapéuticos de la presente invención pueden incluir anticuerpos de polipéptidos, fragmentos de anticuerpos tales como los fragmentos de anticuerpos F(ab) y F(ab)', derivados de anticuerpos recombinantes y miméticos de anticuerpos.

5 Los miméticos de anticuerpos pueden comprender una región "direccionable" análoga a una región variable de anticuerpo, como con los anticuerpos artificiales basados en fibronectina tratados anteriormente. Miméticos de anticuerpos tales como estos, que pueden tener ventajosamente una capacidad disminuida para estimular una respuesta inmunitaria, pueden usarse en combinación con los presentes sistemas para proporcionar eficazmente una dosificación (dosificaciones) terapéuticamente eficaz (eficaces) del agente directamente a una región del ojo para tratar, prevenir y/o reducir uno o más síntomas de una o más afecciones oculares no deseables. Un mimético de anticuerpo tal puede, por Ejemplo, dirigirse hacia un ligando tal como VEGF o un receptor de VEGF en un modo que produce la unión del mimético de anticuerpo y neutralización resultante de la actividad del ligando. En el caso de VEGF, el mimético de anticuerpo puede inhibir o reducir la actividad angiogénica de VEGF y/o un VEGFR, tal como VEGF-1 o VEGF-2.

15 Ejemplos de miméticos de anticuerpos, y procedimientos de construcción de miméticos de anticuerpos, se proporcionan en, por Ejemplo, y col., patente US 6.818.418; patente US 6.951.725; publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2005/0074865 y publicación de solicitud de patente US 2004/0259155. Compound Therapeutics, Inc. han preparado y descrito una clase de ciertas moléculas de unión terapéuticas "direccionables" basadas en fibronectina que llaman "ADNECTINS<sup>®</sup>". Los compuestos ADNECTIN<sup>®</sup> anti-VEGFR-2 incluyen CT-322, C7S100 y C7C100, que han mostrado toda actividad inhibidora de VEGFR-2 *in vitro* y modelos de animales, y el primero de los cuales está programado que entre en ensayos clínicos humanos en 2006. Véase también, por Ejemplo, Mamluk y col., J. Clin. Oncol. 23:3150 (supl. 1 de junio de 2005). En realizaciones preferidas, el mimético de anticuerpo puede estar PEGilado para aumentar su semivida y disminuir la digestión enzimática de la proteína.

25 En otra realización, la presente invención comprende un sistema de administración de fármaco intraocular que comprende un componente terapéutico que comprende un componente antiangiogénico y un componente inductor de la viscosidad. Incluso más preferentemente, la presente invención comprende al menos una porción de un anticuerpo que se produce naturalmente o sintético o mimético de anticuerpo que tiene la capacidad de inhibir actividad de VEGF humano. En una realización, la porción de anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia contigua de al menos 10, o al menos 15, o al menos 20, o al menos 25, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50 aminoácidos contenidos en las secuencias pesadas variables de la Figura 3 seleccionados del grupo que consiste en A.4.6.1, F(ab) – 12 y humIII. En otra realización, la porción de anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos que comprende una secuencia contigua de al menos 10, o al menos 15, o al menos 20, o al menos 25, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50 aminoácidos contenidos en las secuencias ligeras variables de la Figura 4 seleccionados del grupo que consiste en A.4.6.1, F(ab) – 12 y humk1.

35 En una realización específica, el componente terapéutico comprende un anticuerpo anti-VEGF humanizado, o fragmento del mismo, que incluye un fragmento Fab.

40 En otra realización específica, el componente terapéutico comprende una secuencia contigua de al menos 10, o al menos 15, o al menos 20, o al menos 25, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50 aminoácidos del fragmento Fab anti-VEGF humanizado recombinante ranibizumab (LUCENTIS<sup>®</sup>). En otra realización específica, el componente terapéutico comprende una secuencia contigua de al menos 10, o al menos 15, o al menos 20, o al menos 25, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50 aminoácidos del anticuerpo sintético IgG1 anti-VEGF humanizado recombinante bevacizumab (AVASTIN<sup>®</sup>). En otra realización específica, el componente terapéutico comprende por separado al menos 10, o al menos 15, o al menos 20, o al menos 25, o al menos 30, o al menos 40, o al menos 50 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de ranizumab, y al menos 10, o al menos 15, o al menos 20 o al menos 25 o al menos 30, o al menos 40 o al menos 50 aminoácidos contiguos de bevacizumab.

45 En ciertas realizaciones, el componente terapéutico de las presentes formulaciones comprende, consiste esencialmente en o consiste en un ácido ribonucleico corto o interferente pequeño (ARNip) o un aptámero de oligonucleótido. Por Ejemplo, y en algunas realizaciones preferidas, el ARNip tiene una secuencia de nucleótidos que es eficaz en inhibir la producción celular de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o receptores de VEGF.

50 VEGF es un mitógeno de células endoteliales (Connolly D.T., y col., Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. J. Clin. Invest. 84: 1470-1478 (1989)), que mediante la unión con su receptor, VEGFR, desempeña una función importante en el crecimiento y mantenimiento de células endoteliales vasculares y en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos (Aiello L.P. y col., Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders, New Engl. J. Med. 331: 1480-1487 (1994)).

55 Actualmente se cree que la familia de receptores de VEGF consiste en tres tipos de receptores, VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Fik-1) y VEGFR-3 (Flt-4), todos los cuales pertenecen a la superfamilia de tirosina cinasas tipo

receptor (Mustonen T. y col., Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis, J. Cell Biol. 129: 895-898 (1995)). Entre estos receptores, VEGFR-1 parece unirse el más fuertemente a VEGF, VEGFR-2 parece unirse más débilmente que VEGFR-1, y VEGFR-3 no muestra esencialmente unión, aunque se une a otros miembros de la familia de VEGF. El dominio de tirosina cinasa de VEGFR-1, aunque es mucho más débil que el de VEGFR-2, transduce señales para células endoteliales. Por tanto, VEGF es una sustancia que estimula el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, neovascularización o angiogénesis, en el ojo se cree que produce pérdida de visión en degeneración macular húmeda y otras afecciones oculares, que incluyen edema.

En una realización, las presentes composiciones pueden incluir moléculas de ARNip activas que pueden liberar cantidades eficaces de moléculas de ARNip activas que se asocian con un complejo de ribonucleasa (RISC) en células diana para inhibir la producción de una proteína diana, tal como VEGF o receptores de VEGF. El ARNip de los presentes sistemas puede ser moléculas de ARN bicatenario o monocatenario y puede tener una longitud inferior a 50 nucleótidos. En ciertas realizaciones, los sistemas pueden comprender un ARNip que tiene una estructura de horquilla y, por tanto, puede entenderse que es un ARN de horquilla corto (ARNhc), como está disponible de InvivoGen (San Diego, CA).

Algunos ARNip que se usan en los presentes sistemas inhiben preferentemente la producción de VEGF o receptores de VEGF en comparación con otras proteínas celulares. En ciertas realizaciones, los ARNip pueden inhibir la producción de VEGF o VEGFR al menos el 50%, preferentemente al menos el 60%, y más preferentemente el 70% o más. Por tanto, estos ARNip tienen secuencias de nucleótidos que son eficaces en proporcionar estos intervalos deseados de inhibición.

En una realización particularmente preferida, la molécula de ARNi comprende un oligonucleótido de ARNip. En otra realización preferida, el ARNip puede silenciar la expresión del receptor VEGFR-2 en una célula diana. El ARNip anti-VEGF-2 puede comprender, por Ejemplo, las siguientes secuencias de nucleótidos y sus secuencias de oligonucleótidos complementarias, preferentemente sus complementos exactos.

Ejemplos de oligonucleótidos de ARNi dirigidos contra el receptor de VEGF-2 incluyen ARNip Z, un agente terapéutico de ARNip que tiene actividad de silenciamiento contra VEGFR-1 y/o VEGFR-2, desarrollado por SIRNA Therapeutics, Inc.

Bi C U G A G U U U A A A G G C A C C C T T Bi

SEC ID N°: 22

TsT G A C U C A A A U U U U C C G U G G G

SEC ID N°: 23

en las que Bi es una base invertida y TsT es un segmento de dinucleótido de ditimidina ligado por un enlace fosforotioato. Se cree que cada uno de estas modificaciones añade a la nucleasa resistencia de los oligonucleótidos. Esta y otras moléculas de ARNip relevantes se desvelan en, por Ejemplo, la publicación de patente de EE.UU. 2005/0233344.

Esencialmente, el ARNip Z es un ARN interferente corto modificado (ARNip) con una afinidad por el receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1). El VEGFR-1 se ha localizado principalmente sobre células endoteliales vasculares y es estimulado por tanto VEGF como el factor de crecimiento placentario (PIGF), produciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Eligiendo VEGFR-1 como diana, el ARNip Z puede posiblemente regular por disminución la activación de angiogénesis ocular no deseable influida por VEGF y/o PIGF. Procedimientos generales de preparación de ARNi funcional, y Ejemplos de ARNip específico, están incluidas en, por Ejemplo, Kim y col., Am. J. Pathology 165:2177-2185 (2004); Tkaei y col., Cancer Res. 6A:3365-3370 (15 de mayo de 2004); Huh y col., Oncogene 24:790-800 (27 de enero de 2005); documentos WO 2003/070910; WO 2005/028649; WO 2005/044981; WO 2005/019453; WO 2005/0078097; WO 2003/070918; WO 2003/074654; WO 2001/75164; WO 2002/096927; patente US 6.506.559; y 6.469.158.

Adicionalmente, la presente invención también incluye el uso de agentes terapéuticos de proteínas y ácidos nucleicos, tales como anticuerpos, miméticos de anticuerpos y moléculas de ARNip que pueden inhibir la actividad (incluyendo la expresión y traducción) de PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas). ARNip dirigidos contra ARNm de PDGF se desvelan en la publicación de patente US 2005/0233344.

El estado de la técnica en el silenciamiento de genes mediante ARNip ha progresado hasta el punto de que algoritmos informáticos pueden analizar una secuencia de ARNm o ADNc dada y determinar secuencias de nucleótidos de ARNip eficaces para la construcción de oligonucleótidos basados en tal secuencia. Por Ejemplo, Invitrogen Corp. ofrece una herramienta basada en la web libre llamada el diseñador de ARNi BLOCK-IT™, en la que se entra un ARNm diana y dará 10 secuencias de ARNip de alta calidad. Una lista de los 10 inhibidores de mayor calidad de VEGF-2 humano basados en el diseñador de ARNi BLOCK-IT™ están a continuación como SEC ID N°: 1 - SEC ID N°: 10. Cada uno de estos oligonucleótidos se usaría preferentemente junto con sus secuencias

complementarias, preferentemente exactamente complementarias.

gcgauggccucucuguaa

SEC ID N°: 1

ccaugucucggguccauuu

5 SEC ID N°: 2

gcuuuacuauucccagcua

SEC ID N°: 3

gggaauacccuucucgaa

SEC ID N°: 4

10 gcaucagcauaagaaacu

SEC ID N°: 5

gcugacauguacggucua

SEC ID N°: 6

ggaaugacaagacagcaa

15 SEC ID N°: 7

ccacuuaccugaggagcaa

SEC ID N°: 8

gcuccugaagaucuguaua

SEC ID N°: 9

20 gcacgaaauaccucuau

SEC ID N°: 10

La secuencia de nucleótidos de la isoforma de VEGF humano, VEGF 165, se identifica como SEC ID N°: 11, más adelante. La secuencia de nucleótidos tiene un número de acceso de GenBank AB021221.

atgaactttctgctgtcttgggtgcattggagccttgccttgctgctctacctccacca  
tgccaagtgggtcccaggctgcacccatggcagaaggaggaggcagaatcatcacgaagtgggtg  
aagttcatggatgtctatcagegcagctactgccatccaatcgagaccctgggtggacatcttcc  
aggagtaccctgatgagatcgagtacatcttcaagccatcctgtgtgcccctgatgogatgagg  
gggctgctgcaatgacgagggcctggagtgtgtgcccactgaggagtccaacatcaccatgcag  
attatgcggatcaaacctcaccaaggccagcacataggagagatgagcttctacagcacaaca  
aatgtgaatgcagaccaaagaagatagagcaagacaagaaaatccctgtgggccttgctcaga  
gaggagaaagcatttgtttgtacaagatccgcagacgtgtaaagtgttcttgcaaaaacacagac  
tcgcggttgcaaggcgaggcagcttgagttaaacgaacgtacttgagatgtgacaagccgaggc  
ggtga (SEC ID N°: 11)

25 La secuencia de nucleótidos de VEGFR2 humano se identifica como SEC ID N°: 12, más adelante. La secuencia de nucleótidos tienen un número de acceso de GenBank AF063658.

ES 2 436 203 T3

atggagagcaaggtgctgctggccgtcgccctgtggctctgcgtggagacccgggccgc  
ctctgtgggtttgcctagtggtttctcttgatctgccaggctcagcatacaaaaagacatactt  
acaattaaggctaatacaactcttcaaattacttgcaggggacagagggacttggactggcttt  
ggccaataatcagagtggcagtgagcaaaggtggaggtgactgagtgacagatggcctctt  
ctgtaagacactcacaattccaaaagtgatcggaaatgacactggagcctacaagtgcttctac  
cgggaaactgacttggcctcggtcatttatgtctatgttcaagattacagatctccatttattg  
cttctgttagtgaccaacatggagtcgtgtacattactgagaacaaaaacaaaactgtggtgat  
tccatgtctcgggtccatttcaaattcacaacgtgtcactttgtgcaagataccagaaaagaga  
tttgttctgatggtaacagaatttctcgggacagcaagaagggtttactattcccagctaca

tgatcagctatgctggcatggctcttctgtgaagcaaaaattaatgatgaaagttaccagtctat  
 tatgtacatagttgtcgttgttagggtataggatttatgatgtggttctgagtcctctcatgga  
 attgaactatctggtggagaaaagccttgtcttaaatgtacagcaagaactgaaactaaatgtgg  
 ggattgacttcaactgggaatacccttcttcgaagcatcagcataagaaaacttgtaaaccgaga  
 cctaaaaaccagctctgggagtgagatgaagaaatTTTTGAGCACCTTAACTATAGATGGTGT  
 ACCCGGAGTGACCAAGGATTGTACACCTGTGCAGCATCCAGTGGGCTGATGACCAAGAAGAACA  
 GCACATTTGTCAGGGTCCATGAAAAACCTTTTGTGCTTTTGGAAAGTGGCATGGAATCTCTGGT  
 GGAAGCCACGGTGGGGGAGCGTGTGAGAATCCCTGCGAAGTACCTTGGTTACCCACCCCCAGAA  
 AAAAAATGGTATAAAAAATGGAATACCCCTTGAGTCCAATCACACAATTAAGCGGGGCATGTAC  
 TGACGATTATGGAAGTGAGTGAAAGAGACACAGGAAATTACACTGTCATCCTTACCAATCCCAT  
 TTCAAAGGAGAAGCAGAGCCATGTGGTCTCTCTGGTTGTGTATGTCCACCCCCAGATTGGTGAG  
 AAATCTCTAATCTCTCCTGTGGATTCTTACCAGTACGGCACCCTCAAACGCTGACATGTACGG  
 TCTATGCCATTCCTCCCCGCATCACATCCACTGGTATTGGCAGTTGGAGGAAGAGTGCGCCAA  
 CGAGCCCAGCCAAGCTGTCTCAGTGACAAACCCATACCCCTTGTAAGAATGGAGAAGTGTGGAG  
 GACTTCCAGGGAGGAAATAAAATGAAGTTAATAAAAAATCAATTTGCTCTAATTGAAGGAAAA  
 AAAAACTGTAAGTACCCTTGTATCCAAGCGGCAAAATGTGTCAGCTTTGTACAAATGTGAAGC  
 GGTCAACAAAGTCGGGAGAGGAGAGAGGGTGTCTCCTTCCACGTGACCAGGGTCTCTGAAATT  
 ACTTTGCAACCTGACATGCAGCCACTGAGCAGGAGAGCGTGTCTTTGTGGTGCCTGCAGACA  
 GATCTACGTTTGAGAACCTCACATGGTACAAGCTTGGCCACAGCCTCTGCCAATCCATGTGGG  
 AGAGTTGCCACACCTGTTTGCAAGAACTGGGATACTCTTTGGAATTGAATGCCACCATGTTCT  
 TCTAATAGCACAAATGACATTTTGATCATGGAGCTTAAGAAATGCATCCTTGCAAGGACCAAGGAG  
 ACTATGTCCTTGTCAAGACAGGAAGACCAAGAAAAGACATTGCGTGGTCAGGCAGCTCAC  
 AGTCTAGAGCGTGTGGCACCCACGATCACAGGAAACCTGGAGAATCAGACGACAAGTATTGGG  
 GAAAGCATCGAAGTCTCATGCACGGCATCTGGGAATCCCCCTCCACAGATCATGTGGTTAAAG  
 AATAATGAGACCCTTGTAGAAGACTCAGGCATTGTATTGAAGGATGGGAACCGGAACCTCACTAT  
 CCGCAGAGTGAGGAAGGAGGACGAAGGCCTCTACACCTGCCAGGCATGCAGTGTCTTTGGCTGT  
 GCAAAAGTGGAGGCATTTTTCATAATAGAAGGTGCCAGGAAAAGACGAACCTGGAAATCATT  
 TTCTAGTAGGCACGGCGGTGATTGCCATGTTCTTCTGGCTACTTCTTGTCAATCATCCTACGGAC  
 CGTTAAGCGGGCCAATGGAGGGGAACCTGAAGACAGGCTACTTGTCCATCGTCAATGGATCCAGAT  
 GAACCTCCATTGGATGAACATTGTGAACGACTGCCTTATGATGCCAGCAAATGGGAATCCCCA  
 GAGACC GGCTGAAGCTAGGTAAGCCTCTTGGCCGTGGTGCCTTTGGCCAAGTGATTGAAGCAGA

tgcccttggaaattgacaagacagcaacttgcaggacagtagcagtcaaaatggtgaaagaagga  
gcaacacacagtgagcatcgagctctcatgtctgaactcaagatcctcattcatattgggtcacc  
atctcaatgtgggtcaaccttctaggtgcctgtaccaagccaggaggccactcatgggtgattgt  
ggaattctgcaaatttggaaacctgtccacttacctgaggagcaagagaaatgaatttgtcccc  
tacaagaccaaaggggcacgattccgtcaagggaagactacggttgagcaatccctgtggatc  
tgaaacggcgcttggacagcatcaccagtagccagagctcagccagctctggatttgtggagga  
gaagtccctcagtgatgtagaagaagaggaagctcctgaagatctgtataaggacttccctgacc  
ttggagcatctcatctgttacagcttccaagtggctaagggcatggagtctcttggcatcgcgaa  
agtgtatccacagggacctggcggcacgaaatatacctcttatcggagaagaacgtggttaaaat  
ctgtgactttggcttggccccgggatatttataaagatccagattatgtcagaaaaggagatgct  
cgctccctttgaaatggatggccccagaaacaatttttgacagagtgtaacacaatccagagtg  
acgtctggtcttttgggtgttttgcctgtgggaaatattttccttaggtgcttctccatatcctgg  
ggtaaagattgatgaagaattttgtagggcattgaaagaaggaactagaatgagggccccctgat  
tatactacaccagaaatgtaccagaccatgctggactgctggcacggggagcccagtcagagac  
ccacgttttcagagttgggtggaacatttgggaaatctcttgcaagctaatactcagcaggatgg  
caaagactacattggttcttccgatatcagagactttgagcatggaagaggattctggactctct  
ctgcctacctcacctgtttctctgtatggaggaggaggaagtatgtgaccccaaattccattatg  
acaacacagcaggaatcagtcagtatctgcagaacagtaagcgaagagccggcctgtgagtgt  
aaaaacatttgaagatatcccgttagaagaaccagaagttaaagttaatcccagatgacaaccag  
acggacagtggtatggttcttgcctcagaagagctgaaaactttggaagacagaaccaaattat  
ctccatcttttgggtggaatgggtgcccagcaaaagcagggagtctgtggcatctgaaggctcaaa  
ccagacaagcggctaccagtcgggatacactccgatgacacagacaccacgtgtactccagt  
gaggaagcagaacttttaaagctgatagagattggagtgcaaaccggtagcacagcccagattc  
tcagcctgactcggggaccacactgagctctcctcctgtttaa

Un Ejemplo específico de un ARNip útil está disponible de Acuity Pharmaceuticals (Pensilvania) o Avecia Biotechnology bajo el nombre Cand5. Cand5 es un agente terapéutico que silencia esencialmente los genes que producen VEGF. Por tanto, los sistemas de administración de fármaco que incluyen un ARNip selectivo para VEGF pueden prevenir o reducir la producción de VEGF en un paciente en necesidad del mismo.

La secuencia de nucleótidos de Cand5 es del siguiente modo.

La secuencia de nucleótidos de 5' a 3' de la cadena codificante de Cand5 se identifica en SEC ID N°: 13 a continuación.

ACCUCACCAAGGCCAGCACdTdT (SEC ID N°: 13)

La secuencia de nucleótidos de 5' a 3' de la cadena no codificante de Cand5 se identifica en SEC ID N°: 14 a continuación.

GUGCUGGCCUUGGUGAGGUdTdT (SEC ID N°: 14)

Como se ha mencionado anteriormente, otro Ejemplo de un ARNip útil está disponible de Sirna Therapeutics (Colorado) bajo el nombre ARNip Z. ARNip Z es un ARN interferente corto químicamente modificado (ARNip) que elige como diana el receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1). Algunos Ejemplos adicionales de moléculas de ácidos nucleicos que modulan la síntesis, expresión y/o estabilidad de un ARNm que codifica uno o más receptores del factor de crecimiento endotelial vascular se desvelan en la patente US 6.818.447 (Pavco).

Por tanto, los presentes sistemas de administración de fármaco comprenden un MAAC que incluye un ARNip que tiene una secuencia de nucleótidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de nucleótidos de Cand5 o

ARNip Z, identificados anteriormente. Por Ejemplo, la secuencia de nucleótidos de un ARNip puede tener al menos el 80% de homología de secuencias con la secuencia de nucleótidos de los ARNip Cand5 o ARNip Z. Preferentemente, un ARNip de la presente invención tiene una homología de secuencias de nucleótidos de al menos el 90%, y más preferentemente al menos el 95% de los ARNip Cand5 o ARNip Z. En otras realizaciones, el ARNip puede tener una homología con una isoforma(s) de ARNm de VEGF o ARNm de VEGFR que produce la inhibición o reducción de la síntesis de VEGF o VEGFR en el tejido diana. Ejemplos de oligonucleótidos anti-VEGFR incluyen aquellos descritos en SEC ID N°: 1-10 y 13 y 14 de esta memoria.

En otra realización de las presentes formulaciones que contienen MAAC viscoso, el componente terapéutico comprende una proteína antiangiogénica seleccionada del grupo que consiste en endostatina (por Ejemplo, número de acceso NCBI AAK50626), angiostatina (por Ejemplo, número de acceso NCBI P00747), tumstatina (por Ejemplo, número de acceso NCBI AAF72632), factor derivado de epitelio pigmentario (por Ejemplo, número de acceso NCBI AAA84914) y VEGF TRAP (Regeneron Pharmaceuticals, Nueva York). VEGF TRAP es una proteína de fusión que contiene porciones de los dominios extracelulares de dos receptores de VEGF diferentes conectados a la región Fc (extremo C) de un anticuerpo humano. La preparación de VEGF TRAP se describe en la patente US 5.844.099.

Otras realizaciones de los presentes sistemas pueden comprender un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en anticuerpos anti-VEGF, anticuerpos de receptores anti-VEGF, anticuerpos anti-integrina, fragmentos terapéuticamente eficaces de los mismos, y combinaciones de los mismos.

Anticuerpos útiles en los presentes sistemas incluyen fragmentos de anticuerpos, tales como fragmentos Fab', F(ab)<sub>2</sub>, Fabc y Fv. Los fragmentos de anticuerpos pueden tanto producirse por la modificación de anticuerpos completos como aquellos sintetizados de novo usando metodologías de ADN recombinante, y adicionalmente incluyen anticuerpos "humanizados" preparados por técnicas ahora convencionales.

Un anticuerpo "se une específicamente a" o "es inmunorreactivo con" una proteína cuando el anticuerpo funciona en una reacción de unión con la proteína. La unión del anticuerpo a la proteína puede proporcionar interferencia entre la proteína y su ligando o receptor y, por tanto, la función mediada por una interacción proteína/receptor puede inhibirse o reducirse. En la técnica se conocen varios procedimientos de determinación si una proteína o péptido es o no inmunorreactiva con un anticuerpo. Algunos Ejemplos son ensayos métricos de inmunoquimioluminiscencia (ICMA), enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) y radioinmunoensayos (RIA).

En ciertas realizaciones específicas, las presentes formulaciones pueden comprender un componente terapéutico que comprende un anticuerpo monoclonal, fragmento del mismo o polipéptido recombinante derivado de una región variable de anticuerpo, o mezcla de los mismos que interacciona con (por Ejemplo, se une a y reduce o inhibe la actividad de) VEGF. Anticuerpos monoclonales útiles en las presentes formulaciones de fármaco ocular pueden obtenerse usando procedimientos rutinarios conocidos por expertos habituales en la materia. Brevemente, animales tales como ratones se inyectan con una proteína diana deseada o porción de la misma, tal como VEGF o VEGFR. La proteína diana se acopla preferentemente a una proteína portadora. Los animales se refuerzan con una o más inyecciones de proteína diana, y se hiperinmunizan por un refuerzo intravenoso (IV) 3 días antes de la fusión. Las células del bazo de los ratones se aíslan y se fusionan mediante procedimientos convencionales con células de mieloma. Pueden seleccionarse hibridomas en medio patrón de hipoxantina/aminopterina/timina (HAT), según procedimientos convencionales. Los hibridomas que secretan anticuerpos que reconocen la proteína diana se identifican, se cultivan y se subclonan usando técnicas inmunológicas convencionales, y el anticuerpo se purifica, por Ejemplo, por cromatografía de afinidad. En ciertas realizaciones de los presentes sistemas, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF o anti-VEGFR se obtiene a partir de ImClone Systems, Inc. (NY, NY). Por Ejemplo, las presentes formulaciones pueden incluir un anticuerpo disponible de ImClone Systems bajo el nombre IMC-18F1, o un anticuerpo bajo el nombre de IMC-1121 Fab. Otro fragmento de anticuerpo anti-VEGF que puede usarse en las presentes formulaciones de fármaco se produce por Genentech y Novartis bajo la marca registrada LUCENTIS<sup>®</sup> (ranibizumab). LUCENTIS<sup>®</sup> es un derivado del anticuerpo anti-VEGF de Genentech bevacizumab, aprobado para tratamiento de cáncer colorrectal y comercializado como AVASTIN<sup>®</sup>.

En ciertas realizaciones, las presentes formulaciones pueden comprender un aptámero de oligonucleótido que se une a la forma de 165 aminoácidos de VEGF (VEGF 165). Un Ejemplo de un aptámero anti-VEGF útil está siendo producido por Eyetech Pharmaceuticals y Pfizer bajo la marca registrada MACUGEN<sup>®</sup> (pegaptanib sodio). MACUGEN<sup>®</sup> se comercializa como una disolución líquida inyectable que comprende una disolución de 3,47 mg/ml de 0,3 mg de pegaptanib sodio en cloruro sódico, fosfato de sodio mono- y dibásico y agua. También pueden formularse aptámeros que tienen un efecto inhibitorio contra VEGFR, tales como VEGFR-2.

Otra clase de agentes terapéuticos útiles en las formulaciones y procedimientos de la presente invención comprende miméticos de anticuerpos inhibidores para VEGFR, tales como los inhibidores de VEGFR-2 CT322, C7S100 y C7C100 preparados por Control Therapeutics, Inc. Estos miméticos de anticuerpos comprenden anticuerpos artificiales construidos usando un andamiaje de fibronectina también con una región "direccionable" que se une selectivamente a un ligando dado en un modo similar a la región variable de un anticuerpo. Estos anticuerpos artificiales tienen la ventaja añadida de poder ser diseñados para ser menos inmunogénicos que los anticuerpos.

Además o alternativamente, los presentes sistemas pueden comprender un péptido que inhibe una urocinasa. Por



Ejemplo, el péptido puede tener 8 aminoácidos y es eficaz en inhibir el activador de plasminógeno de urocinasa, uPA. Se observa frecuentemente que el activador de plasminógeno de urocinasa se expresa en exceso en muchos tipos de cáncer humano. Por tanto, los presentes sistemas que comprenden un inhibidor de urocinasa pueden tratar eficazmente cáncer y metástasis, además de reducir el crecimiento tumoral, tal como crecimiento de tumor ocular.

5 Un Ejemplo de un inhibidor de péptidos de urocinasa se conoce como A6, que se deriva de una región de unión a no receptor de uPA e incluye los aminoácidos 136-143 de uPA.

La secuencia de A6 es Ac-KPSSPPEE-amida (SEC ID N°:15).

10 Ciertas de las presentes formulaciones pueden incluir un combinación de A6 y cisplatino y reducir efectivamente la neovascularización en el ojo. Péptidos adicionales pueden tener secuencias de aminoácidos similares de forma que los péptidos tengan una actividad inhibidora similar como A6. Por Ejemplo, los péptidos pueden tener sustituciones de aminoácidos conservativas. Los péptidos que tienen al menos el 80% de homología, y preferentemente al menos el 90% de homología con A6, pueden proporcionar la inhibición deseada de uPA.

15 Los presentes sistemas también pueden comprender rapamicina (sirolimus). La rapamicina es un péptido que sirve de antibiótico, agente inmunosupresor y agente antiangiogénico. La rapamicina puede obtenerse de A.G. Scientific, Inc. (San Diego, Calif.). Los efectos terapéuticos sinérgicos pueden lograrse tras el uso de una formulación de rapamicina que comprende un componente inductor de la viscosidad para administración intraocular. Puede entenderse que la rapamicina es un agente inmunosupresor, un agente antiangiogénico, un agente citotóxico, o combinaciones de los mismos. La fórmula química de la rapamicina es  $C_{51}H_{79}NO_{13}$  y tiene un peso molecular de 914,18. A la rapamicina se le ha asignado el número de registro CAS 53123-88-9. Las formulaciones de fármaco 20 que contienen rapamicina pueden proporcionar tratamiento eficaz de una o más afecciones oculares interfiriendo con una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T, y/o causando apoptosis en ciertas poblaciones de células del ojo. Por tanto, las formulaciones de fármaco que contienen rapamicina puede proporcionar tratamiento eficaz de una o más afecciones oculares, tales como uveítis, degeneración macular que incluye degeneración macular senil y otras afecciones oculares posteriores. Se ha encontrado que incorporando un péptido, tal como rapamicina, en las presentes formulaciones pueden proporcionarse cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina en el interior de un ojo con efectos secundarios reducidos que pueden asociarse a otras formas de administración, que incluyen inyección intravítrea de formulaciones líquidas no viscosas y administración transescleral. Por Ejemplo, las presentes formulaciones pueden tener uno o más efectos secundarios reducidos tales como una reducción en uno o más de los siguientes: niveles elevados de lípidos y colesterol, hipertensión, anemia, diarrea, exantema, acné, 30 trombocitopenia, y disminuciones en plaquetas y hemoglobina. Aunque estos efectos secundarios pueden observarse comúnmente tras la administración sistémica de rapamicina, uno o más de estos efectos secundarios también pueden observarse tras la administración ocular. La publicación de patente US 2005/0064010 (Cooper y col.) desvela la administración transescleral de agentes terapéuticos a tejidos oculares.

35 Además, las formulaciones antiangiogénicas viscosas que contienen rapamicina también pueden usarse en combinación con otros agentes antiinflamatorios, que incluyen agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, otros agentes antiangiogénicos y otros agentes inmunosupresores. Tales terapias de combinación pueden lograrse proporcionando más de un tipo de agente terapéutico en las presentes formulaciones oculares, administrando dos o más formulaciones de administración de fármaco viscoso que contienen dos o más tipos de agentes terapéuticos, o administrando una formulación viscosa que contiene rapamicina con una composición oftálmica que contiene uno o varios de otros agentes terapéuticos. Un enfoque de terapia de combinación puede 40 incluir la disposición de un sistema de administración de fármaco que comprende inyectar una formulación viscosa que comprende rapamicina y triamcinolona acetónido en el vítreo de un ojo. Otros enfoques pueden incluir administración intraocular de las presentes formulaciones antiangiogénicas viscosas que comprenden rapamicina y tacrolimus, rapamicina y metotrexato, y otros agentes antiinflamatorios. Además de lo anterior, los presentes sistemas de administración de fármaco pueden incluir otros compuestos de limus tales como ciclofinas y proteínas de unión a FK506, everolimus, pimecrolimus, CCI-779 (Wyeth), AP23841 (Ariad) y ABT-578 (Abbott Laboratories). Análogos y derivados de compuestos de limus adicionales útiles en los presentes implantes incluyen aquellos descritos en las patentes US 5.527.907; 6.376.517; y 6.329.386; y la publicación US 20020123505.

50 En resumen, un MAAC de las presentes composiciones intraoculares viscosas puede incluir moléculas orgánicas que pueden modular, regular y/o inhibir la angiogénesis.

Los presentes compuestos también pueden incluir sales de MAAC. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son aquellas formadas a partir de ácidos que forman sales de adición no tóxicas que contienen aniones farmacéuticamente aceptables tales como las sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, 55 gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

Por tanto, la formulación de la presente invención puede comprender un MAAC que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un MAAC, sales del mismo, y mezclas del mismo.

Pueden obtenerse o sintetizarse MAAC adicionales usando procedimientos convencionales, tal como por síntesis química rutinaria y procedimientos de ADN recombinante, reacción en cadena de la polimerasa y de expresión de

5 proteínas conocidos para los expertos habituales en la materia. Véase, por Ejemplo, Sambrook & Russell, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL (3ª ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press 2001), incorporado por este documento por referencia en su totalidad. MAAC terapéuticamente eficaces pueden seleccionarse e identificarse usando tecnologías de selección convencionales usadas para los MAAC descritas en la presente memoria.

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

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

15 Cuando se refiere a un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos particular o un ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos en la presente solicitud de patente, se entenderá que dicha proteína o ácido nucleico puede contener una región que tiene al menos el 80% de identidad con dichas secuencias, o al menos el 85% de identidad con dichas secuencias, o al menos el 90% de identidad con dichas secuencias, o al menos el 95% de identidad con dichas secuencias, o al menos el 98% de identidad con dichas secuencias, o el 100% de identidad con dichas secuencias.

20 Además del (de los) MAAC incluido(s) en las presentes formulaciones intraoculares, las formulaciones intraoculares también pueden incluir uno o más agentes terapéuticos oftálmicamente aceptables adicionales. Por Ejemplo, la composición puede incluir uno o más antihistamínicos, uno o más antibióticos, uno o más beta-bloqueantes, uno o más agonistas de receptores alfa-2-adrenérgicos, uno o más esteroides, uno o más agentes antineoplásicos, uno o más agentes inmunosupresores, uno o más agentes antivíricos, uno o más agentes antioxidantes, y mezclas de los mismos.

25 Ejemplos de antihistamínicos incluyen, y no se limitan a, loratadina, hidroxicina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina, fenindamina, azatadina, tripeleminamina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilazina, y trimeprazina doxilamina, feniramina, pirlamina, clorciclizina, tonzilamina, y derivados de los mismos.

30 Ejemplos de antibióticos incluyen, sin limitación, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetan, cefuroxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicida, cefranida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ciclosporina, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloranfenicol, hidroclocloruro de ciprofloxacina, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentine, sulfametoxazol, trimetoprim, gatifloxacina, ofloxacina, y derivados de los mismos.

35 Ejemplos de beta-bloqueantes incluyen acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol, y derivados de los mismos.

Ejemplos de agonistas de receptores alfa-2-adrenérgicos incluyen, sin limitación, brimonidina y clonidina.

40 Ejemplos de esteroides incluyen corticosteroides, tales como cortisona, prednisolona, fluorometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, hexacatonida riamcinolona, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, derivados de los mismos, y mezclas de los mismos.

45 Ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metrotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metilo-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, taxotere y derivados del mismo, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, piposulfano, ciclofosfamida, y flutamida, y derivados de los mismos.

50 Ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, y derivados de los mismos.

Ejemplos de agentes antivíricos incluyen interferón gamma, zidovudina, hidroclocloruro de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, didesoxicitudina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir, y derivados de los mismos.

55 Ejemplos de agentes antioxidantes incluyen ascorbato, alfa-tocoferol, manitol, glutatión reducido diversos carotenoides, cisteína, ácido úrico, taurina, tirosina, superóxido dismutasa, luteína, zeaxantina, criptoxantina,

astazantina, licopeno, N-acetil-cisteína, carnosina, gamma-glutamilcisteína, quercitina, lactoferrina, ácido dihidrolipoico, citrato, extracto de Ginkgo Biloba, catequinas del té, extracto de arándano, vitaminas E o ésteres de vitamina E, palmitato de retinilo, y derivados de los mismos.

5 Otros agentes terapéuticos incluyen escualamina, inhibidores de anhidrasa carbónico, alfa-agonistas, prostamidas, prostaglandinas, antiparasíticas, antifúngicos, y derivados de los mismos.

10 La cantidad de agente o agentes activos empleados en el implante, individualmente o en combinación, variará ampliamente dependiendo de la dosificación eficaz requerida y la tasa deseada de liberación del implante. Como se indica en la presente memoria, el agente será al menos aproximadamente el 1, más normalmente al menos el 10 por ciento en peso del implante, y normalmente no más del 80, más normalmente no más del 40 por ciento en peso de las composiciones.

Los presentes implantes están configurados para liberar una cantidad del (de los) MAAC eficaz (eficaces) para tratar o reducir un síntoma de una afección ocular, tal como una afección ocular.

15 Las formulaciones viscosas desveladas en la presente memoria también pueden configurarse para liberar el (los) agente(s) antiexcitotóxico(s) o agentes terapéuticos adicionales, como se ha descrito anteriormente, para prevenir enfermedades o afecciones, tales como las siguientes:

Glaucoma, maculopatías/degeneración retinal: degeneración macular que incluye degeneración macular senil (DMS) tal como degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía, que incluye retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central y edema macular, que incluye edema macular cistoide, y edema macular diabético.

20 Uveítis/retinitis/coroiditis: epitelopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, infecciosa (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis, que incluye uveítis intermedia (pars planitis) y uveítis anterior, coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpigínea, fibrosis subretiniana, síndrome de uveítis y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

25 Enfermedades vasculares/enfermedades exudativas: enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la rama venosa de la retina, cambios del fondo hipertensor, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianas, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la rama arterial de la retina, enfermedad de la arteria carótida (EAC), anguitis en rama congelada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales.

30 Traumáticas/quirúrgicas: oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismo, láser, PDT, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía por trasplante de médula ósea.

35 Trastornos proliferativos: retinopatía vítrea proliferativa y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa.

40 Trastornos infecciosos: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (SPHO), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas a infección por VIH, enfermedad coroidea asociada a infección por VIH, enfermedad uveítica asociada a infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neurorretinitis subaguda unilateral difusa y miasis.

45 Trastornos genéticos: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias del cono, enfermedad de Stargardt y fondo flavimaculado, enfermedad de Bests, distrofia en patrón del epitelio pigmentario retiniano, retinosquiasis ligada a X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia del cristalino de Bietti, pseudoxantoma elástico.

Lágrimas/orificios retinianos: desprendimiento de retina, orificio macular, lágrima retiniana gigante.

50 Tumores: enfermedad retiniana asociados a tumores, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares.

Varias: coroidopatía interna punteada, epitelopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda y similares.

En una realización, una formulación viscosa que comprende un MAAC, tal como las formulaciones desveladas en la presente memoria, se administra a un segmento posterior de un ojo de un paciente humano o animal, y

preferentemente, un ser humano vivo o animal. En al menos una realización, una formulación que contiene MAAC viscosa de la presente invención se administra (por Ejemplo, inyecta) al espacio subretiniano del ojo. En otras realizaciones, el uso de las composiciones según la presente invención en un procedimiento de tratamiento de un paciente puede incluir disponer la composición que contiene MAAC de la presente invención directamente en la cámara posterior del ojo. En otras realizaciones, el uso de las composiciones según la presente invención en un procedimiento de tratamiento de un paciente puede comprender administrar la composición al paciente por al menos una de inyección intravítrea, inyección subconjuntiva, inyección subtenoniana, inyección retrobulbar e inyección supracoroidea.

En al menos una realización, el uso de las composiciones según la presente invención en un procedimiento de mejora de la visión o mantenimiento de la visión en un paciente comprende administrar una composición que contiene uno o más MAAC, como se ha desvelado en la presente memoria, a un paciente por al menos una de inyección intravítrea, inyección subconjuntiva, inyección subtenoniana, inyección retrobulbar e inyección supracoroidea. Un aparato de jeringuilla que incluye una aguja apropiadamente dimensionada, por Ejemplo, una aguja de calibre 22, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, puede usarse eficazmente para inyectar la composición al segmento posterior de un ojo de un ser humano o animal.

En otro aspecto de la invención se proporcionan kits para tratar una afección ocular del ojo, que comprenden: a) un recipiente que comprende una composición de liberación prolongada que comprende un componente terapéutico que incluye un MAAC en un vehículo viscoso; y b) instrucciones para su uso. Un kit tal puede comprender una jeringuilla precargada lista para inyección.

## 20 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos no limitantes se presentan para ejemplificar aspectos de la presente invención.

### Ejemplo comparativo 1

#### Farmacocinética intravítrea de MAAC en composiciones fluidas

Se determina la farmacocinética ocular de ranibizumab (Lucentis®; rhuFab V2e) (COMPUESTO A); bevacizumab (Avastin®; rhuMab-VEGF) (COMPUESTO B); pegaptanib (MACUGEN®) (COMPUESTO C); y ARNip Z (un ARN interferente corto (ARNip) dirigido contra cualquiera o ambos de los receptores de VEGF-1 o VEGF-2) (COMPUESTO D) tras inyecciones intravítreas únicas en ojos de conejo albino hembra. Los animales se dosifican con una inyección de solución salina acuosa intravítrea de 100 µl de 10 µg de cada compuesto. Las muestras de humor vítreo (n=4 ojos por momento de tiempo) se recogen 0,5, 1, 2, 4, 8 y 12 h después de la dosis. La concentración de cada MAAC en el humor vítreo se determina usando un procedimiento de espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (EM-CL/EM). Todos los compuestos probados se eliminan bastante rápidamente del ojo de conejo, teniendo los MAAC de polipéptido generalmente una mayor semivida en la cámara posterior que el ARNip Z de ácido nucleico. Basándose en los datos obtenidos en este estudio se determina que la administración sostenida local de cada MAAC es factible. Basándose en la eliminación vítreo determinada en este estudio y asumiendo concentración eficaz en estado estacionario a dos veces los valores de CE<sub>50</sub> (que puede determinarse por unión a receptor *in vitro* y ensayo de Ca<sup>2+</sup> intracelular), estos compuestos podrían formularse satisfactoriamente para administración intraocular.

### Ejemplos comparativos 2 a 8

Ocho composiciones son del siguiente modo:

40 Tabla 1

| Componente                                                                | Ejemplo 1            | Ejemplo 2           | Ejemplo 3            | Ejemplo 4           |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| COMPUESTO A                                                               | 0,5 mg               | 1 mg                |                      |                     |
| Hialuronato de sodio (peso molecular promedio 0,6x10 <sup>6</sup> DALTON) | 0,05% (peso/volumen) | 0,5% (peso/volumen) | 0,05% (peso/volumen) | 0,5% (v/v)          |
| Fosfato de sodio                                                          | 0,4% (peso/volumen)  | 0,4% (peso/volumen) | 0,4% (peso/volumen)  | 0,4% (peso/volumen) |
| Vitamina E-TPGS                                                           | 0,5% (peso/volumen)  | 0,5% (peso/volumen) | 0,0                  | 0,0                 |
| COMPUESTO B                                                               |                      |                     | 0,5 mg               | 1 mg                |
| Agua para inyección                                                       | c.s.p.               | c.s.p.              | c.s.p.               | c.s.p.              |
| Viscosidad (a 25°C) a velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo           | 20 mPa·s (cps)       | 500 mPa·s (cps)     | 20 mPa·s (cps)       | 500 mPa·s (cps)     |

Tabla 4

| Componente                                                              | Ejemplo 5            | Ejemplo 6           | Ejemplo 7            | Ejemplo 8           |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| COMPUESTO C                                                             | 0,5 mg               | 1 mg                |                      |                     |
| Hialuronato de sodio (peso molecular promedio $0,6 \times 10^6$ DALTON) | 0,05% (peso/volumen) | 0,5% (peso/volumen) | 0,05% (peso/volumen) | 0,5% (peso/volumen) |
| Fosfato de sodio                                                        | 0,4% (peso/volumen)  | 0,4% (peso/volumen) | 0,40 (peso/volumen)  | 0,4% (peso/volumen) |
| Vitamina E-TPGS                                                         | 0,5% (peso/volumen)  | 0,5% (peso/volumen) | 0,0                  | 0,0                 |
| COMPUESTO D                                                             |                      |                     | 0,5 mg               | 1 mg                |
| Agua para inyección                                                     | c.s.p.               | c.s.p.              | c.s.p.               | c.s.p.              |
| Viscosidad (a 25°C) a velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo         | 20 mPa·s (cps)       | 500 mPa·s (cps)     | 20 mPa·s (cps)       | 500 mPa·s (cps)     |

Cada una de estas composiciones se prepara del siguiente modo.

- 5 Una disolución concentrada de cada MAAC se prepara combinando el MAAC con agua, y vitamina E-TPGS. Estos componentes se mezclan y luego se esterilizan por filtración. El hialuronato de sodio puede comprarse como un polvo estéril o esterilizarse filtrando una disolución diluida, seguido de liofilización, para dar un polvo estéril. El hialuronato de sodio estéril se disuelve en agua para preparar un concentrado acuoso de al menos dos veces la concentración final deseada. Cada disolución de MAAC concentrada se mezcla y se añade al concentrado de hialuronato de sodio, con agitación. Se añade agua c.s.p. (*quantum sufficit*, cantidad suficiente para, en este caso  
10 tanta como sea requerida para preparar la concentración de la disolución, gel o suspensión) y la mezcla se mezcla luego hasta que sea homogénea.

- Estas composiciones pueden comercializarse en botellas de vidrio de calidad farmacéutica de pequeño volumen o jeringuillas de plástico, y se encuentra que son terapéuticamente eficaces como agente terapéutico para el tratamiento de afecciones del segmento posterior del ojo, que incluyen degeneración macular senil y retinopatía diabética, cuando se inyectan intravítreamente en ojos humanos.  
15

Ejemplos 9 A 11

Tres composiciones son del siguiente modo:

Tabla 5

| Componente                                                      | Ejemplo 9           | Ejemplo 10          | Ejemplo 11          |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| COMPUESTO A                                                     | 0,5 mg              | 1,0 mg              | 2,0 mg              |
| Hialuronato de sodio                                            | 3,0% (peso/volumen) | 2,5% (peso/volumen) | 2,0% (peso/volumen) |
| Fosfato de sodio                                                | 0,4% (peso/volumen) | 0,4% (peso/volumen) | 0,4% (peso/volumen) |
| Agua para inyección                                             | c.s.p.              | c.s.p.              | c.s.p.              |
| Viscosidad (a 25°C) a velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo | 300.000 mPa·s (cps) | 180.000 mPa·s (cps) | 100.000 mPa·s (cps) |

- 20 Estas composiciones se preparan de un modo sustancialmente análogo al que se expone en el Ejemplo comparativo 2.

- Las altas viscosidades de las composiciones ralentizan sustancialmente la tasa de difusión del MAAC cuando se administra al ojo tal como por inyección intravítrea. Estas composiciones pueden comercializarse en jeringuillas precargadas ya que no pueden sacarse fácilmente por una aguja y jeringuilla de un recipiente. Sin embargo, con las  
25 composiciones en jeringuillas precargadas, las composiciones pueden inyectarse eficazmente en el segmento posterior de un ojo de un ser humano usando una aguja de calibre 27 o de calibre 30 para proporcionar un efecto terapéutico deseado en el ojo humano.

Las composiciones de los Ejemplos 9 a 11 emplean o contienen una concentración suficiente de hialuronato de sodio de alto peso molecular de manera que se forma un tapón gelatinoso o fármaco de absorción lenta tras la

inyección intravítrea en un ojo humano.

Ejemplos 12 Y 13

Dos composiciones son del siguiente modo:

Tabla 3

| Componente                                                      | Ejemplo 12                | Ejemplo 13                |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| COMPUESTO D                                                     | 0,5 mg                    | 1 mg                      |
| Hialuronato de sodio (polimérico)                               | 2,5% (peso/volumen)       | 2,3% (peso/volumen)       |
| Cloruro sódico                                                  | 0,63% (peso/volumen)      | 0,63% (peso/volumen)      |
| Fosfato de sodio dibásico, heptahidratado                       | 0,30% (peso/volumen)      | 0,30% (peso/volumen)      |
| Fosfato de sodio monobásico, monohidratado                      | 0,04% (peso/volumen)      | 0,04% (peso/volumen)      |
| Agua para inyección                                             | c.s.p.                    | c.s.p.                    |
| Viscosidad (a 25°C) a velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo | 170.000 ± 25% mPa·s (cps) | 200.000 ± 25% mPa·s (cps) |

5

Estas composiciones se preparan de un modo sustancialmente análogo al que se expone en el Ejemplo comparativo 2.

Estas composiciones pueden comercializarse en jeringuillas precargadas ya que no pueden sacarse fácilmente por una aguja y jeringuilla de un recipiente. Sin embargo, con las composiciones en jeringuillas precargadas, las composiciones pueden inyectarse eficazmente en el segmento posterior de un ojo de un ser humano usando una aguja de calibre 27 o de calibre 30 para proporcionar un efecto terapéutico deseado en el ojo humano.

Los polvos de hialuronato de sodio usados en estas composiciones (además de en las otras composiciones identificadas en los Ejemplos en la presente memoria) tienen contenidos de agua en un intervalo del 4% al 20%, preferentemente del 4% al 8%, en peso. Las diferencias en el peso molecular promedio del hialuronato usado pueden producir variación en la viscosidad de las composiciones según la presente invención de forma que las composiciones tengan las mismas constituciones químicas nominales. Por tanto, debe entenderse que las viscosidades indicadas en la presente memoria son viscosidades diana, siendo la composición aceptable para su uso si la viscosidad real de la composición está dentro de más o menos (±) el 25% o el 30% o el 35% de la viscosidad diana.

Debido a que cada una de las composiciones expuestas en los Ejemplos tiene una densidad de 1 g/ml, los porcentajes expuestos en la presente memoria que se basan en el peso por volumen (peso/volumen) también pueden considerarse que se basan en peso por peso (peso/peso).

Las composiciones de los Ejemplos 10-13 emplean o contienen una concentración suficiente de hialuronato de sodio de alto peso molecular (es decir, polimérico) de manera que se forma un tapón gelatinoso o fármaco de absorción lenta tras la inyección intravítrea en un ojo humano. Preferentemente, el peso molecular promedio del hialuronato usado es inferior a 2 millones, y más preferentemente el peso molecular promedio del hialuronato usado es entre 1,3 millones y 1,6 millones. Como las disoluciones de hialuronato de sodio están sometidas a una espectacular disminución del cizallamiento, estas formulaciones se inyectan fácilmente mediante agujas de calibre 27 o incluso calibre 30.

Las formulaciones del Ejemplo 10-13 pueden usarse para tratar, por Ejemplo, degeneración macular exudativa, retinopatía diabética, edema macular, oclusión de la vena central de la retina y oclusión de la rama venosa de la retina. Notablemente, estas formulaciones se preparan usando sólo excipientes que son oftálmicamente aceptables; es decir, compatibles (es decir, no tóxicos) con el ojo, particularmente con la retina.

Ejemplo 14

35 Tratamiento de edema macular con composición de MAAC intravítrea

Una paciente obesa de 64 años de edad con síntomas de diabetes presenta pérdida de visión debido a edema macular con oclusión de la vena central de la retina y/o oclusión de la rama venosa de la retina. Recibe inyección intravítrea de 1 mg de una disolución de MAAC (basado en hialuronato polimérico) de alta viscosidad que contiene el COMPUESTO D, tal como la formulación del Ejemplo 13. Se ponen inyecciones equivalentes cada 4 meses.

Doce meses después de la primera inyección, la paciente demuestra una agudeza visual mejor corregida mejorada de quince o más letras desde el nivel inicial como se ha determinado usando el cuadro de agudeza visual del Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS).

Ejemplo 15

5 Tratamiento de una afección ocular posterior con composición de alta viscosidad de ranibizumab intravítreo

Pacientes con una afección ocular posterior (tal como un edema macular, uveítis o degeneración macular) pueden tratarse por inyección intravítrea de 1 mg o 2 mg de un MAAC en un gel de alta viscosidad (basado en hialuronato polimérico) que contiene el COMPUESTO A, sustancialmente similar a la formulación del Ejemplo 12 ó 13. Alternativamente, la formulación puede administrarse por inyección subconjuntiva para tratar la afección ocular posterior. Estos pacientes pueden demostrar 3 meses o más después de la inyección una agudeza visual mejor corregida mejorada de quince o más letras desde el nivel inicial como se ha determinado usando el cuadro de agudeza visual del Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS).

Ejemplo 16

Tratamiento de degeneración macular con ranibizumab intravítreo (AVASTIN®) en un gel de alta viscosidad

15 Un paciente de 79 años de edad presenta distorsión y pérdida visual significativa; el examen retiniano revela una neovascularización coroidea exudativa en la región de la mácula de ambos ojos. Al paciente se le administra una dosis tópica de un agente hipotensor ocular, y luego una inyección intravítrea de una composición viscosa de 1 mg de bevacizumab en 2% de ácido polihialurónico preparado (excepto para el agente activo) de un modo similar a la composición usada en el Ejemplo 15 en el ojo izquierdo. No se trata el ojo derecho. Se ponen inyecciones de seguimiento de un modo idéntico cada 6 semanas durante un periodo de 52 semanas.

Al final del periodo de tratamiento, la tasa de pérdida de visión del paciente es aproximadamente 0,125 letras por semana en el ojo tratado, frente a aproximadamente 0,5 letras por semana en el ojo sin tratar.

Ejemplo 17

Tratamiento de retinopatía diabética con ADNECTIN® CT-322 de alta viscosidad

25 A un hombre de 50 años de edad que padece retinopatía diabética crónica agravada por el alcohol se le administra una composición de alta viscosidad que comprende 2 mg de una preparación de ADNECTIN® CT-322 PEGilada que contiene 2% (peso/volumen) de hialuronato de sodio, preparada sustancialmente como se indica en el Ejemplo 15, por inyección intravítrea. Antes del tratamiento, la pérdida de visión progresa a una tasa de 0,4 letras por semana en cada ojo. El tratamiento se repite cada seis semanas durante 52 semanas. El paciente se prueba 56 semanas tras la iniciación del tratamiento. La pérdida es inferior a 8 letras durante 56 semanas.

Aunque la presente invención se ha descrito con respecto a diversos Ejemplos específicos y realizaciones, debe entenderse que la invención no se limita a éstos.

LISTADO DE SECUENCIAS

|    |                                                                                                             |           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5  | <110> Hughes, Patrick M.<br>DeVries, Gerald W.<br>Lyons, Robert T.<br>Trodden, John T.<br>Whitcup, Scott M. |           |
| 10 | <120> Composiciones macromoleculares de alta viscosidad para tratar afecciones oculares                     |           |
|    | <130> 18197 (OCU)                                                                                           |           |
| 15 | <150> US 11/742.350<br><151> 30-04-2007                                                                     |           |
|    | <160> 23                                                                                                    |           |
| 20 | <170> PatentIn versión 3.3                                                                                  |           |
|    | <210> 1<br><211> 19<br><212> RNA<br><213> Secuencia artificial                                              |           |
| 25 | <220><br><223> siARN                                                                                        |           |
| 30 | <400> 1<br><b>gcgauggccu cuucuguaa</b>                                                                      | <b>19</b> |
|    | <210> 2<br><211> 19<br><212> ARN<br><213> Secuencia artificial                                              |           |
| 35 | <220><br><223> siARN                                                                                        |           |
| 40 | <400> 2<br><b>ccaugucucg gguccauuu</b>                                                                      | <b>19</b> |
|    | <210> 3<br><211> 19<br><212> ARN<br><213> Secuencia artificial                                              |           |
| 45 | <220><br><223> siARN                                                                                        |           |
| 50 | <400> 3<br><b>gcuuuacuau ucccagcua</b>                                                                      | <b>19</b> |
|    | <210> 4<br><211> 19<br><212> ARN<br><213> Secuencia artificial                                              |           |
| 55 | <220><br><223> siARN                                                                                        |           |
| 60 | <400> 4                                                                                                     |           |



|    |  |                             |           |
|----|--|-----------------------------|-----------|
|    |  | <b>gggaauacc uucuucgaa</b>  | <b>19</b> |
|    |  | <210> 5                     |           |
|    |  | <211> 19                    |           |
| 5  |  | <212> ARN                   |           |
|    |  | <213> Secuencia artificial  |           |
|    |  | <220>                       |           |
| 10 |  | <223> siARN                 |           |
|    |  | <400> 5                     |           |
|    |  | <b>gcaucagcau aagaaacuu</b> | <b>19</b> |
|    |  | <210> 6                     |           |
| 15 |  | <211> 19                    |           |
|    |  | <212> ARN                   |           |
|    |  | <213> Secuencia artificial  |           |
|    |  | <220>                       |           |
| 20 |  | <223> siARN                 |           |
|    |  | <400> 6                     |           |
|    |  | <b>gcugacaugu acggucuu</b>  | <b>19</b> |
| 25 |  | <210> 7                     |           |
|    |  | <211> 19                    |           |
|    |  | <212> ARN                   |           |
|    |  | <213> Secuencia artificial  |           |
| 30 |  | <220>                       |           |
|    |  | <223> siARN                 |           |
|    |  | <400> 7                     |           |
|    |  | <b>ggaaugaca agacagcaa</b>  | <b>19</b> |
| 35 |  | <210> 8                     |           |
|    |  | <211> 19                    |           |
|    |  | <212> ARN                   |           |
|    |  | <213> Secuencia artificial  |           |
| 40 |  | <220>                       |           |
|    |  | <223> siARN                 |           |
|    |  | <400> 8                     |           |
| 45 |  | <b>ccacuuaccu gaggagcaa</b> | <b>19</b> |
|    |  | <210> 9                     |           |
|    |  | <211> 19                    |           |
|    |  | <212> ARN                   |           |
| 50 |  | <213> Secuencia artificial  |           |
|    |  | <220>                       |           |
|    |  | <223> siARN                 |           |
| 55 |  | <400> 9                     |           |
|    |  | <b>gcuccugaag aucuguaua</b> | <b>19</b> |
|    |  | <210> 10                    |           |
|    |  | <211> 19                    |           |
| 60 |  | <212> ARN                   |           |
|    |  | <213> Secuencia artificial  |           |

<220>  
 <223> siARN

<400> 10  
 5 **gcacgaaaua uccucuau** 19

<210> 11  
 <211> 576  
 <212> ADN  
 10 <213> Homo sapiens

<400> 11  
**atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agcettgect tgctgtcteta cctccaccat** 60  
**gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg** 120  
**gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccate caatcgagac cctggtggac** 180  
**atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg** 240  
**atgcatgacg ggggctgctg caatgacgag ggctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc** 300  
**aacatcacca tgcagattat ggggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg** 360  
**agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa** 420  
**aatccctgtg ggccctgtct agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg** 480  
**tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac** 540  
**gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga** 576

15 <210> 12  
 <211> 4071  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

20 <400> 12  
**atggagagca aggtgctgct ggccgtgcc ctgtggctct gcgtggagac ccgggccgcc** 60  
**tctgtgggtt tgootagtgt ttctcttgat ctgccaggc tcagcataca aaaagacata** 120  
**cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac** 180  
**tggctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggaggtgac tgagtgcagc** 240  
**gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc** 300  
**tacaagtgct tctaccggga aactgacttg gcctcggctca tttatgtcta tgttcaagat** 360  
**tacagatctc catttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtcgtgta cattaactgag** 420  
**aacaaaaaca aaactgtggg gattccatgt ctcggtcca tttcaaatct caacgtgtca** 480  
**ctttgtgcaa gataccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttctgggac** 540  
**agcaagaag gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggtcttctgt** 600  
**gaagcaaaaa ttaatgatga sagttaccag tctattatgt acatagttgt cgttgtaggg** 660

ES 2 436 203 T3

tataggattt atgatgtggt tctgagtcgg tctcatggaa ttgaactatc tgttgagaaa 720  
aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780  
gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttghta accgagacct aaaaaccag 840  
tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aacccggagt 900  
gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960  
tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttgaa gtggcatgga atctctggtg 1020  
gaagccaagg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttggtta cccaccccca 1080  
gaaataaaat ggtataaaaa tggaatacc cttgagtcca atcacacaat taaagcgggg 1140  
catgtactga cgattatgga agtgagtga agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200  
accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260  
ccccagattg gtgagaaatc tctaactctt cctgtggatt cctaccagta cggcacoact 1320  
caaacgctga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtattgg 1380  
cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgc aaaccatac 1440  
ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccaggagg gaaataaaat tgaagttaat 1500  
aaaaatcaat ttgctctaat tgaaggaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatccaa 1560  
gcggaatg tgtcagcttt gtacaaatgt gaagcggcca acaaagtcgg gagaggagag 1620  
aggtgatct cctccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680  
cccactgagc aggagagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740  
ctcacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgcccaca 1800  
cctgtttgca agaacttgg taacttttgg aattgaaatg ccaccatgtt ctctaatagc 1860  
acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcatcct tgcaggacca aggagactat 1920  
gtctgcottg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggtcag gcagctcaca 1980  
gtcctagagc gtgtggcacc cacgatcaca gaaacctgg agaatcagac gacaagtatt 2040  
gggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100  
tttaaagata atgagaccct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160  
aacctcacta tccgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220  
agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaaggtgc ccaggaaaag 2280  
acgaacttgg aatcattat totagtaggc acggcgggtga ttgccatgtt cttctggcta 2340  
cttcttgc a tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400  
taottgtcca tcgtcatgga tccagatgaa ctcccattgg atgaacattg tgaacgactg 2460  
ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520  
ggcctggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgctt ttggaattga caagacagca 2580

ES 2 436 203 T3

acttgcagga cagtagcagt caaaatggtg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640  
gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattggtc accatctcaa tgtggtcaac 2700  
cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg cactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760  
tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820  
aaaggggac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880  
cggcgttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940  
aagtcctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttcctg 3000  
accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060  
tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttacc ggagaagaac 3120  
gtggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180  
agaaaaggag atgctcgcct ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240  
gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300  
ttaggtgctt ctccatattc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420  
gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480  
ggaaaatctt tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgectacctc acctgtttcc 3600  
tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
agtcagtatc tgcaaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720  
gatatccctg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatccag atgacaacca gacggacagt 3780  
ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840  
tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900  
cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

5 <210> 13  
<211> 21  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> siARN

<400> 13  
accucaccaa ggccagcact t 21

15 <210> 14

<211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> siARN

<400> 14  
**gugcuggccu uggugaggut t** **21**

10 <210> 15  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Inhibidor VEGF

<400> 15  
**Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu**  
**1 5**

20 <210> 16  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> anticuerpo anti-VEGF monoclonal murino (región variable de cadena pesada)

30 <400> 16  
**Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Gln Pro Gly Glu**  
**1 5 10 15**  
**Thr Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr**  
**20 25 30**  
**Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met**  
**35 40 45**  
**Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe**  
**50 55 60**  
**Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr**  
**65 70 75 80**  
**Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys**  
**85 90 95**  
**Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val**  
**100 105 110**  
**Trp Gly Ala Gly Ile Thr Val Thr Val Ser Ser**  
**115 120**

<210> 17

ES 2 436 203 T3

<211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> F(ab) anti-VEGF humanizado (región variable de cadena pesada)  
 <400> 17

**Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly**  
**1 5 10 15**

**Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr**  
**20 25 30**

**Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val**  
**35 40 45**

**Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe**  
**50 55 60**

**Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr**  
**65 70 75 80**

**Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys**  
**85 90 95**

**Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val**  
**100 105 110**

**Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser**  
**115 120**

10 <210> 18  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> región estructural consenso humana (región variable de cadena pesada)  
 <400> 18

**Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly**  
**1 5 10 15**

**Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr**  
**20 25 30**

**Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val**  
**35 40 45**

20

ES 2 436 203 T3

Ser Val Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 100 105 110

Ser

- <210> 19
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> mAb anti-VEGF murino (región variable de cadena ligera)

<400> 19  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Val Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Phe Trp  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

- <210> 20
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> F(ab) anti-VEGF humanizado (región variable de cadena ligera)

ES 2 436 203 T3

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile  
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 21

5 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> región estructural consenso humana (región variable de cadena ligera)

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Leu Pro Trp  
85 90 95



Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 22  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> siARN  
  
 10 <400> 22  
     **cugaguuuuaa aaggcaccct t** **21**
  
  
 <210> 23  
 <211> 21  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> siARN  
  
 20 <400> 23  
     **ttgacucaaa uuuucegugg g** **21**

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en tratar una afección ocular por administración de la composición al interior de un ojo de un mamífero, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente antiangiogénico macromolecular (MAAC) que comprende un inhibidor directo o indirecto de una actividad de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), o un agente seleccionado del grupo que consiste en un ácido nucleico tal como un oligonucleótido y un polipéptido, en la cual la composición también comprende un componente inductor de la viscosidad que es ácido hialurónico que tiene un peso molecular promedio de 1,3 millones-2 millones de Dalton.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una disolución.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un gel.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una suspensión.
5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual un síntoma de la afección ocular es angiogénesis.
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho MAAC comprende un ácido nucleico seleccionado del grupo que consiste en un aptámero, un ARNi, una ribozima y un oligonucleótido antisentido.
7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho MAAC comprende Cand5.
8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho MAAC comprende al menos un ácido nucleico que tiene una secuencia de ácidos nucleicos que tiene al menos el 80% de identidad, o al menos el 90% de identidad, o al menos el 95% de identidad con una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 2, SEC ID N°: 3, SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 6, SEC ID N°: 7, SEC ID N°: 8, SEC ID N°: 9, SEC ID N°: 10, SEC ID N°: 11, SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 22 y SEC ID N°: 23, y secuencias de nucleótidos correspondientes a cualquiera de éstas que contienen al menos un nucleótido modificado.
9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho MAAC comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo, un mimético de anticuerpo, un inhibidor de la angiogénesis y un inhibidor de receptor.
10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho MAAC comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en ADNECTIN® CT-322, ADNECTIN® C7S100, ADNECTIN® C7C100, inhibidor de péptido de urocinasa A6, rapamicina, endostatina, angiostatina, tumstatina, factor derivado de epitelio pigmentario, VEGF TRAP®, IMC-18F1 y IMC-1121 Fab.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho MAAC es un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos que tienen al menos el 80% de identidad, o al menos el 90% de identidad, o al menos el 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 16, SEC ID N°: 17, SEC ID N°: 18, SEC ID N°: 19, SEC ID N°: 20 y SEC ID N°: 21.
12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho componente inductor de la viscosidad tiene una viscosidad de al menos 100 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25°C, o al menos 1000 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25°C, o al menos 10.000 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25°C, o al menos 70.000 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25°C, o al menos 200.000 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25°C, o al menos 250.000 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25°C, o al menos 300.000 mPa·s (cps) a una velocidad de cizallamiento de 0,1/segundo a 25°C.
13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es para administración al interior de dicho ojo por disposición en el segmento posterior del ojo mediante una aguja de calibre 27, o mediante una aguja de calibre 30.
14. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicha afección ocular es una afección del segmento posterior del ojo.
15. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicha afección está seleccionada del grupo que consiste en degeneración macular que incluye degeneración macular senil no exudativa y degeneración macular senil exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda y crónica, coriorretinopatía serosa central, edema macular, epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, escleritis posterior, coroiditis serpigginosa, fibrosis subretiniana, síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la rama venosa de la retina, cambios del fondo hipertensor, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianas, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemirretiniana, papiloflebitis, oclusión de la

5 arteria retiniana central, oclusión de la rama arterial de la retina, enfermedad de la arteria carótida (EAC), angeítis en rama congelada, retinopatía de células falciformes, estrías angioides, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad de Eales, retinopatía vítea proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, enfermedad retiniana asociada a tumores, hipertrofia congénita del EPR, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria retiniana aguda.

