



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 307 498**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **00916034 .2**

(96) Fecha de presentación : **02.03.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1165095**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2002**

(54) Título: **Fármacos para tratar o prevenir trastornos oculares, administrados por vía intravítrea.**

(30) Prioridad: **02.03.1999 US 122503 P**

(73) Titular/es: **Vitreo-Retinal Technologies, Inc.**
Suite 307, 480 Fourth Avenue
Chula Vista, California 91910, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(72) Inventor/es: **Castillejos, David**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Fármacos para tratar o prevenir trastornos oculares, administrados por vía intravítrea.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a preparados farmacéuticos y métodos de tratamiento médico, y más en particular a fármacos (es decir, urea y derivados de urea, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) y fármacos antimetabolito) utilizados solos o en combinaciones con unos con otros (o con otros fármacos) para tratar o
10 prevenir ciertos trastornos oculares.

Fundamento de la invención15 *A. Neovascularización*

La neovascularización (o angiogenesis) es un proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos en los tejidos del cuerpo. La neovascularización *normal* es el proceso fisiológico por el cual el organismo crea y mantiene los pequeños vasos sanguíneos del sistema circulatorio. Sin embargo, la neovascularización patológica o yatrógena es un
20 proceso no fisiológico en el que se crean redes anormales de vasos sanguíneos en los tejidos del organismo o en los tumores, como resultado de ciertas enfermedades, procedimientos quirúrgicos o traumáticos.

La neovascularización patológica se produce en los tejidos del ojo como resultado de ciertos trastornos oftálmicos tales como las retinopatías diabéticas, las vítreo-retinopatías proliferativas, la neovascularización de la córnea, la rubeosis del iris y las enfermedades que producen isquemia en los tejidos oculares (por ejemplo, oclusión de la vena
25 retiniana central, oclusión de la arteria retiniana central, ciertos estados inflamatorios, etc.). Es decir, la neovascularización yatrógena puede producirse después de ciertos procedimientos quirúrgicos oftalmológicos que alteran el suministro sanguíneo normal a los tejidos del ojo o bien aquellos que causan proliferaciones localizadas de las células conocidas como los “fibroblastos”. Ejemplos de procedimientos quirúrgicos oftalmológicos que se han asociado a la
30 neovascularización posquirúrgica adversa incluyen la cirugía de filtración del glaucoma y la cirugía del trasplante de córnea.

Se afirma que varios tipos de fármacos y medicamentos (como los fármacos antiinflamatorios esteroideos, no esteroideos (NSAIDS), heparina, protamina, calcitrol, antibióticos, fragmentos de trombospodina y anticuerpos monoclonales dirigidos hacia el factor de crecimiento de los fibroblastos) son útiles para tratar o prevenir la neovascularización del segmento anterior del ojo. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no se han utilizado para tratar la
35 neovascularización del segmento posterior del ojo.

Asimismo, se han utilizado procedimientos quirúrgicos láser para destruir las redes o cadenas neovasculares que se desarrollan en la retina o en las membranas epiretinales. Sin embargo, estas terapias prematuras para la neovascularización ocular han sido algo menos que totalmente eficaces y/o se han asociado a los efectos secundarios. Por ejemplo, los glucocorticoides y otros esteroides angioestáticos se han utilizado para tratar la neovascularización de la cámara anterior (por ejemplo, la neovascularización de la córnea, de la rubeosis del iris) y/o otros tejidos oculares, pero dichos
40 tratamientos esteroideos se han asociado a los efectos secundarios como la presión intraocular elevada, *ver* Kitazawa, Presión intraocular elevada inducida por los corticosteroides, Revista Americana de Oftalmología, vol. 82, págs. 492-493(1976).

50 *B. Hemorragia intravítrea y la necesidad de la licuación del cuerpo vítreo y/o posterior desinserción vítrea o bien desprendimiento previo a la vitrectomía*

En muchos mamíferos incluyendo los seres humanos, el “cuerpo vítreo” está ubicado en una parte posterior del ojo y ocupa aproximadamente cuatro quintas partes de la cavidad del globo ocular por detrás de la lente.

La retina es esencialmente una capa de tejido nervioso que cubre una parte de la pared interna del segmento posterior, en yuxtaposición al aspecto posterior del cuerpo vítreo. La retina está rodeada de una capa de células conocidas como el coroides. La retina puede dividirse en a) un parte óptica que participa en el mecanismo visual, y b) una parte
55 no óptica que no participa en el mecanismo visual. La parte óptica de la retina contiene los conos y bastones, que son los órganos eficaces de la visión. Una serie de arterias y venas entran en la retina por su centro y se abren hacia fuera
60 para aportar la circulación sanguínea a la retina.

La parte posterior del cuerpo vítreo está en contacto directo con la retina. Las redes de ramificaciones fibrilares se extienden desde la retina y penetran en el cuerpo vítreo para unir el cuerpo vítreo a la retina.

La retinopatía diabética, los traumatismos y otros trastornos oftalmológicos producen a veces la rotura o fuga de los vasos sanguíneos retinianos con la hemorragia resultante en el humor vítreo del ojo (es decir, “hemorragia intravítrea”). Dicha hemorragia intravítrea se manifiesta típicamente como la opacidad o bien opacificación del humor
65 vítreo.

La hemorragia intravítrea viene acompañada a veces pero no siempre de un desprendimiento o desgarro de la retina. En los casos en los que la hemorragia intravítrea viene acompañada de un desprendimiento o desgarro retiniano, es importante que dicho desgarro o desprendimiento sea diagnosticado de inmediato y sea reparado quirúrgicamente. Si ello no se produce puede ocurrir que las células fotorreceptoras de la retina se necrosen. Dicha necrosis de las células fotorreceptoras de la retina puede dar lugar a una pérdida de visión. Además, permitir que el desprendimiento retiniano se mantenga inalterado durante un periodo de tiempo prolongado puede dar lugar a una posterior hemorragia intravítrea y/o a la formación del tejido fibroso en el lugar de la hemorragia. Dicha formación de tejido fibroso puede dar lugar a la formación de una unión fibrosa no deseable entre el cuerpo vítreo y la retina.

El procedimiento quirúrgico típico utilizado para reparar el desprendimiento de retina o el desgarro retiniano requiere que el cirujano sea capaz de mirar a través del humor vítreo, para visualizar la región dañada de la retina (es decir, “visión transvítrea de la retina”). Una vez producida la hemorragia intravítrea, la presencia de sangre hemorrágica en el vítreo puede hacer que éste se vuelva tan opaco que el cirujano no pueda visualizar la retina a través del vítreo. Dicha opacidad hemorrágica del vítreo puede durar 6 a 12 meses o más hasta aclararse de forma suficiente y permitir la visión transvítrea de la retina. Sin embargo, a la vista de las complicaciones potenciales que pueden aparecer debido a un diagnóstico o tratamiento retardado de un desgarro o desprendimiento retiniano, generalmente no se espera a que se produzca el aclaramiento natural de la sangre hemorrágica.

Además, incluso cuando la hemorragia intravítrea no viene acompañada de un desgarro o desprendimiento retiniano, a menudo es difícil verificar que no se ha producido ese desgarro o desprendimiento retiniano, porque la opacidad hemorrágica del vítreo impide que el médico realice un examen oftalmoscópico de la retina. Además, la presencia de sangre hemorrágica en el vítreo puede alterar de forma significativa la visión del paciente a través del ojo afectado, y continuará haciéndolo mientras la sangre hemorrágica no haya sido eliminada de forma sustancial o total.

Por consiguiente, la presencia de sangre hemorrágica en el cuerpo vítreo causa múltiples problemas clínicos que incluyen a) la incapacidad de examinar y diagnosticar visualmente el lugar de la hemorragia y/o cualquier desgarro o desprendimiento de la retina que se produzca, b) el empeoramiento parcial o total de la visión en el ojo afectado y c) deficiencia o bloqueo del funcionamiento de los procedimientos quirúrgicos trans-vítreos del tipo habitualmente empleado para reparar el lugar de la hemorragia y/o para reparar cualquier desgarro o desprendimiento retiniano adjunto. En los casos en los que la hemorragia intravítrea ha dado lugar a una opacidad o bien opacificación sustancial del vítreo, el médico puede optar por realizar un procedimiento conocido como una vitrectomía, donde todo (o bien una parte) del cuerpo vítreo es retirado del interior del ojo, y sustituido por un líquido claro o gas. El funcionamiento de dicho procedimiento pretende ayudar al cirujano a visualizar la retina lo suficiente como para proceder con el examen retiniano necesario y/o la reparación quirúrgica de la hemorragia y de algún desgarro o desprendimiento retiniano adjunto. Sin embargo, dichos procedimientos de vitrectomía requieren una gran destreza y se asocian a varios inconvenientes significativos, riesgos y complicaciones. Para minimizar el estrés del tirón en la retina durante la vitrectomía, y facilitar de algún modo la eliminación del cuerpo vítreo, a veces es preciso realizar la inyección intravítrea de una sustancia antes de la vitrectomía. Dicha sustancia provocará la licuefacción del humor vítreo y/o la desinserción/desprendimiento del humor vítreo de los tejidos adyacentes de la retina y de las membranas epiretinales. Ejemplos de sustancias que son capaces de provocar la licuefacción vítrea y/o el posterior desprendimiento o desinserción vítrea se encuentran en las patentes americanas números 4.820.516 (Sawyer), 5.292.509 (Hageman) y 5.866.120 (Karageozian y cols.).

C. Previas aplicaciones oftálmicas de urea y derivados de urea

La patente americana número 5.629.344 (Charlton y cols.) ha descrito la aplicación tópica a la córnea o a la “superficie” del ojo de urea y/o derivados de urea para tratar el estado ocular como la sequedad, la queratitis no infecciosa, las irregularidades del epitelio conjuntivo o de la córnea, la cicatrización ocular y las “irritaciones subjetivas” así como para inhibir la formación no deseada de fibroblastos y/o mejorar la cicatrización tras la cirugía de glaucoma, cataratas y cornea.

D. Previas aplicaciones oftálmicas de fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Por lo tanto, se conocen varios NSAIDS por su administración oral y/o por su aplicación tópica al ojo con el objetivo de tratar el estado inflamatorio del ojo y/o el dolor posquirúrgico y la inflamación del segmento anterior del ojo. Ejemplos de NSAIDS que se encuentran disponibles actualmente para su aplicación tópica en el ojo incluyen el diclofenac (Cataflam), flurbiprofeno (Ansiad), ketorolac (Toradol, Acular). Hasta la fecha, se han utilizado preparados oftálmicos de NSAID básicamente para tratar trastornos inflamatorios de la córnea y del segmento anterior del ojo. En los casos en los que los NSAIDS oftálmicos se han administrado para tratar los trastornos del segmento posterior del ojo, el NSAID se ha aplicado inicialmente al segmento anterior del ojo con la intención de que una cantidad terapéutica de NSAID se distribuya desde el segmento anterior al posterior del ojo donde se desea el efecto terapéutico. Por ejemplo, se han aplicado gotas de Acular™ (ketorolac) al segmento anterior del ojo por vía tópica (es decir, a la córnea) con el objetivo de tratar el edema macular quístico - un trastorno del segmento posterior del ojo.

E. Previas aplicaciones oftámicas de anti-metabolitos

El 5-fluorouracilo y la mitomicina C han resultado ser útiles cuando se administran al segmento anterior del ojo, para inhibir o tratar ciertas condiciones del segmento anterior que se caracterizan por la proliferación no deseada del tejido como las lesiones benignas fibrovasculares de la conjuntiva conocidas como el pterigión.

Resumen de la invención

Conforme a la presente invención, se estudia el uso de la urea o derivados de urea tal como se ha definido en la reivindicación 1.

También se describe un método de tratamiento que comprende generalmente la etapa de suministro al ojo (por ejemplo, por inyección intravítrea o instilación en el segmento posterior del ojo) de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un fármaco seleccionado entre los siguientes:

- a) urea
- b) derivados de urea (por ejemplo, hidroxiiurea, tiourea);
- c) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo;
- d) un antimetabolito
- e) una urea, derivado de urea, urea de proteína no enzimática, proteínas no enzimáticas, nucleósidos, nucleótidos y sus derivados (por ejemplo, adenina, adenosina, citosina, citadina, guanina, guanitadina, guanidinio, timidita, timitadina, uradina, uracilo, cistina), ácido úrico, acetal salicilato de calcio, sulfato de amonio o bien otros)
- f) cualquier combinación posible de los mismos

El método se lleva a cabo con el objetivo de conseguir uno o más de los siguientes efectos:

- provocar la disolución no enzimática de la superficie de contacto hialoidea (es decir, membrana hialoidea) o bien de otras proteínas o aminoácidos responsables de mantener la unión entre el cuerpo vítreo y la retina de un ojo mamífero, o de lo contrario inducir el desprendimiento vítreo posterior y/o la desinserción del cuerpo vítreo de la retina y de las membranas epiretinianas (en adelante se hace referencia al "PVD");
- provocar la licuefacción del humor vítreo;
- crear la difusión o impedir la acumulación de concentraciones localizadas cerca de la retina de sustancias que son perjudiciales o patógenas para la retina (es decir, factores angiógenos);
- provocar la disolución del coágulo en el humor vítreo (como puede ocurrir tras la hemorragia intravítrea);
- provocar un efecto solvente en los fibroblastos;
- inhibir los fibroblastos;
- inhibir o impedir la fibrosis asociada a la presencia del hemo vítreo;
- inhibir la proliferación de fibroblastos en los tejidos oculares; y
- causar la reactivación (es decir, regeneración, nuevo crecimiento, estimulación, elevación de la transmisión neuronal) de los nervios inactivos o de las fibras nerviosas (por ejemplo, el nervio óptico).

Debido a uno de los efectos o mecanismos anteriormente mencionados, el método es útil para diversas aplicaciones terapéuticas y/o profilácticas, que incluyen pero no se limitan a:

- tratar (por ejemplo, como se utiliza aquí, "tratar" equivale a prevenir, prevenir, interrumpir, curar o reducir el avance de) la retinopatía diabética;
- tratar la hemorragia intravítrea y acelerar el aclaramiento de la sangre hemorrágica del humor vítreo;
- inducir el PVD y/o la licuefacción del vítreo previamente a realizar la vitrectomía, limitando con ello la probabilidad del desprendimiento retiniano, el desgarro retiniano, la re-estimulación de la hemorragia retiniana y otras complicaciones del procedimiento de vitrectomía;
- tratar la tracción vítrea asociada a los orificios maculares;

- tratar la degeneración macular;
- tratar la retinitis pigmentosa;
- 5 - profilaxis del desprendimiento de retina en los pacientes con alto riesgo de desprendimiento retiniano (es decir, muy miopes);
- tratar las membranas preretinianas y subretinianas;
- 10 - tratar el edema macular quistoide;
- preparación preoperatorio del ojo en el tratamiento quirúrgico de la lesión del ojo;
- 15 - tratamiento preoperatorio previo a ciertos tipos de cirugía de glaucoma (por ejemplo, los realizados para el tratamiento de la glaucoma neovascular);
- tratar la oclusión de la vena retiniana central o bien de la arteria retiniana central;
- tratar las condiciones asociadas a la neovascularización como el iris neovascular y el glaucoma neovascular;
- 20 - tratar el síndrome isquémico ocular;
- tratar las condiciones asociadas a la inflamación del ojo posterior como la VKH, pars planitis (uveítis intermedia), toxoplasmosis, etc.; y
- 25 - mejorar el aporte y la biodisponibilidad a la retina y a otros tejidos de los fármacos administrados por vía intravítrea;
- tratar la pterigia (es decir, loxopterygium, pimplopterygium, symblepharopterigium);
- 30 - tratar la neovascularización estroma-cornea;
- tratar la ampolla de glaucoma;
- 35 - tratar la atrofia del nervio óptico o la actividad alterada del nervio óptico por cualquier motivo; y,
- tratar la excavación glaucomatosa de la papila óptica.

Además de acuerdo con la invención, la urea y los derivados de urea útiles en el método comprenden urea, hidroxurea y tiourea.

Todavía más de acuerdo con la invención, los fármacos de la presente invención se pueden administrar inyectándolos en el ojo (por ejemplo, inyección intravítrea, intraestromal o subconjuntiva).

45 Todavía más de acuerdo con la invención, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos que son más adecuados para el uso en el método de la presente invención incluyen los ácidos heteroarilacéticos (por ejemplo, tolmetina, diclofenac, ketorolac) y los ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina). La combinación de un NSAID con urea o un compuesto que contiene urea es particularmente útil para el tratamiento del estado inflamatorio posterior como el VKH, uveítis intermedia, toxoplasmosis, etc.

50 Todavía de acuerdo con la invención, los compuestos antimetabolito que se utilizan comprenden mitomicina C, metotrexato, tiourea, hidroxurea, 6-mercaptapurina, tioguanina, 5-fluorouracilo, compuesto arabinosido de citosina y 5-azacitidina. (La tiourea y la hidroxurea son antimetabolitos así como derivados de urea). Otro compuesto antineoplásico como la actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, bleomicina o plicamicina también se
55 podrá utilizar en combinación con estos anti-metabolitos. Las combinaciones de estos agentes antimetabolito (o bien de otros fármacos antineoplásicos) con urea o bien compuestos que contienen urea son especialmente útiles para el tratamiento de los tumores intraoculares, la uveítis posterior, la degeneración macular en húmedo, la degeneración macular relacionada con la edad (forma seca), la retinitis pigmentosa, la retina de prematuridad (ROP), la vasculitis retiniana (por ejemplo, secundaria a la enfermedad de Eales, la retinopatía del lupus, sarcoidosis, etc.), el glaucoma
60 neovascular, y la oftalmía simpática.

Todavía de acuerdo con la invención, el PVD puede ser inducido por la administración (por ejemplo, inyección intravítrea) de cantidades eficaces desde el punto de vista terapéutico de uno o más fármacos que producen la disolución no enzimática de la membrana hialoidea o de la superficie de contacto hialoidea. Como resultado de dicha disolución
65 hialoidea, el cuerpo vítreo se desprenderá o bien otro procedimiento que se realizará con una probabilidad reducida, para inducir el desgarro o la hemorragia retiniana. Por ejemplo, en muchos procedimientos de vitrectomía, el desgarro o la separación del cuerpo vítreo puede dar lugar a la lesión de la retina porque la superficie de contacto hialoidea

- se mantiene intacta. Es decir, una vez retirado el cuerpo vítreo usando un cúter o estilete de vitrectomía, el médico debe (en muchos casos) retirar la membrana hialoidea restante de la retina. Dicho proceso puede dañar o desgarrar la retina. Por consiguiente, administrando uno o más compuestos capaces de producir la disolución no enzimática de la membrana hialoidea, se puede inducir el PVD y se reducirá al mínimo el potencial de lesión iatrógena de la retina. Los ejemplos de fármacos que se pueden administrar por inyección intravítrea para causar la disolución no enzimática de la membrana hialoidea incluyen la urea, los derivados de urea, las proteínas no enzimáticas, los nucleósidos, nucleótidos y sus derivados (por ejemplo, adenina, adenosina, citosina, citadina, guanina, guanitadina, guanidinio, timidina, timitadina, uradina, uracilo, cistina), ácido úrico, acetal salicilato de calcio y sulfato de amonio.
- Otros aspectos, objetos y ventajas de la invención serán obvios para los expertos en la materia quienes lean y comprendan la siguiente descripción detallada de la invención y los ejemplos específicos que aquí se indican.

Descripción detallada de la invención

- Tal como se ha resumido, la presente invención proporciona soluciones que contienen urea (es decir, soluciones que contienen urea, un derivado de urea (por ejemplo, hidroxíurea), y/o mezclas del mismo) que son inyectables sólo en el ojo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) inyectados sólo en el ojo y anti-metabolitos que se inyectan sólo en el ojo. Adicionalmente, algunas de las soluciones inyectables o que contienen urea de la presente invención pueden contener además fármaco(s) antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, flurbiprofeno, diclofenac, ketorolac) y/o antimetabolito(s) (por ejemplo, mitomicina C, metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, 5-fluorouracilo, citosina arabinosida y 5-azacitidina).

- Las soluciones de urea o de hidroxíurea, que se han ajustado a un pH de aproximadamente 4,0 a 7,0, son sustancialmente no tóxicas y bien toleradas cuando se inyectan por vía intravítrea, subconjuntiva o intraestromal, una (1), dos (2) o más veces, en un volumen inyectable de 50-100 microlitros por inyección, en dosis de 33-5000 microgramos de urea por inyección.

A. Formulaciones de urea

- A continuación se muestran ejemplos de soluciones que contienen urea que se utilizan de acuerdo con esta invención:

Ejemplo 1

- | | |
|---|---------------|
| Urea USP/NF | 4,0% |
| Cloruro sódico USP/NF | hasta un 0,9% |
| Agua estéril para la USP de inyección | c.s.100% |
| pH de la solución | 5,0-7,0 |
| (Ajustar el pH usando ácido clorhídrico | |
| 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N) | |

Ejemplo 2

- | | |
|---|---------------|
| Urea USP/NF | 4,0% |
| Acido cítrico USP/NF | 0,00007-0,02% |
| Agua estéril para la USP de inyección | c.s.100% |
| pH de la solución | 5,0-7,0 |
| (Ajustar el pH usando ácido clorhídrico | |
| 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N) | |

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 3

Urea USP/NF 0,01%-15,0%
Cloruro sódico USP/NF hasta un 0,9%
Agua estéril para la USP de inyección c.s.100%
pH de la solución 5,0-7,0
(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)

Ejemplo 4

Urea USP/NF 4,0%
Fosfato potásico dibásico USP/NF 5,0 mili molar
Agua estéril para la USP de inyección c.s.100%
pH de la solución 5,0-7,0
(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)

Ejemplo 5

Urea USP/NF 4,0%
Fosfato potásico dibásico USP/NF 50,0 milimolar
Agua estéril para la USP de inyección c.s.100%
pH de la solución 5,0-7,0
(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 6

Polvo liofilizado

5	Urea USP/NF	0,01%-15,0%
	Sorbitol USP/NF	0,10%-0,50%
10	Ácido cítrico USP/NF	0,00007-0,02%
	pH de la solución final	5,0-7,0
15	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

20

Ejemplo 7

25	Urea USP/NF	4,0%
	Sorbitol USP/NF	0,10%
30	Ácido cítrico USP/NF	0,00007-0,02%
	pH de la solución final	5,0-7,0
35	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

40 Los tampones de citrato o fosfato pueden ser utilizados de forma alternativa en las formulaciones anteriormente mencionadas de los ejemplos 1-7. Asimismo, el cloruro sódico y la dextrosa son principios activos que se podrían utilizar en la fórmula liofilizada del ejemplo 6.

45 B. Soluciones enzimáticas de urea

Lo siguiente son ejemplos de fórmulas en las que la urea se combina con otro fármaco, como una enzima.

Ejemplo 8

50	Urea USP/NF	4,0%
	Hialuronidasa	1,0 IU-100 IU
55	Cloruro sódico USP/NF	hasta el 0,9%
	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
60	pH de la solución final	5,0-7,0
	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	
65		

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 9

5	Urea USP/NF	0,01%-15,0%
	Hialuronidasa	1,0 IU-100 IU
	Cloruro sódico USP/NF	hasta el 0,9%
10	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
	pH de la solución final	5,0-7,0
15	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

Ejemplo 10

25	Urea USP/NF	0,01%-15,0%
	Urocinasa	1,0 IU-50 IU
30	Cloruro sódico USP/NF	hasta el 0,9%
	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
35	pH de la solución final	5,0-7,0
40	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

Ejemplo 11

50	Urea USP/NF	4,0%
	Hialuronidasa	1,0 IU-100 IU
55	Cloruro sódico USP/NF	hasta el 0,9%
	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
60	pH de la solución final	5,0-7,0
	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	
65		

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 12

Hidroxiurea 0,01%-15,0%
Hialuronidasa 1,0 IU-100 IU
Cloruro sódico USP/NF hasta el 0,9%
Agua estéril para USP de inyección c.s. 100%
pH de la solución final 5,0-7,0
(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)

C. Soluciones de hidroxiurea

Lo siguiente son ejemplos de fórmulas que contienen hidroxiurea, que se utilizan conforme a la presente invención.

Ejemplo 13

Hidroxiurea 4,0%
Cloruro sódico USP/NF hasta el 0,9%
Agua estéril para USP de inyección c.s. 100%
pH de la solución final 5,0-7,0
(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)

Ejemplo 14

Hidroxiurea 4,0%
Ácido cítrico USP/NF 0,00007-0,02%
Agua estéril para USP de inyección c.s. 100%
pH de la solución final 5,0-7,0
(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 15

5	Hidroxiurea	0,01%-15,0%
	Cloruro sódico USP/NF	hasta el 0,9%
	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
10	pH de la solución final	5,0-7,0
	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico	
15	0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

Ejemplo 16

25	Hidroxíurea	4,0%
	Fosfato potásico dibásico USP/NF	5,0 milimolar
30	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
	pH de la solución final	5,0-7,0
35	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

Ejemplo 17

45	Hidroxiurea	4,0%
	Fosfato potásico dibásico USP/NF	50,0 milimolar
50	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
	pH de la solución final	5,0-7,0
55	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico	
	0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 18

Polvo liofilizado

5	Hidroxiurea	0,01%-15,0%
	Sorbitol USP/NF	0,10%-0,50%
10	Ácido cítrico USP/NF	0,00007-0,02%
	pH de la solución final	5,0-7,0
15	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

Ejemplo 19

25	Hidroxiurea	4,0%
	Sorbitol USP/NF	0,10%
30	Ácido cítrico USP/NF	0,00007-0,02%
	pH de la solución final	5,0-7,0
35	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

D. Soluciones de urea-NSAID e hidroxiurea-NSAID

Lo siguiente son los ejemplos de las fórmulas para las soluciones de urea-NSAID e hidroxiurea-NSAID que se
45 utilizan de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 20

50 *No abarcada por el objetivo de las reivindicaciones*

	Flurbiprofeno sódico	0,03%
55	Cloruro sódico USP/NF	0,70%
	Tampón citrato	5,0-50,0 milimolar
60	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
	pH de la solución	4,0-6,0
65	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico 0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 21

5	Flurbiprofeno sódico	0,03%
	Urea USP/NF	4,0%
	Tampón citrato	5,0-50,0 milimolar
10	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
	pH de la solución	4,0-6,0
15	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico	
	0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

Ejemplo 22

25	Flurbiprofeno sódico	0,03%
	Hidroxiurea	4,0%
30	Tampón citrato	5,0-50,0 milimolar
	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
	pH de la solución	4,0-6,0
40	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico	
	0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

Ejemplo 23

50	Flurbiprofeno sódico	0,01%-0,03%
	Urea USP/NF	0,01%-15,0%
55	Tampón citrato	5,0-50,0 milimolar
	Agua estéril para USP de inyección	c.s. 100%
60	pH de la solución	4,0-6,0
	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico	
65	0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 24

5 Flurbiprofeno sódico 0,01-0,03%
Hidroxiurea 0,01-15,0%
10 Tampón citrato 5,0-50,0 milimolar
Agua estéril para USP de inyección c.s. 100%
pH de la solución 4,0-6,0
15 (Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)

20 Se apreciará que cualquiera de las soluciones anteriormente mencionadas pueda ser inyectada por vía intravenosa o bien pueda ser inyectada en otras partes del ojo, para llevar a cabo el tratamiento terapéutico de la presente invención.

E. Formulas antimetabolito

25 Lo siguiente son ejemplos de fórmulas para las soluciones antimetabolito que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 25

30 Hidroxiurea 0,01%-15,0%
NaCl USP/NF hasta el 0,9%
35 Agua estéril para USP de inyección c.s. 100%
pH de la solución 5,0-7,0
40 (Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)

Ejemplo 26

No abarcado por el objetivo de las reivindicaciones

50 Mitomicina C 200 µg-200 mg
NaCl USP/NF hasta el 0,9%
55 Agua estéril para USP de inyección c.s. 100%
pH de la solución 5,5-7,5
60 (Ajustar el pH usando ácido clorhídrico
0,1N/hidróxido sódico 0,1 N) (Refrigerar después de
65 crear el compuesto, estable hasta 3 días)

ES 2 307 498 T3

Ejemplo 27

No abarcado por el objetivo de las reivindicaciones

5	Mitomicina C	200 µg-200 mg
	Sorbital USP/NF	0,1-0,5%
10	NaCl (polvo liofilizado)	0,2%

Ejemplo 28

15	Tiourea	0,01%-10,0%
	NaCl USP/NF	hasta el 0,9%
20	Agua estéril para la inyección	c.s. 100%
	pH de la solución	4,0-6,0
25	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico	
	0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

30 G. Otros fármacos para la disolución no enzimática de la superficie de contacto hialoidea

Tal como se ha resumido antes, cualquiera de las fórmulas anteriores que contenga urea o un derivado de urea puede ser administrada por inyección intravítrea o bien distribuida de algún modo en el segmento posterior o vítreo del ojo en concentraciones terapéuticas, para provocar la disolución no enzimática de la membrana hialoidea, induciendo con ello el PVD. En combinación con urea o un derivado de urea, estas fórmulas pueden contener otros compuestos capaces de causar la disolución no enzimática de la membrana hialoidea como las proteínas no enzimáticas, los nucleósidos, nucleótidos y sus derivados (por ejemplo, adenina, adenosina, citosina, citadina, guanina, guanitadina, guanidinio, timidina, timitadina, uradina, uracilo, cistina), ácido úrico, acetal salicilato de calcio y sulfato de amonio. Por ejemplo, un preparado de guanidinio de la siguiente fórmula se puede administrar por vía intravítrea, para inyectar una dosis de aproximadamente 30 microgramos a 5 miligramos, y preferiblemente unos 2 mg. El volumen inyectado en el que se administra la dosis intravítrea es preferiblemente de unos 50 microlitros por inyección. Como resultado de una o más inyecciones intravítreas de este preparado de guanidinio, la membrana hialina se disuelve sustancialmente dando lugar al PVD básico.

45 Ejemplo 33

	Guanidinio HCL	0,01%-15,0%
50	NaCl USP/NF	hasta el 0,9%
	Agua estéril para la inyección	c.s. 100%
	pH de la solución	5,0-7,0
55	(Ajustar el pH usando ácido clorhídrico	
	0,1N/hidróxido sódico 0,1 N)	

60 Puede apreciarse que la invención se ha descrito antes con respecto a ciertas configuraciones y ejemplos en la actualidad preferidos, y que no se ha hecho ningún esfuerzo para describir de forma exhaustiva todas las configuraciones y ejemplos posibles donde las soluciones que contienen urea (por ejemplo, soluciones de urea o hidroxurea) y/o las soluciones que contienen compuestos capaces de inducir la disolución enzimática de la membrana hialoidea se utilizan conforme a la presente invención. Se pretende que todas las configuraciones posibles y los ejemplos de dichas soluciones y los usos mencionados, se incluyan en la finalidad de las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1. El uso de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de urea, un derivado de urea o una combinación de urea y un derivado de urea, en la preparación de un medicamento para su administración en el humor vítreo o bien en el segmento posterior del ojo para tratar o impedir trastornos incluyendo: tratar o impedir la proliferación de fibroblastos en el ojo; tratar o prevenir la neovascularización de los tejidos oculares; acelerar el aclaramiento de la sangre hemorrágica del humor vítreo; provocar la disolución no enzimática de la superficie de contacto hialoidea; y/o provocar el desprendimiento vítreo posterior o la desinserción.
2. El uso conforme a la reivindicación 1, donde dicho medicamento se encuentra en forma inyectable para su inyección en el segmento posterior del ojo.
3. El uso conforme a la reivindicación 2, donde dicho medicamento se encuentra en un estado para una inyección intravítrea.
4. El uso conforme a cualquier reivindicación anterior 1, donde el medicamento contiene un derivado de urea seleccionado del grupo formado por:
Hidroxiurea; tiourea; y posibles combinaciones.
5. El uso conforme a cualquier reivindicación anterior, donde el medicamento contiene urea, derivados de urea o una combinación de urea y un derivado de urea en una cantidad que es eficaz para provocar la disolución no enzimática de la membrana hialoidea.
6. El uso conforme a la reivindicación 3, donde el medicamento comprende 30 microgramos - 7500 microgramos de urea por 50 microlitros hasta 100 μ L de solución.
7. El uso conforme a la reivindicación 5, donde el medicamento comprende 300 microgramos de urea por 50 microlitros de solución.
8. El uso conforme a la reivindicación 3, donde el medicamento proporciona una dosis del 0,01% al 15,0% de urea en el cuerpo vítreo del ojo.
9. El uso conforme a la reivindicación 1, donde el medicamento comprende al menos un fármaco adicional seleccionado del grupo formado por: fármacos antiinflamatorios no esteroideos; antimetabolitos; nucleósidos; nucleótidos; adenina; adenosina; citosina; citadina; guanina; guanitadina; guanidinio; timidina; timitadina; uradina; uracilo; cistina; ácido úrico; acetal salicilato de calcio; sulfato de amonio; y combinaciones de los mismos.
10. El uso conforme a la reivindicación 9 donde el medicamento comprende i) urea, un derivado de urea o una combinación de urea y un derivado de urea, en combinación con ii) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo formado por:
Flurbuprofeno; diclofenac y ketorolac
11. El uso conforme a la reivindicación 9 donde el medicamento comprende i) urea, un derivado de urea o una combinación de urea y un derivado de urea, en combinación con ii) al menos un antimetabolito.
12. El uso conforme a la reivindicación 11 donde el antimetabolito se ha seleccionado del grupo formado por:
Mitomicina C;
Metotrexato;
6-mercaptopurina;
Tioguanina;
5-fluorouracilo;
Citosina arabinosida;
5-azacitidina;
Hidroxiurea;
Tiourea y

ES 2 307 498 T3

Posibles combinaciones de los mismos.

13. El uso conforme a la reivindicación 11 o reivindicación 12 donde el medicamento comprende 2000 microgramos de urea y o bien 2000 microgramos de antimetabolito de hidroxurea o 5,0 microgramos de mitomicina C por 50 microlitros de solución.

14. El uso conforme a la reivindicación 11 o reivindicación 12 donde el medicamento comprende 300 microgramos de urea y 2000 microgramos de hidroxurea, o bien 10 microgramos de mitomicina C por 50 microlitros de solución.

15. El uso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 inclusive, donde el medicamento se administra una pluralidad de veces para aportar una dosis de 2000 microgramos de urea y 5,0 microgramos de un antimetabolito por suministro.

16. El uso conforme a la reivindicación 1 donde el medicamento puede ser administrado para tratar o prevenir dicho trastorno causando un efecto que puede corresponder a alguno de los del grupo siguiente:

- inducir el desprendimiento vítreo posterior y/o la desinserción del cuerpo vítreo de la retina y de las membranas epiretinianas (en adelante conocidas como "PVD");

- causar la disolución no enzimática de la membrana hialoidea; provocar la licuefacción del humor vítreo; lograr que se impida la acumulación de concentraciones localizadas cerca de la retina de sustancias que sean letales o patógenas para la retina (por ejemplo, factores angiogénicos);

- causar la disolución del coágulo en el humor vítreo (como puede producirse tras la hemorragia intravítrea);

- provocar una acción solvente en los fibroblastos; inhibir los fibroblastos; inhibir o impedir la fibrosis asociada a la presencia del heme vítreo; inhibir la proliferación de fibroblastos en los tejidos oculares;

- tratar la retinopatía diabética;

- acelerar el aclaramiento de la sangre hemorrágica del humor vítreo;

- inducir el PVD y/o la licuefacción del vítreo antes de realizar la vitrectomía, limitando con ello la probabilidad de desprendimiento de la retina, del desgarro retiniano, la re-estimulación de la hemorragia retiniana o bien otras complicaciones del procedimiento de vitrectomía;

- tratar la tracción vítrea asociada al orificio macular;

- tratar la degeneración macular;

- tratar la retinitis pigmentosa;

- aportar el tratamiento para el desprendimiento retiniano en los pacientes con alto riesgo de desprendimiento retiniano;

- tratar las membranas preretinianas y subretinianas;

- tratar el edema macular quistoide;

- preparación preoperatoria del ojo en el tratamiento quirúrgico de la lesión del ojo;

- tratamiento preoperatorio previo a ciertos tipos de cirugía del glaucoma (por ejemplo, los realizados para el tratamiento del glaucoma neovascular);

- tratar la oclusión de la vena retiniana central o de la arteria retiniana central;

- tratar las condiciones asociadas a la inflamación del ojo posterior como VKH, uveítis, toxoplasmosis, etc. y mejorar el transporte y la biodisponibilidad hacia la retina y otros tejidos de los fármacos administrados por vía intravítrea.

17. El uso conforme a cualquier reivindicación donde dicho medicamento se administra en el segmento posterior del ojo mediante el aporte inicial de fármaco al segmento anterior del ojo en una forma y dosis suficiente para lograr que llegue una cantidad terapéutica de fármaco al segmento posterior.