

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0617414-0 A2**

(22) Data de Depósito: 13/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/573 2006.01
A61K 31/5575 2006.01
A61K 31/542 2006.01
A61K 9/00 2006.01
A61P 27/06 2006.01

(54) Título: **MÉTODO PARA TRATAMENTO DE FORMAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS DE GLAUCOMA**

(30) Prioridade Unionista: 14/10/2005 US 60/726,740, 23/12/2005 US 60/753,751

(73) Titular(es): Alcon, INC.

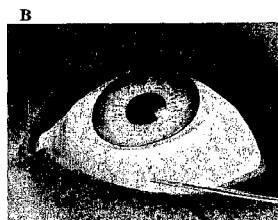
(72) Inventor(es): Alan L. Robin, Alan L. Weiner, David Allen Marsh

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006040683 de 13/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/047744 de 26/04/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA TRATAMENTO DE FORMAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS DE GLAUCOMA presente invenção refere-se a métodos e composições para o controle da pressão intra-ocular associado com (i) glaucoma primário de ângulo aberto (POAG), (ii) outras formas de glaucoma ou (iii) terapia com glicocorticóide. Os métodos envolvem a administração de agentes angiostáticos e de outros agentes para a diminuição da IOP, por meio de injeções locais no segmento anterior do olho. Os agentes mais preferidos para a diminuição da IOP são esteróides angiostáticos, particularmente o acetato de anecortave e a via de administração mais preferida é uma injeção ou um implante justaescleral anterior. A invenção é baseada em parte na descoberta de que as injeções justaesclerais anteriores de acetato de anecortave são capazes de controlar a pressão intra-ocular durante períodos prolongados de um a diversos meses ou mais. Acredita-se que este resultado possa ser atribuído à facilitação do acesso do acetato de anecortave a uma rede trabecular pela via de administração justaescleral anterior. Acredita-se também que esta via de administração seja vantajosa para outros tipos de agentes para a diminuição da IOP, particularmente moléculas que não possam penetrar facilmente na córnea devido ao tamanho ou outras propriedades físicas.





PI0617414-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO PARA TRATAMENTO DE FORMAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS DE GLAUCOMA".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 Este pedido de patente reivindica prioridade da U. S. S. N. 60/726.740 depositada em 14 de outubro de 2005 e da U.S.S.N. 60/753.751 depositada em 2 de dezembro de 2005.

Campo da invenção

10 A presente invenção refere-se a método e composições para o controle da hipertensão ocular associada com: (i) glaucoma primário do ângulo aberto; (ii) outras formas de glaucoma ou (iii) terapia com glicocorticóide, por meio de injeções locais de agentes angioestáticos e outros agentes de diminuição da IoP no segmento anterior do olho, particularmente injeção justaescleral anterior.

15 **Descrição da Técnica Relacionada**

 "Glaucomas" pertencem a um grupo de doenças debilitantes do olho que são a causa principal de cegueira irreversível nos Estados Unidos em negros e em hispânicos, a segunda causa principal de cegueira na população branca nos Estados Unidos e a causa principal de cegueira em
20 todos os países, inclusive tanto as nações desenvolvidas como as menos desenvolvidas. Estima-se que a doença afete entre 0,4% e 3,3% de todos os adultos acima de 40 anos de idade (Leske, M. C. e outros (1983); Bengtsson, B. (1989); Strong, N. P. (1992)). Além disso, a preponderância da doença aumenta com a idade até acima de 6% daqueles com 75 anos ou
25 mais idosos (Strong, N. P., (1992)). Estima-se que em 2010, 60,5 milhões de pessoas no mundo todo serão afetadas de ângulo aberto e de glaucoma de ângulo fechado, aumentando até 79,6 milhões em 2020, (Quigley e Broman 2006). Em todos os glaucomas, a diminuição da pressão ocular está fortemente associada com uma diminuição na taxa de desenvolvimento da
30 doença e com uma diminuição na taxa de progressão em direção à incapacidade e à cegueira. A diminuição da pressão ocular, denominada "pressão intra-ocular" (IOP), é a única maneira conhecida de tratar com

sucesso esta doença.

Sabe-se que cada diminuição de 1 mm de Hg na IOP, as chances de danos progressivos diminuem de aproximadamente 10%.

5 A etiologia do glaucoma ainda é o assunto de grande parte das pesquisas nos Estados Unidos e em outros países. Embora as causas da doença não sejam ainda inteiramente evidentes, é sabido que a rede trabecular do olho representa um papel fundamental nesta doença, particularmente em relação à manutenção da dinâmica de fluido dentro do olho. Especificamente, se a rede trabecular não funciona tão bem quanto
10 deveria, este funcionamento defeituoso leva a uma obstrução relativa da capacidade normal do humor aquoso sair do olho e a uma elevação da IOP, resultando em uma perda visual progressiva, incapacidade visual e cegueira, se não tratada apropriadamente e de uma maneira na hora certa.

As elevações da pressão intra-ocular também podem ocorrer
15 como um resultado do uso de corticoesteróides para tratamento de doenças inflamatórias. Os corticoesteróides, particularmente os glicocorticóides, são usados atualmente para tratar uma variedade de doenças inflamatórias. Durante estes últimos poucos anos, por exemplo, os glicocorticóides têm sido usados pela comunidade de médicos para tratar certos distúrbios do
20 fundo do olho, em particular: Kenalog® (triamcinolona acetonida), Celestone Soluspan® (fosfato de betametasona de sódio), Depo-Medrol® (acetato de metilprednisolona), Decadron® (fosfato de dexametasona de sódio), Decadron L. A.® (acetato de dexametasona) e Aristocort® (diacetato de triamcinolona). Os distúrbios que têm sido tratados desta maneira incluem
25 edema macular após a oclusão da veia e retinopatia diabética. A triamcinolona também tem sido administrada depois da cirurgia de catarata e administrada aos olhos com edema macular associado a outras vitreo-retinopatias.

Estes produtos são comumente administrados seja topicamente,
30 por meio de uma injeção periocular ou de uma injeção intravitreal para o tratamento de distúrbios inflamatórios. Por causa da falta de terapias eficazes e seguras, há um crescente interesse no uso de glicocorticóides

para o tratamento, por exemplo, de edema retinal e de degeneração macular relacionada à idade (AMD). Bausch & Lomb e os Control Delivery Systems obtiveram recentemente a aprovação da FDA para fluocinolona acetonida aplicada por um implante intravitreal para o tratamento de edema macular. A

5 Oculex Pharmaceuticals está estudando um implante com dexametasona para edema macular persistente. Além disso, os oftalmologistas estão experimentando injeção intravitreal de triamcinolona acetonida para o tratamento de edema macular por diabetes cística recalcitrante e para AMD exsudativa.

10 É sabido que a administração de glicocorticóides para tratar distúrbios inflamatórios também pode levar a um aumento na pressão intra-ocular. Os glicocorticóides podem aumentar a expressão de miocilina (MYOC) em uma rede trabecular, aumentando desse modo as secreções da proteína miocilina. A MYOC foi originalmente descoberta como um gene
15 expresso diferencialmente e é mapeado para o sítio de ligação de glaucoma GLCIA com mutações encontradas em pacientes com glaucoma. Ela é expressa em uma variedade de tecidos, inclusive a rede trabecular. Acredita-se que o aumento na expressão de MYOC que resulta da administração de glicocorticóides cause congestão da rede trabecular, que, por sua vez,
20 provoca uma elevação da IOP. Muitos autores documentaram a frequência e a duração da elevação da IOP associada com injeções intravitreais de triamcinolona. A elevação da IOP pode ocorrer tão rapidamente quanto em 4 dias e atingir IOPs que se aproximam ou que excedem 60 mm de Hg (Singh e outros 2004). Habitualmente, a elevação da IOP inicia 2 a 3 semanas
25 depois da injeção do esteróide (Epstein e outros 1997) e pode durar de 6 a 8 meses (Jonas 2003; Jonas 2004). A aplicação tópica de medicação para diminuir a IOP tem fornecido algum alívio do aumento resultante na IOP, porém, em muitos casos, não diminui suficientemente a IOP para evitar danos aos tecidos oculares. Além disso, para muitos pacientes são
30 prescritas múltiplas medicações para diminuir a IOP, todas devendo ser auto-administradas por aplicação tópica, para controlar a sua IOP elevada.

Embora o tratamento de tais distúrbios do fundo do olho com

glicocorticóides tenha sido eficaz, uma das complicações mais comuns tem sido uma súbita elevação da IoP relacionada ao esteróide que pode ocorrer dentro de dias, duram pelo menos seis meses, requerem medicações para abaixar a IoP elevada e têm graves complicações na visão devido à presença contínua do fármaco no humor vítreo ou dentro ou ao redor do olho. A etiologia desta elevação da IoP é somente parcialmente compreendida. Depois da administração de glicocorticóides, há variações morfológicas e bioquímicas das células da rede trabecular. Estas modificações incluem tamanho da célula aumentado e reorganização citoesquelética e acredita-se que sejam em parte consequência da indução significativa do mRNA da miocilina nas células da rede trabecular.

Aos pacientes que experimentam IoP elevada como um resultado do tratamento com glicocorticóides são tipicamente prescritas múltiplas medicações para diminuir a IoP para controlar este efeito colateral. Em muitos pacientes, a IoP elevada resultante da administração de glicocorticóide tende a persistir apesar do uso concorrente de medicações para abaixar a IOP, que são tipicamente aplicadas topicamente. As medicações para diminuição da IoP atualmente disponíveis são freqüentemente incapazes de controlar adequadamente estas elevações induzidas da IoP por esteróide. Em tais casos, pode ser necessária cirurgia de filtração convencional ou derivação. Tal cirurgia acarreta riscos inerentes que são substanciais, especialmente no grupo de indivíduos que possam ter múltiplos riscos adicionais de falha e de complicações para a cirurgia de filtração. Além disso, muitos indivíduos tendem a ser menos de 100% complacentes com o uso prescrito de suas medicações para diminuição da IoP e esta falta de aceitação pode levar à perda da visão.

Os regimes de tratamento atualmente disponíveis para os pacientes que exibem IoP elevada, sem levar em conta a causa, tipicamente incluem a aplicação tópica, desde uma vez ao dia até múltiplas vezes ao dia, de um ou de múltiplos colírios ou pílulas que contêm um composto para diminuir a IOP. Além disso, as pílulas que diminuem a quantidade de humor aquoso criado podem ser fornecidas entre duas e quatro vezes ao dia.

Estima-se que aproximadamente 40% (Ocular Hypertensive Treatment Study; "OHTS") daqueles com glaucoma no início e aproximadamente 75% (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study; "CIGTS") daqueles com glaucoma mais adiantado requerem mais do que uma medicação para glaucoma para diminuir adequadamente a IOP.

Tanto a aceitação como a terapia secundária são problemas importantes na terapia do glaucoma. Além disso, nenhuma mediação habitual para diminuição da pressão intra-ocular (IOP) pode ser administrada rotineiramente a intervalos maiores do que 24 horas por dose. Todas as terapias correntes para glaucoma são fornecidas topicamente ou oralmente e não fornecem rotineiramente uma diminuição adicional de 25% na IOP quando adicionadas a uma outra medicação para diminuição de IOP. Além disso, em um número significativo de pacientes, não é possível controlar adequadamente a IOP pela aplicação tópica de uma ou mais medicações existentes para diminuir a IOP. Para se conseguir um controle adequado da IOP em tais pacientes, freqüentemente são necessários cirurgia de filtração convencional para glaucoma ou derivação. Há uma necessidade significativa de meios aperfeiçoados para controlar a IOP nestes pacientes sem recorrer à cirurgia. A presente invenção controla esta necessidade fornecendo um meio para o controle adequado da IOP em tais pacientes, pelo uso de uma nova via de administração, particularmente injeções juxtasclerais anteriores de acetato de anecortave e de outros agentes angioistáticos.

Muitos indivíduos são incapazes de utilizar colírios (Sleath e outros, 2000) e as pílulas apresentam tantos eventos adversos associados com as mesmas que mais de 50% dos pacientes são incapazes de tolerá-las, até mesmo em uso durante um breve período de tempo. Adicionalmente, muitos pacientes não aceitam o regime de tratamento prescrito para uso de medicação tópica. Foi demonstrado que, quando mais complexo o regime do médico, menos propenso está um paciente a aderir à terapia (Robin e Covert, 2005). A eficiência do regime de tratamento prescrito e o benefício para o paciente é diminuído quando o paciente não toma apropriadamente a sua medicação. Além disso, muitos pacientes, uma vez diagnosticados e as

medicações prescritas, falham no retorno ao acompanhamento de rotina (Nordstrom e outros, 2005).

Em uma revisão da literatura que estuda a aceitação pelo paciente aos regimes de tratamento, foi descoberto que os distúrbios oculares (isto é, glaucoma), foram incluídos nas cinco condições que se situam no final da lista de aceitação do estado de saúde. (DiMatteo 2004) Acredita-se que a baixa taxa de aceitação pelos pacientes com distúrbios oculares pode, em parte, estar relacionada às variações no regime de tratamento, inclusive ao número de doses diárias prescritas, ao número de doses medicações prescritas, à via de administração, aos métodos de avaliação da aceitação e à duração do período de estudo da aceitação. Alguma literatura avaliou a aceitação aos regimes de colírio até a faixa de 40% até 78% (Gurwitz e outros 1998; Spooner e outros 2002; Lee e outros 2000; Patel e Spaeth 1995; Claxton e outros 2001). Qualquer que seja a causa, a não aceitação leva ao controle inadequado de pressão intra-ocular e a maior perda de campo visual.

Há uma necessidade de um regime de controle para o tratamento da pressão intra-ocular elevada, seja resultante de uma forma de glaucoma ou da administração de corticoesteróides, que fornece eficiência duradoura e diminuição da IoP ao paciente sem requerer auto-administração diária da medicação. É necessária uma terapia que possa acomodar indivíduos que não possam recarregar as medicações e faltem aos múltiplos acompanhamentos. Os métodos e as composições desta invenção satisfazem aquela necessidade.

25 **Referências**

As referências a seguir podem ser citadas para informação anterior adicional. Até o ponto em que estas referências fornecem exemplos de procedimento ou outros detalhes suplementares àqueles aqui apresentados, tais conteúdos das referências estão especificamente aqui incorporados como referência.

Patentes dos Estados Unidos

5.407.926

5.679.666

5.770.589

5 5.770.592

5.972.922

Publicações Estrangeiras

WO 00/02564

Livros

10 Grierson I e Calthorpe CM, "Characteristics of Meshwork Cells and Age Changes in the Outflow System of the Eye: Their Relevance to Primary Open Angle Glaucoma." hi Mills KB (ed). Glaucoma. Proceedings of the Fourth International Symposium of the Northern Eye Institute, Manchester, UK, New York, Pergamon: páginas 12-31(1988).

15 Hernandez M e Gong H, "Extracellular matrix of a rede trabecular and optic nerve head." Em Ritch R., Shields, M.B., Krupin, T. (editores). The Glaucomas, 2ª ed.

St Louis: Mosby-Year; páginas 213-249 (1996). Lutjen-Drecoll E., Rohen J.W., "Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes," em Ritch R., Shields, M.B., Krupin, T. (editores). The Glaucomas, S 2ª ed. St Louis: Mosby-Year; páginas 89-123 (1996).

20

Outras Publicações

Bengtsson, B., Br. J. Ophthalmol. 73:483-487 (1989).

Clark e outros, "Ocular agente angiostáticos," Exp. Opin. Ther. Patients 10(4):427-448 (2000)

25

Epstein e outros (1997).

Hernandez MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH, "Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma," Am. J. Ophthalmol. 109:180-188 (1990).

30 Hernandez MR, Pena JD, "The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy," Arch Ophthalmol. 115:389-395 (1997).

Jonas e outros, "Intra-ocular pressure after intravitreal injection

of triamcinolone acetonide", Br. J. Ophthalmol, 87:24-27 (2003).

Jonas e outros, "Safety of Intravitreal High-dose Reinjections of Triamcinolone Acetonide", American Journal of Ophthalmology, 138(6):1054-1055 (2004).

5 Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME, "TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma," Arch. Ophthalmol. 115:1031-1035 (1997).

Leske MC, e outros, "The Epidemiology Of Open-Angle Glaucoma: A Review", American Journal of Epidemiology, 118(2):166-191
10 (1983).

Nordstrom, Friedman, e outros, AJO, 140:598-606 (2005).

Morrison JC, Dorman-Pease ME, Dunkelberger GR, Quigley HA, "Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma," Arch. Ophthalmol. 108:1020-1024 (1990).

15 Quigley, H.A., and Broman, A.T., "The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020," Br J. Ophthalmol. 90:262-267 (2006).

Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ, "Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36:774-786
20 (1995).

Quigley HA, "Neuronal death in glaucoma," Prog. Retin. Eye Res. 18:39-57 (1999).

Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-
25 Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchell RS, "Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats," Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41 :3460- 3466 (2000).

Rohen JW, "Why is intra-ocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? Anatomical considerations." Ophthalmology 90:758-765
30 (1983).

Robin and Covert, "Does Adjunctive Glaucoma Therapy Affect Adherence to the Initial Primary Therapy?", American Academy of

Ophthalmology, 112(5):863-868 (2005).

Singh e outros, "Early Rapid Rise in Intra-ocular Pressure After Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection", American Journal of Ophthalmology, 138(2):286-287

5 (2004).

Sleath e outros, "Patient Expression of Complaints and Adherence Problems with Medications During Chronic Disease Medical Visits", Journal of Social and Administrative Pharmacy, 17(2):71-80 (2000).

Strong, N. P., Ophthal. Physiol. Opt. 12:3-7 (1992).

10 Varma R. e outros, "Prevalence of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension in Latinos", American Academy of Ophthalmology, 111(8):1439-1448 (2004).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

15 A invenção abrange métodos e composições para o tratamento de glaucoma ou para o controle de pressão intra-ocular elevada (IOP), por administração de uma medicação para o tratamento de glaucoma ao segmento anterior do olho de um paciente, de preferência por administração justaescleral anterior de depósitos de fármaco. Em certas modalidades, a medicação administrada será uma medicação para diminuir a IOP. De preferência, a medicação a ser administrada de acordo com os métodos da presente invenção será um agente angiostático, tal como um cortiseno angiostático.

20

Em uma modalidade preferida, a invenção fornece um método para diminuir a pressão intra-ocular em um paciente que tem uma forma de glaucoma. De acordo com os métodos da invenção, uma composição que compreende um agente para diminuir a IOP é administrada a um paciente que sofra de elevada pressão intra-ocular pela administração de depósito justaescleral anterior. O agente para diminuir a IOP pode ser qualquer agente que se possa saiba diminua a pressão intra-ocular, tal como um inibidor de anidrase carbônica, um beta-bloqueador, um alfa-agonista, um serotonérgico, ácido etacrínico, um miótico, um análogo de prostaglandina ou um agente angiostático. De preferência, o agente será um agente

25

30

angiostático, tal como um cortiseno angiostático.

Em uma outra modalidade preferida, a invenção fornece um método para diminuir a pressão intra-ocular em um paciente que apresente elevada pressão intra-ocular ou sob risco de desenvolver elevada pressão intra-ocular, resultante de injeção intravítreal ou de outra administração de um glicocorticóide. O método da invenção inclui administrar a um paciente, que teve ou que irá ter uma administração de um glicocorticóide para o tratamento de distúrbios vitreoretinais ou de outros distúrbios do fundo do olho, uma composição que compreenda uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente para diminuir a IOP. Tipicamente, a administração do agente para diminuir a IOP irá ocorrer antes de, subsequente a ou simultaneamente com a injeção intravítreal do glicocorticóide.

Embora seja previsto que o glicocorticóide possa ser qualquer glicocorticóide usado para tratar distúrbios da retina ou outros distúrbios do fundo do olho ou para tratar inflamação resultante de procedimentos cirúrgicos, em certas modalidades preferidas, o glicocorticóide será acetonida da triamcinolona. Em outras modalidades preferidas, o glicocorticóide será acetonida de fluocinolona, dexametasona, prednisolona ou lotoprednisol ou outros.

Em geral, os métodos da invenção incluem a administração a um paciente que necessite a mesma, de uma composição que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma medicação para diminuir a IOP. O agente é, de preferência, administrado por administração de depósito justaescleral anterior. Outros métodos de administração do agente para diminuir a IOP incluem administração sub-tenon anterior, injeção subconjuntival anterior, administração de depósito justaescleral anterior e implante anterior.

Embora seja considerado que qualquer agente que seja capaz de controlar ou de evitar elevações da IOP sejam úteis nos métodos da invenção, o agente preferido é um agente angiostático. O agente angiostático preferido para uso nos métodos da presente invenção é 4, 9(11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3, 20-diona-21-acetato, também conhecido

como acetato de anecortave ou o seu álcool correspondente, 4, 9(11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona, também conhecido como desacetato de anecortave.

BREVE DESCRIÇÃO DAS ILUSTRAÇÕES

5 As ilustrações que acompanham o presente pedido de patente, que são brevemente descritos a seguir, fazem parte do presente relatório descritivo e estão incluídos para demonstrar também alguns aspectos da presente invenção. A invenção pode ser mais bem-entendida por consulta a estas ilustrações em combinação com a descrição detalhada de
10 modalidades específicas aqui apresentadas.

 A FIGURA 1 ilustra o método de aplicação de depósito justaescleral anterior da presente invenção. Uma suspensão que contém uma medicação para diminuir a IoP é administrada pela administração de depósito justaescleral anterior no quadrante inferior ou temporal inferior do
15 olho do paciente. A FIGURA 1A ilustra o procedimento no início da administração da composição. A FIGURA 1B ilustra o procedimento depois da administração da quantidade desejada da composição.

 A FIGURA 2 ilustra a diminuição da IoP durante oito meses de seis pacientes injetados com acetato de anecortave no segmento anterior do
20 olho, como descrito no Exemplo 2.

 A FIGURA 3 ilustra a diminuição da IoP com o passar do tempo de seis pacientes injetados com acetato de anecortave no segmento anterior do olho subsequente à administração de glicocorticóide, como descrito no exemplo 3.

25 A FIGURA 4 ilustra a diminuição da IoP com o passar do tempo de coelhos Dutch Belted que têm IoP elevada injetados no segmento anterior com um inibidor de anidrase carbônica, como descrito no exemplo 4.

 A FIGURA 5 ilustra a diminuição da IoP com o passar do tempo de coelhos Dutch Belted que têm IoP elevada injetados no segmento
30 anterior com um análogo de prostaglandina, como descrito no exemplo 5.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

A presente invenção está baseada, em parte, em uma

descoberta de que as injeções locais de agentes para a diminuição da IoP no segmento anterior do olho, por exemplo, pela administração de depósito justaescleral anterior, de um agente para diminuir a IOP, é mais eficaz no controle da IoP elevada associada com glaucoma ou resultante da administração de glicocorticóides do que os métodos de tratamento atualmente conhecidos. As vantagens dos métodos de aplicação da presente invenção, em que a medicação migra para a área anterior à rede trabecular, incluem: 1) permitir o uso de medicações que pudessem não ser eficazes se aplicadas topicamente, como colírios e 2) fornecer duração de ação retardada e a longo termo, evitando os problemas de aceitação.

A presente também é baseada em parte em uma descoberta de que, devido à natureza duradoura da aplicação de depósito de acetato de anecortave, a administração intra-ocular do mesmo ou de outros fármacos para a diminuição da IoP relativamente insolúveis por meio de injeções locais no segmento anterior, particularmente injeções juxtasclerais anteriores, são capazes de fornecer controle retardado de elevações da IoP associadas com glaucoma ou em consequência da administração de glicocorticóides.

O agente para diminuir a IoP pode ser qualquer agente administrado com a finalidade de diminuir a IoP em um paciente que sofra de uma IoP elevada. Alternativamente, o agente para diminuir a IoP pode ser uma molécula grande que tenha atividade de diminuição da IOP, porém que não fosse terapeuticamente eficaz após aplicação tópica ao olho, devido à penetração limitada na córnea. Em aspectos preferidos, o agente para a diminuição da IoP será um agente relativamente insolúvel, capaz de ser formulado para a administração de depósito justaescleral anterior, de modo a fornecer o controle da IoP durante períodos controlados de mês ou mais, de preferência de três meses ou mais e seis meses ou mais. Os agentes para diminuir as IOPs úteis nos métodos da invenção incluem agentes angiostáticos, inibidores de anidrase carbônica, alfa-1 antagonistas, alfa-2 agonistas, beta-bloqueadores, serotoninérgicos, ácido etacrínico, mióticos ou análogos de prostaglandina. O agente preferido para uso nos métodos da

invenção é um agente angiostático, tal como um cortiseno angiostático.

Os agentes que inibem a angiogênese são conhecidos por uma variedade de termos tais como agentes angiostáticos, angiolíticos ou angiutrópicos. Para as finalidades deste relatório descritivo, o termo "agente angiostático" significa compostos que possam ser usados para inibir a angiogênese, porém nos quais há falta da atividade glicocorticóide associada com os esteróides. O composto mais preferido para uso nos métodos da invenção é o angiostático cortiseno, 4, 9(11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona-21-acetato, também conhecido como acetato de anecortave.

O acetato de anecortave é um cortiseno e um análogo de acetato de Cortisol. Entre as modificações na cadeia principal do esteróide encontram-se a remoção do grupo 11-hidroxila, a introdução da dupla ligação C9-11 e uma adição de um grupo 21-acetato. Como um resultado destas modificações, no acetato de anecortave faltam as propriedades típicas antiinflamatórias e imunossuppressoras dos glicocorticóides. O acetato de anecortave desregula a expressão da miocilina na rede trabecular. Utilizando as células da rede trabecular cultivadas, Clark e outros (2000) demonstraram a inibição pelo acetato de anecortave da expressão da miocilina induzida por dexametasona. Clark discute a descoberta de que a administração tópica de acetato de anecortave diminui a elevação da IoP associada com a administração tópica de dexametasona em coelhos. No entanto, como indicado acima, muitos pacientes não aceitam o regime de tratamento prescrito para utilização de medicação tópica.

Exemplos de possíveis agentes específicos para diminuir a IoP incluem beta-bloqueadores (por exemplo, timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol e propranolol), inibidores de anidrase carbônica (por exemplo, brinzolamida e dorzolamida), alfa-1 antagonistas (por exemplo, nipradolol), alfa-2 agonistas (por exemplo, iopidina e brimonidina), mióticos (por exemplo, pilocarpina e epinefrina), análogos de prostaglandina (por exemplo, latanoprost, travoprost e unoprostone), lipídeos hipotensivos (por exemplo, bimatoprost e os compostos apresentados na Pat. U.S. Nº.

5.352.708), neuroprotetores (por exemplo, memantina), serotoninérgicos [por exemplo, agonistas 5-HT₂, tal como o S-(+)-1-(2-aminopropil)-indazol-6-ol], agentes anti-angiogênese (por exemplo, acetato de anecortave) e ácido etacrínico. O fármaco oftálmico pode estar presente na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, tal como o maleato de timolol, o tartarato de brimonidina ou o diclofenac de sódio. As composições da presente invenção também podem incluir combinações de fármacos oftálmicos, tais como as combinações de (i) um beta-bloqueador selecionado do grupo que consiste em betaxolol e timolol, (ii) um análogo de prostaglandina selecionado do grupo que consiste em latanoprost, 1, 5-ceto latanoprost, travoprost, bimatoprost e unoprostone isopropila e (iii) um esteróide angiostático (por exemplo, acetato de anecortave) em combinação com um análogo de prostaglandina e/ou qualquer um dos outros agentes para a diminuição da IOPs identificados acima.

De acordo com os métodos da presente invenção, uma composição relativamente insolúvel para diminuição da IOP, é administrada por administração de depósito justaescleral anterior, para o controle da IOP elevada associada com glaucoma ou resultante de tratamento com glicocorticóides. Em certas modalidades da presente invenção, um glicocorticóide é administrado intra-ocularmente para tratar distúrbios do fundo do olho, tais como angiogênese ocular, edema ou retinopatia diabética ou para tratar uma inflamação que resulte de procedimentos cirúrgicos, tal como oclusão da veia ou cirurgia de catarata. Um agente para diminuir a IOP, tal como o acetato de anecortave, é administrado ao olho do paciente por administração de depósito justaescleral anterior. O agente para diminuir a IOP pode ser administrado antes da, concorrentemente com ou subsequente à, administração do glicocorticóide. É previsto que as administrações de triamcinolona e do agente para diminuir a IOP podiam ocorrer em um intervalo de minutos, horas, dias, semanas ou até meses meses.

Embora o agente para diminuir a IOP usado nos métodos da presente invenção sejam tipicamente administrados pela administração de

depósito justaescleral anterior, o agente pode alternativamente ser administrado por administração sub-tenon anterior, por injeção subconjuntival anterior, por implante anterior e por combinações dos mesmos.

- 5 A via de administração por depósito justaescleral anterior é tipicamente realizada como a seguir: uma composição que contém o agente para diminuir a IoP a ser administrada é transferida para uma seringa usando-se técnica estéril. Uma agulha de calibre 30 é presa à seringa. A quantidade desejada da composição é colocada com um depósito
- 10 justaescleral anterior no quadrante temporal inferior do olho. Vide a FIGURA 1 para colocação do depósito justaescleral anterior.

- A administração de um agente para diminuir a IoP por administração de depósito justaescleral anterior, de acordo com os métodos da presente invenção, irá fornecer tipicamente uma redução da IoP durante
- 15 um período de desde aproximadamente 2 meses até 12 meses, de preferência de desde aproximadamente 3 meses até 8 meses, mais preferivelmente durante pelo menos 6 meses. A quantidade do agente para diminuir a IoP na composição aplicada pela administração de depósito justaescleral anterior será tipicamente de desde aproximadamente 0,5 mL
- 20 até aproximadamente de 1 mL, com a quantidade máxima de fármaco a ser aplicado sendo de desde aproximadamente 250 mg (para aplicação de 0,5 mL) até aproximadamente de 500 mg (para aplicação de 1 mL). Alternativamente, a percentagem do agente para diminuir a IoP na composição será geralmente de até aproximadamente 50 por cento em
- 25 peso. A determinação da percentagem máxima injetável da suspensão vai depender do tamanho da partícula do agente para diminuir a IoP e de outros fatores bem-conhecidos do versado na técnica.

- Similarmente, a formulação da composição para se conseguir a taxa ótima necessária para se conseguir níveis terapêuticos de tecido será
- 30 definida pela farmacocinética e pela farmacologia e de outros fatores bem-conhecidos do versado na técnica. Em geral, a solubilidade e/ou a difusão do fármaco da particular não devia ser menor do que a velocidade

necessária para se atingir o nível terapêutico. Como será facilmente evidente para o versado na técnica, é possível qualquer nível de solubilidade em água para o fármaco em suspensão se forem considerados os seguintes fatores:

- 1) a quantidade mínima solubilizada e liberada por dia devia corresponder àquela que é necessária para eficiência; 2) a quantidade injetada devia ser suficiente para apresetar a duração de ação desejada; 3) o limite para a capacidade de injeção não devia ser excedido e 4) as velocidades acima da velocidade mínima necessária para satisfazer a duração de ação desejada não afetam adversamente a segurança.

Em aspectos preferidos da presente invenção, o acetato de anecortave é administrado por administração de depósito justaescleral anterior, para permitir que este funcione mais eficazmente para diminuir a IoP elevada associada com OAG ou resultante da administração de glicocorticóides. A quantidade do acetato de anecortave administrado por administração de depósito justaescleral anterior será geralmente de desde aproximadamente 1 mg até aproximadamente 60 mg. De preferência, a quantidade de acetato de anecortave administrado ao paciente será de desde aproximadamente 3 mg até aproximadamente 30 mg; de desde aproximadamente 12 mg até aproximadamente 27 mg ou de desde aproximadamente 21 mg até aproximadamente 27 mg. A dosagem mais preferida para a administração é de 24 mg de acetato de anecortave. Alternativamente, a concentração preferida do agente angiostático na composição administrada pelos métodos da invenção é de desde 0,005 até 5 por cento em peso.

As composições para uso nos métodos da invenção são formuladas de acordo com os métodos conhecidos na técnica, dependendo da via de administração necessária em particular. A composição será tipicamente uma suspensão que contém uma quantidade terapêutica de um agente para diminuir a IoP relativamente insolúvel, tal como uma molécula grande que de outro modo não penetrasse na córnea se aplicada topicamente ou qualquer agente conhecido para diminuir a IOP. Tal composição será geralmente formulada para administração sub-tenon

anterior, injeção subconjuntival anterior, administração de depósito justaescleral anterior, implante anterior e combinações dos mesmos. Em outras modalidades, a composição pode ser um gel ou um comprimido formulado para administração como um depósito ou um implante.

- 5 A concentração de agentes para diminuir a IoP a ser usada nos métodos da invenção será determinada rotineiramente pelo versado na técnica baseado no tipo de composto, no paciente, no tipo de composição e em outros fatores. De preferência, a composição terá uma formulação apresentada na Patente U.S. Nºo. 5.972.922; 5.679.666 ou 5.770.592, cada
- 10 uma aqui incorporada como referência. Mais preferivelmente ainda, a composição terá a formulação apresentada no Exemplo 1.

- Os exemplos a seguir estão incluídos para demonstrar as modalidades preferidas da invenção. Devia ser considerado pelos versados na técnica que as técnicas descritas nos exemplos a seguir representam
- 15 técnicas descobertas pelo inventor para funcionar bem na prática da invenção e assim podem ser consideradas como para constituir modos preferidos para a sua prática. No entanto, aqueles versados na técnica deviam, à luz da presente descrição, considerarem que muitas mudanças podem ser feitas nas modalidades específicas que são descrita e ainda obter
- 20 um resultado parecido ou similar sem sair do espírito e do âmbito da invenção.

Exemplo 1

A formulação a seguir é representativa de formulações adequadas para uso da presente invenção.

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
4, 9(11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3, 20-diona-21-acetato	0,1 – 5,0
Tyloxapol	0,01 – 0,05
HPMC	0,5
Cloreto de benzalcônio	0,01
Cloreto de sódio	0,8
Edetato Dissódico	0,01
NaOH/HCl	q.s. até pH 7,4
Água Purificada	q.s. até 100 mL

Exemplo 2

Uma única administração de aproximadamente 24 mg de acetato de anecortave foi fornecida por administração sub-tenon no quadrante inferior ou temporal inferior a 5 olhos de 6 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto.

Métodos: um investigador IND e aprovação IRB foram obtidos. Todos os pacientes forneceram consentimento informado. Um AJD inferior foi fornecido sob anestesia tópica e os pacientes foram acompanhados nas semanas 1, 2 e 4 e mensalmente depois disso. As medicações anteriores para glaucoma não mudaram durante todo o estudo.

Resultados: seis indivíduos com glaucoma e IoP > 23 mm de Hg (POAG [4], PDS [1], PXF [1]) idade média de 59 +/- 8 anos. Razão média C/D 0,8 +/- 0,2. As medicações anteriores para glaucoma incluíram prostaglandinas, beta-bloqueadores e / ou alfa-agonistas (quatro em 1, um em 3 e um em 4). A média de IoP no pré-tratamento era de 31,3 +/- 11,3 mm de Hg. Cinco dos seis pacientes tinham uma diminuição da IoP > 25% a 3 meses com uma IoP média de 16,4 +/- 6 mm de Hg e uma média 10,8 +/- 7,0 de mm de Hg (38,5% +/- 21%) de diminuição de IOP. (Vide a FIGURA 2). Não ocorreram eventos adversos clinicamente significativos. Os pacientes foram acompanhados durante doze (12) meses. Os efeitos de diminuição da IoP apresentaram pico em torno de um mês. A duração da eficiência do acetato de anecortave foi pelo menos de doze (12) meses.

Discussão: os resultados discutidos acima demonstram um efeito a longo prazo de uma deposição justaescleral anterior de acetato de anecortave. O tratamento com medicações anteriores para glaucoma foi interrompido para dois pacientes devido aos efeitos surpreendentes de diminuição da IoP do acetato de anecortave administrado justaescleralmente. Este novo método de tratamento evita problemas com colírios e muitos conflitos em relação à aceitação. A redução de IoP adicional a meio termo clinicamente significativa é possível com uma única injeção de depósito justaescleral anterior de acetato de anecortave, muito mais do que presentemente obtida com quaisquer medicações auxiliares

atualmente disponíveis.

Exemplo 3

5 Uma única administração de aproximadamente 24 mg de acetato de anecortave for fornecida por administração sub-tenon no quadrante inferior ou temporal inferior a 8 olhos de 7 pacientes com glaucoma causado por uma ou mais injeções intravitreais de glicocorticóides (o número de injeções por olho na faixa de 1-8). Todos os pacientes estavam na terapia médica máxima tolerada para glaucoma e continuaram com suas medicações pré-estudo durante todo o período do estudo. Como
10 apresentado na Tabela 2 a seguir, a IoP médio pré-tratamento era de 40,125 +/- 10,8 mm de Hg. Esta administração de acetato de anecortave resultou em redução na IoP na faixa de desde 29% até 51%, com reduções na IoP durando pelo menos 6 meses sem eventos adversos, evitando desse modo cirurgia de filtração de glaucoma em 75% dos pacientes.

Tabela 2

	Linha base	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	6.2 meses	6.5 meses	7 meses	8 meses	9 meses
Paciente 1*	57	34	32	30	31	30									
Paciente 2s	35	24	19	17	14	16	18	16	17	15			17		15
Paciente 3(OS)	34	24	23	19	21	19	21	23	21	19			18	31	19
Paciente 3(OD)	40	23	19	19	19	23	19	21	22	19			18	22	18
Paciente 4 R	38	34	28	37	30										
Paciente 5	34	30	35		36										
Paciente 7	42		28		28	24	18		15	19	26	38			
Média	40,125	28,42857	24,8	24,4	26,1	22	19,3	20	20	17,6			17,6	26,5	17,3

	12 meses	13 meses	14 meses	15 meses	17 meses	18 meses	20 meses
Paciente 1*							
Paciente 2s	15	18					16
Paciente 3(OS)	22	22	25	26	19	19	
Paciente 3(OD)	22	19	26	22	18	17	
Paciente 4 R							
Paciente 5							
Paciente 7							
Média	19,6	19,6	25,5	24	18,5	18	

*O Paciente um foi retirado do estudo depois de dois meses apesar de uma diminuição de 27 mm Hg na IoP pois o paciente tinha escavação di disco óptico quase total e foi sentido que seria melhor diminuir a sua IoP cirurgicamente.

Neste grupo de oito olhos, três dos quais tinham cirurgia intra-ocular anterior e todos dos quais estavam em pelo menos três tipos diferentes de medicações para glaucoma (máximo de 6 medicações e uma média de 4,1 classes de fármacos diferentes) a diminuição da IoP foi observada tão cedo quanto uma semana (média 11,4 mm de Hg) e pareceu atingir uma diminuição máxima a três semanas (média de 16,4 mm de Hg). A FIGURA 3 ilustra a diminuição da IoP observada nestes pacientes durante vinte meses. Todos os olhos tinham diminuição acentuada da IOP.

Em um olho, apesar de uma diminuição de 45%, a IoP resultante de 30 mm de Hg a 2 meses foi inadequada para o nervo óptico do paciente e foi necessária cirurgia de filtração. Em dois olhos adicionais, a diminuição da IoP foi insuficiente para evitar a intervenção cirúrgica. Nos cinco olhos restantes, o acetato de anecortave reverteu a elevação da IoP em consequência da trimecinolona e evitou uma recorrência de IoP elevada durante até 12 meses, evitando desse modo a necessidade de uma outra cirurgia.

Apesar de estar em múltiplas medicações para glaucoma, a diminuição média da IoP estava na faixa de desde 29% até 51% durante este período de 12 meses. As diminuições da IoP que foram observadas eram muito mais altas do se observa normalmente por adição de uma outra medicação para glaucoma. Adicionalmente, o efeito de diminuição da IoP persistiu durante vários meses.

Exemplo 4

Olhos de coelhos Dutch Belted que têm IoP elevada foram injetados no segmento anterior com um inibidor de anidrase carbônica.

Métodos

A IoP de linha base foi medida diariamente durante 5 dias e foi calculada a média. Sete coelhos receberam uma administração em cápsula sub-tenon anterior com 800 µl de uma suspensão oftálmica a 1% não otimizada de brinzolamida (AZOPT®). Sete coelhos receberam uma suspensão oftálmica a 1% de brinzolamida (AZOPT®) aplicada topicamente uma vez ao dia durante sete dias. Sete coelhos receberam uma

administração sub-Tenon anterior de 800 µl de BSS®. A IoP foi monitorada diariamente a 2 horas depois de serem administradas gotas tópicas, durante sete dias e, semanalmente depois disso até que as medidas da IoP permanecessem as mesmas que à linha base para as duas medidas.

5 **Resultados:** a IoP não variou significativamente da linha base em coelhos que recebem uma injeção de uma solução em veículo de BSS® no início do estudo. A IoP do pré-tratamento médio era de 27,41 mm de Hg. A variação média na IoP para este grupo era de + 0,18 mm de Hg. Os coelhos que receberam administração tópica diária ou injeção sub-tenon de
10 brinzolamida experimentaram diminuição prolongada da IOP. Para o grupo de administração tópica a IoP do pré-tratamento médio era de 28,37 mm Hg. A variação média na IoP para este grupo foi de – 2,48 mm de Hg. Neste grupo foi observado um máximo de 11,1% de diminuição da IoP desde a linha base durante o período de avaliação. Para o grupo que recebe uma
15 administração sub-tenon anterior de uma suspensão oftálmica a 1% de brinzolamida IoP do pré-tratamento médio era de 27,44 mm de Hg. A variação média na IoP para este grupo era de - 1,85 mm de Hg. A diminuição máxima da IoP observada durante o período de avaliação para o grupo de injeção sub-Tenon era de 15,9%. (vide FIGURA 4).

20 **Discussão:** a variação média percentual na IoP desde a linha base era estatisticamente menor em todos os pontos tanto no grupo de administração tópica como no grupo de injeção sub-tenon, comparada ao controle BSS® durante 7 dias com níveis de pico observados dentro dos primeiros 3 dias. Uma duração mais prolongada de ação da suspensão de
25 brinzolamida proveniente da cápsula sub-tenon podia ser conseguida usando-se suspensões de concentrações mais altas (por exemplo, 5% ou 10%) ou por encapsulação em formas de dose de liberação retardada tais como microesferas.

Exemplo 5

30 Olhos de coelhos Dutch Belted que tenham elevada IoP foram injetados no segmento anterior com um análogo de prostaglandina.

Métodos: Sete coelhos receberam administração sub-tenon

anterior de 1 mL de uma suspensão de microesferas contendo um análogo da prostaglandina a 1%. Sete coelhos receberam administração sub-tenon anterior de 1 mL de uma suspensão de microesferas contendo um análogo da prostaglandina a 2,5%. Sete coelhos receberam administração sub-tenon anterior de microesferas vazias contendo placebo. A IoP foi monitorada diariamente pela primeira semana, então uma vez por semana depois disso até que a IoP estivesse de volta à linha base.

Resultados: os animais que receberam suspensões de microesfera com análogo de prostaglandina a 1% ou a 2,5% exibiram diminuição percentual controlada na IoP da linha base durante um mínimo de 4 dias. Em ambos os grupos de suspensão de microesfera com análogo de prostaglandina, a variação percentual da IoP era menor do que as microesferas de placebo em todos os pontos durante 14 dias. A diminuição da IoP pareceu ser dependente da dose com o grupo que recebe a suspensão de microesfera com análogo de prostaglandina a 2,5% demonstrando maior efeito (diminuição média da IoP = - 1,97 mm de Hg) do que o grupo que recebe a suspensão de análogo de prostaglandina a 1% (média da diminuição da IoP = - 1,63 mm de Hg). A diminuição percentual da IoP no grupo da suspensão a 1% está na faixa de desde 3,58% até uma diminuição máxima de 8,17% durante os 14 dias. A diminuição percentual da IoP no grupo da suspensão a 2,5% estava na faixa de desde 4,73% até uma diminuição máxima de 13,54% durante o período dos 14 dias. O grupo que recebe suspensão de placebo exibiu uma diminuição média de IoP de apenas 1,0 mm de Hg e a diminuição percentual máxima de IoP observada com o placebo durante os 14 dias foi de apenas 5,39% (Vide a FIGURA 5)

Discussão: os animais que recebem injeção sub-tenon de microesferas vazias apresentaram um efeito máximo de placebo de uma variação de IoP de 5,39% desde a linha base. No entanto, quando injetados com suspensões de microesferas carregadas com concentrações de 1% ou 2% de análogos de prostaglandina, foi observada uma maior diminuição máxima percentual de IoP (8,17% e 13,54%, respectivamente). Este efeito dependente da dose foi mantido durante um mínimo de 4 dias com algum

efeito residual maior de diminuição da IoP (percentage da linha base) observado para as microesferas carregadas com o fármaco comparadas com as microesferas vazias durante 14 dias.

- Todas as composições e/ou os métodos aqui descritos e
- 5 reivindicados podem ser obtidos e executados sem experimentação indevida à luz da presente descrição. Embora as composições e os métodos desta invenção tenham sido prescritos em termos de modalidades preferidas, será evidente para os versados na técnica que podem ser aplicadas variações às composições e/ou aos métodos e nas etapas ou na seqüência de etapas do
- 10 método aqui descrito sem sair do conceito, do espírito e do âmbito da invenção. Mais especificamente, será evidente que certos agentes que estejam tanto quimicamente como estruturalmente relacionados podem ser usados no lugar dos agentes aqui descritos para conseguir resultados similares. Todas tais substituições e modificações evidentes para os
- 15 versados na técnica são consideradas como estando dentro do espírito, do âmbito e do conceito da invenção como definido pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para o controle da pressão intra-ocular em um paciente humano, o dito método compreendendo administrar ao dito paciente uma composição que compreende uma quantidade
5 terapeuticamente eficaz de um agente para a diminuição da IOP, em que a dita administração é por um método selecionado do grupo que consiste em administração sub-tenon anterior, injeção subconjuntival anterior, administração de depósito justaescleral anterior, implante anterior e combinações dos mesmos.
- 10 2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a administração é por administração de depósito justaescleral anterior.
3. Método de acordo com a reivindicação 2, em que o agente para a diminuição da IOP é selecionado do grupo que consiste em agentes angiostáticos, inibidores de anidrase carbônica, mióticos, beta-bloqueadores,
15 alfa-1 antagonistas, alfa-2 agonistas, serotoninérgicos, ácido etacrínico e análogos de prostaglandina.
4. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o agente para a diminuição da IOP compreende um agente angiostático.
5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o agente
20 angiostático é selecionado do grupo que consiste em 4, 9(11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3, 20-diona-21-acetato e 4, 9(11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona.
6. Método de acordo com a reivindicação 5 em que o agente angiostático está presente na composição a uma concentração de desde
25 0,005 até 5,0 por cento em peso.
7. Método de acordo com a reivindicação 2, em que o agente para a diminuição da IOP compreende um agente angiostático e a quantidade do agente angiostático administrado é de desde
aproximadamente 3 mg até aproximadamente 30 mg.
- 30 8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o agente angiostático é o acetato de anecortave.
9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a

quantidade do agente angiostático administrado é de aproximadamente 24 mg.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o dito paciente tem pressão intra-ocular elevada ou está sob risco de desenvolver
5 pressão intra-ocular elevada, resultante da administração de um glicocorticóide e em que a administração do agente para a diminuição da IoP ocorre antes ou subsequente à administração do glicocorticóide.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o agente para a diminuição da IoP é administrado subsequente à administração do
10 glicocorticóide.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o agente para a diminuição da IoP é administrado dentro de uma hora depois da administração do glicocorticóide.

13. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o agente
15 angiostático é administrado de um até cinco dias depois da administração do glicocorticóide.

14. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o agente angiostático é administrado dentro de uma semana depois da administração do glicocorticóide.

20 15. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o agente angiostático é administrado dentro de uma semana até oito semanas depois da administração do glicocorticóide.

16. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o agente angiostático é administrado dentro de três meses depois da administração
25 do glicocorticóide.

17. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o dito paciente tem glaucoma primário de ângulo aberto.

18. Composição que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente para a diminuição da IoP para o
30 controle da pressão intra-ocular em um paciente, em que a dita composição é administrada por um método selecionado do grupo que consiste em administração sub-tenon anterior, injeção subconjuntival anterior,

administração de depósito justaescleral anterior, implante anterior e combinações dos mesmos.

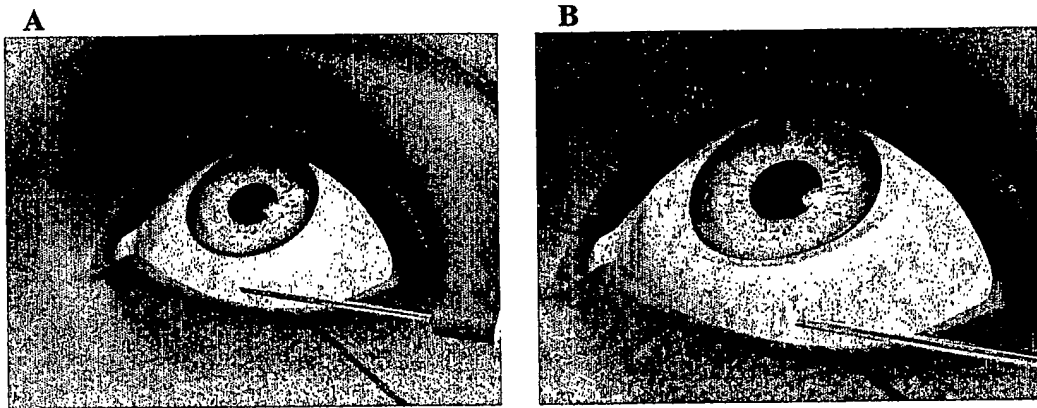


FIG. 1

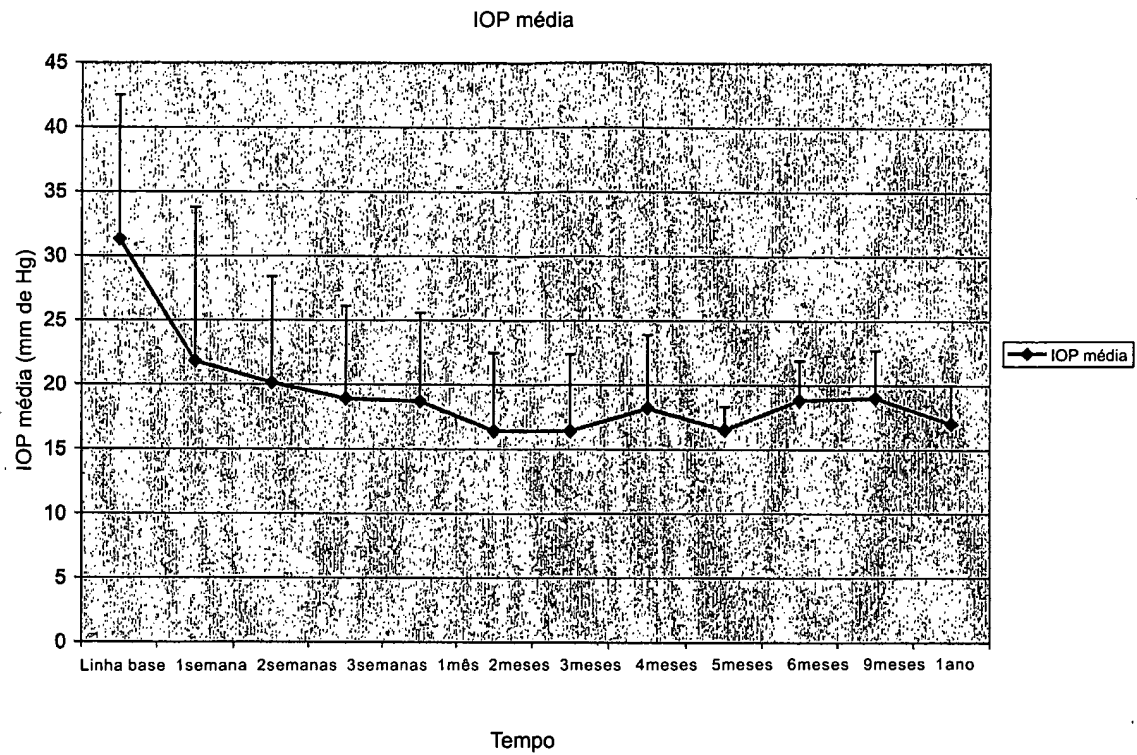


FIG. 2

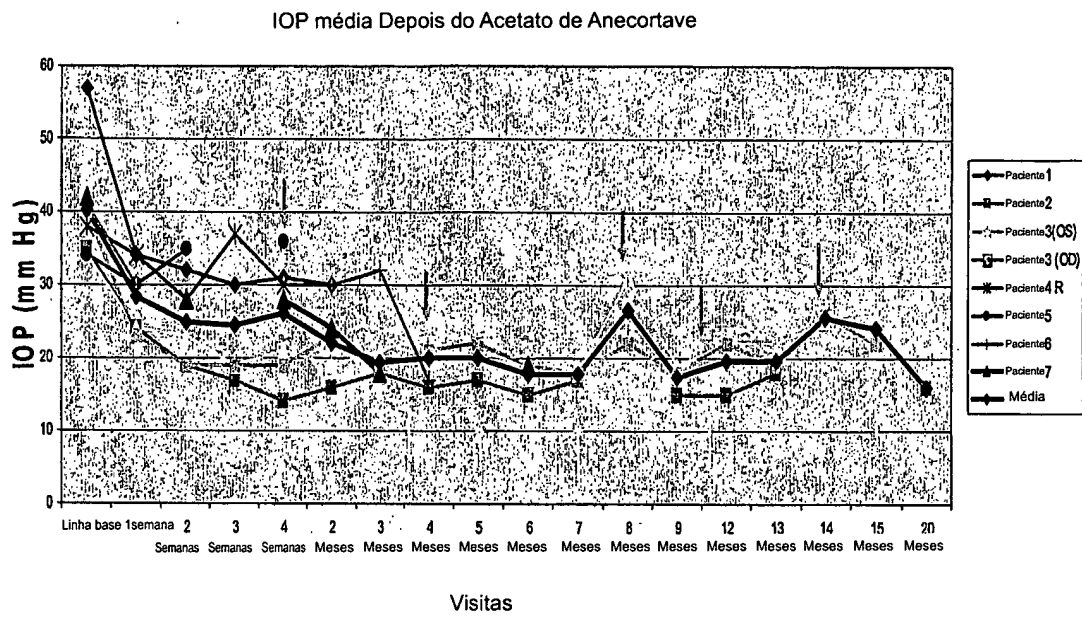


FIG. 3

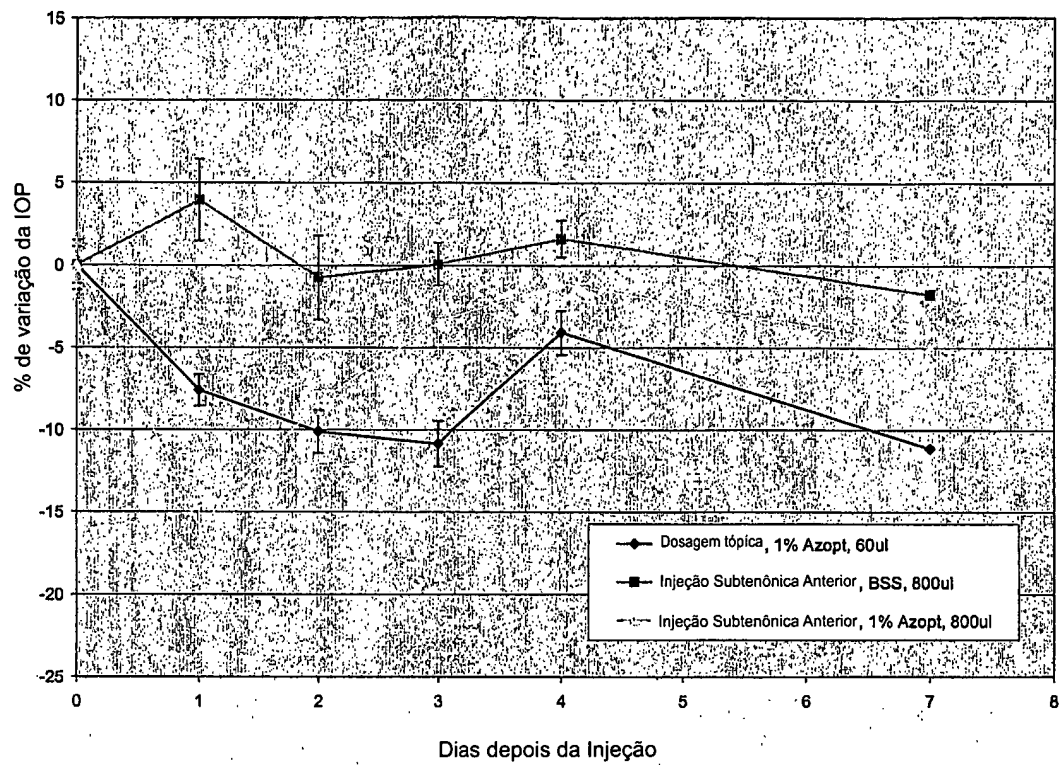
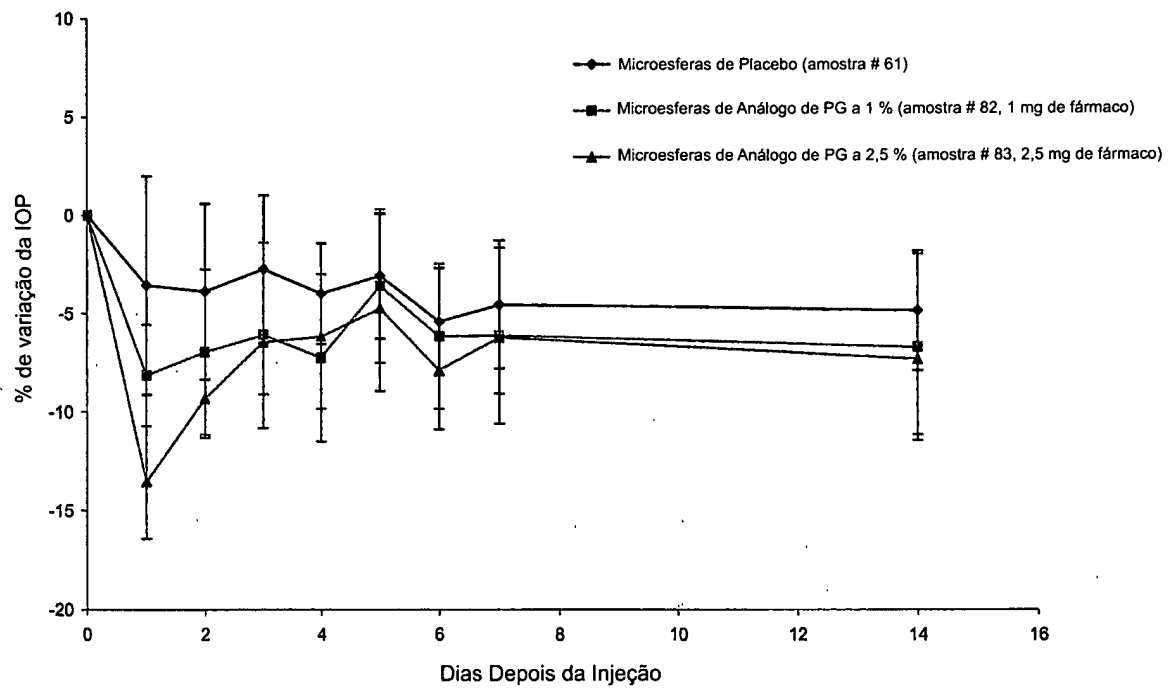


FIG. 4

Microesferas de Análogo de PG (n=7)**FIG. 5**

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA TRATAMENTO DE FORMAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS DE GLAUCOMA".

A presente invenção refere-se a métodos e composições para o

5 para o controle da pressão intra-ocular associado com (i) glaucoma primário de ângulo aberto (POAG), (ii) outras formas de glaucoma ou (iii) terapia com glicocorticóide. Os métodos envolvem a administração de agentes angiostáticos e de outros agentes para a diminuição da IOP, por meio de injeções locais no segmento anterior do olho. Os agentes mais preferidos

10 para a diminuição da IOP são esteróides angiostáticos, particularmente o acetato de anecortave e a via de administração mais preferida é uma injeção ou um implante justaescleral anterior. A invenção é baseada em parte na descoberta de que as injeções justaesclerais anteriores de acetato de anecortave são capazes de controlar a pressão intra-ocular durante períodos

15 prolongados de um a diversos meses ou mais. Acredita-se que este resultado possa ser atribuído à facilitação do acesso do acetato de anecortave a uma rede trabecular pela via de administração justaescleral anterior. Acredita-se também que esta via de administração seja vantajosa para outros tipos de agentes para a diminuição da IOP, particularmente

20 moléculas que não possam penetrar facilmente na córnea devido ao tamanho ou outras propriedades físicas.