



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 326 550**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06787603 .7**

(96) Fecha de presentación : **18.07.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1904056**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

(54) Título: **Uso de un macrólido para restablecer la sensación corneal.**

(30) Prioridad: **18.07.2005 US 183355**
01.11.2005 US 263737

(73) Titular/es: **Minu, L.L.C.**
321 Miles Branch Road
Pittsboro, North Carolina 27312, US
Optivue L.L.P.

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2009

(72) Inventor/es: **Peyman, Gholam, A.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Uso de un macrólido para restablecer la sensación corneal.

5 **Campo del invento**

El presente invento se desarrolla en general para la preparación de un medicamento para potenciar el restablecimiento de la sensación corneal después de una cirugía ocular.

10 **Técnica fundamental**

Diversas enfermedades y tratamientos oculares y sistémicos, incluyendo infecciones víricas y bacterianas, quemaduras químicas y cirugía ocular, pueden causar daño corneal u ocular, incluyendo pérdida de sensación corneal, cicatrización ocular y/o daño nervioso.

15 Como tales, los métodos y composiciones que potencian el estado de un paciente profiláctica o terapéuticamente o después de una cirugía ocular son deseables.

20 **Generalidades**

Los expertos en la técnica apreciarán que el invento, como se define en las reivindicaciones, es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las específicamente descritas. El invento incluye todas las citadas variaciones y modificaciones.

25 En la práctica del invento se pueden emplear cualesquier instrucciones del fabricante, descripciones, especificaciones de producto y hojas de fabricación para cualesquier productos mencionados aquí o en cualquier documento al que se haga referencia.

30 El alcance del presente invento no está limitado por ninguna de las realizaciones específicas aquí descritas. Estas realizaciones tienen sólo el propósito de ejemplificación.

Las realizaciones del invento aquí descrito pueden incluir uno o más intervalos de valores (por ejemplo: de tamaño, concentración, etc.). Se entenderá que un intervalo de valores incluye todos los valores dentro del intervalo, incluyendo los valores que definen el intervalo, y los valores adyacentes al intervalo que conducen al mismo o sustancialmente el 35 mismo resultado que los valores inmediatamente adyacentes a ese valor que define el límite del intervalo.

A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un determinado número entero o grupo de números enteros pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros. También se advierte que, en esta descripción, y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye" y similares, y que expresiones tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" alude a elementos no explícitamente citados pero excluye elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o nueva del invento.

45 Dentro de la descripción detallada del invento se pueden encontrar otras definiciones para términos seleccionados aquí utilizados, definiciones que se aplican por toda la descripción. A menos que se defina otra cosa, todos los demás términos científicos y técnicos aquí utilizados tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece el invento.

50 **Sumario del invento**

De acuerdo con un aspecto del presente invento, se proporciona el uso de un macrólido con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora para la preparación de un medicamento para administración bajo unas condiciones para potenciar parcial o completamente el restablecimiento de la sensación corneal en el ojo de un paciente después de una queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK; del inglés, laser assisted *in situ* keratomileusis), en que el medicamento se formula para administración ocular localizada no sistémica.

60 De acuerdo con otro aspecto del presente invento, se proporciona un macrólido con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora para administración bajo unas condiciones para potenciar parcial o completamente el restablecimiento de la sensación corneal en el ojo de un paciente después de una queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), en que la administración es una administración ocular localizada no sistémica.

65 También se describe aquí un método para potenciar la neuroprotección y/o neuroestimulación oculares en, o a, el ojo de un paciente, método que comprende la operación de administrar localmente al ojo de un paciente, de un modo no sistémico, una composición que comprende al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz.

ES 2 326 550 T3

También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para potenciar la neuroprotección y/o neuroestimulación oculares en, o a, el ojo de un paciente.

En otro método, en la formulación farmacéuticamente eficaz también está presente al menos un factor neurotrofí-
5 nico o neuropoyético.

También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante y al menos un factor neuro-
10 trofínico o neuropoyético para la preparación de un medicamento para potenciar la neuroprotección y/o neuroestimu-
lación oculares en, o a, el ojo de un paciente.

También se describe un método ocular para tratar a un paciente después de una cirugía ocular o a un paciente
15 con un trauma, que comprende la operación de administrar a dicho paciente una composición que comprende al
menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una
administración ocular no sistémica localizada.

También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un
15 medicamento para el tratamiento de un paciente después de una cirugía ocular o de un paciente con un trauma.

También se describe un método ocular que comprende administrar a un paciente, después de una cirugía ocular,
20 una composición que comprende al menos un factor neuroestimulante o neuroprotector, que abarca un macrólido o
compuesto análogo de macrólido con actividad neuroestimulante, en una concentración y una formulación farmacéu-
ticamente eficaces para una administración ocular localizada no sistémica.

También se describe el uso de al menos un factor neuroestimulante o neuroprotector, que incluye un macrólido
25 o un compuesto análogo de macrólido con actividad neuroestimulante o neuroprotectora, para la preparación de un
medicamento para el tratamiento de un paciente después de una cirugía ocular.

También se describe un método ocular que comprende administrar a un paciente, antes de una cirugía ocular,
30 una composición que comprende al menos un factor neuroestimulante o neuroprotector, que abarca un macrólido
o compuesto análogo de macrólido con actividad neuroestimulante o neuroprotectora, en una concentración y una
formulación farmacéuticamente eficaces para una administración ocular localizada no sistémica.

También se describe el uso de al menos un factor neuroestimulante o neuroprotector, que incluye un macrólido
35 o compuesto análogo de macrólido con actividad neuroestimulante o neuroprotectora, para la preparación de un
medicamento para el tratamiento de un paciente antes de una cirugía ocular.

También se describe un método ocular que comprende administrar a un paciente, después de una cirugía ocular,
40 una composición que comprende al menos un factor neuroprotector, que abarca un macrólido o compuesto análogo
de macrólido con actividad neuroprotectora, en una concentración y una formulación farmacéuticamente eficaces para
una administración ocular localizada no sistémica.

El medicamento se formula para que sea ocularmente administrado, tal como a través de la vía tópica, subconjunc-
tival o intraocularmente, o administrado por implantación en un dispositivo o una lente, o desde una lente de contacto.
El medicamento puede ser también administrado solo o junto con otra terapia.

También se describe aquí un método para tratar a un paciente con cicatrización ocular después de una cirugía ocular,
45 que comprende la operación de administrar a dicho paciente una composición que comprende al menos un factor
neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración
ocular no sistémica localizada. De acuerdo con este método, la composición se administra para reducir o minimizar
50 la cicatrización después de cualquier tipo de cirugía ocular, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía del glaucoma,
cirugía reparadora del desprendimiento de retina y cirugía corneal.

También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un
medicamento para el tratamiento de la cicatrización ocular.

También se describe un método para tratar a un paciente de cirugía ocular que presenta riesgo de cicatrización
55 ocular, que comprende la operación de administrar a dicho paciente una composición que comprende al menos un fac-
tor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración
ocular no sistémica localizada. En un método, la composición se administra antes de la cirugía ocular a un paciente
60 que presenta riesgo de desarrollar cicatrización ocular o después de la cirugía ocular a un paciente que presenta cica-
trización ocular o que tiene riesgo de desarrollar cicatrización ocular. En un método, se administra profilácticamente
al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para ad-
ministración ocular no sistémica localizada a un paciente de cirugía ocular que presenta riesgo de cicatrización ocular,
65 inmediatamente antes de que dicho paciente sea sometido a la cirugía ocular. En un método, se administra profilácti-
camente al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada
para administración ocular no sistémica localizada, antes de la cirugía ocular, a un paciente que presenta riesgo de
cicatrización ocular, menos de 1 mes, 2 semanas, 1 semana, 3 días, 1 día, 18 horas, 15 horas, 12 horas, 9 horas, 6
horas, 3 horas, 1 hora, 30 minutos, 15 minutos, 10 minutos o 5 minutos antes de que dicho paciente sea sometido a la

ES 2 326 550 T3

cirugía ocular. En un método, se administra al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para administración ocular no sistémica localizada, después de una cirugía ocular, a un paciente que presenta riesgo de cicatrización ocular o que presenta cicatrización ocular, durante más de 2 años, 1 año, 9 meses, 6 meses, 3 meses, 2 meses, 1 mes, 2 semanas, 1 semana, 3 días, 1 día, 18 horas, 15 horas, 12 horas, 9 horas, 6 horas, 3 horas, 1 hora, 30 minutos, 15 minutos, 10 minutos o 5 minutos después de que dicho paciente haya sido sometido a la cirugía ocular.

5 También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de la cicatrización ocular.

10 También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para restablecer parcial o completamente la pérdida de sensación corneal que tiene lugar en el ojo de un paciente después de un procedimiento corneal durante el cual se cortan nervios.

15 También se describe un método ocular mediante el cual se administra un macrólido o un compuesto análogo de macrólido a un paciente después de la cirugía ocular, para reducir o minimizar la cicatrización ocular. El macrólido puede estar presente como un componente de una composición administrada para proporcionar un efecto neuroprotector y/o neuroestimulante. Alternativamente, se puede administrar el macrólido para reducir o minimizar la cicatrización después de cualquier tipo de cirugía ocular, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía del glaucoma, cirugía reparadora del 20 desprendimiento de retina y cirugía corneal.

25 También se describe un método para potenciar la regeneración del nervio ocular y/o la reinervación en el ojo de un paciente, que comprende la operación de administrar a dicho paciente una composición que comprende al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para potenciar la regeneración del nervio ocular y/o la reinervación en el ojo de un paciente.

30 También se describe un método para mejorar o restablecer la pérdida de sensación corneal que tiene lugar en el ojo de un paciente después de un procedimiento corneal durante el cual se cortan nervios, que comprende la operación de administrar a dicho paciente una composición que comprende al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

35 También se describe un método para administrar profilácticamente un macrólido y/o un compuesto análogo de macrólido, con actividad neuroprotectora y/o neuroestimulante, una neurotrofina y/o un agente neuropoyético a pacientes que tienen una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular o que presentan riesgo de desarrollarla, o terapéuticamente a pacientes con una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular, ya sean solos o junto con otra terapia. El glaucoma es un ejemplo no restrictivo de una enfermedad ocular con un componente neuroasociado. La retinitis 40 pigmentaria es un ejemplo no restrictivo de una enfermedad ocular con un componente neurosensorial.

45 También se describe el uso de al menos un macrólido y/o un compuesto análogo de macrólido, con actividad neuroprotectora y/o neuroestimulante, un agente neurotrófico y/o un agente neuropoyético para la preparación de un medicamento para administración a un paciente que tiene una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular o que presenta riesgo de desarrollarla.

También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para administración profiláctica a un paciente que presenta riesgo de glaucoma o de retinitis pigmentaria.

50 También se describe un método para mejorar una dolencia neurológica o neurosensorial ocular, que comprende la operación de administrar a dicho paciente una composición que comprende al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

55 También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para la administración a un paciente que tiene una dolencia neurológica o neurosensorial ocular.

60 También se describe un método para administrar profilácticamente una composición que comprende al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada, a un paciente que presenta riesgo de desarrollar una dolencia neurológica o neurosensorial ocular.

65 También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para administración a un paciente que presenta riesgo de desarrollar una dolencia neurológica o neurosensorial ocular.

También se describe un método para administrar profilácticamente una composición que comprende al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administra-

ES 2 326 550 T3

ción ocular no sistémica localizada, en un primer ojo de un individuo con una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular pero no en el segundo ojo de dicho individuo.

5 También se describe el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para administración al segundo ojo de un paciente que tiene una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular en el primer ojo pero no en el segundo ojo.

También se describe una composición que comprende al menos un factor neuroestimulante en una concentración y una formulación farmacéuticamente eficaces para una administración y un efecto oculares localizados no sistémicos.
10 La composición contiene macrólidos con actividad neuroprotectora y/o neuroestimulante o puede ser adicionalmente modificada para que contenga uno o más macrólidos con actividad neuroprotectora y/o neuroestimulante, si no estuvieran ya presentes.

También se describen composiciones que comprenden al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una concentración y una formulación farmacéuticamente eficaces para una administración y un efecto oculares no sistémicos localizados. La composición es adecuada para uso en uno de los métodos anteriores. Por ejemplo, la concentración del factor neuroprotector o neuroestimulante utilizado en la composición será eficaz para mejorar el estado de un paciente después de una cirugía ocular o de un paciente con un trauma o de un paciente que padece una dolencia neurológica o neurosensorial ocular. Cuando la composición se utiliza en un paciente después de una cirugía ocular o en un paciente con un trauma, la composición se formula para mejorar o restablecer la pérdida de sensación corneal en un ojo. Las composiciones aquí descritas son deseablemente formuladas para administración no sistémica.
20

Las composiciones del invento contienen al menos un macrólido con actividad neuroprotectora y/o neuroestimulante, pero pueden ser modificadas para que contengan más de un macrólido, si no estuviera ya presente. Pueden ser formuladas con excipientes para administración ocular tópica, administración en un dispositivo ocular o una matriz de liberación retardada, administración mediante inyección subconjuntival o intraocular, etc. Pueden estar contenidas en un implante intraocular, una lente intraocular o una lente de contacto.
25

También se describe aquí un método para administrar al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante a pacientes que tienen una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular o que presentan riesgo de desarrollarla, o a pacientes con una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular, ya sea solo o junto con otra terapia, en que la enfermedad es una presión intraocular aumentada, un glaucoma de ángulo abierto y/o una retinitis pigmentaria.
30

También se describe aquí el uso de al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante para la preparación de un medicamento para mejorar el estado de un paciente con presión intraocular aumentada, glaucoma de ángulo abierto y/o retinitis pigmentaria.
35

El factor neuroprotector o neuroestimulante puede comprender al menos un agente neurotrófico seleccionado entre el factor β de crecimiento nervioso (NGF β ; del inglés, *nerve growth factor- β*), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF; del inglés, *brain-derived neurotrophic factor*), la neurotrofina 3 (NT-3), la neurotrofina 4 (NT-4), la neurotrofina 6, el factor neurotrófico ciliar (CNTF; del inglés, *ciliary neurotrophic factor*), y/o el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF; del inglés, *glial cell derived neurotrophic factor*); y/o al menos un factor neuropoyético seleccionado entre el factor inhibidor de la leucemia (LIF; del inglés, *leukemia inhibitory factor*), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), la oncostatina M, la actividad promotora del crecimiento y la cardiotrofina 1.
40

45 También se describe aquí el uso de al menos uno de entre el factor β de crecimiento nervioso (NGF β), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3), la neurotrofina 4 (NT-4), la neurotrofina 6, el factor neurotrófico ciliar (CNTF), el factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF), el factor inhibidor de la leucemia (LIF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), la oncostatina M, la actividad promotora del crecimiento y la cardiotrofina 1 para la preparación de un medicamento para potenciar la neuroprotección y/o la neuroestimulación oculares en, o a, el ojo de un paciente.
50

También se describe aquí la administración, a un paciente después de una cirugía ocular, antes de una cirugía ocular, con cicatrización ocular o con riesgo de desarrollar cicatrización ocular, de una composición que comprende al menos un factor neuroestimulante o neuroprotector en una concentración y una formulación farmacéuticamente eficaces para una administración ocular localizada no sistémica, en que el factor neuroestimulante o neuroprotector es un macrólido y/o un compuesto análogo de macrólido, con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora, y en que la viabilidad y/o actividad de las células sensoriales o ganglionares de la retina resultan aumentadas con respecto a la viabilidad y/o actividad de las células en ausencia del macrólido y/o el compuesto análogo de macrólido.
55

60 También se describe aquí el uso de al menos un macrólido o compuesto análogo de macrólido con actividad neuroestimulante o neuroprotectora, para la preparación de un medicamento para la administración a un paciente después de una cirugía ocular, y el aumento de la viabilidad y/o actividad de las células sensoriales o ganglionares de la retina.

65 El factor neuroprotector o neuroestimulante puede ser al menos uno de entre eritromicina, azitromicina, claritromicina, lincomicina, diritromicina, josamicina, espiramicina, diacetil-midecamicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina, ABT-773, telitromicina, macrólidos derivados de leucomicinas, lincosamidas y derivados de los mismos.

ES 2 326 550 T3

También se describe aquí el uso de al menos uno de entre eritromicina, azitromicina, claritromicina, lincomicina, diritromicina, josamicina, espiramicina, diacetil-midecamicina, troleandomicina, tilosina, roxitromicina, ABT-773, telitromicina, macrólidos derivados de leucomicinas, lincosamidas y derivados de los mismos, para la preparación de un medicamento para potenciar la neuroprotección y/o la neuroestimulación oculares en, o a, el ojo de un paciente.

5 También se describe aquí un método que comprende las operaciones de administrar localmente a un ojo de un individuo una formulación biocompatible de al menos un macrólido o compuesto análogo de macrólido neuroestimulante y/o neuroprotector, que incluye además opcionalmente al menos un factor neurotrofínico o neuropoyético, bajo unas condiciones que dan lugar a una viabilidad y/o una actividad potenciadas de las células sensoriales o ganglionares de 10 la retina con respecto a la viabilidad y/o actividad de las células en ausencia del macrólido o el compuesto análogo de macrólido.

15 También se describe el uso de al menos un factor neuroestimulante y un factor neurotrofínico o neuropoyético para la preparación de un medicamento para la administración a un paciente con objeto de aumentar la viabilidad y/o la actividad de las células sensoriales o ganglionares de la retina.

Otros aspectos y ventajas del invento resultarán evidentes a los expertos en la técnica tras una revisión de la siguiente descripción.

20 Descripción detallada del invento

Como aquí se describe, el inventor ha determinado que se puede potenciar la recuperación de un paciente después de una cirugía ocular u otro trauma mejorando la sensación corneal, la regeneración del nervio ocular y/o la reinnervación. De acuerdo con esta revelación, se describen métodos que permiten mejorar la pérdida de sensación corneal que 25 tiene lugar después de procedimientos corneales durante los cuales se cortan nervios. También se describen medios para reducir o minimizar la cicatrización posquirúrgica que podría conducir a una opacificación corneal, una visión reducida y/o otras complicaciones. Dicho método puede incluir el uso de una composición con un macrólido y/o un compuesto análogo de macrólido, con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora, componente que, por ejemplo, puede ser utilizado para reducir o minimizar la cicatrización de la conjuntiva que tiene lugar después de una cirugía de 30 glaucoma, o la cicatrización que puede conducir a una vitreoretinopatía proliferativa (PVR; del inglés, proliferative vitreoretinopathy) después de una cirugía reparadora del desprendimiento de retina, o la cicatrización que tiene lugar después de una cirugía corneal. Aunque sin el respaldo de una teoría específica, un método para reducir o minimizar la cicatrización después de una cirugía ocular puede potenciar la sensación ocular, la regeneración nerviosa y/o la reinnervación, posiblemente al minimizar el tejido cicatrizado que puede deteriorar el crecimiento nervioso, las conexiones 35 de las células nerviosas, etc. De esta manera, el método conduce a una recuperación potenciada después de una cirugía ocular.

Se describe aquí un método para potenciar la neuroprotección y/o la neuroestimulación oculares en, o a, el ojo de un paciente, método que comprende la operación de administrar localmente al ojo de un paciente, de un modo no 40 sistémico, una composición que comprende al menos un factor neuroprotector o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz. El factor neuroprotector o neuroestimulante puede ser administrado solo o en combinación con otros agentes neuroestimulantes tales como neurotrofinas, neuropoyetinas, etc., de acuerdo con los métodos aquí descritos.

45 Como aquí se utiliza, un “factor neuroprotector o neuroestimulante” es una composición que incluye al menos un macrólido y/o un compuesto análogo de macrólido, con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora, una neurotrofina y/o un agente neuropoyético. El factor puede estar presente en una concentración farmacéuticamente eficaz y ser formulado para una administración ocular no sistémica localizada. El factor neuroprotector y/o neuroestimulante puede ser, o puede incluir, un macrólido tal como ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, pimecrolimus, 50 zotarolimus, o un compuesto análogo de macrólido. Alternativamente, pueden tener ambas actividades. En la composición también se pueden incluir uno o más agentes diferentes; por ejemplo, la composición puede incluir uno o más de los agentes siguientes: un antioxidante; un esteroide; un fármaco antiinflamatorio no esteroide; un antibiótico; un agente antiproliferativo; un agente antimigración celular; una antiprostaglandina; un agente antiangiogénico; una vitamina; un mineral; un factor de crecimiento o una citocina; o cualquier otro agente ocular terapéuticamente activo.

55 Además, se describe un método ocular que comprende administrar localmente a un ojo de un individuo una formulación farmacéuticamente eficaz de al menos un macrólido o compuesto análogo de macrólido neuroestimulante y/o neuroprotector, bajo unas condiciones que den lugar a una neuroprotección y/o una neuroestimulación oculares potenciadas.

60 La frase “formulación farmacéuticamente eficaz” se utiliza aquí, y como es conocido por una persona experta en la técnica, para referirse a una cantidad o concentración de agente activo, sea como un compuesto individual o sea en combinación con otros compuestos, que es suficiente para provocar un efecto profiláctico o de mejoría en un paciente que presenta riesgo de padecer una dolencia o que está padeciendo una dolencia, respectivamente. No debe entenderse que esta frase significa que la dosis debe evitar o erradicar completamente la dolencia. Lo que constituye una formulación farmacéuticamente eficaz variará dependiendo, *inter alia*, de las propiedades biofarmacológicas del compuesto usado en la metodología, el estado que se trata, la frecuencia de administración, el modo de distribución, las características del individuo que se va a tratar, la gravedad de la dolencia y la respuesta del paciente. Estos son los

ES 2 326 550 T3

tipos de factores que un experto en la técnica tendrá en cuenta y podrá considerar cuando se formulen composiciones para un tratamiento como el aquí descrito.

5 Se describe aquí un método ocular para administrar, a un paciente después de una cirugía ocular o a un paciente con un trauma, una composición que comprende al menos un factor neuroprotector y/o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

10 También se describe un método ocular que comprende administrar a un paciente, después de una cirugía ocular, una composición que comprende al menos un factor neuroestimulante y/o neuroprotector, que abarca un macrólido y/o un compuesto análogo de macrólido, con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora, en una concentración y una formulación farmacéuticamente eficaces para una administración ocular localizada no sistémica.

15 La composición se administra ocularmente, tal como a través de la vía tópica, o subconjuntival o intraocularmente, o se administra por implantación en un dispositivo o una lente, tal como desde una lente de contacto, etc. La composición puede ser también administrada sola o junto con otra terapia.

20 De acuerdo con el invento, el paciente padecerá anestesia corneal después de una queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK). La anestesia corneal es una consecuencia indeseada en algunos pacientes que han experimentado dicho procedimiento quirúrgico ocular. Otros de tales procedimientos incluyen la queratectomía fotorrefractiva (PRK; del inglés, photorefractive keratectomy), la queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK; del inglés, laser assisted sub-epithelial keratomileusis) y el transplante de córnea (total o parcial). En estos tipos de procedimientos, el 25 cirujano crea un colgajo microdelgado en la córnea y el estroma para acceder a la córnea. El colgajo corneal estromal puede ser creado utilizando un láser de femtosegundo guiado por ordenador o un microqueratomo manual con una cuchilla metálica oscilante. El colgajo es luego plegado hacia fuera para proporcionar acceso a la córnea para el procedimiento, después de lo cual se vuelve a poner el colgajo en su posición original, donde sella sin puntos de sutura. El colgajo provoca la cicatrización posquirúrgica, alivio al paciente y visión mejorada. Si el colgajo no tiene el espesor apropiado (por ejemplo, es demasiado grueso, demasiado delgado o irregular), la curación y la calidad de visión del paciente pueden verse comprometidas.

30 Al crearse el colgajo, los nervios que inervan la superficie de la córnea son necesariamente cortados. Un estudio informó de que el número de haces de fibras nerviosas sub-basales y estromales del colgajo corneal disminuía un 90% inmediatamente después de la cirugía. Aunque los haces de fibras nerviosas sub-basales reaparecían gradualmente, su número quedaba inferior a la mitad del número prequirúrgico. La pérdida de sensación corneal causada por una disminución del número de nervios inervadores, y/o de su función, puede durar hasta aproximadamente seis meses 35 después del procedimiento original. Los pacientes diabéticos son particularmente propensos a una función nerviosa corneal disminuida; sin embargo, son un grupo de pacientes que necesita frecuentemente trasplantes de córnea.

40 También se describe un método para administrar a un paciente con cicatrización ocular, después de una cirugía ocular, una composición que comprende al menos un factor neuroprotector y/o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

45 La composición puede ser administrada para reducir o minimizar la cicatrización después de cualquier tipo de cirugía ocular, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía del glaucoma, cirugía reparadora del desprendimiento de retina y cirugía corneal. El glaucoma es un ejemplo no restrictivo de una enfermedad ocular con un componente neuroasociado. La retinitis pigmentaria es un ejemplo no restrictivo de una enfermedad ocular con un componente neurosensorial.

50 También se describe un método ocular mediante el cual se administra un macrólido y/o un compuesto análogo de macrólido, con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora, a un paciente después de una cirugía ocular, para reducir o minimizar la cicatrización ocular. El macrólido y/o el compuesto análogo pueden estar presentes como un componente de una composición administrada para proporcionar un efecto neuroprotector y/o neuroestimulante. Alternativamente, se puede administrar el macrólido para reducir o minimizar la cicatrización después de cualquier tipo de cirugía ocular, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía del glaucoma, cirugía reparadora del desprendimiento de retina y cirugía corneal.

55 Despues de la cirugía corneal, los pacientes pueden experimentar problemas que se relacionan con la pérdida de sensibilidad o sensación ocular. Por ejemplo, una función disminuida del nervio ocular hace que la córnea sea propensa a los traumas, lo que a su vez puede conducir a una infección. Reduce el habitual mecanismo de parpadeo que se requiere para mantener húmeda la superficie corneal, lo que conduce al secado y desprendimiento del epitelio corneal. A su vez, esto causa la turbiedad del colgajo, vuelve el colgajo propenso a una infección por patógenos entéricos a causa de la pérdida de la barrera, y reduce la visión.

60 El invento proporciona el uso de un macrólido con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora para la preparación de un medicamento para administración bajo unas condiciones para potenciar parcial o completamente el restablecimiento de la sensación corneal en el ojo de un paciente después de una queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), en que el medicamento se formula para administración ocular localizada no sistémica.

También se describe un método para potenciar la regeneración del nervio ocular, y/o la reinervación en el ojo de un paciente, que comprende la operación de administrar a dicho paciente una composición que comprende al

ES 2 326 550 T3

menos un factor neuroprotector y/o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

En una realización del invento, el medicamento comprende uno o más agentes que potencian la sensación corneal, 5 posiblemente por regeneración nerviosa y/o inervación. En una realización, el medicamento comprende una combinación de dichos macrólidos. En otra realización, el medicamento comprende una combinación de macrólidos con uno o más agentes que potencian la estimulación y/o protección de los nervios corneales. Dichos agentes neuroestimulantes pueden aumentar la cantidad de células nerviosas, la calidad funcional o una combinación de estos parámetros. 10 Un experto en la técnica apreciará que la potenciación se refiere a cualquier mejora cualitativa y/o cuantitativa en la sensación corneal y/o la función neurológica ocular después de una cirugía, independientemente de su grado.

Métodos para tratar profiláctica o terapéuticamente a un paciente

Se describen métodos para mejorar el estado de tratamiento de un paciente con una dolencia neurológica o neu- 15 rosensorial ocular, o para administrar profilácticamente a un paciente que presenta riesgo de padecer una dolencia neurológica o neurosensorial ocular.

En particular, se describe un método para administrar un macrólido con actividad neuroestimulante y/o neuropro- 20 tectora, una neurotrofina y/o un agente neuropoyético, profilácticamente a pacientes que presentan riesgo de desarrollar una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular o a pacientes con una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular, ya sean solos o junto con otra terapia. El glaucoma es un ejemplo no restrictivo de una enfermedad ocular con un componente neuroasociado. La retinitis pigmentaria es un ejemplo no restrictivo de una enfermedad ocular con un componente neurosensorial.

25 “Glaucoma” es un término general para diversos tipos de estados oculares indoloros que, si quedan sin tratamiento, pueden dar lugar a una pérdida parcial o completa de la visión. Se caracteriza por una presión intraocular elevada, presión que un experto en la técnica considera superior a aproximadamente 21,5 mm de Hg. Cuanto mayor es la presión intraocular, mayor es la probabilidad de daño en el nervio óptico y de pérdida de campo visual. En el control o terapia del glaucoma, además de la terapia para la presión intraocular aumentada se debe considerar el componente neurodegenerativo, tal como la protección de las células ganglionares de la retina (RGC; del inglés, retinal ganglion cells).

35 Los factores de riesgo conocidos para el glaucoma incluyen la edad (riesgo elevado para individuos con más de 60 años), la raza (riesgo elevado para los afroamericanos con más de 40 años), una historia familiar de glaucoma, la diabetes, la miopía grave, el uso prolongado de corticosteroides, una lesión previa en el ojo y/o una presión intraocular aumentada. Puede bastar un factor de riesgo para la administración profiláctica de un agente neuroprotector y/o neuroestimulante como el aquí descrito, y los factores de riesgo pueden cambiar con el tiempo, como saben los expertos en la técnica.

40 En el control, diagnóstico y/o tratamiento de los pacientes con glaucoma, la consecución de una presión intraocular disminuida es un objetivo necesario pero insuficiente. Esto se debe a que un componente del glaucoma es el daño neurológico en el nervio óptico y la muerte de células ganglionares, por lo que se deben considerar sus aspectos neurodegenerativos. Incluso los pacientes con una presión intraocular normal pueden desarrollar cambios similares a los del glaucoma. Además, las células ganglionares de la retina pueden ser más sensibles a la presión intraocular aumentada, mientras que otras células oculares pueden ser capaces de resistir mejor la presión intraocular aumentada.

50 “Retinitis pigmentaria” es una expresión general que abarca un grupo dispar de trastornos de los bastones y conos. Puesto que la retinitis pigmentaria afecta a estas estructuras sensoriales de la retina, la administración profiláctica o terapéutica de agentes neuroprotectores o neuroestimulantes puede reducir el campo visual disminuido y otros efectos negativos.

También se describe aquí un método para mejorar un paciente con una dolencia neurológica o neurosensorial ocular, que comprende la operación de administrar a dicho paciente una composición que comprende al menos un factor neuroprotector y/o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

60 Se puede administrar una composición que contenga un macrólido neuroestimulante o neuroprotector, un compuesto análogo de macrólido, una neurotrofina y/o un factor neuropoyético a un paciente que tenga glaucoma, retinitis pigmentaria u otra enfermedad neurosensorial o neurodegenerativa, ya sea sola o junto con otra terapia.

65 Además, se describe un método para administrar profilácticamente, a un paciente que presenta riesgo de desarrollar una dolencia neurológica o neurosensorial ocular, una composición que comprende al menos un factor neuroprotector y/o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

También se describe un método para tratar profilácticamente a un individuo con una enfermedad neurológica o neurosensorial ocular en un primer ojo pero no en el segundo ojo, que comprende la operación de administrar al segun-

ES 2 326 550 T3

ojo de dicho individuo una composición que comprende al menos un factor neuroprotector y/o neuroestimulante en una formulación farmacéuticamente eficaz adaptada para una administración ocular no sistémica localizada.

- También se describe aquí que una composición que contiene un macrólido neuroestimulante y/o neuroprotector, 5 un compuesto análogo de macrólido, una neurotrofina y/o un factor neuropoyético se administra profilácticamente a pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma, retinitis pigmentaria u otra enfermedad neurosensorial o neurodegenerativa, o se puede administrar a pacientes con glaucoma o retinitis pigmentaria, ya sea sola o junto con otra terapia.

El método puede ser también utilizado para evitar o retrasar un aumento de la presión intraocular, puede reducir 10 la pérdida nerviosa asociada, puede conferir protección a las células sensoriales de la retina y/o puede reducir la apoptosis.

Las células ganglionares de la retina (RGC) que han resultado dañadas (por ejemplo, por la elevada presión intraocular) experimentan apoptosis, a la que también se hace referencia como “muerte celular programada”. El macrólido 15 tacrolimus, sistémicamente administrado, confería neuroprotección a las RGC al interferir en los mecanismos apoptóticos, como describen Freeman y Grosskreutz (2000), Investigative Ophthalmology & Visual Science 41: 1111, que se incorpora expresamente aquí por referencia en su totalidad. Como resultado de la muerte celular programada, las RGC liberan compuestos cuya presencia y/o concentración pueden dar lugar a toxicidad, eliminar un agente deseable 20 y/o alterar la señalización celular. Estos compuestos incluyen citocinas, el neurotrasmisor excitador “glutamato”, proteínas ligantes de Ca^{2+} , proteínas ligantes de FK 506 (tacrolimus), y otros. De esta manera, la administración ocular de un macrólido neuroestimulante y/o neuroprotector, un compuesto análogo de macrólido, una neurotrofina y/o un factor neuropoyético puede reducir o inhibir los subsiguientes efectos de las citocinas, el glutamato, etc. liberados que son parte de los procesos neurodegenerativos asociados con el glaucoma y/o la retinitis pigmentaria. Por ejemplo, los 25 macrólidos “tacrolimus” (FK 506) y ciclosporina A son potentes inmunosupresores que inhiben la activación de las células T al interferir en la transducción de señales. *In vitro*, el tacrolimus se une a la inmunofilina “proteína ligante de FK 506” (FKBP; del inglés, FK 506-binding protein), una isomerasa que actúa en la transducción de señales y en la comunicación celular, e inhibe su actividad. La reducción de los mecanismos apoptóticos reduciría dichos procesos y, de este modo, protegería de, o retrasaría, el deterioro neurosensorial y/o el daño neurodegenerativo.

30 Vías de administración

La administración puede ser por cualquier vía ocular localizada no sistémica. En una realización, la composición se formula para aplicación tópica. En otra realización, la composición se formula para aplicación intraocular. En otra realización, la composición se formula para aplicación subconjuntival o intravítreo. En otra realización, la composición 35 está en una formulación para liberación retardada o prolongada. En otra realización, la composición se formula sobre, o en, una lente, incluyendo una lente intraocular, una lente implantada, una lente implantable y una lente de contacto. En otra realización, la composición se formula sobre, o en, un dispositivo ocular implantado o implantable. Ninguna de estas formulaciones da lugar a una absorción sistémica significativa, por lo que no hay efectos perjudiciales que puedan ser el resultado de macrólidos sistémicamente administrados.

40 Un ejemplo es la aplicación tópica, con el(s) agente(s) neuroestimulante(s) y/o neuroprotector(es) administrando(s) en una formulación de gotas, crema, ungüento, gel, pomada, etc. oculares.

La aplicación tópica de las formulaciones del invento puede ser en forma de una formulación acuosa gelificable *in situ*. Dicha formulación comprende un agente gelificante en una concentración eficaz para provocar la gelificación tras 45 el contacto con el ojo o con el fluido lacrimal en el exterior del ojo. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros termoestables tales como los copolímeros de bloques de etilendiamina tetrasustituida con óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxamina); policarbófilo; y polisacáridos tales como las gomas de gelano, carragenano (por ejemplo, carragenano kappa y carragenano iota), quitosano y alginato.

50 Como aquí se utiliza, la frase “gelificable *in situ*” abarca no sólo líquidos de baja viscosidad que forman geles tras el contacto con el ojo o con el fluido lacrimal en el exterior del ojo, sino también líquidos más viscosos tales como geles semifluidos y tixotrópicos que presentan una viscosidad sustancialmente aumentada o una consistencia de gel tras su administración al ojo. En realidad, puede resultar ventajoso formular una formulación del invento en forma de gel para minimizar la pérdida de la formulación inmediatamente después de la administración como resultado, por ejemplo, del lagrimeo causado por el parpadeo reflejo. Aunque se prefiere que dicha formulación presente un aumento adicional de viscosidad o de consistencia de gel tras su administración, esto no es absolutamente necesario si el gel inicial es suficientemente resistente a la disipación por el drenaje lacrimal para proporcionar el tiempo de permanencia eficaz aquí especificado.

60 Para preparar una formulación tópica para administración para trastornos oftalmológicos, se pone una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición del invento en un vehículo oftalmológico, como se sabe en la técnica. La cantidad de la composición que se va a administrar y la concentración de la composición en las formulaciones tópicas dependen del agente diluyente, el sistema o dispositivo de distribución seleccionado, el estado clínico del paciente, los efectos secundarios y la estabilidad de los compuestos en la composición.

Para administración tópica, la concentración de la composición administrada puede depender del paciente concreto, la enfermedad subyacente y su gravedad, la frecuencia de administración de las dosis, el agente activo utilizado,

etc., como es sabido por quien tiene experiencia en la técnica. Las concentraciones de las muestras incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 15 mg/ml hasta 30 mg/ml, etc.

5 Otro ejemplo es una inyección intraocular con el agente neuroestimulante y/o neuroprotector administrado subconjuntival, intravítreo o retrobulbarmente, o dentro del cristalino por medio de una perforación de la cápsula del cristalino, como se describe en la solicitud de Patente de EE.UU. en trámite, nº de serie 11/103.283.

10 De acuerdo con este ejemplo, la composición puede ser inyectada intraocularmente en, por ejemplo, el humor vítreo. Cuando la composición se administra mediante inyección intravítreo, los agentes activos pueden ser concentrados para minimizar el volumen de la inyección. Para la inyección, se puede inyectar una concentración inferior a aproximadamente 20 mg/ml, y cualquier cantidad puede ser eficaz dependiendo de los factores previamente descritos. En una realización de este ejemplo, se administra una dosis inferior a 7 mg/ml, administrándose dosis inferiores a 6 mg/ml, 5 mg/ml, 4 mg/ml, 3 mg/ml, 2 mg/ml y 1 mg/ml en otras realizaciones. Las concentraciones de las muestras incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 5 μ g/ml a aproximadamente 50 μ g/ml, de aproximadamente 25 μ g/ml a aproximadamente 100 μ g/ml, de aproximadamente 100 μ g/ml a aproximadamente 200 μ g/ml, de aproximadamente 200 μ g/ml a aproximadamente 500 μ g/ml, de aproximadamente 500 μ g/ml a aproximadamente 750 μ g/ml, de aproximadamente 500 μ g/ml hasta 1 mg/ml, etc.

20 Por ejemplo, en la preparación para inyección, se puede aplicar Alcaine® tópico a la superficie ocular, seguida de povidona-yodo al 5%. En dicho ejemplo, se aplica luego en el sitio de la inyección, que es 4,0 mm detrás del limbo en los ojos fáquicos y 3,5 mm detrás del limbo en los ojos seudofáquicos, un aplicador con punta de algodón empapado en lidocaína al 4%. Se puede usar una aguja de calibre 27 para la inyección en la pars plana superior. Se puede usar una oftalmoscopia indirecta para confirmar la apropiada colocación intravítreo de la suspensión.

30 En una realización del invento, la jeringa usada para llevar el invento a la práctica es adecuadamente una a la que se puede adaptar una aguja de calibres 21 a 30 (por ejemplo, una aguja de calibre 23, 24, 25, 26 ó 27) y cuyo cuerpo puede contener un volumen pequeño, tal como, por ejemplo, 1,5 ml o 0,5 ml. Aunque es posible que la aguja y la jeringa puedan ser del tipo en que se puede separar la aguja de la jeringa, se prefiere que el dispositivo tenga una construcción unitaria de jeringa/aguja. Esto limitaría claramente la posibilidad de que la aguja se desprendiera de la jeringa. También se prefiere que el dispositivo permita la detección de alteraciones. Por lo tanto, las formulaciones del presente invento se pueden proporcionar en forma de una sola dosis unitaria en una jeringa previamente preparada, lista para administración.

35 Un estilo adecuado de jeringa se vende, por ejemplo, bajo el nombre de Uniject™, fabricada por Becton Dickinson and Company. En este estilo de jeringa, el material es inyectado en el ojo a través de la aguja mediante una presión aplicada a los lados de un depósito flexible que suministra a la aguja, en lugar de mediante un émbolo. La construcción del depósito y la aguja forma una sola unidad.

40 También se describe un agente neuroestimulante y/o neuroprotector para el ojo sobre, o en, una formulación tal como un liposoma, una microesfera, una microcápsula, una matriz biocompatible, un gel, un polímero, una nanopartícula, una nanocápsula, etc.

45 El agente neuroestimulante y/o neuroprotector puede estar sobre, o en, un dispositivo tal como un dispositivo para distribución transescleral, como se describe en la solicitud de Patente de EE.UU. nº de serie 11/105.756, en tramitación conjunta, u otro dispositivo intraocular en que se usa, por ejemplo, iontoforesis u otro tipo de mecanismo de liberación (controlado o no controlado), como conoce un experto en la técnica.

50 También se describe el agente neuroestimulante y/o neuroprotector junto con terapia génica, como conocen los expertos en la técnica.

Composiciones

55 Las composiciones aquí descritas tendrán aplicación general en los métodos anteriormente mencionados.

Se describe aquí una composición que comprende al menos un factor neuroestimulante y/o neuroprotector en una concentración y una formulación farmacéuticamente eficaces para una administración y un efecto oculares no sistémicos localizados.

60 También se describen aquí composiciones que comprenden al menos un factor neuroprotector y/o neuroestimulante en una concentración y una formulación farmacéuticamente eficaces para una administración y un efecto oculares no sistémicos localizados. La composición puede ser adecuada para uso en uno de los métodos anteriores. Por ejemplo, la concentración del factor neuroprotector y/o neuroestimulante en la composición será eficaz para mejorar a un paciente después de una cirugía ocular o a un paciente con un trauma o a un paciente que padece una dolencia neurológica o neurosensorial ocular. Cuando la composición se utiliza en un paciente después de una cirugía ocular o en un paciente con un trauma, la composición se formula para mejorar o restablecer la pérdida de sensación corneal en un ojo. Las composiciones del invento se formulan para administración no sistémica.

ES 2 326 550 T3

La composición del invento contiene al menos un macrólido, pero puede estar modificada para que contenga más de un macrólido. Puede ser formulada con excipientes para administración ocular tópica, administración en un dispositivo ocular o una matriz ocular de liberación retardada, administración mediante inyección subconjuntival o intraocular, etc. Puede estar contenida en un implante intraocular, una lente intraocular o una lente de contacto.

5 El factor neuroestimulante y/o neuroprotector puede ser un macrólido, que puede ser ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus, everolimus, pimecrolimus, zotarolimus u otros; un compuesto análogo de macrólido; una neurotrofina; y/o un factor neuropoyético. Los ejemplos de macrólidos o compuestos análogos de macrólido incluyen eritromicina, azitromicina, claritromicina, lincomicina, diritromicina, josamicina, espiramicina, diacetil-midecamicina, troleandomicina, 10 tilosina, roxitromicina, ABT-773, telitromicina, macrólidos derivados de leucomicinas, lincosamidas, y derivados de los mismos.

15 La administración de dichos macrólidos puede ser con estos solos o en combinación con otros agentes utilizados para reducir la presión intraocular en pacientes con una presión intraocular elevada a causa de una hipertensión ocular o un glaucoma de ángulo abierto. Por ejemplo, la administración puede estar incluida en un régimen farmacológico ordinario, o en intervalos distintos de los de un régimen ordinario, o con una duración establecida, etc.; todos estos son ejemplos de administración junto con otro agente. Los ejemplos de fármacos conocidos incluyen, pero no se limitan a, Diamox® {acetazolamida [N-(5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida]}, un inhibidor de la anhidrasa carbónica; Wyeth, Madison, New Jersey, EE.UU.); Timoptic® (disolución oftálmica de maleato de timolol; Merck, 20 Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.); Xalatan® (disolución oftálmica de latanaprost; Pfizer, Groton, California, EE.UU.); Copaxone® (Teva Pharmaceuticals, Petah Tiqva, Israel); Memantine (Allergan, Irvine, California, EE.UU.); Alphagan® P (disolución oftálmica de tartrato de brimonidina; Allergan); y otros conocidos por los expertos en la técnica. En el método se pueden utilizar dichos macrólidos para potenciar la acción de los tratamientos ordinarios. Por 25 ejemplo, la acetazolamida puede facilitar la polarización normal de las membranas celulares, por lo que los efectos del tratamiento ocular local con acetazolamida y un agente o macrólido neuroprotector son efectos apoptóticos reducidos y polarización normalizada de las células ganglionares sensoriales de la retina. La doble acción puede ser aditiva o sinérgica.

30 Los macrólidos abarcados por el invento son los conocidos por un experto en la técnica, así como sus derivados. Estos se describen, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de EE.UU. números de serie 10/667.161 y 10/752.124, en tramitación conjunta. Los macrólidos que se pueden administrar incluyen los siguientes.

35 La ciclosporina A (ciclosporina, formulación tópica; Arrestase®, Allergan, inc.) es un péptido cíclico producido por *Trichoderma polysporum*. Es comercialmente asequible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Es un inmunosupresor y actúa sobre un subgrupo particular de linfocitos T, las células T cooperadoras. La ciclosporina A ejerce un efecto inmunosupresor al inhibir la producción de una citocina, la interleucina 2. Cada uno de la ciclosporina A y el tacrolimus, otro inmunosupresor, produce una significativa toxicidad renal y hepática cuando es administrado sistémicamente; a causa de esta toxicidad, no se administran conjuntamente. El uso de la ciclosporina A como un medicamento específico para el tratamiento de la enfermedad ocular con toxicidad reducida se describe en 40 la solicitud de Patente de EE.UU. nº de serie 10/289.772, en tramitación conjunta.

45 El tacrolimus (Prograf®, previamente conocido como FK506), un macrólido inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis*, es un compuesto hidrófobo tricíclico que es casi insoluble en agua, pero es ampliamente soluble en etanol y muy soluble en metanol y cloroformo. Es asequible bajo prescripción en forma de cápsulas para administración oral o en forma de disolución estéril para administración intravenosa. La disolución contiene el equivalente de 5 mg de tacrolimus anhídrido en 1 ml de aceite de ricino 60 hidrogenado (HCO-60) polioxilado, 200 mg, y alcohol deshidratado (Farmacopea de Estados Unidos, 80,0% en volumen/volumen), y, antes de su uso, debe ser diluida con una disolución de NaCl al 0,9% o dextrosa al 5%.

50 El sirolimus, también conocido como rapamicina, RAPA y Rapamune®, es un antibiótico macrólido triénico derivado de *Streptomyces hydroscopicus* y originalmente desarrollado como agente antifúngico. Posteriormente, ha mostrado propiedades antiinflamatorias, antitumorales e inmunosupresoras. El pimecrolimus, también conocido como ascomicina, inmunomicina y FR-900520, es un compuesto análogo etílico del tacrolimus y presenta potentes propiedades inmunosupresoras. Inhibe las citocinas Th1 y Th2 e inhibe preferentemente la activación de los mastocitos, 55 y se utiliza para tratar la dermatitis de contacto y otros estados dermatológicos. El sirolimus y el pimecrolimus son comercialmente asequibles de, por ejemplo, A.G. Scientific, Inc. (San Diego, California, EE.UU.).

60 En cuanto a su potencial inmunosupresor, el sirolimus presenta cierto efecto sinérgico con la ciclosporina A. Se ha comunicado que el sirolimus presenta un diferente modo de acción en comparación con la ciclosporina A y el tacrolimus. Los tres agentes son inmunosupresores que afectan a la acción de moduladores de las células inmunes (citocinas) pero no afectan a las propias células inmunes. Sin embargo, aunque los tres agentes afectan a moduladores de las células inmunes, lo hacen de forma diferente: la ciclosporina A y el tacrolimus evitan la síntesis de mensajeros citocínicos, especialmente de la interleucina 2, mientras que el sirolimus actúa sobre la citocina que ya ha sido sintetizada, evitando que alcance las células inmunes.

65 El sirolimus inhibe la inflamación al actuar tanto sobre linfocitos T como sobre células dendríticas. Éstas son las primeras células que reconocen antígenos. El sirolimus bloquea el crecimiento de las células dendríticas y de otras di-

ES 2 326 550 T3

versas células, tales como tumores y células endoteliales, que son activadas por factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF; del inglés, vascular endothelial growth factor) que liberan las células tumorales. El VEGF es un regulador central de la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes) y la vasculogénesis (desarrollo de la vasculatura embrionaria a través de una influencia sobre la diferenciación y organización de las cé-

5 lulas endoteliales). Las enfermedades que se caracterizan por una angiogénesis y una vasculogénesis anormales, tales como ciertos cánceres y ciertas enfermedades oculares, pueden mostrar una producción anormal de VEGF. De esta manera, el control de la función del VEGF puede ser un medio para controlar o tratar estas enfermedades. También se ha utilizado sirolimus en la prevención de la hiperplasia del músculo liso después de una cirugía coronaria con cánula intraluminal ("stent"). El uso de sirolimus y ascomicina como medicamentos específicos para el tratamiento de la enfer-

10 medad ocular se ha descrito en la solicitud de Patente de EE.UU. nº de serie 10/631.143, en tramitación conjunta.

El everolimus, también conocido como RAD-001, SCZ RAD y Certican® (Novartis, Basilea, Suiza), es un compuesto análogo del sirolimus aunque sea una entidad química nueva y distinta. Es un inmunosupresor oral que inhibe la proliferación celular provocada por factores de crecimiento y, de esta manera, reduce el rechazo agudo de órganos,

15 la vasculopatía y/o la proliferación de células musculares lisas en la pared más interna de los injertos, que limita el suministro de sangre.

Se apreciará que el invento abarca el uso de macrólidos además de los previamente descritos. Estos incluyen, por ejemplo, los conocidos antibióticos ascomicina, eritromicina y sus derivados, tales como azitromicina y claritromicina, 20 clindamicina, lincomicina, diritromicina, josamicina, espiramicina, diacetil-midecamicina, troleandomicina, tilosina y roxitromicina, y otros macrólidos tales como biolimus, ABT-578 (metilrapamicina); y derivados de macrólido, tales como temsirolimus (CCI-779; Wyeth) y AP23573 (Ariad), ambos derivados de rapamicina. El invento también incluye nuevas estructuras y derivados de antibióticos macrólidos en desarrollo, incluyendo, pero sin limitarse a, los cetólidos ABT-773 y telitromicina, como describen Schonfeld y Kirst (redactores) en "Macrolide Antibiotics".

25 Birkhauser, Basilea, Suiza (2002); macrólidos derivados de leucomicinas, como se describen en las Patentes de EE.UU. números 6.436.906, 6.440.942 y 6.462.026, cedidas a Enanta Pharmaceuticals (Watertown, Massachusetts, EE.UU.); y lincosamidas.

Cualquiera de los macrólidos anteriormente descritos puede ser utilizado en el invento. En una realización, la 30 concentración total de macrólido varía de menos de 1 ng/ml a aproximadamente 10 mg/ml. En otra realización, la concentración total de macrólido varía de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En otra realización, la concentración total de macrólido es inferior a 5 mg/ml.

Se considera que el invento incluya el uso de un macrólido con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora 35 para la preparación de un medicamento. En una realización, el macrólido se coadministra con un compuesto que tiene actividad neuroestimulante o neuroprotectora. En otra realización del invento, los macrólidos se pueden administrar en una concentración que varíe de aproximadamente 20 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml. En la Solicitud de Patente de EE.UU. números de serie 10/667.161 y 10/752.124 se describen formulaciones y dosis de macrólidos. Una concentración de antibiótico macrólido puede variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en una formulación 40 ocular tópica para administración a pacientes con retinitis pigmentaria. En otra realización, se formulan concentraciones de antibiótico macrólido de hasta aproximadamente 2%, hasta aproximadamente 5%, hasta aproximadamente 10% o superiores a 10% para administración tópica cuando el(s) compuesto(s) se une(n) a una matriz o polímero que libera lentamente el(s) compuesto(s) a lo largo del tiempo, aunque sin sobrepasar una concentración intraocular de 40 µg/ml.

45 Los compuestos análogos de macrólido específicos aceleran la regeneración nerviosa y la recuperación funcional, como describen Revill *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Therap. 302: 1278 (2002). Por ejemplo, compuestos análogos 13- y 15-desmetoxilados de ascomicina genéticamente construidos, ejemplos de compuestos análogos de macrólido que contienen hidrógeno, metilo o etilo en lugar de metoxilo en la posición 13, la posición 15 o ambas posiciones, poten- 50 ciaban el brote de neuritas en células de neuroblastoma SH-SY5Y en cultivo, en concentraciones de 1 mg/kg/día y 5 mg/kg/día, con factor de crecimiento nervioso (NGF) en una concentración de 10 ng/ml. Se demostró que el compuesto 13-desmetoxi-13-metil-18-hidroxi (13-Me-18-OH)-análogo de ascomicina, en concentraciones de 1 mg/kg/día y 5 mg/kg/día, aceleraba la regeneración nerviosa y conducía a una recuperación funcional completa (andadura) en un modelo de rata con aplastamiento del nervio ciático.

55 En una realización, se utiliza la combinación de un macrólido y otro(s) factor(es) neuroestimulante(s) o neuroprotector(es), tales como neurotrofinas y/o neuropoyetinas.

Las neurotrofinas son una familia de polipéptidos que potencian la supervivencia del tejido nervioso por mantenimiento, crecimiento, diferenciación, etc. Estimulan el crecimiento de células nerviosas simpáticas y sensoriales tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Todas las neurotrofinas tienen seis restos de cisteína conservados y comparten una identidad de secuencias de aminoácidos del 55%. Algunas están en una forma proneurotrofínica y son escindidas para producir una forma madura. Los ejemplos de neurotrofinas incluyen el factor β de crecimiento nervioso (NGF β), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3), la neurotrofina 4 (NT-4) y la neurotrofina 6 (NT-6). Éstas son comercialmente asequibles de, por ejemplo, Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, EE.UU.); los componentes 2,5S y 7S de NGF β de ratón, β -NGF recombinante humano y pro- β -NGF de Axxora (San Diego, California, EE.UU.). Un ejemplo más de neurotrofinas son los productos del gen de la proteína de regeneración neural (NRP; del inglés, neural regeneration protein).

ES 2 326 550 T3

Diferentes tipos neuronales requieren diferentes neurotrofinas, dependiendo de la expresión de su receptor. Todas las neurotrofinas son capaces de unirse a receptores p75 de factores de crecimiento neurotrofínicos, que son receptores de baja afinidad. Las neurotrofinas específicas y las neurotrofinas maduras se unen a diferentes receptores con actividad tirosina cinasa (trk), que son receptores de mayor afinidad que los receptores p75. Los receptores con actividad tirosina cinasa incluyen los tipos A (trkA), B (trkB) y C (trkC).

El NGF β es un ligando específico para el receptor trkA y genera señales a través de trkA. También genera señales a través de los receptores p75 de baja afinidad. El NGF β es una proteína secretada que ayuda a desarrollar y mantener el sistema nervioso simpático, afectando a las dianas sensoriales, simpáticas y del dolor. Es necesario para la supervivencia de las pequeñas neuronas que expresan péptidos, que expresan el receptor trkA y que se proyectan en las láminas superficiales del cuerno dorsal (es decir, las supuestas neuronas nociceptivas).

El BDNF genera señales a través de trkB además de a través de los receptores p75 de baja afinidad. Es dependiente de Ca²⁺ y puede controlar la transmisión sináptica y la plasticidad sináptica de larga duración, afectando a dianas sensoriales y motoras. Potencia la supervivencia y diferenciación de varias clases de neuronas *in vitro*, incluyendo neuronas sensoriales derivadas de la cresta neural y las placodas, neuronas dopamínérgicas de la *substantia nigra*, neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal, neuronas del hipocampo y células ganglionares de la retina. El BDNF se expresa en los ganglios periféricos y no se limita a campos diana neuronales, por lo que puede ejercer acciones paracrinas o autocrinas sobre las neuronas así como sobre células no neuronales.

La neurotropina 3 (NT-3) es parte de la familia de factores neurotróficos que controlan la supervivencia y diferenciación de neuronas de mamífero. La NT-3 está estrechamente relacionada con NGF β y BDNF. El péptido NT-3 maduro es idéntico en todos los mamíferos examinados, incluyendo el ser humano, el cerdo, la rata y el ratón. La NT-3 genera preferentemente señales a través del receptor trkC, más que a través de los receptores trkA y trkB, y también usa los receptores p75 de baja afinidad. Actúa en la unión neuromuscular, afectando a grandes dianas sensoriales y motoras y regulando la liberación de neurotransmisores en las sinapsis neuromusculares. Puede estar implicada en el mantenimiento del sistema nervioso adulto y afectar al desarrollo de neuronas en el embrión cuando se expresa en la placenta humana.

La neurotropina 4 (NT-4, sinónimo de NT-5) pertenece a la familia del NGF- β y es un factor de supervivencia para las neuronas simpáticas sensoriales periféricas. Los niveles de NT-4 son máximos en la próstata, con niveles menores en el timo, la placenta y el músculo esquelético. La NT-4 se expresa también en tejidos embrionarios y adultos. Genera señales a través de trkB además de a través de los receptores p75 de baja afinidad, afectando a dianas simpáticas, sensoriales y motoras. También se ha descrito la neurotropina 6.

El factor neurotrófico ciliar (CNTF) se expresa en células gliales dentro de los sistemas nerviosos central y periférico. Estimula la expresión génica, la supervivencia celular o la diferenciación en una diversidad de tipos de células neuronales, tales como neuronas sensoriales, simpáticas, ciliares y motoras. El propio CNTF carece de una secuencia peptídica señal clásica de una proteína secretada, pero se piensa que transmite sus efectos citoprotectores después de la liberación por células gliales adultas mediante cierto mecanismo provocado por un daño. Además de sus acciones neuronales, el CNTF también actúa sobre células no neuronales tales como la glía, hepatocitos, músculo esquelético, células madre embrionarias y células estromales de médula ósea.

El factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) es un polipéptido glicosilado de 20 kDa que existe como un homodímero. Estimula el crecimiento de neuronas dopamínérgicas y neuronas motoras autónomas.

Se pueden usar factores neuropoyéticos además de, o en lugar de, los factores neurotróficos. Los factores neuropoyéticos regulan las propiedades de células tanto en el sistema nervioso periférico como en el central, y en ambos durante el desarrollo y en el sistema nervioso maduro. Regulan el fenotipo neuronal (neurotransmisor) y la diferenciación de células precursoras neuronales en neuronas periféricas y de la médula espinal. También regulan la supervivencia celular y el desarrollo de astrocitos y oligodendroctos. Los factores neuropoyéticos son también factores de trauma a la hora de salvar neuronas sensoriales y motoras de una muerte celular provocada por axotomía. Muestran modelos de expresión temporales y espaciales específicos y tienen papeles específicos en el desarrollo y la reparación neurales.

Los factores neuropoyéticos incluyen ciertas citocinas, diferentes de las citocinas asociadas con procesos neurodegenerativos provocados por apoptosis, y factores hematopoyéticos que satisfacen los criterios para demostrar un papel en la diferenciación y la supervivencia neuronales. Incluyen el factor inhibidor de la leucemia (LIF), la oncostatina M, la actividad promotora del crecimiento y la cardiotrofina 1. Todos estos factores activan una subfamilia de receptores citocínicos de clase I, la familia de receptores de la interleucina 6.

Además del macrólido, en el invento se puede utilizar cualquiera de las neurotrofinas y/o factores neuropoyéticos anteriormente descritos. En una realización, la concentración total de neurotrofinas y/o factores neuropoyéticos varía de aproximadamente 1 pM a aproximadamente 100 pM. En otra realización, la concentración total de neurotrofinas y/o factores neuropoyéticos varía de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 1 M. En otra realización, la concentración total de neurotrofinas y/o factores neuropoyéticos es inferior a 1 nM. La(s) neurotropina(s) y/o el(los) factor(es) neuropoyético(s) se pueden utilizar individualmente o en combinación.

ES 2 326 550 T3

La adición de un macrólido con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora, una neurotrofina y/o un factor neuropoyético, solos o en combinación, a una formulación ocular proporciona resultados beneficiosos relativos a sensación corneal, regeneración nerviosa, protección, incluyendo protección neural, y/o reinervación potenciadas. En el invento, puesto que está presente un macrólido, la composición también reduce la cicatrización tras una cirugía ocular,

5 y proporciona propiedades antiinflamatorias y antiinfectivas. Se apreciará que se contemplan diversas realizaciones. Como un ejemplo, se puede utilizar un macrólido sin una neurotrofina ni un factor neuropoyético. Como otro ejemplo, se pueden incluir otros agentes en la composición. Los ejemplos de estos agentes incluyen, pero no se limitan a, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs; del inglés, non-steroidal anti-inflammatory drugs), antibióticos, antioxidantes, agentes antiproliferativos, agentes antimigración celular, agentes antiangiogénicos, vitaminas, 10 minerales, factores de crecimiento y/o citocinas.

Los esteroides para administración ocular incluyen, pero no se limitan a, triamcinolona (Aristocort®; Kenalog®), betametasona (Celestone®), budesonida, cortisona, dexametasona [Decadron-LA®; fosfato de Decadron®, Maxidex® y Tabradex® (Alcon)], hidrocortisona, metilprednisolona (Depo-Medrol®, Solu-Medrol®), prednisolona [acetato de prednisolona; por ejemplo, Pred Forte® (Allergan); Econopred y Econopred Plus® (Alcon); AK-Tate® (Akorn); Pred Mild® (Allergan); fosfato de sodio y prednisona (Inflamase Mild e Inflamase Forte® (Ciba); Motretón® (Schering); AK-Pred® (Akorn)], fluorometolona {acetato de fluorometolona [Flarex® (Alcon); Eflone®]}, fluorometolona alcohol [FML® y FML-Mild® (Allergan); FluorOP®], rimexolona [Vexol® (Alcon)]; medrisona alcohol [HMS® (Allergan)]; etabonato de loteprednol (Lotemax® y Alrex® (Bausch & Lomb); 11-desoxicortisol, y acetato de anecortave (Alcon).

20 La concentración de esteroide usada en una formulación particular dependerá del esteroide particular que se use. Por ejemplo se puede administrar acetónido de triamcinolona [9a-fluoro-11b,16a,17a,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 16,17-acetal cíclico con acetona ($C_{24}H_{31}FO_6$); Kenacort®, Kenalog® (Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, EE.UU.)] en una dosis terapéutica en el intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 8 mg 25 mediante, por ejemplo, inyección intravítreo. En comparación, el acetato de anecortave, un esteroide con menos potencial para causar un aumento de presión intraocular que la triamcinolona pero no utilizado dentro del ojo, se puede administrar en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml.

Los antibióticos incluyen, pero no se limitan a, doxiciclina [monohidrato de 4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida, $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$], aminoglicósidos (por ejemplo, estreptomicina, amikacina, gentamicina, tobramicina), cefalosporinas (por ejemplo, beta-lactamas, incluyendo penicilina), tetraciclinas, aciclovir, amantadina, polimixina B, anfotericina B, amoxicilina, ampicilina, atovacuona, azitromicina, bacitracina, cefazolina, cefepima, cefotaxima, cefotetan, cefpodoxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cloramfenicol, clotrimazol, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, 35 dapsona, dicloxacilina, eritromicina, fluconazol, foscarnet, ganciclovir, gatifloxacino, griseofulvina, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, naftilina, neomicina, nitrofurantoína, nistatina, pentamidina, rifampina, rifamicina, valaciclovir, vancomicina, etc.

40 Los agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, carboplatina, 5-fluorouracilo (5-FU), tiotepa, etopósido (VP-16), doxorrubicina, isofosfamida, ciclofosfamida, etc.

Las antiprostaglandinas incluyen, pero no se limitan a, indometacina, ketorolaco trometamina al 0,5% [ácido (\pm) 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico, compuesto con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (1:1) (ACULAR®, Allergan, Irvine, California, EE.UU.)], OCUFEN® (flurbiprofeno sódico al 0,03%), meclofenamato, flurbiprofeno, y compuestos del grupo pirrolo-pirrol de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Como un ejemplo, se pueden administrar antiprostaglandinas, tal como flurbiprofeno, en una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,001% en peso/volumen a aproximadamente 0,50% en peso/volumen. Como un ejemplo, se puede administrar OCUFEN® [flurbiprofeno sódico al 0,03% (Allergan); (\pm)-2-(2-fluoro-4-bifenil)-propionato sódico dihidratado] en una concentración que varíe de aproximadamente 0,003% en peso/volumen a aproximadamente 0,3% en peso/volumen. Se pueden incluir antiprostaglandinas distintas del flurbiprofeno. Por ejemplo, se puede administrar ACULAR® en una concentración que varíe de aproximadamente 0,003% en peso/volumen a aproximadamente 0,3% en peso/volumen. En una realización, la concentración de ACULAR® es aproximadamente 0,03% en peso/volumen.

55 Se puede añadir un inhibidor de metaloproteinasas matriciales. Estos incluyen, pero no se limitan a, doxiciclina, demeclociclina, minocidina, oxitetraciclina, limeciclina, un tetraciclina químicamente modificada, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4, MMP1, MMP2, MMP3, batimastat, marimastat, BAY 12-9566 y KB-R7785. Las tetraciclinas químicamente modificadas (CMT; del inglés, chemically modified tetracyclines) incluyen demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina y compuestos similares que inhiben la síntesis de MMP-8 y MMP-9. Estos incluyen CMTs tales como CMT-315, CMT-3, CMT-8 y CMT-308; 6-desmetil-6-desoxi-4-desdimetilaminotetraciclina (COL-3), y otros tales como, por ejemplo, los descritos por Liu *et al.*, “A Chemically Modified Tetracycline (CMT-3) is a New Antifungal Agent” en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46: 1447, Mayo de 2002, y Seftor *et al.*, “Targeting the Tumor Microenvironment with Chemically Modified Tetracyclines: Inhibition of Laminin 5 γ 2 Chain Promigratory Fragments and Vasculogenic Mimicry”, *Molecular Cancer Therapeutics* 1: 1173, Noviembre de 2002.

65 Los inhibidores de metaloproteinasas matriciales incluyen proteínas presentes en la naturaleza, tal como TIMP-1, que inhiben específicamente metaloproteinasas matriciales, e inhibidores de metaloproteinasas sintéticos tales como batimastat (BB-94) y marimastat (BB-2516), que inhiben manifiesta y específicamente la producción de metaloproteinasas. Estos inhibidores degradan la matriz extracelular, fomentando la invasión tumoral y la metástasis, pero también

regulan los mecanismos de defensa del huésped y la función normal de las células. Se espera que, en las formulaciones y métodos del invento, la inhibición selectiva inhiba reacciones que conducen a neovascularización. Entre las veinticuatro MMPs descritas, ocho han sido identificadas en la córnea, es decir, colagenasas I y III (MMP1- y MMP-13), gelatinasas A y B (MMP-2 y MMP-9), estromelisina (MMP-3), matrilisina (MMP-7) y MMP asociada a la membrana (MMP-14).

Los agentes antiangiogénesis incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos hacia el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), tales como bevacizumab (AVASTIN®) y rhuFab V2 (ranibizumab; Genentech), y otros compuestos anti-VEGF; factores derivados del epitelio pigmentado (PEDF; del inglés, *pigment epithelium derived factor*); CELEBREX®, VIOXX®, interferón alfa; interleucina 12 (IL-12); talidomida y derivados, tal como REVIMID™ (CC-5013; Celgene Corporation); escualamina; endostatina; angiotatina; el inhibidor ribozímico ANGIOZYME® (Sirna Therapeutics); agentes antiangiogénicos multifuncionales, tal como NEOVASTAT® (AE-941; Aeterna Laboratories, Quebec City, Canadá), etc., como conocen los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden inyectar formulaciones del invento con agentes antiangiogénicos diseñados para bloquear las acciones del VEGF sobre células endoteliales. A este respecto, en el método del invento se pueden emplear: (a) Lucentis®, desarrollado por Genentech, y (b) Macugen®, desarrollado por Eyetech Pharmaceuticals. Lucentis® y Macugen® son compuestos que se inyectan en el humor vítreo y son potentes compuestos antiangiogénicos. En una realización alternativa, la formulación farmacéutica del invento comprenderá una formulación del invento como la descrita y un agente antiangiogénico tal como Lucentis® o Macugen®.

Lucentis® (ranibizumab), previamente conocido como rhuFab V2 o AMD-Fab, es un fragmento humanizado y terapéutico de anticuerpo anti-VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), desarrollado en Genentech para que se une a, e inhiba, el VEGF, una proteína que desempeña un papel crítico en la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos). Lucentis® se ha diseñado para que bloquee el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y reduzca las pérdidas, de las cuales se piensa que conducen al progreso de la degeneración macular asociada con la edad (AMD; del inglés, *age-related macular degeneration*), de tipo húmedo. Cuando se administra junto con formulaciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con el presente invento, Lucentis® se debería administrar en cuatro dosis de aproximadamente 300 o aproximadamente 500 microgramos.

Macugen® (pegaptanib sódico, aptámero anti-VEGF o EYE001), desarrollado por Eyetech Pharmaceuticals, consiste en un fragmento sintético de material genético que se une específicamente a la molécula de VEGF y evita que estimule el receptor de la superficie de las células endoteliales. Cuando se administra junto con formulaciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con el presente invento, Macugen® se debería administrar en una dosis que variara de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 3,0 mg cada cuatro o seis semanas.

En otro aspecto del invento, las formulaciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con el presente invento pueden ser preparadas en combinación con un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona o prednisona), un estrógeno (por ejemplo, estradiol), un andrógeno (por ejemplo, testosterona), derivados del ácido retinoico (por ejemplo, ácido 9-cis-retinoico, ácido 13-trans-retinoico y ácido todo-trans-retinoico), un derivado de la vitamina D (por ejemplo, calcipotriol o calcipotrieno), un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente antiinfectivo, un inhibidor de proteína cinasa C, un inhibidor de MAP cinasa, un agente antiapoptótico, un factor de crecimiento, una vitamina nutritiva, un ácido graso insaturado y/o agentes antiinfectivos oculares, para el tratamiento de los trastornos oftálmicos aquí expuestos. En aún otras realizaciones del invento, se puede utilizar una mezcla de estos agentes.

Los agentes antiinfectivos oculares como los aquí descritos incluyen, pero no se limitan a, penicilinas (ampicilina, aziocilina, carbenicilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, piperacilina y ticarcilina), cefalosporinas (cefamandol, cefazolina, cefotaxima, cefsulodina, ceftazidima, ceftriaxona, cefalotina y moxalactam), aminoglicósidos (amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina y neomicina), agentes varios tales como aztreonam, bacitracina, ciprofloxacina, clindamicina, cloramfenicol, cotrimoxazol, ácido fusídico, imipenem, metronidazol, teicoplanina y vancomicina), antifúngicos (amfotericina B, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamicina, oxiconazol y terconazol), antivirales (aciclovir, etildesoxiuridina, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, trifluridina, vidarabina y (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)citosina (HPMPC), agentes antineoplásicos [agentes inespecíficos del ciclo (fase) celular tales como agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, melfalán y busulfán), antibióticos de antraciclina (doxorubicina, daunomicina y dactinomicina), cisplatina y nitrosoureas], antimetabolitos tales como antipirimidinas (citarabina, fluorouracilo y azacitidina), antifolatos (metotrexato), antipurinas (mercaptopurina y tioguanina), bleomicina, alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina), podofilotoxinas [etopósido (VP-16)], y nitrosoureas [carmustina, (BCNU)], agentes inmunosupresores tales como ciclosporina A y FK506, y factores (inhibidores) antiinflamatorios o supresores, e inhibidores de enzimas proteolíticas, tales como los inhibidores del activador de plasminógeno.

También se pueden añadir otros agentes, tales como NSAIDS, vitaminas, minerales, citocinas, factores de crecimiento, etc. Los ejemplos de los anteriores incluyen, pero no se limitan a, colchicina, naproxeno sódico (ANAPROX® y ANAPROX DS®; Roche); flurbiprofeno (ANSAID®, Pharmacia Pfizer); diclofenaco sódico y misoprostilo (ARTHROTEC®, Searle Monsanto); valdecoxib (EXTRA®, Pfizer); diclofenaco potásico (CATAFLAM®, Novartis); celecoxib (CELEBREX®, Searle Monsanto); sulindaco (CLINORIL®, Merck); oxaprozina (DAYPRO®, Pharmacia Pfizer); salsalato (DISALCID®, 3M); salicilato (DOLOBID®, Merck); naproxeno sódico (EC NAPROSYN®, Roche); piroxicam (FELDENE®, Pfizer); indometacina (INDOCIN®, Merck); etodolaco (LODINE®, Wyeth); mecoxican (MOBIC®, Boehringer Ingelheim); ibuprofeno (MOTRIN®, Pharmacia Pfizer); naproxeno (NAPRELAN®,

ES 2 326 550 T3

Elan); naproxeno (NAPROSYN®, Roche); ketoprofeno (ORUDIS®, ORUVAIL®, Wyeth); nabumetona (RELAFEN®, SmithKline); tolmetina sódica (TOLECTIN®, McNeil); trisalicilato de colina y magnesio (TRILISATE®, Purdue Frederick); rofecoxib (VIOXX®, Merck); las vitaminas A, B (tiamina), B6 (piridoxina), B12 (cobalamina), C (ácido ascorbico), D1, D2 (ergocalciferol), D3 (colecalciferol), E, K (fitonadiona), K1 (fitilmenaquinona) y K2 (multiprenilmenaquinona); carotenoides tales como luteína y zeaxantina; y macrominerales y oligominerales que incluyen, pero no se limitan a, calcio, magnesio, hierro, yodo, zinc, cobre, cromo, selenio, manganeso, molibdeno, flúor, boro, etc.

5 También se incluyen suplementos comercialmente asequibles tales como zinc de alta potencia (comercialmente asequible como OCUVITE® PRESERVISION®, Bausch & Lomb, Rochester, New York, EE.UU.) y antioxidantes de alta potencia (zinc, luteína y zeaxantina) (comercialmente asequibles como Suplemento Dietético ICAPS®, Alcon, Fort Worth, Texas, EE.UU.).

10 Se apreciará que los anteriores agentes incluyen sales y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, sodio, potasio, bicarbonato, sulfato, etc.). También se apreciará que las listas anteriores son sólo representativas y no son exclusivas. Las indicaciones, dosis eficaces, formulaciones (incluyendo tampones, sales y otros excipientes), contraindicaciones, vendedores, etc., de cada uno de los anteriores son conocidas por los expertos en la técnica.

15 El tiempo que permanece cualquiera de las formulaciones del invento en el ambiente ocular depende, *inter alia*, de factores tales como las propiedades farmacológicas de los compuestos empleados en la formulación, la concentración del compuesto empleado, la biodisponibilidad del compuesto, la enfermedad que se va a tratar, el modo de administración y la duración preferida del tratamiento. El momento en que se consigue ese equilibrio depende a menudo de la duración del efecto requerido en el ojo y de la dolencia para la cual se administra la composición. Las formulaciones preparadas de acuerdo con el invento pueden tener tiempos de permanencia de horas a muchos meses y posiblemente años, aunque este último periodo de tiempo requiere sistemas de distribución especiales para que se alcance dicha duración. Más adelante se describen ciertas formas ilustrativas de dichos sistemas de distribución. En una realización, las formulaciones aquí descritas tienen un tiempo de permanencia (es decir, una duración en el ojo) de horas (es decir, de 1 a 24 horas), días (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 días) o semanas (es decir, 1, 2, 3 ó 4 semanas). Alternativamente, la formulación tendrá un tiempo de permanencia de al menos algunos meses, tal como 1 mes, 2 meses o 3 meses, pudiéndose alcanzar tiempos de permanencia superiores a 4, 5, 6, 7 a 12 meses.

20 30 La formulación exacta usada en la formulación farmacéutica del presente invento variará de acuerdo con una gran variedad de criterios comerciales y científicos. La formulación del invento anteriormente descrita puede contener otros agentes. Por ejemplo, se pueden preparar las formulaciones del invento utilizando una disolución salina fisiológica como vehículo. El pH de la formulación se puede mantener en un valor sustancialmente neutro (por ejemplo, de aproximadamente 7,4, en el intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4, etc.) con un sistema tampón apropiado, como saben los expertos en la técnica (por ejemplo, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato).

35 40 La formulación puede incluir además al menos un aditivo farmacéuticamente aceptable (tal como un diluyente, un vehículo, un agente adjunto, un excipiente o estabilizadores atóxicos, no terapéuticos y no inmunogénicos, y similares). El aditivo farmacéuticamente aceptable debe ser oftalmológicamente aceptable y no debe dejar en el ojo ningún residuo que deteriore la visión. Cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable utilizado en la formulación se puede adaptar para la distribución de dicha formulación farmacéutica en forma de inyección para depósito intravítreo.

45 50 Se puede seleccionar cualquier diluyente usado en la preparación de la formulación farmacéuticamente aceptable siempre que no afecte excesivamente a la actividad biológica de la formulación. Son ejemplos de dichos diluyentes que son útiles para formulaciones inyectables: agua, las diversas disoluciones salinas orgánicas o inorgánicas, disolución de Ringer, disolución de dextrosa y disolución de Hank.

55 60 Además, la formulación farmacéutica puede incluir aditivos tales como otros tampones, diluyentes, vehículos, agentes adyuvantes o excipientes. Se puede usar cualquier tampón farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para su aplicación al ojo, tales como, por ejemplo, tampones de Tris o de fosfato. Se pueden emplear otros agentes en la formulación con una diversidad de propósitos. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tampón, conservantes, codisolventes, agentes tensioactivos, aceites, agentes humectantes, emolientes, agentes quelantes, estabilizadores o antioxidantes. Los conservantes solubles en agua que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, bisulfato sódico, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, alcohol etílico, metilparabeno, poli(alcohol vinílico), alcohol benéfico y alcohol feniletílico. Un agente tensioactivo puede ser Tween 80. Otros vehículos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetylcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, agua purificada, etc. Se pueden incluir agentes ajustadores de la tonicidad, tales como, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico, manitol, glicerol, etc. Los antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, etc. Las indicaciones, dosis eficaces, formulaciones, contraindicaciones, vendedores, etc., de los compuestos de las formulaciones son asequibles a, o conocidas por, los expertos en la técnica.

65 Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso y, en una realización, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2%. Los agentes tampón solubles en agua adecuados que pueden emplearse son carbonato sódico, borato sódico, fosfato sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico, etc., como conocen los expertos en la técnica para la vía de administración deseada. Estos agentes pueden estar

ES 2 326 550 T3

presentes en cantidades suficientes para mantener el pH del sistema en entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9, y, en una realización, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8. Como tal, el agente tampón puede representar tanto como aproximadamente el 5% en peso con respecto al peso de la formulación total. En la formulación también se pueden incluir electrolitos tales como, pero no limitados a, cloruro sódico y cloruro potásico.

5 La composición se puede formular como una formulación de liberación lenta, prolongada o temporal, una formulación vehicular en forma de microesferas, microcápsulas, liposomas etc., como conocen los expertos en la técnica. Cualquiera de los sistemas de distribución por liberación retardada antes mencionados puede ser administrado tópica, intraocular o subconjuntivalmente, o por implante, para dar lugar a una liberación continua del agente durante
10 un periodo de tiempo. La formulación puede estar en forma de un vehículo, tal como una microcápsula o macrocápsula o matriz de polímeros biocompatibles tales como policaprolactona, poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico), polianhídridos, polilactida-co-glicólidos, poli(aminoácidos), poli(óxido de etileno), poli(óxido de etileno) acrílicamente terminado, poliamidas, polietilenos, poliacrilonitrilos, polifosfacenos, poli(orto-ésteres), acetato-isobutirato de sacarosa (SAIB; del inglés, sucrose acetate isobutyrate) y otros polímeros tales como los descritos en las Patentes de
15 EE.UU. números 6.667.371, 6.613.355, 6.596.296, 6.413.536, 5.968.543, 4.079.038, 4.093.709, 4.131.648, 4.138.344, 4.180.646, 4.304.767 y 4.946.931, o de lípidos que pueden ser formulados como microesferas o liposomas.

Se puede administrar tópicamente o mediante una aguja, o se puede implantar, una formulación microscópica o macroscópica.

20 Se pueden proporcionar propiedades de liberación retardada o prolongada por medio de diversas formulaciones del vehículo (microesfera revestida o no revestida, cápsula revestida o no revestida, componentes lipídicos o polímeros, estructuras unilaminares o multilaminares, combinaciones de los mismos, etc.). La formulación y la carga de microesferas, microcápsulas, liposomas, etc., y su implantación ocular son técnicas estándares conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en Vitreoretinal Surgical Techniques, compilado por Peyman *et al.* (Martin Dunitz, Londres, 2001, capítulo 45), y Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, compilado por Wise (Marcel Dekker, New York, 2000), se describe el uso de un implante para liberación continua de ganciclovir para tratar la retinitis por citomegalovirus. Por ejemplo, se puede insertar a través de la pars plana un implante intraocular de liberación continua para implantación en la cavidad vítreo. La inyección intraocular puede ser en el humor vítreo (intravítreo) o debajo de la conjuntiva (subconjuntival) o detrás del ojo (retrobulbar) o debajo de la cápsula de Tenon (sub-Tenon), y puede ser en forma de depósito. La composición se puede administrar por medio de una lente de contacto aplicada a la superficie exterior de un ojo, con la composición incorporada al material de la lente (por ejemplo, en la fabricación, o contenida en una disolución para lentes). La composición se puede administrar por medio de una lente intraocular (LIO) que se implanta en el ojo. Las lentes implantables incluyen cualquier LIO utilizada para sustituir el cristalino
25 enfermo de un paciente después de una cirugía de cataratas, e incluyen, pero no se limitan a, las fabricadas por Bausch and Lomb (Rochester, New York), Alcon (Fort Worth, Texas), Allergan (Irvine, California) y Advanced Medical Optics (Santa Ana, California). Cuando se implanta la lente dentro de la cápsula del cristalino, la composición proporciona el efecto deseado al ojo. Las concentraciones adecuadas para implantes (lentes y otros tipos) y para administración por
30 lentes de contacto pueden variar, como apreciarán los expertos en la técnica. Por ejemplo, un implante puede ser cargado con una elevada cantidad de agente pero ser formulado o regulado para que se libere continuamente una concentración requerida dentro de los intervalos anteriormente descritos (por ejemplo, una formulación de liberación lenta).

En diversas realizaciones, la composición se administra hasta cuatro veces al día. Puesto que la composición es para administración después de una cirugía, la administración puede comenzar el mismo día de la cirugía, o el
45 día después de la cirugía, o pocos días después de la cirugía, o en cualquier momento después de la cirugía. La composición puede ser para autoadministración o ser administrada por otra persona si, por ejemplo, la agudeza visual es escasa o el paciente está incómodo con la autoadministración. El paciente es periódicamente evaluado (por ejemplo, diariamente, un día sí y otro no, etc.) utilizando métodos de valoración conocidos por los expertos en la técnica. En los métodos en que se utiliza la composición para valorar la sensación corneal, estos incluyen la valoración de la
50 claridad corneal, la sensación corneal (por ejemplo utilizando un estesiómetro de Cochet-Bonnet de tipo filamento), la inervación corneal, etc. En los métodos en que se utiliza la composición para potenciar la neuroprotección y/o la neuroestimulación oculares, estos pueden incluir una o más de las valoraciones siguientes: viabilidad de las células ganglionares de la retina, cuantificación de los niveles oculares de glutamato, determinaciones de campo visual y agudeza visual, valoración del potencial visual evocado (VEP; del inglés, visual evoked potential) para evaluar las vías neurales visuales por medio de la medición de la actividad eléctrica del cerebro con un electrodo mientras se observa un patrón de movimiento en un videomonitor, un electrорretinograma (ERG) para evaluar las respuestas eléctricas oculares a un destello de luz utilizando un electrodo situado en la superficie del ojo (por ejemplo, la córnea), un electrooculograma (EOG), una prueba de fusión crítica de parpadeo (CFF; del inglés, critical flicker fusion) que mide un umbral de sensibilidad para obtener información acerca de la sensibilidad temporal de las vías visuales, etc. Estas
55 valoraciones son conocidas por los expertos en la técnica.

Otras variaciones o realizaciones del invento resultarán también evidentes para quien tiene una experiencia normal en la técnica a partir de la descripción anterior. Como un ejemplo, se puede utilizar adicionalmente el invento para facilitar el crecimiento de células neuronales transplantadas, sean maduras o sean inmaduras, y/o de células madre en el ojo o el cerebro. Como otro ejemplo, también se contemplan otras vías oculares de administración y otros sitios y formas de inyección. Como otro ejemplo, se puede usar el invento en pacientes que además han experimentado trauma, isquemia, inflamación, etc. oculares. Por lo tanto, las realizaciones precedentes no han de ser consideradas restrictivas del alcance de este invento.

ES 2 326 550 T3

Ilustración no restrictiva del invento

En los siguientes ejemplos no restrictivos se describen con más detalle otras características del presente invento. Esta descripción se incluye únicamente con la finalidad de exemplificar el presente invento. No se debe entender como una restricción de la amplia descripción del invento, como se expuso anteriormente.

Para generar daño a las células sensoriales o ganglionares de la retina, conejos anestesiados (a) son sometidos a una lesión grave del nervio óptico por aplastamiento, o (b) pueden ser tratados para provocar una presión intraocular aumentada, o (c) pueden ser tratados para provocar una lesión de la retina por isquemia/reperfusión, o (d) pueden ser sometidos a otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Se puede causar una lesión grave del nervio óptico por aplastamiento de la manera siguiente: como un ejemplo de una prueba, tras sajar la conjuntiva y exponer el nervio óptico con la ayuda de un microscopio operativo binocular, y con cuidado de no interferir en el suministro de sangre, se puede aplastar mecánicamente el nervio durante un periodo definido usando un fórceps u otro instrumento, como describen Schori *et al.*, PNAS 98: 3398 (2001).

Se pueden provocar cambios en la presión intraocular cuando se tratan los conejos hasta una presión intraocular superior a 17 mm de Hg. Esto se puede realizar mediante una presión negativa aplicada a un anillo corneoescleral fijado a la esclerótica y conectado a una fuente de vacío, como conocen los expertos en la técnica. Esto también se puede realizar mediante una presión positiva aplicada a través de una cánula conectada a la cámara interior. Esto también se puede realizar bloqueando el drenaje acuoso utilizando 80-120 aplicaciones de un láser azul-verde de argón, como describen Bakalash *et al.*, Investigative Ophthalmology & Visual Science 44: 3374 (2003).

Se puede causar una lesión de la retina por isquemia/reperfusión al cerrar las arterias central y coroidea. La privación de flujo sanguíneo a la retina da lugar a una isquemia debida a la falta de oxígeno y nutrientes, mientras que la reperfusión da lugar a una lesión por radicales libres; este tipo de lesión por isquemia/reperfusión es conocida por los expertos en la técnica.

Luego se administra, como se describió previamente, una combinación de los macrólidos con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora, las neurotrofinas y los factores neuropoyéticos en diferentes combinaciones de agente, dosis, vía de administración, intervalos, etc. como los aquí descritos.

La evaluación del daño retiniano en los animales testigo y tratados se realiza aplicando dextrano-tetrametilrodamina, un neurotrazador hidrófilo (Molecular Probes, Eugene, Oregón, EE.UU.), a la porción intraorbital del nervio óptico, siendo los axones funcionales los únicos capaces de incorporar el colorante. Se sacrifican los conejos veinticuatro horas después de la administración del colorante, y las retinas son extirpadas, montadas enteras y conservadas en paraformaldehído al 4%. Se cuentan las células ganglionares de la retina bajo un aumento de 800x utilizando un microscopio de fluorescencia. De cada retina se cuentan cuatro campos con el mismo diámetro y situados a la misma distancia del disco óptico. Los ojos de los conejos no tratados se usan como testigos.

Se pueden introducir otros colorantes o marcadores para las células ganglionares viables y se puede contar el número de células en los grupos tratados frente a los grupos testigo. Además, como indicadores de la neuroprotección y/o neuroestimulación, se pueden utilizar factores distintos de la incorporación de colorante. Estos factores incluyen la morfología de las células ganglionares y/o sensoriales de la retina de los grupos tratados frente a los grupos testigo, ensayos de función celular, conductividad, etc. Por el contrario, se puede examinar la apoptosis en las células ganglionares y/o sensoriales de la retina de los grupos tratados frente a los grupos testigo. Por ejemplo, los expertos en la técnica saben que la unión de la anexina V es un indicador indirecto de apoptosis, y se puede examinar la unión en las células tratadas frente a las células testigo. Los expertos en la técnica saben que un ensayo clonogénico es un indicador directo de apoptosis; se puede llevar a cabo el ensayo y comparar los resultados de las células tratadas y las células testigo.

Ciertas modificaciones de los modos anteriormente descritos para llevar a cabo las diversas realizaciones de este invento resultarán evidentes a los expertos en la técnica basándose en las anteriores enseñanzas relacionadas con el invento descrito. Las anteriores realizaciones del invento son meramente ejemplares y no deben ser consideradas restrictivas en modo alguno.

En un ejemplo más, 20 pacientes humanos de al menos 21 años de edad y que van a ser sometidos a LASIK bilateral para el tratamiento de la miopía con o sin astigmatismo pueden ser tratados con una realización de la composición del invento. En una realización, cada paciente debe tener una diferencia en la corrección refractiva entre ambos ojos no superior a una esfera de 2D y un cilindro de 1D.

En dicho ejemplo, los ojos son denominados ojos testigo y ojos bajo estudio. En ambos tipos de ojo, la posición de la "bisagra" del colgajo de la LASIK es la misma. Cada grupo de ojos es sometido al procedimiento de LASIK.

Tras la compleción de la LASIK, un médico cualificado, preferiblemente un cirujano, administra una gota de Ciloxan y una gota de ciclosporina sobre la superficie corneal del ojo bajo estudio. Esta administración se repite cuatro veces al día para el Ciloxan y dos veces al día para la ciclosporina hasta la evaluación 3 meses después de la cirugía. En el ejemplo más preferido, las gotas de ciclosporina se administran sustancialmente separadas por 12 horas.

ES 2 326 550 T3

No se administra ciclosporina al ojo testigo. Un médico cualificado, preferiblemente un cirujano, administra Ciloxan tras la compleción de la LASIK. Esta administración se repite cuatro veces al día hasta la evaluación del ojo testigo, 3 meses después de la cirugía.

- 5 En una realización, los pacientes serán evaluados antes del tratamiento, inmediatamente después de la operación, 1 día después de la operación, 1 semana después de la operación, 1 mes después de la operación y 3 meses después de la operación.

En una realización, los parámetros para la evaluación incluyen, pero no se limitan a: distancia de la visión no corregida, incluyendo el uso de tablas de Snellen y una iluminación constante; agudeza visual, incluyendo la distancia y la mejor corregida, e incluyendo además el uso de tablas de Snellen y una iluminación constante; lámpara de hendidura, incluyendo el examen del margen del párpado, la conjuntiva, la córnea y el segmento anterior; reacción manifiesta; sensibilidad corneal, incluyendo la medida con un estesiómetro de Cochet-Bonnet y utilizando mediciones realizadas en nueve zonas diferentes de cada córnea, tales como, por ejemplo, cuatro cuadrantes de córnea no tratada, las zonas periféricas del colgajo y el centro del colgajo; cuestionario subjetivo del paciente, incluyendo cuestiones relativas a la humedad ocular, sensación de cuerpos extraños, ardor/picor, pegajosidad, visión borrosa, dolor/molestia, enrojecimiento, formación de costras o descarga, sensibilidad lumínica, y bienestar bajo viento/aire acondicionado; y cuestionario verbal o escrito relativo a reacciones negativas y/o complicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 326 550 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un macrólido con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora para la preparación de un medicamento para administración bajo unas condiciones para potenciar parcial o completamente el restablecimiento de la sensación corneal en el ojo de un paciente después de una queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), en que el medicamento se formula para administración ocular localizada no sistémica.
- 10 2. El uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en que el medicamento se formula para administración tópica, inyección intraocular, administración subconjuntival o aplicación intravítreo.
- 15 3. El uso de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en que el medicamento es una formulación para liberación retardada o prolongada.
- 20 4. El uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en que el medicamento se formula en una lente.
- 25 5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el medicamento se formula como un liposoma, una microesfera, una microcápsula, una matriz biocompatible, un gel, una nanopartícula o una nanocápsula.
- 30 6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que la concentración total de macrólido del medicamento es de menos de 1 ng/ml a 10 mg/ml, preferiblemente de 1 ng/ml a 1 mg/ml.
- 35 7. Un macrólido con actividad neuroestimulante y/o neuroprotectora para uso en la potenciación parcial o completa del restablecimiento de la sensación corneal en el ojo de un paciente después de una queratomileusis *in situ* asistida por láser (LASIK), en que la administración es una administración ocular localizada no sistémica.
- 40 8. El macrólido para uso de acuerdo con la Reivindicación 7, en que la administración es una administración tópica, una inyección intraocular, una administración subconjuntival o una aplicación intravítreo.
- 45 9. El macrólido para uso de acuerdo con la Reivindicación 7 u 8, en que el macrólido se formula como una formulación para liberación retardada o prolongada.
- 50 10. El macrólido para uso de acuerdo con la Reivindicación 7, en que el macrólido se formula en una lente.
- 55 11. El macrólido para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en que el macrólido se formula en un liposoma, una microesfera, una microcápsula, una matriz biocompatible, un gel, una nanopartícula o una nanocápsula.
- 60 12. El macrólido para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en que el macrólido está presente en una cantidad de menos de 1 ng/ml a 10 mg/ml, preferiblemente de 1 ng/ml a 1 mg/ml.

45

50

55

60