

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 077**

51 Int. Cl.:

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2017** **PCT/US2017/054051**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018** **WO18064354**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2017** **E 17857434 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3519050**

54 Título: **Composiciones para tratar afecciones oftálmicas**

30 Prioridad:

28.09.2016 US 201662400955 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
17.10.2023

73 Titular/es:

MEDICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
18 Blueberry Ridge Road
Setauket, NY 11733, US

72 Inventor/es:

RIGAS, BASIL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 951 077 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones para tratar afecciones oftálmicas

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

El ojo, que consiste en el globo ocular y sus anexos, es decir, estructuras fuera del globo ocular, que incluyen la órbita, los músculos del ojo, los párpados, las pestañas, la conjuntiva y el aparato lagrimal, puede verse afectado por muchas condiciones patológicas. Entre ellas destacan: a) afecciones inflamatorias que incluyen enfermedad del ojo seco, inflamación postoperatoria, conjuntivitis, blefaritis, uveítis, corioiditis, retinitis, escleritis y queratitis; b) afecciones retinianas que incluyen edema macular cistoide y retinopatía diabética; c) traumatismo mecánico y lesión química del ojo; y d) enfermedades variadas como pterigión. El dolor es una manifestación común de las enfermedades oculares que a menudo requieren analgésicos tópicos para su control.

La **enfermedad del ojo seco** (DED) es un trastorno común que afecta a aproximadamente 1 de cada 6 humanos (15% de la población), especialmente a los mayores de 40 años. En partes clave del mundo hay más de 600 millones de pacientes con DED moderada y grave.

Algunos de estos individuos padecen el síndrome de Sjogren. Las mujeres en edad posmenopáusica constituyen otro segmento de la población del ojo seco. La DED puede afectar a los individuos con diferente gravedad. En casos leves, un paciente puede experimentar ardor, sensación de sequedad y otros síntomas de malestar ocular. En casos graves, puede verse sustancialmente afectada la visión.

Las enfermedades que pueden provocar DED incluyen el síndrome de Riley-Day, el síndrome de Shy-Drager, el síndrome de Sjogren, la sarcoidosis, la amiloidosis, secuelas de la radioterapia, lagofthalmía, avitaminosis A, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ocular, quemaduras térmicas o químicas, toxicidad farmacológica de la idoxuridina (IDU) y agentes terapéuticos para glaucoma, blefaritis marginal, meibomitis, secuelas de cirugía intraocular, infección por lentes de contacto, epitelopatía corneal diabética, ojo seco debido a operación de VDT y similares.

Aunque la DED puede tener una variedad de causas patogénicas no relacionadas, todas comparten como efecto común la descomposición de la película lagrimal ocular, con deshidratación y daño posterior a las superficies oculares externas expuestas.

Los individuos que padecen la enfermedad autoinmune sistémica conocida como **síndrome de Sjogren** típicamente padecen ojo seco grave. En esta enfermedad, la inflamación de la glándula lagrimal altera los procesos secretorios normales, lo que provoca anomalías en la película lagrimal. Los cambios en la superficie ocular incluyen la producción y acumulación de una variedad de mediadores de la inflamación.

Las terapias anteriores para la DED han incluido tanto agentes paliativos, como formulaciones de lágrimas artificiales, como fármacos, como corticosteroides tópicos, retinoides tópicos (por ejemplo, vitamina A), pilocarpina oral y ciclosporina tópica. En general, las terapias paliativas son capaces de proporcionar un alivio a corto plazo de algunos de los síntomas de la DED, pero se requiere la aplicación frecuente de productos paliativos en el ojo para mantener este alivio, ya que estos productos generalmente no eliminan las fuentes fisiológicas de la DED de las afecciones del ojo seco. Estas terapias con fármacos han tenido un éxito limitado en el tratamiento de las afecciones del ojo seco, típicamente atribuidas a la incapacidad del fármaco para eliminar o reducir las causas fundamentales de la condición del ojo seco, los efectos secundarios de los fármacos que amenazan a la salud ocular general del paciente o dar lugar a un cumplimiento deficiente por el paciente, o una combinación de estos factores.

Por ejemplo, ciertos glucocorticoides tienen un mayor potencial para elevar la presión intraocular ("IOP") que otros compuestos de esta clase. Uno de tales compuestos, la prednisolona, un agente antiinflamatorio ocular muy potente, tiene una mayor tendencia a elevar la IOP que la fluorometolona, que tiene una actividad antiinflamatoria ocular moderada. El riesgo de elevaciones de la IOP asociadas con el uso oftálmico tópico de glucocorticoides aumenta con el tiempo. En otras palabras, el uso crónico (es decir, a largo plazo) de estos agentes aumenta el riesgo de elevaciones significativas de la IOP. Además, la administración de glucocorticoides en pacientes con infecciones oculares puede aumentar el daño infeccioso en el ojo.

A diferencia de las infecciones bacterianas o la inflamación ocular aguda asociada con un trauma físico, que requieren una terapia a corto plazo del orden de unas pocas semanas, las afecciones del ojo seco requieren un tratamiento durante períodos prolongados, generalmente varios meses o más. Este uso crónico de corticoides aumenta significativamente el riesgo de elevación de la IOP. El uso prolongado de corticosteroides típicamente aumenta el riesgo de formación de cataratas.

La **inflamación después de cataratas y otros tipos de cirugía ocular**, que puede ser persistente, sigue siendo una consecuencia indeseable a pesar de los muchos avances en las técnicas quirúrgicas. Para tratar dicha inflamación ocular se han usado tradicionalmente los corticosteroides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos

(NSAID), tanto de manera profiláctica como posoperatoria. Sin embargo, hay significativas preocupaciones de seguridad tanto para los corticosteroides como los NSAID cuando se usan para tratar inflamación y dolor ocular posoperatorios.

5 La **uveítis** resulta de la inflamación y destrucción tisular de la úvea, tiene diversas etiologías y puede llevar a complicaciones graves. La uveítis típicamente se trata con corticosteroides, ya sea como gotas tópicas para los ojos o como terapia oral, las cuales están asociadas con efectos secundarios significativos. El tratamiento de la uveítis requiere agentes antiinflamatorios seguros y eficaces.

10 El **edema macular cistoide** es el engrosamiento retiniano de la mácula debido a una alteración de la barrera hematorretiniana normal; esto provoca la acumulación de líquido dentro de los espacios intracelulares de la retina. La pérdida visual se produce por el engrosamiento de la retina y la acumulación de líquido que distorsiona la arquitectura de los fotorreceptores. El edema macular cistoide es una de las principales causas de pérdida de la visión central en el mundo desarrollado. La terapia médica del edema macular cistoide incluye NSAID tópicos o sistémicos e inyección
15 o implante tópicos, perioculares, sistémicos o intravítreos de corticosteroides y agentes anti-VEGF, los cuales tienen una eficacia subóptima y efectos secundarios significativos.

La **conjuntivitis** es la inflamación o infección de la conjuntiva y se caracteriza por la dilatación de los vasos conjuntivales, lo que da como resultado hiperemia y edema de la conjuntiva, típicamente con secreción asociada. Las etiologías infecciosas incluyen virus y bacterias. Las reacciones alérgicas son otra causa común. Hay una necesidad de controlar la inflamación de la conjuntivitis. En el caso de conjuntivitis bacteriana puede ser necesaria la
20 coadministración de antibióticos y agentes antiinflamatorios para controlar sus manifestaciones clínicas.

La **retinopatía diabética** se refiere a los cambios retinianos que se producen en pacientes con diabetes mellitus. Estos cambios afectan a los pequeños vasos sanguíneos de la retina y pueden llevar a la pérdida de la visión a través de varias vías diferentes. De hecho, la retinopatía diabética es una de las causas más comunes de pérdida de visión. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es secretado por la retina isquémica. El VEGF lleva a a) aumento de la permeabilidad vascular que da como resultado inflamación/edema retiniano y b) angiogénesis: formación de nuevos vasos sanguíneos. Los agentes que suprimen el VEGF pueden controlar la retinopatía diabética.
25

El **pterigión** es una lesión común de la superficie ocular que se origina en la conjuntiva limbal dentro de la fisura palpebral con implicación progresiva de la córnea. La inflamación y la hiperproliferación son probablemente parte de su etiología. Las opciones terapéuticas para el manejo del pterigión varían desde la lubricación hasta la escisión quirúrgica. Debido al potencial de recurrencia y otros riesgos quirúrgicos, la extirpación quirúrgica del pterigión no es el tratamiento de elección. Los agentes con propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias podrían controlar esta enfermedad.
30

Los **traumatismos mecánicos** por cuerpos extraños, uñas, ramas de árboles, cortes con papel, etc., se asocian con dolor y, dependiendo de su etiología, con sensación de cuerpo extraño, fotofobia, visión borrosa y lagrimeo. El tratamiento incluye, además de la lubricación, antibióticos y analgésicos y, en casos específicos, inhibidores de la metaloproteínasa 9 de la matriz y corticoides. Dada la eficacia y seguridad limitadas de los tratamientos disponibles, hay una clara necesidad de analgésicos seguros y alternativas a los corticosteroides.
35

Las **lesiones químicas** en el ojo tienen múltiples etiologías. Una vez que el agente químico incitador se ha eliminado por completo, puede comenzar la curación epitelial. Los mediadores inflamatorios liberados de la superficie ocular en el momento de la lesión provocan necrosis tisular, neovascularización y cicatrización y atraen reactivos inflamatorios adicionales. Esta respuesta inflamatoria no solo inhibe la reepitelización sino que también aumenta el riesgo de ulceración y perforación de la córnea. Controlar la inflamación puede romper este ciclo inflamatorio. Para controlar la inflamación se usan corticosteroides tópicos, pero pueden tener efectos secundarios significativos. Por tanto, se necesitan agentes antiinflamatorios que sean seguros y puedan aliviar el dolor para mejorar los resultados terapéuticos actuales.
40

También hay una falta de opciones para administrar analgesia de manera eficaz a los pacientes que padecen de **dolor** ocular. El dolor puede resultar de cirugías oftálmicas u otras condiciones. Aunque los analgésicos generalmente se administran de forma aguda, en lugar de crónica, las dosis implicadas son más altas y pueden provocar efectos secundarios, incluyendo el derretimiento corneal.
45

La US2013225529A1 describe fosfosulindaco y otros derivados de fosfoéster para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el dolor y la inflamación. La US2007299124A1 describe los NSAID para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco. La US2012295979A1 describe que el sulindaco puede proteger las células del epitelio pigmentario de la retina contra el estrés oxidativo in vitro, y describe que el estrés oxidativo se ha implicado como la causa subyacente en el daño de varias enfermedades oculares, como la retinopatía diabética.
50

Por consiguiente, se necesitan terapias oftálmicas más eficaces.
55

60

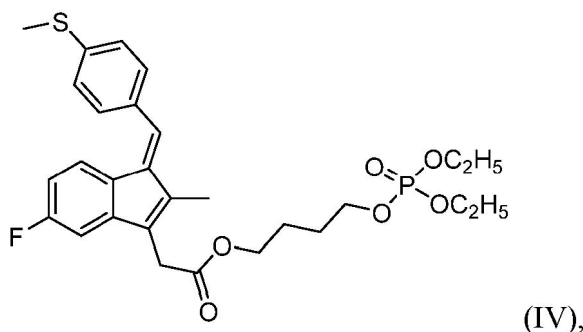
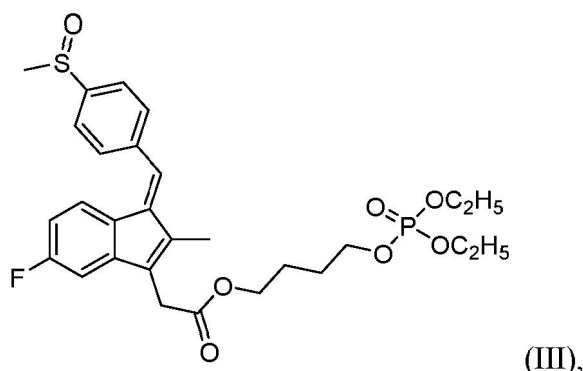
SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente por información. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos de la presente invención para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

En realizaciones preferidas, el compuesto se administra por vía tópica, por ejemplo, en gotas para los ojos.

Para abordar las necesidades en el campo, la divulgación incluye compuestos, composiciones y el uso de los mismos en métodos para tratar varias afecciones del ojo y sus estructuras asociadas (es decir, afecciones oftálmicas). Las afecciones oftálmicas tratadas por los compuestos y/o composiciones incluyen la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética.

La invención incluye un derivado de NSAID como se describe en la presente, para su uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, en donde el derivado de NSAID es un compuesto de fórmula III o fórmula IV



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Al compuesto de fórmula III puede hacerse referencia como fosfosulindaco (PS). Al compuesto de fórmula IV puede hacerse referencia como fosfosulindaco II (PS-II). Los compuestos de fórmulas III y IV se describen en Patente de Estados Unidos N° 8.236.820.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede incluir uno o más de un antibiótico, ciclosporina y lifitegrast.

En algunas realizaciones, la invención incluye una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco.

En una realización, la invención incluye un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la enfermedad del ojo seco en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención incluye un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional, para su uso en un método para tratar la enfermedad del ojo seco en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede incluir uno o más de un antibiótico, ciclosporina y lifitegrast.

En algunas realizaciones, la invención incluye un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la enfermedad del ojo seco en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la retinopatía diabética.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la retinopatía diabética. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede incluir uno o más de un antibiótico, ciclosporina y lifitegrast.

En algunas realizaciones, el antibiótico puede incluir uno o más de tetraciclina, tobramicina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina y eritromicina. Otros antibióticos incluyen aminoglucósido, ampicilina, carbenicilina, cefazolina, cefalosporina, cloranfenicol, clindamicina, everninomicina, gentamicina, kanamicina, lipopéptidos, meticilina, nafcilina, novobiocina, oxazolidinonas, penicilina, quinolonas, rifampicina, estreptograminas, estreptomina, sulfametoxazol, sulfonamida, tri metoprima y vancomicina.

En algunas realizaciones, la invención incluye una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de la retinopatía diabética.

En una realización, la invención incluye un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la retinopatía diabética en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención incluye un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional, para su uso en un método para tratar la retinopatía diabética en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede incluir uno o más de un antibiótico, ciclosporina y lifitegrast.

En algunas realizaciones, la invención incluye un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la retinopatía diabética en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de un agente solubilizante (por ejemplo, vitamina E TPGS (succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000)), un alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol), un ácido (por ejemplo, ácido bórico) y un conservante (por ejemplo, policuternio-1 (polyquad)). En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden usarse para administrar un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a la retina después de la administración tópica al ojo.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 25% de vitamina E TPGS (succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000), de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% de manitol, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% de ácido bórico y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 1% de policuaternio-1 (poliquad).

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, más del 0,5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de más del 5% de vitamina E TPGS (succinato de d- α -tocoferilo polietilenglicol 1000), más del 0,5% de manitol, más del 0,5% de ácido bórico y más del 0,001% de policuaternio-1 (poliquad).

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, menos del 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de menos del 25% de vitamina E TPGS (d- α -tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato), menos del 10% de manitol, menos del 10% de ácido bórico y menos del 1% de policuaternio-1 (poliquad).

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, aproximadamente el 3,5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 16% de vitamina E TPGS (succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000), aproximadamente el 3,18% de manitol, aproximadamente el 1,2% de ácido bórico y aproximadamente el 0,005% de policuaternio-1 (poliquad).

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de un excipiente gelificante (por ejemplo, goma gellan o alginato de sodio), un poloxámero, un agente solubilizante (por ejemplo, vitamina E TPGS), un surfactante, un poliéter y una ciclodextrina (por ejemplo, (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina). En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden permitir la administración de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a los segmentos anteriores del ojo después de la administración tópica.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de goma gellan, vitamina E TPGS y una (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 5% de goma gellan, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de vitamina E TPGS, y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección

oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, más del 0,5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de más del 0,1% de goma gellan, más del 1% de vitamina E TPGS y más del 5% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, menos del 20% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de menos del 5% de goma gellan, menos del 20% de vitamina E TPGS, menos del 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 2,4% a aproximadamente el 3% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 0,5% de goma gellan, aproximadamente el 5% de vitamina E TPGS, aproximadamente el 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 2,4% a aproximadamente el 3% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de más de aproximadamente el 0,4% de goma gellan, aproximadamente el 10% de vitamina E TPGS, aproximadamente el 5% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de alginato de sodio, vitamina E TPGS, una (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, Tween (por ejemplo, Tween 80), poli(etilenglicol) (PEG) (por ejemplo, PEG 400) y estearato de polioxilo.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 5% de alginato de sodio, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de vitamina E TPGS, y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, más del 0,5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de más del 0,1% de alginato de sodio, más del 1% de vitamina E TPGS y más del 5% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, menos del 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de menos del 5% de alginato de sodio, menos del 20% de vitamina E TPGS, menos del 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección

oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, aproximadamente el 3% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 1,5% de alginato de sodio, aproximadamente el 5% de vitamina E TPGS, aproximadamente el 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 5% de alginato de sodio, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 25% de Tween 80, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de PEG 400, y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% de estearato de polioxilo.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, más del 0,5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de más del 1% de alginato de sodio, más del 1% de Tween 80, más del 1% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, más del 1% de PEG 400 y más del 1% de estearato de polioxilo.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, menos del 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de menos del 5% de alginato de sodio, menos del 25% de Tween 80, menos del 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, menos del 20% de PEG 400 y menos del 10% de estearato de polioxilo.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, el 3% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 1,5% alginato de sodio, aproximadamente el 15% de Tween 80, aproximadamente el 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, aproximadamente el 10% de PEG 400 y aproximadamente el 5% de estearato de polioxilo.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD), de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 1% de cremophor EL (F1), y de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5% de Tween 80 (F2).

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD), y de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 1% de cremophor EL (F1).

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente

el 1% a aproximadamente el 5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD), y de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5% de Tween 80 (F2).

5

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 4% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 80% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD) y aproximadamente el 0,1% de cremophor EL (F1).

10

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 4% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 80% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD), y aproximadamente el 1% de Tween 80 (F2).

15

20

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% de poloxámero 407 y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% de vitamina E TPGS.

25

30

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, más del 1% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de más del 1% de poloxámero 407 y más del 1% de vitamina E TPGS.

35

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, menos del 10% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de menos del 40% de poloxámero 407 y menos del 20% de vitamina E TPGS.

40

45

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo, en peso, aproximadamente el 5,4% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y uno o más de aproximadamente el 20% de poloxámero 407 y aproximadamente el 12% de vitamina E TPGS.

50

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo una formulación de nanopartículas que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la formulación de nanopartículas puede incluir nanopartículas de polietilenglicol (PEG). En algunas realizaciones, la formulación de nanopartículas puede incluir nanopartículas de metoxi poli(etilenglicol)-poli(láctida) (mPEG-PLA). En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden permitir la administración de PS a los segmentos anteriores del ojo después de la administración tópica

60

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o

65

fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo una formulación de nanopartículas que comprende, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 98% de mPEG-PLA.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo una formulación de nanopartículas que comprende, en peso, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 3,5% de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable, y de aproximadamente el 96,5% a aproximadamente el 97% de mPEG-PLA.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III y/o fórmula IV son agentes analgésicos.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III y/o fórmula IV son agentes antiinflamatorios.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula III y/o fórmula IV tienen un riesgo reducido de derretimiento corneal o no dan como resultado una derretimiento corneal tras la administración al ojo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 ilustra los sitios de inyección en el ojo del conejo. El ojo derecho del conejo y sus dos glándulas lagrimales se representan junto con los sitios donde se administra Con A. Parte del ILG está por debajo del hueso cigomático. Arriba a la derecha: coordenadas de orientación.

La FIG. 2 ilustra imágenes ultrasonográficas de la cabeza del ILG antes y después de la inyección de Con A. El espacio hipoecoico característico visto en la imagen posterior a la inyección confirma el éxito de la inyección.

La FIG. 3 ilustra que Con A induce inflamación en la glándula lagrimal. Secciones de microtomo de la cabeza del ILG de un conejo no tratado previamente y un conejo al que se le ha inyectado con A teñido con H&E.

La FIG. 4 ilustra que el PS suprime la enfermedad del ojo seco en conejos. Se indujo DED mediante tres conjuntos de inyecciones de Con A como en Métodos en dos grupos de conejos que se trataron con vehículo o PS durante tres semanas y se compararon con un grupo de control sin tratamiento previo ($n = 8-10$ ojos/grupo). PS normalizó los niveles de TBUT, osmolaridad y lactoferrina lagrimal al contrario que el vehículo. STT mejoró con PS pero la diferencia con el vehículo no alcanzó significancia estadística. *Valores = media $\pm$ SEM.*

La FIG. 5 ilustra una comparación del efecto sobre la DED en conejos de PS con dos NSAID oftálmicos. Cuatro grupos de conejos con DED inducida por Con A se trataron con vehículo o PS o ketorolaco o diclofenaco diariamente durante una semana como en Métodos. Como control se usó un grupo sin tratamiento previo. Los valores de TBUT, osmolaridad y STT fueron comparables al inicio del estudio. Los histogramas muestran los resultados de estos tres parámetros en el día 5. Los resultados de los tres fármacos de prueba se compararon con los del grupo del vehículo; se muestran las tres diferencias estadísticamente significativas; todas las demás no fueron significativas. Los valores del grupo del vehículo fueron significativamente diferentes del grupo sin tratamiento previo (no mostrado). *Valores = media $\pm$ SEM.*

Las FIGS. 6A y 6B ilustran que PS suprime la activación de NF- κ B y MAPK. En la FIG. 6A, EMSA determinó la activación de NF- κ B en células conjuntivales humanas cultivadas estimuladas con TNF α (arriba) y en ILG de conejos con DED inducida por Con A y tratados durante una semana con vehículo o PS (abajo). En la FIG. 6B, inmunotransferencias que detectan la activación de MAPK por fosforilación en células conjuntivales humanas cultivadas tratadas con PS a las concentraciones indicadas durante 3,5 h. Control de carga: β -actina.

Las FIGS. 7A y 7B ilustran que PS suprime los niveles de citoquinas en células conjuntivales cultivadas y el ILG de conejos con DED. En la FIG. 7A, se trataron células conjuntivales humanas durante 24 h con PS a $1 \times IC_{50}$ (se añadió TNF- α al medio de cultivo a una concentración de 10 ng/ml 2 h después de PS). Los niveles de citoquinas se determinaron mediante ELISA y representan la media de tres muestras. En la FIG. 7B, los niveles de IL-1 β e IL-8 se determinaron mediante ELISA en las glándulas lagrimales de conejos con DED inducida por Con A que se trataron con vehículo o PS durante una semana como anteriormente. El tejido glandular se homogeneizó y se realizó ELISA en lisados de tejido completo. $n=8$ glándulas/grupo. *Valores = media $\pm$ SEM.*

Las FIGS. 8A y 8B ilustran que PS suprime los niveles y la actividad de las MMP. En la FIG. 8A, las células conjuntivales humanas se trataron con PS a $1 \times IC_{50}$ (se añadió TNF- α al medio de cultivo a una concentración de

10 ng/ml 2 h después de PS. Los niveles de MMP-1 en el medio de cultivo se determinaron mediante ELISA como en Métodos (n=3) *Valores = media ± SEM*. En la FIG. 8B, dos grupos de conejos con DED inducida por Con A se trataron con vehículo o PS durante 1 semana como en Métodos. Como controles se usaron conejos no tratados previamente. Los niveles de MMP-9 en el ILG (arriba) y el humor acuoso (centro) se determinaron mediante ELISA. La actividad de MMP se determinó en la córnea de conejos sin tratamiento previo y tratados con PS o ketorolaco con DED inducida por Con A como anteriormente. n=8 ojos/grupo. *Valores = media ± SEM*.

Las FIGS. 9A y 9B ilustran que PS conserva los niveles de PGE_2 en las lágrimas y la córnea. En la FIG. 9A, los niveles de PGE_2 se determinaron mediante ELISA en lágrimas recogidas el día 7 de conejos sin tratamiento previo y conejos con DED inducida por Con A tratados durante 1 semana con vehículo o PS. En la FIG. 9B, los niveles de PGE_2 se examinaron adicionalmente. Panel superior: niveles de PGE_2 en las lágrimas de conejos sin tratamiento previo y conejos con DED inducida por Con A tratados durante 1 h con PS o ketorolaco como en Métodos. Panel inferior: Niveles de PGE_2 en el tejido corneal de conejos sin tratamiento previo y conejos con DED inducida por Con A tratados durante 1 semana con vehículo o PS o ketorolaco o diclofenaco. n=8 ojos/grupo. *Valores = media ± SEM*.

La FIG. 10 ilustra el efecto analgésico ocular de PS. Se aplicó una gota de PS, vehículo o lidocaína a un ojo de conejos (n=4/grupo) y se determinó el umbral de contacto corneal (CTT) usando un esesímetro. El vehículo no tuvo efecto en CTT (no mostrado; se superpone con la línea horizontal de valor 0). *Valores = media ± SEM*.

La FIG. 11 ilustra imágenes de la membrana corioalantoidea (CAM) en varias condiciones en las que PS disminuyó notablemente la formación de nuevos vasos en CAM.

La FIG. 12 ilustra la inhibición de la angiogénesis en la glándula lagrimal de conejos con DED.

La FIG. 13 ilustra que PS suprime la inflamación ocular en conejos. Las fotografías se obtuvieron 24 h después del inicio del tratamiento. *Panel superior*: Los conejos tratados con vehículo muestran una reacción inflamatoria notable, dificultando la apertura de los ojos debido al edema periorbitario. *Panel inferior*: los conejos tratados con PS tienen una reacción inflamatoria mínima o nula, lo que les permite abrir completamente los ojos.

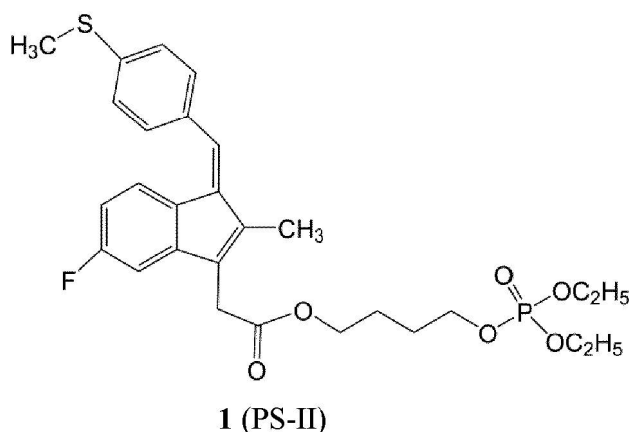
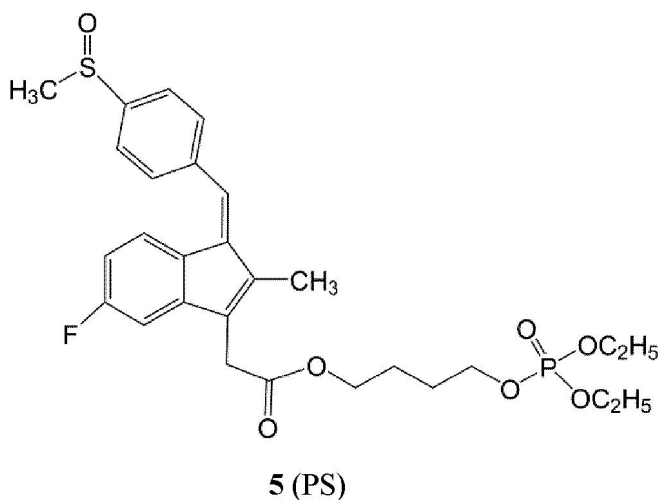
La FIG. 14 ilustra que PS suprime el número de células inflamatorias en conejos. *Panel superior*: La marcada reacción inflamatoria inducida en conejos por la cirugía de cataratas más LPS llevó a un aumento espectacular en el número de células inflamatorias en AH en conejos tratados con vehículo, lo que fue prevenido por PS. Los datos son de los cuatro conejos de la FIG. 13. Los valores individuales son la media de los dos ojos de cada conejo. *Panel inferior*: fotografías representativas de dos lentes implantadas extraídas el día 5. La de un conejo tratado con vehículo muestra una gran cantidad de células adheridas. Pueden ver muy pocas células en la lente del conejo tratado con PS.

La FIG. 15 ilustra una placa de agar con discos de susceptibilidad aplicados a un crecimiento de *S. aureus*. Las zonas de inhibición del crecimiento son evidentes. El antibiótico probado fue la levofloxacina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

El compuesto es fosfo-sulindaco I (PS) (fórmula III) o fosfo-sulindaco II (PS-II) (fórmula IV):



En algunas realizaciones preferidas, el compuesto es PS.

Métodos de uso

Los NSAID no se usan en el tratamiento de la DED por dos razones: primero, no hay evidencia de que sean eficaces; y en segundo lugar, están asociados con efectos secundarios oculares prohibitivos, sobre todo el derretimiento corneal. De hecho, los NSAID están contraindicados en pacientes con DED.

La complicación más peligrosa de los NSAID oftálmicos tópicos es el derretimiento corneal. El derretimiento corneal es una afección en la que el epitelio corneal se daña gravemente o se pierde y se acompaña de un adelgazamiento del estroma corneal (que consiste principalmente en colágeno). El adelgazamiento progresivo del estroma puede dar como resultado la perforación del ojo que puede llevar a la pérdida de la visión debido a errores de refracción importantes o incluso a la pérdida del propio ojo por complicaciones posteriores, como una infección. Los derretimientos corneales generalmente se producen después de la cirugía ocular y en el contexto de una inflamación u otro daño a la superficie corneal. Sin embargo, el derretimiento corneal también puede producirse en ojos tranquilos.

En general, todos los líderes de opinión recomiendan un cuidado extremo en el uso de NSAID en oftalmología y no recomiendan su uso en DED porque el riesgo de derretimiento corneal aumenta debido a que la córnea ya está comprometida por la DED.

Los compuestos descritos en la presente son, en términos generales, derivados de NSAID y otros compuestos. Por ejemplo, PS es un derivado del NSAID sulindac. Por tanto, se podría anticipar que también estaría contraindicado en el tratamiento de la DED, especialmente porque puede hidrolizarse fácilmente por carboxilesterasas corneales al NSAID sulindac, que a su vez se convierte en sus metabolitos activos sulfuro de sulindac y sulfona de sulindac.

Sin embargo, el PS es eficaz y también seguro en el tratamiento de la DED. En particular, el PS, cuando se administra en dosis y durante períodos de tiempo efectivos para tratar la DED, no provoca el derretimiento corneal. El PS también es eficaz y seguro como analgésico para el dolor ocular.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente, en donde la afección oftálmica se selecciona de enfermedad del ojo seco y retinopatía diabética, el método comprendiendo administrar al paciente una dosis de uno de los compuestos, un compuesto de Fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la dosis se selecciona como se describe en la presente. En determinadas realizaciones, la dosis es de por lo menos 0,75 mg, por lo menos 1,5 mg, por lo menos 2 mg, por lo menos 3 mg o por lo menos 4 mg. En algunas realizaciones, la dosis es de no más de 0,75 mg, no más de 1,5 mg, no más de 2 mg, no más de 3 mg o no más de 4 mg. En algunas realizaciones, la dosis es una dosis analgésica. En algunas realizaciones, la dosis es una dosis antiinflamatoria menor que una dosis analgésica, es decir, la dosis es eficaz para tratar la enfermedad del ojo seco, pero no proporciona analgesia. En algunas realizaciones, la dosis es suficiente para tratar la afección oftálmica, pero no proporciona analgesia ni actividad antiinflamatoria. En realizaciones preferidas, la dosis no provoca el derretimiento corneal.

El paso de administración puede realizarse mediante cualquier método de administración apropiado conocido por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, el paso de administración comprende administrar el compuesto localmente en la superficie del ojo, administrar el compuesto en la parte posterior del ojo mediante inyección directa, inyectar el compuesto en la glándula lagrimal o depositar el compuesto dentro del ojo.

El compuesto puede formularse para administración en cualquier formulación ocular conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto puede formularse en gotas para los ojos, una formulación inyectable, una pomada, un espray, un gel o una formulación de liberación lenta. En algunas realizaciones, la formulación comprende un 0,3% en peso del compuesto. En algunas realizaciones, la formulación comprende un 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5% o 5,0% del compuesto. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende un 0,5% del compuesto. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende un 2,0% del compuesto. En algunas realizaciones, el paso de administración comprende administrar dos gotas de la formulación. En algunas realizaciones, el método comprende repetir el paso de administración dos, tres o cuatro veces en un día. En algunas realizaciones, el tamaño de la gota está entre 10 y 100 μ l. El tamaño de la gota puede ser de aproximadamente 10 μ l, aproximadamente 20 μ l, aproximadamente 30 μ l, aproximadamente 40 μ l, aproximadamente 50 μ l, aproximadamente 60 μ l, aproximadamente 70 μ l, aproximadamente 80 μ l, aproximadamente 90 μ l o aproximadamente 100 μ l.

En algunas realizaciones, el método comprende repetir el paso de administración por lo menos una vez al día durante dos días, 7 días o 14 días.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la DED, que comprende administrar una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La DED puede estar asociada, por ejemplo, con inflamación ocular y/o dolor asociado con cirugía ocular; con uveítis o conjuntivitis; con edema macular cistoide o retinopatía diabética; con pterigión; o con traumatismo mecánico o lesión química en el ojo. En realizaciones preferidas, el compuesto se administra por vía tópica, por ejemplo, en gotas para los ojos. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz para la DED es de por lo menos 0,75 mg, por lo menos 1,5 mg o por lo menos 2 mg. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente efectiva para DED no es de más de 0,75 mg, no más de 1,5 mg o no más de 2 mg. En algunas realizaciones, la dosis es una dosis para la enfermedad del ojo seco que es menor que una dosis analgésica, es decir, la dosis es eficaz para tratar la enfermedad del ojo seco, pero no proporciona analgesia. En realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula I es PS.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en un método para tratar la DED, que comprende administrar al ojo de un mamífero una gota de una formulación de un compuesto de Fórmula III o IV, en donde la formulación comprende menos del 10% en peso del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones, la formulación comprende el 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5% o 10% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende el 0,5% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende el 2,0% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones, la formulación comprende menos del 10,0%, menos del 9,5%, menos del 9,0%, menos del 8,5%, menos del 8,0%, menos del 7,5%, menos del 7,0%, menos del 6,5%, menos del 6,0%, menos del 5,5%, menos del 5,0%, menos del 4,5%, menos del 4,0%, menos del 3,5%, menos del 3,0%, menos del 2,5%, menos del 2,0%, menos del 1,9%, menos del 1,8%, menos del 1,7%, menos del 1,6%, menos del 1,5%, menos del 1,4%, menos del 1,3%, menos del 1,2%, menos del 1,1%,

menos del 1,0%, menos del 0,9%, menos del 0,8%, menos del 0,7%, menos del 0,6%, menos del 0,5%, menos del 0,4%, menos del 0,3%, menos del 0,2% o menos del 0,1% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende menos del 0,5% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende menos del 0,2% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones, el método comprende administrar dos gotas de la formulación. En algunas realizaciones, el método comprende repetir el paso de administración dos, tres o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el tamaño de la gota está entre 10 y 100 µl. El tamaño de la gota puede ser de aproximadamente 10 µl, aproximadamente 20 µl, aproximadamente 30 µl, aproximadamente 40 µl, aproximadamente 50 µl, aproximadamente 60 µl, aproximadamente 70 µl, aproximadamente 80 µl, aproximadamente 90 µl o aproximadamente 100 µl. En algunas realizaciones, el método comprende repetir el paso de administración por lo menos una vez al día durante dos días, 7 días o 14 días.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en un método para tratar el dolor o la inflamación ocular. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz para el dolor o la inflamación ocular es de por lo menos 2,0 mg, por lo menos 3,0 mg o por lo menos 4,0 mg. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz para el dolor o la inflamación ocular es de no más de 2,0 mg, no más de 3,0 mg o no más de 4,0 mg. El dolor o inflamación ocular puede ser dolor ocular o inflamación aguda y puede surgir de una cirugía ocular (por ejemplo, cirugía de cataratas). En realizaciones preferidas, el compuesto es PS. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en un método para tratar el dolor o la inflamación ocular, que comprende administrar al ojo de un mamífero una gota de una formulación de un compuesto de Fórmula I, en donde la formulación comprende un 0,3% en peso del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones, la formulación comprende un 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5% o 5,0% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende un 0,5% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende un 2,0% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones, el método comprende administrar dos gotas de la formulación. En algunas realizaciones, el método comprende repetir el paso de administración dos, tres o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el tamaño de la gota está entre 10 y 100 µl. El tamaño de la gota puede ser de aproximadamente 10 µl, aproximadamente 20 µl, aproximadamente 30 µl, aproximadamente 40 µl, aproximadamente 50 µl, aproximadamente 60 µl, aproximadamente 70 µl, aproximadamente 80 µl, aproximadamente 90 µl o aproximadamente 100 µl. En algunas realizaciones, el método comprende repetir el paso de administración por lo menos una vez al día durante dos días, 7 días o 14 días.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en un método para tratar la conjuntivitis, como la conjuntivitis alérgica. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz para la conjuntivitis es de por lo menos 2,0 mg, por lo menos 3,0 mg o por lo menos 4,0 mg. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz para la conjuntivitis es de no más de 2,0 mg, no más de 3,0 mg o no más de 4,0 mg. La conjuntivitis puede ser conjuntivitis alérgica, conjuntivitis viral o conjuntivitis bacteriana. En realizaciones preferidas, el compuesto es PS. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la conjuntivitis, que comprende administrar a un ojo de un mamífero una gota de una formulación de un compuesto de Fórmula III o IV, en donde la formulación comprende un 0,3% en peso del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones, la formulación comprende un 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5% o 5,0% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende un 0,5% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones preferidas, la formulación comprende un 2,0% del compuesto de Fórmula III o IV. En algunas realizaciones, el método comprende administrar dos gotas de la formulación. En algunas realizaciones, el método comprende repetir el paso de administración dos, tres o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el tamaño de la gota está entre 10 y 100 µl. El tamaño de la gota puede ser de aproximadamente 10 µl, aproximadamente 20 µl, aproximadamente 30 µl, aproximadamente 40 µl, aproximadamente 50 µl, aproximadamente 60 µl, aproximadamente 70 µl, aproximadamente 80 µl, aproximadamente 90 µl o aproximadamente 100 µl. En algunas realizaciones, el método comprende repetir el paso de administración por lo menos una vez al día durante dos días, 7 días o 14 días.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en un método para tratar el edema macular cistoide o la retinopatía diabética, que comprende administrar una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III o IV. La dosis puede seleccionarse como se describe en la presente. En estas realizaciones, el compuesto puede administrarse localmente en la superficie del ojo, administrarse en la parte posterior del ojo mediante inyección directa o depositarse dentro del ojo en una formulación de liberación lenta.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en un método para tratar el síndrome de Sjogren, que comprende administrar una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III o IV. La dosis puede seleccionarse como se describe en la presente. En estas realizaciones, el compuesto puede administrarse localmente en la superficie del ojo, en la glándula lagrimal mediante aplicación en la piel en las proximidades de la glándula lagrimal, mediante inyección directa en la glándula lagrimal, depositado en o cerca de la glándula lagrimal formulado preferiblemente en una formulación de liberación lenta.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en un método para tratar el pterigión, que comprende administrar una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III o IV. La dosis puede seleccionarse como se describe en la presente. En estas realizaciones, el compuesto puede administrarse en la superficie del ojo, por ejemplo, en una formulación de gotas para los ojos, una pomada o un aerosol; o por microinyección en el pterigión.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en un método para tratar traumatismos mecánicos o lesiones químicas en el ojo, que comprende administrar una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula III o IV. La dosis puede seleccionarse como se describe en la presente. En estas realizaciones, el compuesto puede administrarse localmente en el área afectada, por ejemplo, en una formulación de gotas para los ojos, una pomada, un spray o una formulación adecuada de liberación lenta.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden usarse en métodos para tratar enfermedades del ojo. En algunas realizaciones, las enfermedades del ojo que se tratan mediante los métodos descritos en la presente incluyen la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética.

La enfermedad del ojo seco (DED) es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por la pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y acompañada de síntomas oculares. La película lagrimal en la DED es anormal debido a una o más de tres razones: disminución de la producción de lágrimas; aumento de la evaporación de las lágrimas; o la mucosidad o los lípidos de la lágrima son anormales. Las manifestaciones clínicas de la DED pueden variar en gravedad desde muy leves hasta el punto de disminuir la capacidad de realizar actividades que requieren atención visual como leer y conducir, afectando seriamente a la calidad de vida del paciente. Dada su distribución mundial y la falta de una única prueba definitiva o consenso de criterios para su diagnóstico, las cifras de prevalencia de DED varían. La mejor estimación de su prevalencia es del 15% (17,9% para mujeres y 10,5% para hombres); algunos autores consideran incluso un 15% una infraestimación.

La DED es una enfermedad inflamatoria cuya patogenia se encuentra bajo un extenso estudio. Por ejemplo, la disfunción de las glándulas lagrimales, el estrés irritativo crónico o las enfermedades autoinmunes sistémicas pueden llevar a inflamación ocular. A su vez, la inflamación provoca la disfunción o muerte de las células responsables de la secreción lagrimal estableciendo un círculo vicioso que, independientemente de la lesión iniciadora, lleva a la enfermedad de la superficie ocular. Los contribuyentes importantes al proceso inflamatorio en la DED son: (1) activación de citoquinas proinflamatorias; la hiperosmolaridad lagrimal, que estimula mediadores inflamatorios a través de las MAPK; (2) metaloproteinasas de matriz (MMP), que lisan componentes de la membrana basal del epitelio corneal y proteínas de unión estrecha; (3) quimiocinas, que reclutan células sensibles cercanas; y (4) células T, que pueden amplificar la cascada atrayendo células inflamatorias, por ejemplo en el síndrome de Sjogren.

El tratamiento de la DED depende de su gravedad clínica. Los síntomas de una enfermedad muy leve a menudo se tratan con lágrimas artificiales, que brindan un alivio parcial pero no suprimen la inflamación. La enfermedad avanzada se trata con el inmunosupresor ciclosporina, el antagonista de la integrina recientemente aprobado lifitegrast, tapones lagrimales o, en raras ocasiones, corticoesteroides. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) no tienen ninguna función en la DES.

En una realización, la invención incluye un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la enfermedad del ojo seco en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar al paciente una sustancia terapéuticamente eficaz cantidad de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede incluir uno o más de un antibiótico, ciclosporina y lifitegrast.

La **retinopatía diabética** se refiere a los cambios en la retina que se producen en pacientes con diabetes mellitus. Estos cambios afectan a los pequeños vasos sanguíneos de la retina y pueden llevar a la pérdida de la visión a través de varias vías diferentes. El **edema macular**, definido como el engrosamiento de la retina y el edema que implica a la mácula, puede producirse en cualquier etapa de la retinopatía diabética. La retinopatía diabética es una de las causas más comunes de pérdida de visión. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es secretado por la retina isquémica. El VEGF lleva a (a) permeabilidad vascular aumentada que da como resultado hinchazón/edema retinal y (b) angiogénesis- formación de nuevos vasos sanguíneos. Los agentes que suprimen el VEGF pueden controlar la retinopatía diabética.

Además de la retinopatía diabética, varias otras enfermedades oculares se caracterizan por fenómenos

vasculares anormales que dependen predominantemente de VEGF. Dado el papel de VEGF en estos trastornos, controlar el VEGF es un enfoque para su prevención y tratamiento. Entre ellos destaca la **degeneración macular relacionada con la edad** (AMD), una enfermedad degenerativa de la parte central de la retina (la mácula) que da como resultado principalmente la pérdida de la visión central. La visión central es necesaria para actividades como conducir, leer, ver la televisión y realizar actividades de la vida diaria. La AMD se clasifica como seca (atrófica) o húmeda (neovascular o exudativa) para propósitos clínicos. La AMD húmeda, también conocida como neovascularización coroidea, se caracteriza por el crecimiento de vasos anormales en el espacio subretiniano, habitualmente de la circulación coroidea y, con menor frecuencia, de la circulación retiniana. Estos vasos sanguíneos anormales se filtran, lo que lleva a acumulaciones de líquido subretiniano y/o sangre debajo de la retina.

La **Oclusión de la vena de la retina** (RVO) es una causa importante de pérdida visual entre los adultos mayores en todo el mundo. Un componente importante de la OVR que también es un objetivo terapéutico para esta entidad son sus complicaciones secundarias que afectan a la visión, incluyendo el edema macular, la neovascularización retiniana y la neovascularización del segmento anterior. El VEGF desempeña un papel crucial en estas complicaciones determinantes de la visión. Los pacientes con oclusión grave (isquémica) de la vena central de la retina tienen un riesgo particularmente alto de glaucoma neovascular, a menudo dentro de los primeros meses del diagnóstico, y deben ser observados por lo menos una vez al mes para detectar el desarrollo de neovascularización del segmento anterior durante este período. De hecho, los pacientes con oclusión grave (isquémica) de la vena central de la retina tienen un riesgo particularmente alto de glaucoma neovascular, y se observan estrechamente para el desarrollo de neovascularización del segmento anterior. Se supone que los inhibidores de VEGF en pacientes con OVR limitan el edema macular y mejoran la visión al disminuir la permeabilidad vascular.

En una realización, la invención incluye un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la retinopatía diabética en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de la retinopatía diabética puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adicional. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede incluir uno o más de un antibiótico, ciclosporina y lifitegrast.

En algunas realizaciones, el antibiótico puede incluir uno o más de tetraciclina, tobramicina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina y eritromicina. Otros antibióticos incluyen aminoglucósido, ampicilina, carbenicilina, cefazolina, cefalosporina, cloranfenicol, clindamicina, everninomicina, gentamicina, kanamicina, lipopéptidos, metilicina, nafcilina, novobiocina, oxazolidinonas, penicilina, quinolonas, rifampicina, estreptograminas, estreptomycin, sulfametoxazol, sulfonamida, tri metoprima y vancomicina.

En algunas realizaciones, el antibiótico puede incluir sulfato de neomicina o sulfato de polimixina B.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente pueden incluir la administración de un compuesto adicional para tratar una afección oftálmica, el compuesto adicional puede comprender uno o más de los compuestos divulgado en la Patente de Estados Unidos N° 8.236.820 y/o

Las Solicitud de Patente de Estados Unidos 2009/0099137, 2013/0225529 y 2014/0315834.

La eficacia de los métodos, compuestos y combinaciones de compuestos descritos en la presente en el tratamiento, prevención y/o gestión de las enfermedades o trastornos indicados puede probarse usando varios modelos animales conocidos en la técnica.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario en la presente, los términos científicos y técnicos usados en esta solicitud tendrán los significados entendidos comúnmente por los expertos en la técnica. En general, la nomenclatura usada en relación con la química, el cultivo celular y tisular, la biología molecular, la biología celular y del cáncer, la neurobiología, la neuroquímica, la virología, la inmunología, la microbiología, la farmacología, la genética y la química de proteínas y ácidos nucleicos y las técnicas de los mismos, descritas en la presente, es la bien conocida y usada comúnmente en la técnica.

Como se usa en el presente, los términos "administrar", "administrar" o "que administra" se refieren a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o recetar por un profesional de la salud o su agente autorizado o bajo su dirección de acuerdo con la divulgación; y/o (2) introducir, tomar o consumir por parte del mamífero, de acuerdo con la divulgación.

Los términos "coadministración", "coadministrado", "administrado en combinación con", "administrar en combinación con", "simultáneo" y "concurrente", como se usan en la presente, abarcan la administración de dos o más ingredientes farmacéuticos activos a un sujeto de tal manera que ambos ingredientes farmacéuticos activos y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que están presentes dos o más ingredientes farmacéuticos activos. Se prefiere la administración simultánea en composiciones separadas y la administración en una composición en la que estén presentes ambos agentes.

El término "compuesto con riesgo reducido de derretimiento corneal" se refiere a compuestos que tienen menos probabilidades de provocar derretimiento corneal en un paciente en tratamiento en comparación con un NSAID que se sabe que provoca derretimiento corneal (por ejemplo, diclofenaco (ver, por ejemplo, Julianne, C. et al., "Corneal Melting Associated with Use of Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs after Ocular Surger", (2000) 118:1129-1132) a aproximadamente la misma dosificación. Los compuestos de la invención, como los compuestos de fórmula (III) y fórmula (IV) son compuestos con riesgo reducido de derretimiento corneal.

Los términos "ingrediente farmacéutico activo" y "fármaco" incluyen los compuestos descritos en la presente y, más específicamente, los compuestos descritos por la fórmula (III) o la fórmula (IV).

El término "*in vivo*" se refiere a un evento que tiene lugar en el cuerpo de un sujeto.

El término "*in vitro*" se refiere a un evento que tiene lugar fuera del cuerpo de un sujeto. Los ensayos *in vitro* abarcan ensayos basados en células en los que se emplean células vivas o muertas y también pueden abarcar un ensayo sin células en el que no se emplean células intactas.

El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto o combinación de compuestos como se describe en la presente que es suficiente para efectuar la aplicación pretendida que incluye, pero no se limita a, el tratamiento de enfermedades. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar según la aplicación pretendida (*in vitro* o *in vivo*), o el sujeto y la enfermedad que se esté tratando (por ejemplo, el peso, la edad y el sexo del sujeto), la gravedad de la enfermedad, la forma de administración, etc., que puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. El término también se aplica a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células objetivo (por ejemplo, la reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular). La dosis específica variará dependiendo de los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si el compuesto se administra en combinación con otros compuestos, la cadencia de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración física en el que se transporta el compuesto.

Un "efecto terapéutico", como se usa este término en la presente, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

Los términos "QD", "qd" o "q.d." significan *quaque die*, una vez por día o una vez al día. Los términos "BID", "bid" o "b.i.d." significan *bis in die*, dos veces por día o dos veces al día. Los términos "TID", "tid" o "t.i.d." significan *ter in die*, tres veces por día o tres veces al día. Los términos "QID", "qid" o "q.i.d." significan *quater in die*, cuatro veces por día o cuatro veces al día.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos preferidos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos preferidos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso y aluminio. Las bases orgánicas de las que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos específicos incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable se elige de sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. El término "cocrystal" se refiere a un complejo molecular derivado de varios formadores de cocrystal conocidos en la técnica. A diferencia de una sal, un cocrystal generalmente no implica la transferencia de hidrógeno entre el cocrystal y el fármaco, sino que implica interacciones intermoleculares, como enlaces de hidrógeno, apilamiento de anillos aromáticos o fuerzas dispersivas, entre el formador de cocrystal y el fármaco en la estructura cristalina.

Se pretende que "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluya todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción e ingredientes inertes. El uso de tales portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes farmacéuticamente aceptables para ingredientes farmacéuticos activos es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier portador farmacéuticamente aceptable o excipiente farmacéuticamente aceptable convencional sea incompatible con el ingrediente farmacéutico activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de la invención. También pueden incorporarse en las composiciones y métodos descritos ingredientes farmacéuticos activos adicionales, como otros fármacos descritos en la presente.

Como se usa en el presente, los términos "tratar", "tratamiento" y/o "que trata" pueden referirse a la gestión de una enfermedad, trastorno o afección patológica, o síntoma de los mismos con la intención de curar, mejorar, estabilizar y/o controlar la enfermedad, trastorno, afección patológica o síntoma de la misma. Con respecto al control de la enfermedad, trastorno o afección patológica más específicamente, el "control" puede incluir la ausencia de progresión de la afección, evaluada por la respuesta a los métodos enumerados en la presente, donde dicha respuesta puede ser completa (por ejemplo, poniendo la enfermedad en remisión) o parcial (por ejemplo, disminución o mejora de cualquier síntoma asociado con la afección).

Como se usa en la presente, los términos "modular" y "modulación" se refieren a un cambio en la actividad biológica de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, gen, péptido, anticuerpo y similares), donde dicho cambio puede relacionarse con un aumento en actividad biológica (por ejemplo, actividad aumentada, agonismo, activación, expresión, regulación por incremento y/o expresión aumentada) o disminución de la actividad biológica (por ejemplo, actividad disminuida, antagonismo, supresión, desactivación, regulación por disminución y/o expresión disminuida) para la molécula biológica.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que las estructuras químicas representadas en la presente incluyan compuestos que se diferencian únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio o tritio, o en los que uno o más átomos de carbono se reemplazan por carbonos enriquecidos con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención.

Cuando se usan intervalos en la presente para describir, por ejemplo, propiedades físicas o químicas como el peso molecular o las fórmulas químicas, se pretende que se incluyan todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas. El uso del término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por tanto, el número o intervalo numérico puede variar. La variación es típicamente del 0% al 15%, preferiblemente del 0% al 10%, más preferiblemente del 0% al 5% del número o intervalo numérico expuesto. El término "que comprende" (y términos relacionados como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") incluye aquellas realizaciones como, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, método o proceso que "consiste de" o "consiste esencialmente de" las características descritas.

Los "isómeros" son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio, es decir, tienen una configuración estereoquímica diferente. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse o como (R) o como (S). Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) en la que rotan la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). Se pretende que las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos incluyan todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto *E* como *Z*.

"Pureza enantiomérica", como se usa en la presente, se refiere a las cantidades relativas, expresadas como porcentaje, de la presencia de un enantiómero específico con respecto al otro enantiómero. Por ejemplo, si un compuesto, que potencialmente puede tener una configuración isomérica (R) o (S), está presente como una mezcla racémica, la pureza enantiomérica es de aproximadamente el 50% con respecto al isómero (R) o (S). Si ese compuesto tiene una forma isomérica predominante sobre la otra, por ejemplo, 80% de isómero (S) y 20% de isómero (R), la

pureza enantiomérica del compuesto con respecto a la forma isomérica (*S*) es del 80%. La pureza enantiomérica de un compuesto puede determinarse de varias maneras conocidas en la técnica, que incluyen pero no se limitan a, cromatografía usando un soporte quiral, medición polarimétrica de la rotación de la luz polarizada, espectroscopia de resonancia magnética nuclear que usa reactivos de desplazamiento quiral que incluyen pero no se limitan a complejos quirales que contienen lantánidos o reactivos de Pirkle, o derivatización de compuestos usando un compuesto quiral tal como ácido de Mosher seguido de cromatografía o espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

Los enantiómeros pueden aislarse de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los enantiómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétrica. Consultar, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley Interscience, Nueva York (1981); E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, Nueva York (1962); y E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, Nueva York (1994).

Los términos "enantioméricamente enriquecido" y "no racémico", como se usan en la presente, se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (por ejemplo, más del 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero (*S*) significa una preparación del compuesto que tiene más del 50% en peso del enantiómero (*S*) con respecto al enantiómero (*R*), como por lo menos el 75% en peso, o como por lo menos el 80% en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser significativamente mayor del 80% en peso, proporcionando una preparación "sustancialmente enantioméricamente enriquecida" o "sustancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen por lo menos un 85% en peso de un enantiómero con respecto a otro enantiómero, como por lo menos el 90% en peso, o como por lo menos el 95% en peso. Los términos "enantioméricamente puro" o "sustancialmente enantioméricamente puro" se refieren a una composición que comprende por lo menos el 98% de un solo enantiómero y menos del 2% del enantiómero opuesto.

"Fracción" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las fracciones químicas a menudo son entidades químicas reconocidas incorporadas o añadidas a una molécula.

Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se interconvierten por tautomerización. La "tautomerización" es una forma de isomerización e incluye la tautomerización prototrópica o de desplazamiento de protones, que se considera un subconjunto de la química ácido-base. La "tautomerización prototrópica" o "tautomerización por desplazamiento de protones" implica la migración de un protón acompañada de cambios en el orden de los enlaces, a menudo el intercambio de un enlace simple con un doble enlace adyacente. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de los tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización de ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización de ceto-enol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización de fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1*H*)-ona.

"Solvato" se refiere a un compuesto en asociación física con una o más moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también incluyen formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. Se pretende que "forma cristalina" y "polimorfo" incluyan todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo los anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular.

Para evitar dudas, en la presente se pretende que las características particulares (por ejemplo, números enteros, características, valores, usos, enfermedades, fórmulas, compuestos o grupos) descritas junto con un aspecto, realización o ejemplo particular de la invención se entiendan como aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en la presente a menos que sea incompatible con el mismo. Por tanto, tales características pueden usarse cuando sea apropiado junto con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en la presente. Todas las características divulgadas en esta memoria descriptiva (incluyendo cualquier reivindicación, el resumen y los dibujos acompañantes), y/o todos los pasos de cualquier método o proceso así divulgado, pueden combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones en las que por lo menos algunas de las características y/o pasos sean mutuamente excluyentes. La invención no se limita a ningún detalle de ninguna de las realizaciones divulgadas. La invención se extiende a cualquier característica novedosa o combinación novedosa de las características divulgadas en esta memoria descriptiva (incluyendo las reivindicaciones, el resumen y los dibujos adjuntos), o a cualquier paso novedoso o combinación novedosa de los pasos de cualquier método o proceso así divulgado.

Además, como se usa en la presente, el término "aproximadamente" significa que las dimensiones, tamaños, formulaciones, parámetros, formas y otras cantidades y características no son y no necesitan ser exactos, pero pueden ser aproximados y/o más grandes o más pequeños, según se desee, reflejando tolerancias, factores de conversión, redondeo, error de medición y similares, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica. En general, una dimensión, tamaño, formulación, parámetro, forma u otra cantidad o característica es "alrededor de" o "aproximada", ya sea que se indique expresamente o no. Se observa que realizaciones de tamaños, formas y dimensiones muy diferentes pueden emplear las disposiciones descritas.

Además, los términos transitorios "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en", cuando se usan en las reivindicaciones adjuntas, en su forma original y modificada, definen el alcance de la reivindicación con respecto a qué elementos o pasos adicionales de la reivindicación no enumerados, si los hubiere, están excluidos del alcance de la reivindicación o reivindicaciones. Se pretende que el término "que comprende" sea inclusivo o abierto y no excluye ningún elemento, método, paso o material adicional no enumerado. El término "que consiste en" excluye cualquier elemento, paso o material distinto de los especificados en la reivindicación y, en este último caso, las impurezas ordinarias asociadas con el material o los materiales especificados. El término "que consiste esencialmente en" límites del alcance de una reivindicación de los elementos, pasos o material o materiales especificados y los que no afectan materialmente a la característica o características básicas y novedosas de la invención reivindicada. Todas las realizaciones de la invención pueden, como alternativa, definirse más específicamente mediante cualquiera de los términos de transición "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en".

El término "LASIK", como se usa en la presente, es un acrónimo de LAsEr en SItu Keratomileusis (queratomileusis laser in situ). Este es un tipo de cirugía refractiva en la que se remodela la córnea para cambiar su potencia óptica. Específicamente, se levanta un disco de la córnea como una aleta, luego se usa un láser excimer para remodelar la capa intermedia del tejido corneal, produciendo un aplanamiento quirúrgico. La cirugía LASIK puede usarse para corregir la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo.

Como se usa en la presente, un agente terapéutico que "previene" un trastorno o afección se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada con respecto a una muestra de control no tratada, o retrasa el inicio o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección con respecto a la muestra de control no tratada. Por ejemplo, un compuesto que previene la infección puede reducir la frecuencia de la infección y/o reducir la gravedad de la infección.

El término "tratar" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" se reconoce en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones en cuestión. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

Las frases "administración conjunta" y "administrado conjuntamente" se refieren a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes, de tal manera que el segundo compuesto se administre mientras el compuesto terapéutico administrado previamente todavía es efectivo en el cuerpo (por ejemplo, los dos compuestos son simultáneamente eficaces en el paciente, lo que puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse o en la misma formulación o en una formulación separada, ya sea de forma concomitante o secuencial. En ciertas realizaciones, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse en el plazo de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas o una semana entre sí. Por tanto, un individuo que recibe tal tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

Se pretende que el término "profármaco" abarque compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes terapéuticamente activos de la presente invención (por ejemplo, un compuesto seleccionado de la Tabla 1). Un método común para elaborar un profármaco es incluir una o más fracciones seleccionadas que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras realizaciones, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal huésped. Por ejemplo, los ésteres o carbonatos (por ejemplo, ésteres o carbonatos de alcoholes o ácidos carboxílicos) son profármacos preferidos de la presente invención. En ciertas realizaciones, algunos o todos los compuestos seleccionados de la Tabla 1 en una formulación representada anteriormente pueden reemplazarse con el profármaco adecuado correspondiente, por ejemplo, en donde un hidroxilo en el compuesto original se presenta como un éster o un carbonato o ácido carboxílico presente en el compuesto original se presenta como un éster.

Los términos "agonista", "antagonista" e "inhibidor" se usan en la presente para indicar un compuesto químico (como un compuesto orgánico o inorgánico, una mezcla de compuestos químicos), una macromolécula biológica (como un ácido nucleico, un anticuerpo, incluyendo partes de los mismos, así como anticuerpos humanizados,

químicos y humanos y anticuerpos monoclonales, una proteína o una porción de los mismos, por ejemplo, un péptido, un lípido, un carbohidrato), o un extracto elaborado a partir de materiales biológicos como bacterias, plantas, hongos, o células o tejidos animales. Incluyen, por ejemplo, agentes cuya estructura se conoce y aquellos cuya estructura no se conoce. Un agonista se refiere a un agente que aumenta la actividad de una proteína.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones y los métodos pueden utilizarse para tratar a un individuo con necesidad de ello, como un paciente con una afección oftálmica seleccionada entre la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética. En ciertas realizaciones, el individuo es un mamífero como un humano o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, como un humano, la composición o el compuesto se administra preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas como agua o solución salina tamponada fisiológicamente u otros solventes o vehículos como glicoles, glicerol, aceites como el aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En realizaciones preferidas, cuando dichas composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, vías, como inyección, que eluden el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está libre de pirógenos o sustancialmente libre de pirógenos. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para administración tópica, como gotas para los ojos.

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o aumentar la absorción de un compuesto como un compuesto de la invención. Tales agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. La elección de un portador farmacéuticamente aceptable, incluyendo un agente fisiológicamente aceptable depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación o la composición farmacéutica puede ser un sistema de administración de fármacos autoemulsionante o un sistema de administración de fármacos automicroemulsionante. La composición (preparación) farmacéutica también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son portadores no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente simples de elaborar y administrar.

Ejemplos adicionales de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, puede abarcar un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable como un relleno, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación líquido o sólido. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) glicoles, como propilenglicol; (2) polioles, como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (3) ésteres, como oleato de etilo y laurato de etilo; (4) agentes tampón, como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (5) agua libre de pirógenos; (6) solución salina isotónica; (7) solución de Ringer; (8) alcohol etílico; (9) soluciones tampón de fosfato; y (10) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Una composición (preparación) farmacéutica puede administrarse a un sujeto por cualquiera de varias vías de administración que incluyen, por ejemplo, vía intraocular (por ejemplo, mediante inyección intraocular); y vía tópica (por ejemplo, como crema, pomada o espray aplicado a la piel, o como gotas para los ojos). En ciertas realizaciones, un compuesto puede simplemente disolverse o suspenderse en agua estéril. Los detalles de las vías de administración apropiadas y las composiciones adecuadas para las mismas pueden encontrarse, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 6.110.973, 5.763.493, 5.731.000, 5.541.231, 5.427.798, 5.358.970 y 4.172.896, así como en las patentes citadas en las mismas.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de asociar un compuesto activo, como un compuesto de la invención, con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos.

Las formas de dosificación para administración tópica incluyen formulaciones oftálmicas, como gotas para los ojos. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante o tampón que pueda ser necesario como, por ejemplo, cloruro de benzalconio.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos como azúcares, cloruro de sodio y similares.

Los compuestos activos pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5% (más preferiblemente, del 0,5 al 90%) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular o combinación de compuestos empleados, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto o compuestos particulares empleados, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto o compuestos particulares empleados, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente que está siendo tratado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tenga una experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis de la composición o compuesto farmacéutico a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Generalmente se entiende que la cantidad eficaz del compuesto variará de acuerdo con el peso, el sexo, la edad y el historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad eficaz pueden incluir, pero no se limitan a, la gravedad del estado del paciente, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se esté administrando con el compuesto de la invención. Puede administrarse una dosis total mayor mediante múltiples administraciones del agente. Los métodos para determinar la eficacia y la dosificación son conocidos por los expertos en la técnica (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882).

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usado en las composiciones y métodos de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En ciertas realizaciones de la presente invención, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En realizaciones preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal con necesidad de ello, incluyendo primates, en particular humanos, y otros mamíferos como equinos, bovinos, porcinos y ovinos; y aves y mascotas en general.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse solos o administrarse conjuntamente con otro tipo de agente terapéutico. En ciertas realizaciones, diferentes compuestos de Fórmula I pueden administrarse conjuntamente entre sí o con otros agentes adecuados para el tratamiento de una afección oftálmica. Por ejemplo, los siguientes agentes o clases de agentes pueden administrarse conjuntamente con un compuesto de Fórmula I: doxociclina; ácido decosahecanoico; inhibidores de la angiogénesis, por ejemplo, inhibidores de VEGF, como pegaptanib sódico, bevacizumab, ranibizumab, AV-951, vandetanib, semaxanib, CBO-P11, axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib y TIMP3; agentes anestésicos y analgésicos como lidocaína y compuestos relacionados y benzodiazepam y compuestos relacionados; agentes anticancerígenos como 5-fluorouracilo, adriamicina, mitomicina y compuestos relacionados; agentes antiinflamatorios como 6-manosa fosfato; agentes antifúngicos como fluconazol y compuestos relacionados; agentes antivirales como fosfomonoformiato trisódico, trifluorotimidina, aciclovir,

ganciclovir, DDI, DDC y AZT; agentes que impiden el transporte/movilidad celular como colchicina, vincristina, citocalasina B y compuestos relacionados; fármacos antiglaucoma como betabloqueantes: timolol, betaxol, atenolol, etc.; prostaglandinas como latanoprost y travoprost, etc.; modificadores de la respuesta inmunológica como dipéptido de muramilo y compuestos relacionados; péptidos y proteínas como ciclosporina, insulina, hormonas de crecimiento, factor de crecimiento relacionado con la insulina, factor de crecimiento nervioso (opcionalmente en combinación adicional con ácido decosahecanoico), proteínas de choque térmico y compuestos relacionados; tratamientos con estrógenos; antihistamínicos como bromfeniramina, clorfeniramina, desbromfeniramina, dexclorfeniramina, carbinoxamina, clemastina, difenhidramina, pirilamina, tripeleennamina, tripolidina, metdilazina, bromodifenhidramina, prometazina, azatadina, ciproheptadina, difenilpiralina, doxilamina, trimeprazina, fenindamina, ketotifeno, hidroxizina, tazifilina, temelastina, meclizina, acrivastina, setastina, oxatomida, mequitazina, levocabastina, lodoxamida, rocastina, fenindamina, azelastina y ebastina, fexofenadina, loratadina, descarboetoxiloratadina, astemizol, norastemizol, desmetilastemizol, cetirizina, acrivastina y temelastina; corticosteroides como dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fluorometolona, medrisona, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, triminolona, prednisona, prednisolona, prednisolona 21-fosfato, acetato de prednisolona, hidro cortisona, acetato de hidro cortisona, prednicarato, deflazacort, halometasona, tixocortol, prednildeno (21-dietilaminoacetato), prednival, parametasona, prednisolona, metilprednisolona, meprednisona, mazipredona, isoflupredona, acetato de halopredona, halcinonida, formocortal, flurandrenolida, fluprednisolona, acetato de flurprednidina, acetato de fluperolona, fluocortolona, butilo de fluocortina, fluocinonida, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, flunisolida, flumetasona, fludrocortisona, fluclozinida, fluorometalona, enoxolona, difluprednato, diflucortolona, diacetato de diflorasona, desoximetasona (desoximetasona), desonida, descinolona, cortivazol, corticosterona, cortisona, cloprednol, clocortolona, clobetasona, clobetasol, cloroprednisona, cafestol, budesonida, beclometasona, amcinonida, acetónido de alopregnano, alclometasona, 21-acetoxipregnenolona, tralonida, acetato de diflorasona, deacilcortivazol, RU-26988, budesonida y desacilcortivazol oxetanona. Todos los corticosteroides citados anteriormente son compuestos conocidos. Puede encontrarse información adicional sobre los compuestos, por ejemplo, en The Merck Index, decimotercera edición (2001), y las publicaciones citadas en el mismo. En ciertas realizaciones, el corticosteroide se selecciona de acetónido de fluocinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona y compuestos relacionados, o cualquier combinación de los mismos; e inhibidores del anhídrido carbónico.

Ejemplos adicionales de agentes o clases de agentes que pueden administrarse conjuntamente con un compuesto de Fórmula I incluyen: antioxidantes como OT-551; agentes dirigidos al receptor de IL-2R α como daclizumab; antagonistas de TNF α como infliximab; antibióticos como sirolimus; antagonistas nicotínicos como mecamilamina; esteroides como acetato de anecortave; fotosensibilizadores con terapia fotodinámica como verteporfina; PGE1 (por ejemplo, alprostadil); retinoides sintéticos como fenretinida; inhibidores de la anhidrasa carbónica como acetazolamida; agonistas del receptor P2Y2 como denufosol tetrasódico y dicuafosol; interferones como interferón beta; NSAID como bromfenac y nepafenac; agentes anti-VEGF como EYE001, VEGF-Trap, bevasiranib y vatalanib; agentes anti-VEGF/mediadores de quinasas como TG100801; agentes antiangiogénicos como AG-013, 958 y lactato de escualamina; y ARNip como CAND5 y AGN211745.

Ejemplos adicionales de agentes o clases de agentes que pueden administrarse conjuntamente con un compuesto de Fórmula I incluyen: DE-104; PF-04217329; PF-03187207; AL 37807; OPC-12759; agentes quimioterapéuticos como mitomicina C; análogos estructurales sintéticos de prostaglandina como bimatoprost; agonistas alfa 2 como brimonidina; inhibidores de la anhidrasa carbónica como dorzolamida HCl; derivados de prostaglandina y análogos como tafluprost y travoprost; antagonistas de NMDA como memantina; ácido hialurónico (por ejemplo, hialuronato de sodio); corticosteroides como etabonato de loteprednol, difluprednato y rimexolona; antibióticos como doxiciclina; agentes que aumentan la mucina como ecabet y rebamipida; lubricantes como la combinación de carboximetilcelulosa sódica y glicerina; agonistas del receptor de adenosina A3 como CF-101; inmunomoduladores como talidomida; antagonistas de TNF α como etanercept; inhibidores de proteína quinasa C-b como ruboxistaurina; inmunosupresores como sirolimus; inhibidores de PARP como AG-014699; agentes trombolíticos neuroprotectores como microplasma; hialuronidasa; agentes oxidantes como carbamida; análogos de somatostatina como acetato de octreótido; antagonistas de los receptores de angiotensina II como candesartán cilexetilo; fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como leflunomida; AEB071; antagonistas de TNF como adalimumab; antagonistas de CD11 como efalizumab; inhibidores de calcineurina como LX211; interferones como interferón α -2a; y fetoproteínas alfa humanas como MM-093.

Además de los agentes anteriores, otros agentes son adecuados para la administración al ojo y sus tejidos circundantes para producir un efecto beneficioso fisiológico o farmacológico local o sistémico. Tales agentes pueden administrarse conjuntamente con un compuesto de Fórmula I. Los ejemplos de tales agentes incluyen neuroprotectores como nimodipina y compuestos relacionados; **antibióticos** como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina y eritromicina; **antibacterianos** como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol; antivirales, incluyendo la idoxuridina; **otros agentes antibacterianos** como nitrofurazona y propionato de sodio; **antialérgicos** como antazolina, metapirilina, clorfeniramina, pirilamina y profenpiridamina; descongestionantes como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrazolina; **agentes** mióticos y **anticolinesterasa** como pilocarpina, salicilato de eserina, carbachol, fluorofosfato de diisopropilo, yodo de fosfolina y bromuro de demecario; **midriáticos** como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina e hidroxianfetamina; simpaticomiméticos como epinefrina; y

profármacos como los descritos en Design of Prodrugs, editado por Hans Bundgaard, Elsevier Scientific Publishing Co., Ámsterdam, 1985. Puede hacerse referencia a cualquier libro de texto farmacéutico estándar, como Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, Easton, Pa., USA 1985) para la identidad de otros agentes.

En algunas realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula III o IV puede administrarse conjuntamente con un corticosteroide.

En algunas realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula III o IV puede administrarse conjuntamente con un antibiótico.

En algunas realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula III o IV puede administrarse conjuntamente con un antihistamínico.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula III o IV pueden administrarse conjuntamente con métodos no químicos adecuados para el tratamiento de una afección oftálmica. En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula III o IV pueden administrarse conjuntamente con tratamiento con láser (por ejemplo, fotocoagulación o terapia fotodinámica), cirugía de translocación macular o con dispositivos (por ejemplo, implante de tartrato de brimonidina).

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula III o IV pueden administrarse conjuntamente con un agente anti-VGEF.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula III o IV pueden administrarse conjuntamente con un agente antiproliferativo como mitomicina C.

Esta invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención para su uso

en los métodos de la presente invención. En ciertas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetraalquilamonio. En ciertas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometamina y sales de zinc. En ciertas realizaciones, las sales contempladas de la invención incluyen, pero no se limitan a, Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales metálicas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también pueden existir como varios solvatos, como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida y similares. También pueden prepararse mezclas de dichos solvatos. La fuente de tal solvato puede ser del solvente de cristalización, inherente al solvente de preparación o cristalización, o advenimiento de dicho solvente.

El término "sal de adición básica farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, significa cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de cualquier compuesto de ácido. Las bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxido de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o bario. Las bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas como metilamina, trimetilamina y picolina o amoníaco. La selección de la sal apropiada será conocida por un experto en la técnica.

En una realización, los compuestos descritos en la presente pueden ser compuestos derivados de NSAID.

Los NSAID no se usan en el tratamiento de la DED por dos razones. Primero, no hay evidencia de que sean eficaces. En segundo lugar, están asociados con efectos secundarios oculares prohibitivos, sobre todo el derretimiento corneal. De hecho, los NSAID están contraindicados en pacientes con DED.

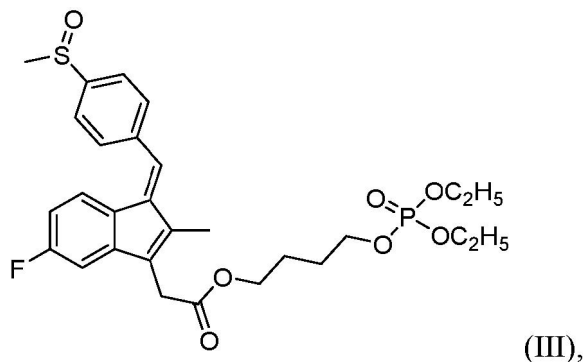
La complicación más peligrosa de los NSAID oftálmicos tópicos es el derretimiento corneal. El derretimiento corneal es una afección en la que el epitelio corneal se daña gravemente o se pierde y va acompañado de adelgazamiento del estroma corneal, que consiste principalmente en colágeno. El adelgazamiento progresivo del estroma puede dar lugar a la perforación del ojo que puede llevar a la pérdida de la visión debido a errores de refracción importantes o incluso a la pérdida del propio ojo por complicaciones posteriores, como una infección. Los derretimientos corneales generalmente se producen después de la cirugía ocular y en el contexto de una inflamación u otro daño a la superficie corneal. Sin embargo, el derretimiento corneal puede producirse en ausencia de inflamación u otra lesión.

En general, los líderes de opinión recomiendan un cuidado extremo en el uso de los NSAID en oftalmología y no recomiendan su uso en la DED porque el riesgo de derretimiento corneal aumenta debido a que la córnea ya está

comprometida por la DED.

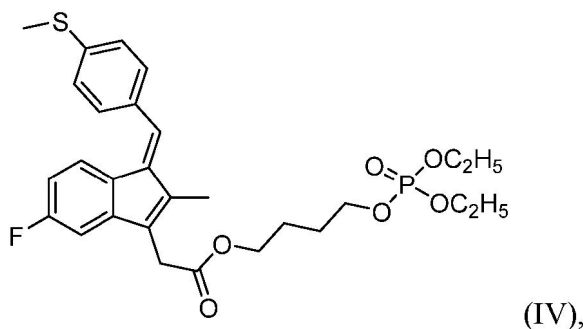
En una realización, los compuestos descritos en la presente incluyen los compuestos derivados de NSAID de Fórmula III y Fórmula IV, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto de la invención puede incluir el compuesto de Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de la invención puede incluir el compuesto de Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmulas III y IV se describen en la Patente de Estados Unidos N° 8.236.820.

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula III (PS) es un derivado del NSAID sulindac. Por tanto, puede anticiparse que también sería ineficaz o estaría contraindicado en el tratamiento de la DED.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV pueden penetrar una o más de la córnea, la esclerótica y la conjuntiva para entrar en contacto con la retina.

Sin embargo, el PS es eficaz y seguro en el tratamiento de la DED. En particular, el PS, cuando se administra en dosis y durante períodos de tiempo eficaces para tratar la DED, no provoca el derretimiento corneal.

El PS también es eficaz y seguro como analgésico para el dolor ocular. Como el PS no se comporta como un NSAID convencional, cabría esperar que el PS perdiera las propiedades analgésicas beneficiosas que muestran los NSAID oftálmicos como el ketorolaco y otros. Sin embargo, el PS muestra un fuerte efecto analgésico en los tejidos oculares.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III o IV para su uso en el tratamiento de las enfermedades y afecciones reivindicadas.

Las composiciones farmacéuticas típicamente se formulan para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV), como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de las mismas, como ingrediente activo.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden incluir un agente activo adicional. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede incluir uno o más de un antibiótico,

ciclosporina y lifitegrast.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas también comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, incluyendo diluyentes y cargas sólidos inertes, diluyentes, incluyendo una solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se usan preferiblemente en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco o la retinopatía diabética.

En algunas realizaciones, la concentración de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la invención es menor de, por ejemplo, el 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o el 0,0001% p/p, p/v o v/v de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la concentración de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) proporcionada en las composiciones farmacéuticas de la invención es independientemente mayor del 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25% 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25% 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25% 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25% 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% o 0,0001% p/p, p/v o v/v de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la concentración de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la invención está en el intervalo de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 29%, de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 28%, de aproximadamente el 0,04% a aproximadamente el 27%, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 26%, de aproximadamente el 0,06% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 0,07% a aproximadamente el 24%, de aproximadamente el 0,08% a aproximadamente el 23%, de aproximadamente el 0,09% a aproximadamente el 22%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 21%, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 19%, de aproximadamente el 0,4% a aproximadamente el 18%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 17%, de aproximadamente el 0,6% a aproximadamente el 16%, de aproximadamente el 0,7% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 0,8% a aproximadamente el 14%, de aproximadamente el 0,9% a aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% p/p, p/v o v/v de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la concentración de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) proporcionado en las composiciones farmacéuticas de la invención está en el intervalo de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 4,5%, de aproximadamente el 0,03% a aproximadamente el 4%, de aproximadamente el 0,04% a aproximadamente el 3,5%, de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 0,06% a aproximadamente el 2,5%, de aproximadamente el 0,07% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,08% a aproximadamente el 1,5%, de aproximadamente el 0,09% a aproximadamente el 1%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,9% p/p, p/v o v/v de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la cantidad de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) proporcionada en las composiciones farmacéuticas de la invención es igual o menor de 10 g, 9,5 g, 9,0 g, 8,5 g, 8,0 g, 7,5 g, 7,0 g, 6,5 g, 6,0 g, 5,5 g, 5,0 g, 4,5 g, 4,0 g, 3,5 g, 3,0 g, 2,5 g, 2,0 g, 1,5 g, 1,0 g, 0,95 g, 0,9 g, 0,85 g, 0,8 g, 0,75 g, 0,7 g, 0,65 g, 0,6 g, 0,55 g, 0,5 g, 0,45 g, 0,4 g, 0,35 g, 0,3 g, 0,25 g, 0,2 g, 0,15 g, 0,1 g, 0,09 g, 0,08 g, 0,07 g, 0,06 g, 0,05 g, 0,04 g, 0,03 g, 0,02 g, 0,01 g, 0,009 g, 0,008 g, 0,007 g, 0,006 g, 0,005 g, 0,004 g, 0,003 g, 0,002 g, 0,001 g, 0,0009 g, 0,0008 g, 0,0007 g, 0,0006 g, 0,0005 g, 0,0004 g, 0,0003 g, 0,0002 g, o 0,0001 g.

En algunas realizaciones, la cantidad de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) proporcionada en las composiciones farmacéuticas de la invención es de más de 0,0001 g, 0,0002 g, 0,0003 g, 0,0004 g, 0,0005 g, 0,0006 g, 0,0007 g, 0,0008 g, 0,0009 g, 0,001 g, 0,0015 g, 0,002 g, 0,0025 g, 0,003 g, 0,0035 g, 0,004 g, 0,0045 g, 0,005 g, 0,0055 g, 0,006 g, 0,0065 g, 0,007 g, 0,0075 g, 0,008 g, 0,0085 g, 0,009 g, 0,0095 g, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g, 0,025 g, 0,03 g, 0,035 g, 0,04 g, 0,045 g, 0,05 g, 0,055 g, 0,06 g, 0,065 g, 0,07 g, 0,075 g, 0,08 g, 0,085 g, 0,09 g, 0,095 g, 0,1 g, 0,15 g, 0,2 g, 0,25 g, 0,3 g, 0,35 g, 0,4 g, 0,45 g, 0,5 g, 0,55 g, 0,6 g, 0,65 g, 0,7 g, 0,75 g, 0,8 g, 0,85 g, 0,9 g, 0,95 g, 1 g, 1,5 g, 2 g, 2,5 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 4,5 g, 5 g, 5,5 g, 6 g, 6,5 g, 7 g, 7,5 g, 8 g, 8,5 g, 9 g, 9,5 g, o 10 g,

Cada uno de los compuestos proporcionados de acuerdo con la invención es eficaz en un amplio intervalo de dosificaciones. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, las dosificaciones que varían independientemente de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día y de 5 a 40 mg por día son ejemplos de dosificaciones que pueden usarse. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sexo y la edad del sujeto a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico tratante.

A continuación se describen composiciones farmacéuticas no limitativas y métodos para preparar las mismas.

En realizaciones preferidas, la divulgación proporciona una composición farmacéutica para administración tópica que contiene un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente, y un excipiente farmacéutico adecuado para administración tópica.

Las composiciones de la divulgación pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas o líquidas adecuadas para la administración local o tópica como geles, jaleas solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, lechadas, pomadas, soluciones, aceites, pastas, supositorios, espráis, emulsiones, soluciones salinas, soluciones a base de dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los portadores con densidades más altas son capaces de proporcionar un área con una exposición prolongada a los ingredientes activos. Por el contrario, una formulación en solución puede proporcionar una exposición más inmediata del ingrediente activo al área elegida.

Las composiciones descritas en la presente pueden formularse para administración tópica al ojo y tejidos circundantes, particularmente a la superficie interna del ojo y la superficie interna de los párpados (incluyendo, por ejemplo, córnea, conjuntiva y esclerótica). Tales composiciones, por ejemplo, pueden formularse para administración por instilación, administración en el saco conjuntival y administración conjuntival. En particular, las composiciones descritas en la presente pueden formularse como gotas para los ojos. Tales formulaciones de gotas para los ojos pueden incluir una composición farmacéutica líquida o semisólida adaptada para la administración en el ojo. Un ejemplo típico de una composición de gotas para los ojos es una solución oftálmica para administrar gota a gota en el ojo.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la divulgación están en forma de gotas para los ojos. En algunas realizaciones, el tamaño de la gota está entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 μ l. El tamaño de la gota puede ser mayor de aproximadamente 10 μ l, mayor de aproximadamente 20 μ l, mayor de aproximadamente 30 μ l, mayor de aproximadamente 40 μ l, mayor de aproximadamente 50 μ l, mayor de aproximadamente 60 μ l, mayor de aproximadamente 70 μ l, mayor de aproximadamente 80 μ l, mayor que aproximadamente 90 μ l, o mayor de aproximadamente 100 μ l. El tamaño de la gota puede ser menor de aproximadamente 10 μ l, menor de aproximadamente 20 μ l, menor de aproximadamente 30 μ l, menor de aproximadamente 40 μ l, menor de aproximadamente 50 μ l, menor de aproximadamente 60 μ l, menor de aproximadamente 70 μ l, menor de aproximadamente 80 μ l, menor de aproximadamente 90 μ l o menor de aproximadamente 100 μ l.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes en fase sólida o de gel adecuados, que son compuestos que permiten una penetración aumentada o ayudan en la administración de moléculas terapéuticas a través de las membranas del ojo incluyendo, pero no limitadas a, la córnea, conjuntiva y esclerótica. Hay muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración conocidas por los expertos en la técnica de la formulación tópica. Los ejemplos de tales portadores y excipientes incluyen, entre otros, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), surfactantes (por ejemplo, miristato de isopropilo y laurilsulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcanos, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros como polietilenglicoles.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente pueden incluir formulaciones líquidas, formulaciones semisólidas y formulaciones multicompartimentales.

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden ser formulaciones líquidas que pueden incluir una solución oftálmica de PS y/o una microemulsión de PS. Los ingredientes farmacéuticos activos (API) para los que se han desarrollado microemulsiones incluyen ciclosporina A y flurbiprofeno axetilo. Los enfoques con éxito para extender el tiempo de contacto de las formas de dosificación líquidas con los tejidos oculares y aumentar la captación tisular del API incluyen el uso de excipientes que aumentan la viscosidad, mejoran la penetración o las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que forman *complejos de inclusión* con API que aumentan la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad de los API hidrófobos. En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir β -ciclodextrina y una cantidad terapéuticamente eficaz de PS.

En una realización, la invención incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente con necesidad de ello, en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, la composición comprendiendo una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen uno o más de un agente solubilizante, un alcohol, un ácido y un conservante.

5

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un agente solubilizante y un alcohol. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un agente solubilizante y un ácido. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un agente solubilizante y un conservante. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un agente solubilizante, un alcohol y un ácido. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un agente solubilizante, un alcohol, un ácido y un conservante.

10

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir un compuesto de fórmula III o fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 75%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 70%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 65%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 60%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 55%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 45%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 35%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 9%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 7%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 6%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 4%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1%.

15

20

25

En algunas realizaciones, el agente solubilizante es vitamina E TPGS (d- α -tocoferyl polietilenglicol 1000 succinato). En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un agente solubilizante en una cantidad, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 75%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 70%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 65%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 60%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 55%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 45%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 35%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 25%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%.

30

35

En algunas realizaciones, el alcohol es un alcohol de azúcar, como el manitol. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un alcohol en una cantidad en peso de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 75%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 70%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 65%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 60%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 55%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 45%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 35%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 9%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 7%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 6%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 4%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1%.

40

45

50

En algunas realizaciones, el ácido es ácido bórico. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un ácido en una cantidad, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 75%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 70%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 65%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 60%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 55%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 45%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 35%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 9%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 7%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 6%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 4%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1%.

55

60

65

el 0,5% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1%.

En algunas realizaciones, el conservante es policuaternio-1 (polyquad). En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un conservante en una cantidad, en peso, de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 4%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 1%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,5%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,1%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,009%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,008%, o de aproximadamente el 0,007%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,006%, o de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,005%.

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de PS y uno o más de un agente solubilizante (por ejemplo, vitamina E TPGS (d- α -tocoferil polietilenglicol 1000 succinato)), un alcohol de azúcar (por ejemplo, manitol), un ácido (por ejemplo, ácido bórico) y un conservante (por ejemplo, policuaternio-1 (polyquad)). En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden usarse para administrar PS a la retina después de la administración tópica al ojo. En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden usarse para administrar PS a la retina en una cantidad suficiente para tratar una retinopatía (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz).

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de PS y uno o más de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 25% de vitamina E TPGS (d- α -tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato), de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% de manitol, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% de ácido bórico y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 1% de policuaternio-1 (polyquad).

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, más del 0,5% de PS y uno o más de más del 5% de vitamina E TPGS (d- α -tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato), más del 0,5% de manitol, más del 0,5% de ácido bórico y más del 0,001% de policuaternio-1 (polyquad).

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, menos del 10% de PS y uno o más de menos del 25% de vitamina E TPGS (d- α -tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato), menos del 10% de manitol, menos del 10% de ácido bórico y menos del 1% de policuaternio-1 (polyquad).

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, aproximadamente el 3,5% de PS y uno o más de aproximadamente el 16% de vitamina E TPGS (d- α -tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato), aproximadamente el 3,18% de manitol, aproximadamente el 1,2% de bórico ácido, y aproximadamente el 0,005% de policuaternio-1 (polyquad).

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden ser formulaciones semisólidas que incluyen un gel o un excipiente viscoso y PS. Tales formulaciones semisólidas incluyen formulaciones de alta viscosidad que aumentan la biodisponibilidad aumentando el tiempo de residencia del API en el área precorneal. Los geles in situ son líquidos viscosos que experimentan transiciones de sol a gel tras la aplicación ocular debido a cambios en el pH, la temperatura o la concentración de electrolitos. Los excipientes gelificantes con propiedades mucoadhesivas favorables aumentan aún más el tiempo de residencia. Los polímeros o excipientes gelificantes empleados en el desarrollo de estas formas de fármacos incluyen goma gellan, alginato de sodio, poloxámero y ftalato de acetato de celulosa. En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir un termogel PS que usa poloxámero 407 o goma gellan, y que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de PS.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente pueden incluir un excipiente gelificante, como goma gellan o alginato de sodio. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un excipiente gelificante en una cantidad, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 9%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 7%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 6%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 4%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,9%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,8%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,7%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,6%, o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,5%.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente pueden incluir un poloxámero. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un poloxámero en una cantidad, en peso,

de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 75%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 70%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 65%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 60%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 55%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 45%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 35%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 25%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 9%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 7%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 6%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2%.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un surfactante, como Tween 80 o estearato de polioxilo. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen un surfactante en una cantidad, en peso, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 9%, o de aproximadamente el 0,01% al aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 0,01% al aproximadamente el 7%, o de aproximadamente el 0,01% al aproximadamente el 6%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 4%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 1%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,5%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,1%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,09%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,08%, o de aproximadamente el 0,07%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,06%, o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,05%.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen una ciclodextrina, como (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente incluyen una ciclodextrina en una cantidad, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 95%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 90%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 85%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 80%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 75%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 70%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 65%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 60%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 55%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 45%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 35%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 9%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 7%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 6%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 4%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1%.

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de PS y uno o más de un excipiente gelificante (por ejemplo, goma gellan o alginato de sodio), un poloxámero, un agente solubilizante (por ejemplo, vitamina E TPGS), un surfactante (por ejemplo, Tween 80 o estearato de polioxilo), un poliéter (por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, Cremophor) y una ciclodextrina (por ejemplo, (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina). En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden permitir la administración de PS a los segmentos anteriores del ojo después de la administración tópica. En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden usarse para administrar PS a los segmentos anteriores del ojo en una cantidad suficiente para tratar una enfermedad descrita en la presente que está asociada con dichos segmentos anteriores del ojo (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz).

Como se usa en la presente, se entiende que una cantidad descrita como "aproximadamente el 0%" en peso es una cantidad mayor del 0%.

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de PS y uno o más de goma gellan, vitamina E TPGS y una (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de PS y uno o más de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 5% de goma gellan, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de vitamina E TPGS, y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, más del 0,5% de PS y uno o más de más del 0,1% de goma gellan, más del 1% de vitamina E TPGS y más del 5% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

5 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, menos del 10% de PS y uno o más de menos del 5% de goma gellan, menos del 20% de vitamina E TPGS, menos del 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

10 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 2,4% a aproximadamente el 3% de PS y uno o más de aproximadamente el 0,5% de goma gellan, aproximadamente el 5% de vitamina E TPGS, aproximadamente el 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

15 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 2,4% a aproximadamente el 3% de PS y uno o más de aproximadamente el 0,4% de goma gellan, aproximadamente el 10% de vitamina E TPGS, aproximadamente el 5% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

20 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de PS y uno o más de alginato de sodio, vitamina E TPGS, una (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, Tween (por ejemplo, Tween 80), poli(etileno glicol) (PEG) (por ejemplo, PEG 400) y estearato de polioxilo.

25 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de PS y uno o más de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 5% de alginato de sodio, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de vitamina E TPGS, y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

30 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, más del 0,5% de PS y uno o más de más del 0,1% de alginato de sodio, más del 1% de vitamina E TPGS y más del 5% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

35 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, menos del 10% de PS y uno o más de menos del 5% de alginato de sodio, menos del 20% de vitamina E TPGS, menos del 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

40 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, aproximadamente el 3% de PS y uno o más de aproximadamente el 1,5% de alginato de sodio, aproximadamente el 5% de vitamina E TPGS, aproximadamente el 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

45 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de PS y uno o más de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 5% de alginato de sodio, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 25% de Tween 80, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% de PEG 400, y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10% de estearato de polioxilo.

50 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, más del 0,5% de PS y uno o más de más del 1% de alginato de sodio, más del 1% de Tween 80, más del 1% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, más del 1% de PEG 400 y más del 1% de estearato de polioxilo.

55 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, menos del 10% de PS y uno o más de menos del 5% de alginato de sodio, menos del 25% de Tween 80, menos del 20% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, menos del 20% de PEG 400 y menos del 10% de estearato de polioxilo.

60 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, aproximadamente el 3% de PS y uno o más de aproximadamente el 1,5% de alginato de sodio, aproximadamente el 15% de Tween 80, aproximadamente el 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, aproximadamente el 10% de PEG 400 y aproximadamente el 5% de estearato de polioxilo.

65 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de PS y uno o más de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD), de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 1% de cremophor EL (F1), y de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5% de Tween 80 (F2).

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de PS y uno o más de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD), y de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 1% de cremophor EL (F1).

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de PS y uno o más de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD), y de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5% de Tween 80 (F2).

5 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 4% de PS y uno o más de aproximadamente el 80% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD), y aproximadamente el 0,1% cremophor EL (F1).

10 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 4% de PS y uno o más de aproximadamente el 80% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD) y aproximadamente el 1% de Tween 80 (F2).

15 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% de PS y uno o más de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% de poloxámero 407 y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% de vitamina E TPGS.

En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, más del 1% de PS y uno o más de más del 1% de poloxámero 407 y más del 1% de vitamina E TPGS.

20 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, menos del 10% de PS y uno o más de menos del 40% de poloxámero 407 y menos del 20% de vitamina E TPGS.

25 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir, en peso, aproximadamente el 5,4% de PS y uno o más de aproximadamente el 20% de poloxámero 407 y aproximadamente el 12% de vitamina E TPGS.

30 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden ser formulaciones multicompartmentales de PS como, por ejemplo, nanopartículas, liposomas, dendrímeros o niosomas que pueden incluir PS. Las nanopartículas son portadores poliméricos que mejoran la biodisponibilidad gracias a una penetración en la córnea aumentada y una mayor área superficial para la disolución. Una limitación relativa de las nanopartículas es su baja capacidad. Los liposomas están limitados por su estabilidad subóptima, alto coste y tecnología desafiante para su producción a gran escala. Los niosomas y los discosomas son portadores de dos capas que aumentan la biodisponibilidad del API extendiendo su tiempo de residencia precorneal. En una realización, las composiciones descritas en la presente incluyen nanopartículas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de PS.

35 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una formulación de nanopartículas que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de PS. En alguna realización, la formulación de nanopartículas puede incluir nanopartículas de poli(etilenglicol) (PEG). En algunas realizaciones, la formulación de nanopartículas puede incluir nanopartículas de metoxi poli(etilenglicol)-poli(lactida) (mPEG-PLA). En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden permitir el suministro de PS a los segmentos anteriores del ojo después de la administración tópica. En algunas realizaciones, tales formulaciones pueden usarse para administrar PS a los segmentos anteriores del ojo en una cantidad suficiente para tratar una enfermedad descrita en la presente que está asociada con tales segmentos anteriores del ojo (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz).

45 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una formulación de nanopartículas que comprende, en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de PS y de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 98% de mPEG-PLA.

50 En una realización, las composiciones descritas en la presente pueden incluir una formulación de nanopartículas que comprende, en peso, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 3,5% de PS y de aproximadamente el 96,5% a aproximadamente el 97% de mPEG-PLA.

55 En realizaciones preferidas, la divulgación proporciona una composición farmacéutica para inyección, como inyección intraocular, que contiene un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente, y un excipiente farmacéutico adecuado para inyección. Los componentes y las cantidades de los compuestos en las composiciones son como se describen en la presente.

60 Las formas en las que pueden incorporarse las composiciones de la invención para su administración por inyección incluyen suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o un solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares.

65 También se usan convencionalmente para inyección las soluciones acuosas en solución salina. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, como polietilenglicol (y mezclas adecuadas de los mismos (por ejemplo, PEG-PLA)), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede

mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como la lecitina, para mantener el tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y timerosal.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de la invención, como un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente, en las cantidades requeridas en el solvente apropiado con varios otros ingredientes como se ha enumerado con anterioridad, según sea necesario, seguido por esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, ciertos métodos deseables de preparación son técnicas de secado al vacío y secado por congelación que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada de manera estéril.

Las composiciones farmacéuticas también pueden prepararse a partir de las composiciones descritas en la presente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración ocular o intraocular. Las preparaciones para tales composiciones farmacéuticas son bien conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, Anderson, et al., eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, décima edición, McGraw-Hill, 2002; y Pratt y Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, tercera edición, Churchill Livingstone, N.Y., 1990.

La administración de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente, o una composición farmacéutica de estos compuestos, puede efectuarse mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen la inyección parenteral (incluyendo la inyección intraocular) o la aplicación tópica (por ejemplo, aplicación en la superficie del ojo).

En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente o una composición farmacéutica de estos compuestos puede efectuarse mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción, que puede incluir vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica, aplicación ocular), administración rectal, mediante administración local mediante catéter o endoprótesis o mediante inhalación. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente también puede administrarse por vía intraadiposa o intratecal.

Las formas de administración ejemplares (por ejemplo, parenteral, tópica o por gotas) incluyen soluciones o suspensiones de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

La divulgación también proporciona kits. Los kits incluyen un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito aquí en un envase adecuado y material escrito que puede incluir instrucciones de uso, análisis de estudios clínicos y listados de efectos secundarios. Tales kits también pueden incluir información, como referencias de bibliografía científica, materiales de prospectos, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describen dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones de fármaco u otra información útil para el proveedor de atención médica. Dicha información puede basarse en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios que usan animales de experimentación que implican modelos in vivo y estudios basados en ensayos clínicos en humanos. El kit puede contener además otro ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, un antibiótico). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente y otro ingrediente farmacéutico activo se proporcionan como composiciones separadas en recipientes separados dentro del kit. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) y el agente se proporcionan como una sola composición dentro de un recipiente en el kit. En la técnica se conocen envases adecuados y artículos adicionales para su uso (por ejemplo, taza medidora para preparaciones líquidas, envoltorio de aluminio para minimizar la exposición al aire y similares) y pueden incluirse en el kit. Los kits descritos en la presente pueden proporcionarse, comercializarse y/o promocionarse a proveedores de atención médica, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios de formularios y similares. Los kits también pueden, en algunas realizaciones, comercializarse directamente al consumidor.

Los kits descritos anteriormente son preferiblemente para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco o la retinopatía diabética.

Las cantidades administradas de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descritas en la presente dependerán del humano o mamífero que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición de los compuestos y la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz de cada uno está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, como de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un humano de 70 kg, esto ascendería a aproximadamente de 0,05 a 7 g/día, como de aproximadamente 0,05 a

aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario dañino, por ejemplo, dividiendo tales dosis mayores en varias dosis pequeñas para administrarlas a lo largo del día. La dosificación de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrita en la presente puede proporcionarse en unidades de mg/kg de masa corporal o en mg/m² de área de superficie corporal.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra en múltiples dosis. En una realización preferida, un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra en múltiples dosis. La dosificación puede ser una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de seis veces al día. La dosificación puede ser una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra de aproximadamente una vez al día a aproximadamente 6 veces al día. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra una vez al día, mientras que en otras realizaciones, un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra dos veces al día, y en otras realizaciones un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra tres veces al día.

La administración de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente puede continuar tanto tiempo como sea necesario. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente se administra crónicamente de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos. En otra realización, la administración de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra realización más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y se mantiene el tiempo que sea necesario.

En algunas realizaciones, una dosificación eficaz de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 48 mg a aproximadamente 52 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 95 mg a aproximadamente 105 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 160 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 170 mg a aproximadamente 230 mg, de aproximadamente 180 mg a aproximadamente 220 mg, de aproximadamente 190 mg a aproximadamente 210 mg, de aproximadamente 195 mg a aproximadamente 205 mg o de aproximadamente 198 a aproximadamente 202 mg.

En algunas realizaciones, una dosificación eficaz de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 4,3 mg/kg, de aproximadamente 0,15 mg/kg a aproximadamente 3,6 mg/kg, de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 3,2 mg/kg, de aproximadamente 0,35 mg/kg a aproximadamente 2,85 mg/kg, de aproximadamente 0,15 mg/kg a aproximadamente 2,85 mg/kg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 2,15 mg/kg, de aproximadamente 0,45 mg/kg a aproximadamente 1,7 mg/kg, de aproximadamente 0,15 mg/kg a aproximadamente 1,3 mg/kg, de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 1,15 mg/kg, de aproximadamente 0,45 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 0,55 mg/kg a aproximadamente 0,85 mg/kg, de aproximadamente 0,65 mg/kg a aproximadamente 0,8 mg/kg, de aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 0,75 mg/kg, de aproximadamente 0,7 mg/kg a aproximadamente 2,15 mg/kg, de aproximadamente 0,85 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1,85 mg/kg, de aproximadamente 1,15 mg/kg a aproximadamente 1,7 mg/kg, de aproximadamente 1,3 mg/kg a aproximadamente 1,6 mg/kg, de aproximadamente 1,35 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg, de aproximadamente 2,15 mg/kg a aproximadamente 3,6 mg/kg, de aproximadamente 2,3 mg/kg a aproximadamente 3,4 mg/kg, de aproximadamente 2,4 mg/kg a aproximadamente 3,3 mg/kg, de aproximadamente 2,6 mg/kg a aproximadamente 3,15 mg/kg, de aproximadamente 2,7 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg, de aproximadamente 2,8 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg o de aproximadamente 2,85 mg/kg a aproximadamente 2,95 mg/kg.

En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior de los intervalos mencionados anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo dichas dosis mayores en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se administran por vía tópica, por ejemplo, en gotas para los ojos. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz para un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) puede ser por lo menos aproximadamente 0,75 mg, por lo menos aproximadamente 1,5 mg o por lo menos aproximadamente 2 mg. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz para un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) puede ser de aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1,5 mg o aproximadamente 2 mg. En algunas realizaciones, la dosis terapéuticamente eficaz para un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) es de no más de aproximadamente 0,75 mg, no más de aproximadamente 1,5 mg o no más de aproximadamente 2 mg.

Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (III) o fórmula (IV) descrito en la presente puede administrarse o en dosis individuales o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo la inyección intraocular o la aplicación tópica.

En ciertas realizaciones, una parte sustancial de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula III o fórmula IV) que se distribuye a los tejidos después de 1 hora, según se determina por HPLC, está en un tejido o área particular u objetivo. En ciertas realizaciones, más del 30% del compuesto total en la córnea, la conjuntiva, el humor acuoso, el cuerpo vítreo, la retina, la coroides, la esclerótica, la glándula lagrimal y el cristalino (denominados tejidos o áreas del ojo) puede encontrarse en un único tejido o área del ojo. En ciertas realizaciones, más del 30% del compuesto total en la córnea, conjuntiva, humor acuoso, cuerpo vítreo, retina, coroides, esclerótica, glándula lagrimal y cristalino puede encontrarse en un solo tejido o área. En ciertas realizaciones, más del 40% del compuesto total en la córnea, conjuntiva, humor acuoso, cuerpo vítreo, retina, la coroides, la esclerótica, la glándula lagrimal y el cristalino puede encontrarse en un solo tejido o área. En ciertas realizaciones, más del 50% del compuesto total en la córnea, conjuntiva, humor acuoso, cuerpo vítreo, retina, coroides, esclerótica, glándula lagrimal y cristalino puede encontrarse en un solo tejido o área. En ciertas realizaciones, más del 60% del compuesto total en la córnea, conjuntiva, humor acuoso, cuerpo vítreo, retina, coroides, esclerótica, glándula lagrimal y cristalino puede encontrarse en un solo tejido o área. En ciertas realizaciones, más del 70% del compuesto total en la córnea, conjuntiva, humor acuoso, cuerpo vítreo, retina, coroides, esclerótica, glándula lagrimal y cristalino puede encontrarse en un solo tejido o área. En ciertas realizaciones, más del 80% del compuesto total en la córnea, conjuntiva, humor acuoso, cuerpo vítreo, retina, coroides, esclerótica, glándula lagrimal y cristalino puede encontrarse en un solo tejido o área. En ciertas realizaciones, más del 90% del compuesto total en la córnea, conjuntiva, humor acuoso, cuerpo vítreo, retina, coroides, esclerótica, glándula lagrimal y cristalino puede encontrarse en un solo tejido o área.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se administran a mamíferos para el tratamiento de enfermedades. Un experto en la técnica entenderá que, en ciertas realizaciones, las dosificaciones de tales compuestos pueden ajustarse dependiendo del mamífero que se va a tratar. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se describe en la presente el tratamiento de conejos y tales dosificaciones pueden revisarse o no tras la administración de los compuestos de la invención a un humano. Sin embargo, un experto en la técnica puede, si es necesario, convertir las dosificaciones proporcionadas en la presente como se expone en la Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), julio 2005. En algunas realizaciones, una dosis equivalente humana (HED) puede determinarse a partir de una dosis animal, la dosis animal se puede multiplicar por los siguientes factores de conversión, para proporcionar unidades en mg/kg: ratón = 0,08, hámster = 0,13, rata = 0,16, hurón = 0,19, conejillo de Indias = 0,22, conejo = 0,32, perro = 0,54, mono = 0,32, tití = 0,16, mono ardilla = 0,19, babuino = 0,54, microcerdo = 0,73 y minicerdo = 0,95. Los factores de conversión anteriores son ejemplares y de ninguna manera limitan las dosificaciones proporcionadas en la presente, como entenderá una persona experta en la técnica.

EJEMPLOS

La invención que se describe ahora de manera general, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con propósitos de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

Ejemplo 1: Métodos generales

Para evaluar la eficacia de PS en DED, se usó un modelo mejorado de concaavalina A. En el modelo de concaavalina A, el ojo seco se induce inyectando concaavalina A en las glándulas lagrimales de un mamífero, un mitógeno de células T selectivo que induce un infiltrado linfocítico en estas glándulas. El modelo de concaavalina A se describe de manera generalen (Barabino S. Animal models of dry eye. Arch Soc Esp Oftalmol. 2005;80(12):693-4). La concaavalina A se inyectó en las glándulas lagrimales bajo guía de ultrasonidos, eliminando por tanto las inyecciones en las cercanías de la glándula (a diferencia de la propia glándula). La cabeza y la cola de la glándula lagrimal principal del conejo se inyectaron por separado. La dosis de concaavalina A se optimizó para los signos de DED.

En las pruebas que se describen a continuación, se monitorizan cuatro marcadores de DED: el tiempo de ruptura de las lágrimas (TBUT), la prueba de Schirmer, la osmolaridad de las lágrimas y los niveles de lactoferrina de

las lágrimas. Todos los ensayos se realizaron a la misma hora (± 1 h) para evitar la variabilidad del ensayo debido a las variaciones circadianas.

Ejemplo 2: Eficacia de PS sobre la DED

En un experimento de eficacia usando el modelo de concanavalina A, un grupo de conejos se trató con el compuesto 5, también conocido como fosfosulindaco y abreviado como PS, gotas para los ojos al 1,5% y un grupo con vehículo. Como se muestra en la Tabla 1, el TBUT, la osmolaridad lagrimal y los niveles de lactoferrina lagrimal mostraron una fuerte respuesta terapéutica al PS, mientras que la prueba de Schirmer también mejoró (significativo para la tendencia). Por tanto, está claro que el PS aplicado tópicamente suprime la DED.

Tabla 1. El efecto de PS sobre DED en conejos

	TBUT, segundos		Prueba de Schirmer, mm		Osmolaridad lagrimal, Osm/l		Lactoferrina lagrimal, ng/mg de proteína	
	Media ± SEM							
	Valor de referencia	Día 13	Valor de referencia	Día 11	Valor de referencia	Día 13	Valor de referencia	Día 13
Vehículo	60.0 ± 0.0	12.9 ± 2.7	15.5 ± 1.9	7.6 ± 0.6	303.6 ± 3.7	317.8 ± 2.7	3.09 ± 0.4	2.71 ± 0.1
PD	52.3 ± 4.6	56.0 ± 4.0	14.6± 0.9	9.5± 1.0	298.0± 4.6	307.8± 3.8	3.09 ± 0.4	3.19± 0.2
valor p*		<0.0001		<0.1		<0.03		<0.04
*. comparación entre el control del vehículo y los grupos tratados con PS.								

*, comparación entre el control del vehículo y los grupos tratados con PS.

Ejemplo 3: Datos generales de seguridad

No hubo evidencia de toxicidad tóxica o sistémica de PS en conejos, incluyendo cambios en la presión intraocular durante 2 semanas de tratamiento diario con colirio de PS al 3,6%.

Ejemplo 4: Sin derretimiento corneal

El examen oftalmológico cuidadoso de los ojos de los conejos tratados durante un máximo de 3 semanas con PS no reveló evidencia de queratitis o derretimiento corneal.

Ejemplo 5: Comparación de los efectos de PS con ketorolaco en los niveles de PGE₂

Se compararon los efectos de PS, ketorolaco y diclofenaco (los dos últimos NSAID oftálmicos conocidos por inducir el derretimiento corneal) sobre los niveles de lágrimas de PGE₂ en conejos con ojo seco inducido por concanavalina A. Se administraron tres gotas para los ojos de PS al 1,5% o de ketorolaco al 0,5% comercialmente disponible en el momento 0 y 1 hora más tarde a conejos con DED inducida por concanavalina A. Se obtuvieron lágrimas a las 2 h y los niveles de PGE₂ se determinaron por ELISA. También se midió la PGE₂ en lágrimas de conejos no expuestos (no expuestos a concanavalina A ni tratados). Los niveles de PGE₂ (*media $\pm$ SEM*) fueron: Sin tratamiento previo, 110,4 $\pm$ 12,6 ng/ml; tratados con PS, 115,4 $\pm$ 15,8 ng/ml; tratados con ketorolaco, 77,7 $\pm$ 8,7 ng/ml. La diferencia en PS frente a ketorolaco fue significativa, $p < 0,02$; al igual que la diferencia en ketorolaco frente a sin tratamiento previo, $p < 0,03$. Con respecto a este parámetro, el PS difiere radicalmente del ketorolaco, que induce el derretimiento corneal.

Los niveles de PGE₂ en las córneas de tres grupos de conejos se determinaron por ELISA. Los conejos se con gotas para los ojos de PS al 1,6% o ketorolaco al 0,5% aplicados tópicamente en los ojos o no se trataron (grupo sin tratamiento previo). Resultados en pg/mg de proteína (*media $\pm$ SEM*). Sin tratamiento previo = 787,3 $\pm$ 96,3; PS = 880,6 $\pm$ 110,3; Ketorolaco = 247,2 $\pm$ 187,4 ($p < 0,01$ frente a PS).

Los conejos con DED inducida por concanavalina A como se ha indicado anteriormente se trataron durante 6 días con vehículo, PS al 2,3%, ketorolaco al 0,5% o diclofenaco al 0,1%. En comparación con el grupo del vehículo, en el día 6 los niveles de PGE₂ en la córnea fueron del 106% del valor del vehículo en el grupo de PS (diferencia no estadísticamente significativa), del 1,3% en el grupo de ketorolaco ($p < 0,0001$ frente al vehículo y del 2,3% en el grupo de diclofenaco ($p < 0,0001$ frente a vehículo)).

El PGE₂ es un agente citoprotector del epitelio corneal. Los niveles reducidos de PGE₂ en la córnea facilitan el desarrollo del derretimiento corneal, lo que muy probablemente representa el factor iniciador en la formación de erosiones corneales. Un paso posterior es la liberación de MMP que hidrolizan las fibrillas de colágeno que constituyen la mayor parte de la córnea. La descomposición del colágeno completa el proceso de derretimiento corneal con graves consecuencias para la función del ojo. La perforación de la córnea que puede producirse como culminación del derretimiento corneal puede llevar a la pérdida de la visión o incluso del ojo en caso de complicaciones graves.

Ejemplo 6: Supresión de MMP

En un ensayo in vitro con MMP-1 purificada (colagenasa I) como sustrato, se demostró que PS inhibía la actividad colagenasa con una IC₅₀ de <100 nM. En células de conjuntiva humana cultivadas, PS suprimió MMP-1 en un 75%-86%. En las glándulas lagrimales de conejos con DED tratados con gotas para los ojos de PS, el PS suprimió los niveles de MMP-9 en un 27% en comparación con los conejos tratados con vehículo (2,20 ± 0,24 frente a 1,66 ± 0,20 ng/mg de proteína; p<0,05; media ± SEM).

La actividad general de las MMP se determinó en las córneas de tres grupos de conejos. Este ensayo de actividad de MMP emplea un péptido de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) como indicador genérico de MMP. Los conejos se trataron con gotas para los ojos de PS al 1,6% o ketorolaco al 0,5% aplicados tópicamente en los ojos o no se trataron (grupo sin tratamiento previo). Resultados en unidades relativas de fluorescencia (RFU)/mg de proteína (media ± SEM). Sin tratamiento previo = 1,328±123; PS = 749±218; Ketorolaco = 1,272±106 (p<0,03 frente a PS).

Ejemplo 7: Tratamiento del dolor y la inflamación ocular (ejemplo de referencia)

El efecto analgésico del PS se determinó midiendo el umbral táctil corneal (CTT) usando el estesiómetro Luneau Cochet-Bonnet (Western Ophthalmics, Lynwood, WA), un monofilamento de nailon ajustable con un diámetro definido, que se aplica en diferentes longitudes al centro de la córnea. Este dispositivo se describe de manera general en Lima L, Lange RR, Turner-Giannico A, Montiani-Ferreira F. Evaluación de la prueba de desgarramiento de punto de papel de endodancia estandarizada en conejos blancos de Nueva Zelanda y comparación entre la sensibilidad corneal seguido de pruebas de desgarramiento. Ver Ophthalmol. 2015;18 Suplemento 1:119-24.

Un estímulo producido por el filamento que llega al CTT induce un reflejo corneal, consistente en el cierre rápido de los párpados. El CTT se cuantifica como longitud en centímetros del filamento necesario para provocar el reflejo de parpadeo.

El CTT se determina antes (valor de referencia) y en varios puntos temporales después de la aplicación del compuesto de prueba (PS). El PS se formuló en β-ciclodextrina (42 u 8 mg/ml) o en un nanoportador (19 mg/ml). El fármaco de prueba se formuló en un nanoportador mediante el método de emulsión y evaporación (Vauthier C, Bouchemal K. Methods for the Preparation and Manufacture of Polymeric Nanoparticles. Pharmaceutical Research; 2009; 26:1025-1058). La suspensión de fármaco estable formulada consistía en ácido poliláctico y polietilenglicol (PLLA(10k)-PEG(2k)); colato de sodio; y PS. El vehículo de control fue β-ciclodextrina o el nanoportador sin PS. Como control positivo se usó lidocaína al 1% comercialmente disponible.

A cada ojo de conejos blancos adultos de Nueva Zelanda se le aplicaron 3 gotas de 25 µl de PS o vehículo o lidocaína, con 5 minutos entre cada gota. El tiempo de la última gota se tomó como el momento 0.

La Tabla 2 demuestra el efecto analgésico de PS, que depende tanto del tiempo como de la dosis.

Tabla 2. Valores de umbral de contacto corneal (CTT) en respuesta al tratamiento tópico con PS

Tiempo, minutos	Control	PS 42 mg/ml	PS 19 mg/ml	PS 8mg/ml	Lidocaína al 1%
Valor de referencia	5.9±0.2	5.9±0.2	5.9±0.3	5.9±0.3	6.0±0.0
1	5.9±0.2	2.7±1.0	5.4±0.6	5.3±0.7	1.5±1.3
5	5.9±0.2	3.1±1.2	5.1±0.8	5.4±0.8	2.3±1.5
10	5.6±0.3	3.7±1.3	5.3±0.8	5.6±0.5	3.1±1.9
20	5.8±0.4	4.1±1.4	5.5±0.7	5.6±0.5	4.0±1.3
30	5.9±0.2	5.1±1.0	5.9±0.2	5.9±0.3	5.8±0.6
45	5.9±0.2	5.6±0.7	5.9±0.4	5.9±0.3	5.8±0.6
60	5.9±0.2	5.9±0.2	5.9±0.2	5.9±0.3	6.0±0.0

Ejemplo 8 - PS como tratamiento eficaz del ojo seco en conejos

El fosfosulindaco (PS) es una molécula pequeña cuyas aplicaciones clínicas potenciales han sido estudiadas. El PS no es un profármaco del NSAID sulindac ya que se requiere toda la molécula de PS para su actividad farmacológica. Aquí, se explora la eficacia potencial del PS sobre la DED.

Se ha informado de varios modelos animales de DED. En general, se usan comúnmente los modelos de ratón en estudios de mecanismos debido a la disponibilidad de cepas transgénicas y anticuerpos relevantes. Sin embargo, los modelos de conejos o perros son más adecuados para el estudio de los signos del ojo seco y para estudios terapéuticos, ya que sus ojos tienen un tamaño más cercano al humano, su superficie ocular es fácilmente accesible y pueden tener una menor producción de lágrimas y cambios significativos en la superficie ocular, recapitulando en

gran medida la enfermedad humana.

Inicialmente, se experimentó con varios modelos animales de DED, incluyendo el benzalconio y la atropina, y se encontraron las limitaciones informadas. Un modelo de conejo clínicamente relevante a corto plazo de DED desarrollado por Nagelhout et al. se centró en el propósito de avanzar en el descubrimiento de fármacos. En este modelo, la inyección de la glándula lagrimal inferior (ILG) con el mitógeno de células T Concanavalina A (Con A) llevó a un proceso inflamatorio pronunciado (dacrioadenitis) con niveles elevados de MMP-9 y citoquinas IL-1 β , IL-8, y TGF- β 1 tanto en la glándula lagrimal como en la córnea. La dacrioadenitis suprime la producción de lágrimas, lo que lleva a la inflamación ocular con cambios concomitantes en los parámetros clínicos de la DED. Una excelente elección de este modelo fue el uso de conejos, cuyos ojos, a diferencia de los de ratones y ratas, son más parecidos a los humanos en tamaño y otras características. Este modelo recibió cierta validación de los informes de que los agentes antiinflamatorios como la dexametasona revirtieron las manifestaciones clínicas de la DED en estos conejos.

Se observaron varias limitaciones de este modelo, principalmente la falta de reproducibilidad y la corta duración del ojo seco (modelo agudo). El primero se deriva en gran medida de la inyección relativamente ciega de Con A en la glándula lagrimal, variaciones en la anatomía animal, así como la producción de lágrimas compensatorias de partes no inyectadas del sistema de la glándula lagrimal. Hemos superado estas limitaciones en nuestro modelo refinado.

En la presente se proporcionan las principales mejoras sobre el método original basado en Con A que trajo nuestro enfoque.

Se inyectó Con A bajo guía de ultrasonidos en todas las glándulas lagrimales y se verificó el éxito de la inyección mediante una imagen de ultrasonidos posterior a la inyección (ver la FIG. 1 y la FIG. 2). Como se observa, el tamaño de las glándulas lagrimales inferiores de los conejos varía 4,1 veces entre la más pequeña y la más grande ($n = 42$). Esta variación explica por qué las inyecciones a ciegas recomendadas en el método original a menudo no tienen éxito. Esto se confirmó mezclando la solución de Con A con azul de metileno y haciendo un seguimiento de su curso después de la inyección. En aproximadamente 1/3 de los casos, Con A terminó fuera de la glándula. Los conejos reciben tres inyecciones de Con A, una en la glándula lagrimal inferior (ILG), la parte palpebral de la glándula lagrimal superior (PSLG) y la parte orbital de la SLG (OSLG).

Injectar a todas las glándulas lagrimales y no solo a la glándula lagrimal inferior maximizó la supresión de la producción de lágrimas, ya que se observó que después de la inyección de Con A en solo una, la glándula lagrimal restante podía compensar el ojo seco al producir lágrimas en exceso.

Con A indujo una fuerte respuesta inflamatoria en las glándulas lagrimales caracterizada por un infiltrado linfocitario denso (FIG. 3). La inflamación fue seguida por una producción de lágrimas reducida evidenciada por valores de STT significativamente reducidos.

Se evaluaron cuatro parámetros de eficacia en lugar de los uno o dos habituales. Incluyen (a) el tiempo de ruptura de la lágrima (TBUT), determinado usando fluoresceína al 0,2% sobre el ojo y registrando el tiempo que llevó desarrollar puntos negros, líneas o interrupción evidente de la película de fluoresceína; (b) osmolaridad lagrimal, medida usando la prueba de osmolaridad TearLab y siguiendo las instrucciones del fabricante (TearLab Corp., San Diego, CA); (3) prueba lagrimal de Schirmer (STT), determinada usando tiras de Schirmer (EagleVision, Denville, NJ) insertadas entre la córnea y la conjuntiva palpebral en el punto medio del párpado inferior y midiendo la longitud de la tira humedecida a los 5 min; y (4) niveles de lactoferrina en lágrimas medido por kit ELISA (MyBiosource, San Diego, CA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los cuatro se han usado en la práctica clínica y se correlacionan con la actividad clínica de la enfermedad. El STT es el menos fiable y, como resultado, se usa clínicamente con menos de la mitad de frecuencia que el TBUT.

Las inyecciones de Con A en las glándulas lagrimales se repitieron semanalmente según fue necesario. Cuando se necesitan períodos de estudio de más de 1 semana, las inyecciones repetidas prolongan el ojo seco durante por lo menos 3 semanas, lo que hace que el modelo originalmente agudo se vuelva crónico.

Este modelo es sólido y puede usarse para estudiar con fiabilidad la DED y su respuesta a los agentes terapéuticos.

PS Suprime Ojo Seco Inducido con Con A en conejos. El efecto del PS sobre el ojo seco se determinó en conejos blancos de Nueva Zelanda (NZW), de 2-3 kg (Charles River Labs, Waltham, MA). Estos conejos se alojaron individualmente en habitaciones con control estricto de temperatura ($70 \pm 5^\circ$ F) y humedad ($45 \pm 5\%$) y se aclimataron durante por lo menos 2 semanas antes de la inducción del ojo seco mediante la inyección de Con A como se ha indicado anteriormente. Los conejos NZW con ojo seco inducido por Con A (tres conjuntos de inyecciones) se trataron con PS formulado como nanopartículas y administradas tópicamente como gotas para los ojos 3 veces al día durante 21 días, comenzando el día de la inyección de Con A. Como se muestra en la FIG. 4, PS restauró los niveles de TBUT, osmolaridad lagrimal y lactoferrina lagrimal normales. El valor de STT también mejoró, pero la diferencia con el grupo

de vehículo fue significativa solo para la tendencia. Se obtuvieron resultados similares los días 5 y 14 (datos no mostrados).

PS tiene una eficacia superior a la ciclosporina y al lifitegrast en la DED. Usando este modelo, comparamos el efecto de PS con el de la ciclosporina y el lifitegrast. Los conejos se trataron durante 6 días con PS como antes o gotas para los ojos de ciclosporina al 0,05% o lifitegrast al 5% 3 veces al día. Además de determinar TBUT, osmolaridad y STT, medimos los niveles de IL-8 e IL-1 β en los ILG de conejos recogidos en la eutanasia. Ambas citoquinas son mediadores significativos de la inflamación en la DED. Como se muestra en la siguiente tabla, el PS tuvo efectos estadísticamente significativos en el TBUT, la osmolaridad lagrimal y los niveles de IL-8 e IL-1 β . La ciclosporina mejoró significativamente la STT pero no tuvo un efecto significativo en los parámetros restantes. Lifitegrast mejoró significativamente la osmolaridad lagrimal pero ninguno de los otros parámetros. Cabe destacar que lifitegrast suprimió la STT por debajo de los niveles del grupo del vehículo y esta supresión fue estadísticamente significativa.

Tabla: Comparación de PS con ciclosporina y lifitegrast en DED en conejos

	Vehículo	PD	Ciclosporina	Lifegrast
	media $\pm$ SEM			
TBUT, seg	12.2 $\pm$ 2.8	43.6 $\pm$ 4.0 p<0.001	17 $\pm$ 5.4 p=0.11	9.1 $\pm$ 3.0 p=0.23
Osmolaridad, Osm/l	311 $\pm$ 2.0	294 $\pm$ 4.6 p<0.002	306 $\pm$ 4.1 p=0.22	290 $\pm$ 4.2 p<0.003
STT, mm	11.7 $\pm$ 1.8	12.3 $\pm$ 0.6	18.3 $\pm$ 1.4 p<0.01	6.9 $\pm$ 0.7 p<0.01*
IL-8, pg/mg proteína	13.5 $\pm$ 5.0	4.9 $\pm$ 1.7 p<0.05	7.4 $\pm$ 2.6 p=0.12	9.0 $\pm$ 2.4 p=0.19
IL-1β, pg/mg proteína	21.2 $\pm$ 6.6	8.4 $\pm$ 1.2 p<0.03	13.5 $\pm$ 3.1 p=0.13	11.5 $\pm$ 1.9 p=0.06

*Este cambio es en la dirección opuesta para un efecto terapéutico útil.

La eficacia de PS sobre la DED se comparó con la del ketorolaco y el diclofenaco, dos NSAID con fuertes propiedades antiinflamatorias y analgésicas oculares (FIG. 5). Después de 1 semana de tratamiento, el PS, como se esperaba, normalizó el TBUT y la osmolaridad, mientras que no tuvo un efecto significativo sobre la STT. Tanto el ketorolaco como el diclofenaco no lograron mejorar ninguno de estos parámetros.

La seguridad de PS aplicado tópicamente. La aplicación ocular de PS fue muy bien tolerada por los conejos sin evidencia de molestias. El examen con lámpara de hendidura realizado semanalmente durante una aplicación de 1 mes de PS no mostró evidencia de respuesta folicular/papilar o inyección de la conjuntiva ni hubo signos de anomalías corneales (defectos de tinción, vascularización corneal, opacificación, defectos epiteliales, adelgazamiento del estroma o evidencia de que se derriase). La presión intraocular medida con Tonopen (Reichert Technologies, Depew, NY) se mantuvo normal en todo momento. Ningún animal desarrolló signos de uveítis y, en la necropsia, el segmento posterior parecía normal en todos los animales.

El mecanismo de acción del PS en el ojo seco. El cultivo de tejidos, los estudios en animales y humanos han establecido que la inflamación es el mecanismo central de la DED⁸. Para determinar el mecanismo de acción del PS en la DED, se exploró la respuesta a el PS de varios factores que se sabe que desempeñan un papel importante en la inflamación asociada con la DED. Incluyen NF- κ B; las citoquinas TGF- β , IL-1 β , IL-6 e IL-8; las collagenasas MMP-1 y MMP-9; y PGE₂. En estos estudios usamos células epiteliales conjuntivales humanas, el derivado de Wong-Kilbourne de las células conjuntivales Chang (clon 1 a 5c-4l de la línea celular certificada de la American Type Culture Collection (Manassas, VA), 20.2).

PS suprime la activación de NF- κ B. NF- κ B es un factor de transcripción que modula una gran variedad de mediadores inflamatorios y cascadas de señalización celular, lo que probablemente desempeña un papel importante en la patogenia de la inflamación ocular de la DED. El efecto de PS sobre NF- κ B se evaluó tanto en células conjuntivales humanas cultivadas como en ILG de conejos con DED tratados con PS o vehículo.

Se trataron células conjuntivales humanas con varias concentraciones de PS. Cinco horas después, se añadió TNF- α al medio de cultivo hasta una concentración final de 10 ng/ml y se determinó el estado de activación de NF- κ B mediante EMSA 1 h después. Como se muestra en la FIG. 6A, PS suprimió significativamente la activación de NF- κ B. De manera similar, después de 1 semana de tratamiento, PS suprimió la activación de NF- κ B en el ILG de conejos con DED en comparación con los tratados con vehículo.

PS suprime la activación de MAPK. Las MAPK median la respuesta de las células a la hiperosmolaridad

lagrimal y las citoquinas inflamatorias en la DED. Estas quinasas pueden activar la transcripción de genes relacionados con el estrés, incluyendo la MMP-9. Las MAPK estimulan la producción de citoquinas, incluyendo IL- β y TNF- α , lo que provoca daños en la superficie ocular.

5 Nuestras células conjuntivas expresan solo las vías JNK y Erk1/2. PS suprimió profundamente la activación por fosforilación de ambas (FIG. 6B).

10 **PS suprime las metaloproteinasas de matriz (MMP).** Las MMP desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la DED. MMP-9 (principalmente) y MMP-1 se han implicado en DES. La actividad de la MMP-9 lagrimal es paralela a la gravedad de la DED. Las MMP, por ejemplo, MMP-9, lisan los componentes de la membrana basal del epitelio corneal y las proteínas de unión estrecha. Por tanto, se determinó el efecto de PS sobre MMP-1 en células conjuntivales cultivadas, y sobre MMP-9 en ILG, córnea y humor acuoso de conejos tratados con PS.

15 El tratamiento de células conjuntivales humanas cultivadas con PS 1xIC₅₀ o 1,5xIC₅₀ durante 2 h redujo los niveles de MMP-1 secretadas en el medio de cultivo en un 48% y un 55%, respectivamente, en comparación con los controles (47,7 $\pm$ 2,0 frente a 24,9 $\pm$ 0,8 y 21,6 $\pm$ 0,8, media $\pm$ SEM, $p < 0,01$ para ambos; FIG. 7A). Estas células no produjeron MMP-9. En conejos tratados con Con A, los niveles de MMP-9 en el ILG y el humor acuoso aumentaron significativamente el día 7 en comparación con los conejos sin tratamiento previo (sin tratamiento con Con A), como se muestra en la FIG. 7B. El tratamiento de los conejos que tenían DED con PS durante 1 semana hizo que los niveles de MMP-9 volvieran a la normalidad.

25 En un experimento agudo, se trató a conejos sin tratamiento previo con PS o ketorolaco (ambos administrados por vía tópica) durante 1 h y se determinó la actividad de MMP en la córnea. Este ensayo determina la actividad de las MMP colectivamente en un tejido dado. Como se muestra en la FIG. 7B, PS suprimió la actividad de las MMP en un 43% ($p < 0,05$). Por el contrario, el NSAID ketorolaco no afectó a la actividad de MMP en la córnea.

30 **PS suprime las citoquinas.** Las citoquinas desempeñan un papel importante en la DED, y los niveles de algunas de ellas se correlacionan con los parámetros clínicos individuales de la DED en humanos. Se determinó la respuesta a PS de TGF- β , IL-6, IL-8 e IL-1 β en la línea celular conjuntival y la ILG de conejos con DED tratados con PS.

35 Las células se trataron con PS 1xIC₅₀ y 2 h más tarde se añadió TNF- α al medio hasta una concentración final de 10 ng/ml. Los medios de cultivo se recogieron 24 h más tarde y los niveles de TGF- β , IL-6 e IL-8 se determinaron mediante ELISA. Cabe destacar que los niveles de IL-1 β estaban por debajo del límite de detección.

40 PS suprimió notablemente los niveles estimulados por TNF- α de IL-8 (reducción del 92%), IL-6 (reducción del 95%) y TGF- β (reducción del 19%) (FIG. 8A). Además, para las tres citoquinas, PS también suprimió sus niveles no estimulados (reducción del 62%, 84% y 4,7%, respectivamente). Además, PS suprimió los niveles de IL-8 en un 64% y de IL-1 β (no expresada por las células cultivadas) en un 61% en ILG de conejos tratados con PS durante 1 semana en comparación con los controles tratados con vehículo (FIG. 8B). El TGF- β no fue detectable por el método en homogeneizados de ILG. Todos estos cambios fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$ -0,04, excepto para el TGF- β no estimulado).

45 **PS Conserva los Niveles de PGE₂ en la córnea y las lágrimas.** Las prostaglandinas (PG) son mediadores inflamatorios importantes que actúan en o cerca del sitio de su producción. La PGE₂ se ha implicado en la DED, con niveles aumentados de PGE₂ en las lágrimas de pacientes con DED. Se encontraron niveles de expresión de COX-2 y PGE sintasa aumentados en tejidos productores de lágrimas de ratones con DED (no se informó de los niveles de lágrimas).

50 Se determinaron los niveles de PGE₂ en lágrimas de conejo en tres grupos de conejos, sin tratamiento previo y aquellos con DED inducida por Con A que fueron tratados durante 1 semana o con PS o con vehículo. Como se muestra en las FIGS. 9A y 9B, las lágrimas de los conejos tratados con vehículo tenían niveles significativamente más altos de PGE₂ que los de los conejos sin tratamiento previo (sin Con A, sin tratamiento con fármacos), mientras que en los conejos tratados con PS estos niveles eran ligeramente inferiores (pero no significativamente diferentes) a los de los conejos sin tratamiento previo.

60 En un experimento agudo, se administró una vez por vía tópica a los ojos de cuatro grupos de conejos con DED inducida por Con A uno de los siguientes: vehículo, PS, ketorolaco o diclofenaco; los dos últimos son NSAID usados para el tratamiento de la inflamación y el dolor ocular. Se determinó que los niveles de PGE₂ en la córnea de estos conejos se obtuvieron 1 h más tarde al igual que en las córneas de conejos sin tratamiento previo. Como se muestra en la FIG. 9B, PS que los niveles de PGE₂ en el grupo tratado con PS no eran diferentes de los de los conejos tratados con vehículo y sin tratamiento previo. Esto contrastaba marcadamente con el ketorolaco y el diclofenaco, que suprimían casi por completo los niveles de PGE₂.

65

Análisis

Este modelo mejorado basado en Con A se empleó con éxito para determinar la eficacia terapéutica y la seguridad de un nuevo fármaco, lo que demuestra su aplicabilidad en los estudios de desarrollo de fármacos y fortalece su validez.

En conjunto, nuestros resultados demuestran el sólido efecto terapéutico de PS. PS restauró a la normalidad (representado por el grupo sin tratamiento previo) los valores de 3 de los 4 parámetros clínicos de DED. La única excepción fue STT, que mejoró en el grupo de PS, pero el cambio fue estadísticamente significativo solo para la tendencia. Sin embargo, dadas las serias limitaciones de esta prueba, el resultado de la STT no resta valor a la conclusión de que el PS es eficaz.

Esta conclusión se ve reforzada por la comparación de la eficacia de PS con la de los dos fármacos usados clínicamente para la DED, ciclosporina y lifitegrast. De un panel de 5 parámetros, incluyendo dos citoquinas importantes en la respuesta inflamatoria, IL-1 e IL-8 (la última se correlaciona con el dolor en humanos), el PS indujo respuestas clínicamente significativas en 4, a diferencia de 1 para cada uno de los otros dos.

Un descubrimiento muy importante ha sido la ausencia de cualquier evidencia de derretimiento corneal, un efecto secundario temido de las moléculas de NSAID. Una propiedad definitoria de los NSAID es su capacidad para inhibir la síntesis de PG. Se informa que PS inhibe o no afecta a la síntesis de PGE₂. En la córnea y las lágrimas, el PS conservó los niveles de PGE₂. Por el contrario, el ketorolaco y el diclofenaco, dos NSAID oftálmicos conocidos por inducir el derretimiento corneal, suprimieron notablemente los niveles de PGE₂. Es concebible que las diferencias de seguridad entre el PS y estos dos NSAID puedan atribuirse en parte a sus diferentes efectos sobre la PGE₂. De hecho, la córnea de la DED es particularmente sensible a los NSAID, por lo que están contraindicados o deben evitarse. Un factor que contribuye al desarrollo del derretimiento corneal es la activación de las MMP que degradan el estroma de colágeno de la córnea REF. PS suprimió los niveles de MMP9 y la actividad general de las MMP en la córnea. Esto contrasta con la falta de tal efecto por parte del ketorolaco. Sin querer estar limitados por ninguna teoría de la invención, parece que el efecto combinado de PS sobre PGE₂ y MMP podría explicar parte de la seguridad ocular del PS. Estos descubrimientos señalan una diferencia crucial entre PS y los NSAID convencionales y permiten la predicción de que el derretimiento corneal, que no se observa durante el período de observación, será un resultado extremadamente improbable incluso después de la administración a largo plazo de PS.

La eficacia del PS en la DED parece resultar de una constelación de efectos sobre las vías de señalización y las moléculas efectoras que participan en la patogenia de la DED. Curiosamente, PS mostró efectos mecánicos significativos tanto en la superficie del ojo como en la glándula lagrimal, donde alcanzó niveles significativos. Este *efecto de múltiples vías* del PS probablemente explica su fuerte efecto sobre la DED. La inflamación resulta de la activación de múltiples vías. Por tanto, la supresión de una sola vía, incluso por completo, puede no afectar a la manifestación de la inflamación, ya que la redundancia del sistema compensa la inactivación de una vía. PS, actuando de manera de múltiples objetivos, evita tal resistencia mecanicista, de ahí su impresionante eficacia.

Ejemplo 9 - El efecto ocular y analgésico de PS (ejemplo de referencia)

Se examinó más a fondo el efecto analgésico de PS en la superficie del ojo determinando el umbral de contacto corneal (CTT) usando el estesiómetro Luneau Cochet-Bonnet (Western Ophthalmics, Lynwood, WA), un monofilamento de nailon ajustable con un diámetro definido, que se aplica en diferentes longitudes hasta el centro de la córnea.

Como se muestra en la FIG. 10, el PS aplicado tópicamente a conejos sin tratamiento previo como una sola gota para los ojos produjo una analgesia esencialmente instantánea y significativa. El vehículo, usado como control, no tuvo ningún efecto. La lidocaína al 1% fue el control positivo.

Ejemplo 10 - PS Inhibe la producción de VEGF y la neovascularización

La retinopatía diabética es una enfermedad impulsada principalmente por la formación de nuevos vasos. La inhibición de este proceso al dirigirse a VEGF, el factor que controla la formación de nuevos vasos, es una estrategia terapéutica establecida. Tres conjuntos de experimentos demostraron la capacidad de PS para inhibir VEGF y la formación de nuevos vasos.

Primero, se evaluó el efecto del PS sobre la producción de VEGF mediante células de cáncer de ovario humano cultivadas, que se sabe que secretan VEGF para reclutar células endoteliales vasculares para la angiogénesis. Por lo tanto, VEGF es uno de los objetivos más significativos y directos en una estrategia antiangiogénesis. Los experimentos descubrieron que los niveles de VEGF se reducen en las células de cáncer de ovario por PS. El VEGF secretado se ensayó en el medio de cultivo mediante ELISA. Los resultados indicaron que el tratamiento con PS (1,0 x IC₅₀, 24 h) redujo los niveles de expresión de VEGF-A en variantes originales de cáncer de ovario (SKOV3, OVCAR3 y A2780) y resistentes (A2780cis y A2780ADR). El grado de inhibición varió entre el 65% y el 100% en comparación con el control, como se muestra en la siguiente tabla.

Línea celular	VEGF-A,% de inhibición
SKOV-3	96
OVCAR-3	100
A2780	64
A2780cis	65
A2780ADR	77

En segundo lugar, se evaluó el efecto de PS sobre la formación de nuevos vasos (neovascularización) usando el ensayo de membrana corioalantoidea (CAM). En este ensayo, se incubaron huevos de gallina blanca fertilizados (SPF Premium, Charles River Laboratory, North Franklin, CT) a 37° C en 70% de humedad durante 3 días. Luego, los embriones se incubaron ex vivo en una placa de Petri estéril durante 7 días. Se implantaron esponjas de gelatina adsorbidas con o sin VEGF más PS o agua (vehículo de control) sobre la superficie de la CAM y se contó la neovascularización el día 4 después de la implantación bajo un microscopio de disección.

La FIG. 11 muestra imágenes representativas que demuestran el efecto antiangiogénico de PS. La siguiente tabla resume los descubrimientos asociados. En 4 días, PS inhibió la neovascularización en CAM entre un 26% y un 34% en comparación con el control. El efecto estuvo presente incluso cuando no se añadió VEGF al sistema, como es la práctica estándar.

	Nº de vasos nuevos	% de inhibición
<i>Media ± SEM</i>		
Control	58 ± 4.9	
VEGF	62.3 ± 1.8	
VEGF±PS 16 µM	46.4 ± 1.5	26 (P<0.0001)
VEGF±PS 50 µM	41.4 ± 1.0	34 (P<0.0001)
PS 50 µM	41 ± 3.2	29 (p<0.016)

Finalmente, se demostró que el PS aplicado tópicamente en el ojo de conejos blancos de Nueva Zelanda inhibía la angiogénesis en su glándula lagrimal (FIG. 12). Se trataron conejos con ojo seco inducido por ConA (n= 8 ojos/grupo) con gotas para los ojos de PS al 3,5% tres veces al día o vehículo durante 1 semana. Se extirparon glándulas lagrimales inferiores de conejo y se fijaron en formalina. Se realizó inmunohistoquímica para VEGF en secciones de tejido y se contaron los vasos positivos para VEGF. PS redujo el número de células positivas para VEGF en un 73%, llevándolo a valores casi normales (el nivel en conejos sin tratamiento previo)

Ejemplo 11 - Formulaciones ejemplares de PS que administran PS a la retina

Composición: 3,5% de PS; 16% de TPGS de vitamina E (succinato de d-α-tocoferilo polietilenglicol 1000); 3,18% de manitol; 1,2% de ácido bórico; 0,005% de policuaternio-1 (Polyquad). Alternativamente, la vitamina E TPGS puede ser reemplazada por otros agentes solubilizantes. Se añade Polyquad como conservante.

Método de preparación: Se disolvieron Polyquad y Vitamina E TPGS en agua purificada, seguido de la adición de PS y agitación a 70° C durante 30 min. A continuación, la solución se centrifugó para eliminar las partículas de fármaco no disueltas y se recogió el sobrenadante, al que se añadieron manitol y ácido bórico. El volumen final se ajustó con agua purificada tras ajustar el pH a 6,7±0,2 con NaOH.

Resultados: La formulación de PS anterior se administró tópicamente como gotas para los ojos en los ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda. Los niveles de PS en los tejidos oculares 1 hora y 3 horas después se determinaron por HPLC. La siguiente tabla resume los descubrimientos:

Tejido	PS, µM	
	1 h	3 h
Córnea	6.9	0.8
Conjuntiva	9.3	0.5
Humor acuoso	2.3	0.1

(continuación)

Tejido	PS, μM	
	1 h	3 h
Iris	0.7	0.9
Lente	1.8	0.1
Cuerpo vitreo	3.6	0.0
Retina	2.7	0.2
Coroides	3.2	0.2
Esclerótica	2.3	0.2
Glándula lagrimal	0.1	0.5

Ejemplo 12 - Formulaciones ejemplares de PS que administran PS al segmento anterior del ojo

Una formulación ejemplar que permite la administración de PS al segmento anterior del ojo incluye las siguientes formulaciones de gel in situ.

Formulación de gel in situ a base de goma Gellan

Composición: 2,4-3% de PS; 0,5% de goma Gellan; 5% de vitamina E TPGS; 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

Método de preparación: Se preparó una *solución de goma gellan* añadiendo una cierta cantidad de goma gellan a agua desionizada y calentando la mezcla a 90° C con agitación rápida (500 rpm). Una vez se hubo disuelto por completo, la solución se filtró a través de un filtro de 0,22 μm . Luego, se añadieron PS y excipientes adicionales al sistema para lograr las concentraciones anteriores y se agitó a 50° C a 500 rpm durante 30 minutos para permitir la disolución completa.

Resultados: La formulación de PS anterior se administró tópicamente como colirio en los ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda. Los niveles de PS en los tejidos oculares 2 h más tarde se determinaron por HPLC. La siguiente tabla resume los descubrimientos.

Tejido	PS, μM a las 2 h
Córnea	72.0
Conjuntiva	24.1
Humor acuoso	1.2
Lente	0.0
Esclerótica	0.0
Iris	0.0
Coroides	0.0
Cuerpo ciliar	0.0
Vítreo	0.0
Retina	0.0
Glándula lagrimal	0.0

Formulación alternativa de gel in situ a base de goma Gellan

Composición: 2,4-3% de PS; 0,4% de goma gellan; 10% de vitamina E TPGS; 5% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

Preparación: Como antes.

Resultados: El PS en esta formulación se administró tópicamente a los ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda y su biodistribución se determinó como antes. La siguiente tabla resume los descubrimientos.

Tiempo, h	PS, μM		
	Córnea	Conjuntiva	Humor acuoso
0.5	24.3	37.7	0.6
1	50.8	20.8	0.4

(continuación)

<i>Tiempo, h</i>	<i>PS, μM</i>		
	Córnea	Conjuntiva	Humor acuoso
3	1.5	0.7	0.0
5	1.1	1.1	0.0
8	1.6	0.7	0.0

Formulación de gel in situ a base de alginato de sodio

Composición: 3% de PS, 1,5% de alginato de sodio, 5% de Vitamina E TPGS, 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina.

Método de preparación: Se preparó una *solución de alginato de sodio* añadiendo una cierta cantidad de alginato de sodio a agua desionizada y calentando la mezcla a 90° C con agitación rápida (500 rpm). Una vez se hubo disuelto por completo, la solución se filtró a través de un filtro de 0,22 μm . Luego, se añadieron PS y excipientes adicionales al sistema para lograr las concentraciones anteriores y se agitó a 50° C a 500 rpm durante 30 minutos para permitir la disolución completa.

Formulación alternativa de gel in situ a base de alginato de sodio

Composición: 3% de PS, 1,5% de alginato de sodio, 15% de Tween 80, 10% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, 10% de polietilenglicol 400 (PEG400), 5% de estearato de polioxilo.

Método de preparación: Se preparó una *solución de alginato de sodio* añadiendo una cantidad apropiada de alginato de sodio a agua desionizada y calentando la mezcla a 90° C con agitación rápida (500 rpm). Una vez que el alginato de sodio se hubo disuelto por completo, la solución se filtró a través de un filtro de 0,22 μm . Luego, se añadieron PS y excipientes adicionales para lograr las concentraciones anteriores y se agitó a 50° C a 500 rpm hasta la disolución completa.

Resultados: El PS en esta formulación se administró tópicamente a los ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda y su biodistribución se determinó como se ha indicado anteriormente. La siguiente tabla resume los descubrimientos.

<i>Tejido</i>	<i>PS, μM</i>			
	1h	3 h	5 h	8h
Córnea	17.8	5.0	1.0	0.0
Conjuntiva	4.9	2.1	2.3	1.3
Humor acuoso	0.4	0.3	0.0	0.0
Retina	0.0	0.0	0.0	0.0

Formulación de gel in situ a base de poloxámero 407:

Composición: 5,4% de PS; 20% de poloxámero 407; 12% de vitamina E TPGS.

Método de preparación: la solución de poloxámero 407 (solución de gel termosensible) se preparó usando un "método en frío". La cantidad requerida de poloxámero 407 y otros excipientes se disolvieron en agua bidestilada fría a 4° C. La mezcla se agitó continuamente hasta que se obtuvo una solución transparente. Luego se disolvió la cantidad apropiada de PS en una solución fría de PM con agitación continua a temperatura ambiente hasta que se formó una solución clara.

Resultados: El PS en esta formulación se administró tópicamente como gotas para los ojos en los ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda. La biodistribución de PS en tejidos oculares a las 3 h y 6 h se determinó mediante HPLC. La siguiente tabla resume los descubrimientos.

Tejido	PS, μM	
	3 h	6 h
Córnea	45.1	13.6
Conjuntiva	5.6	10.7
Humor acuoso	0.3	0.3
Iris	0.0	0.0
Lente	0.0	0.0
Vítreo	0.0	0.0
Retina	0.0	0.0
coroides	0.9	0.0
Cuerpo ciliar	0.0	0.0
Esclerótica	0.0	0.0

Una formulación ejemplar que permite la administración de PS al segmento anterior del ojo incluye la siguiente formulación de nanopartículas.

Composición: ~3,0-3,5% de PS, 96,5-97% de metoxi poli(etilenglicol)-poli(lactida) (mPEG-PLA).

Método de preparación: *Fase oleosa:* se disolvieron 150 mg de PS y 1 g de PEG-PLA (Akina, Inc) en 20 ml de diclorometano (DCM). *Fase acuosa:* se disolvieron 365 mg de colato de sodio en 60 ml de agua purificada. Se añadieron suavemente 5 ml de la fase oleosa a 15 ml de la fase acuosa en un tubo cónico Eppendorf de 50 ml. Para crear una emulsión, usamos sonicación con sonda durante 2 min a una salida del 75% (Branson 150, Fisher Scientific™, USA); la salida de vatios fue de 12-13. La emulsión se transfirió a un vaso de precipitados de 100 ml y se agitó durante la noche a 600 rpm en una campana química hasta que el DCM se hubo evaporado por completo. A esto le siguió una centrifugación a 14.000 rpm durante 1 h (Dupont, RC-5C). Luego, el sobrenadante se transfirió a otro tubo al que se le añadieron 3 ml de PBS para volver a suspender las nanopartículas. La solución de nanopartículas se centrifugó durante 6-7 segundos para eliminar los agregados. Este sobrenadante fue la preparación final.

Resultados:

Caracterización de nanopartículas de PS: Diámetro efectivo = 109,4 nm; distribución del tamaño de partículas: índice de polidispersidad = 0,163; Eficiencia de encapsulación de fármacos (EE) = 46,4% (se calculó como % de EE = fármaco encapsulado/fármaco añadido * 100).

Biodistribución de PS después de la administración tópica: Se administró tópicamente PS formulado en nanopartículas como antes como gotas para los ojos a conejos blancos de Nueva Zelanda. La biodistribución de PS en los tejidos oculares en los puntos temporales indicados después de la administración se determinó mediante HPLC. La siguiente tabla resume los descubrimientos.

Tejido	PS, μM		
	0,5 h	1 h	2 h
Córnea	89.8	63.9	43.5
Conjuntiva	121.2	80.4	16.9
Esclerótica	32.1	17.1	4.7
Iris	2.8	6.4	1.3
Glándula lagrimal	7.5	3.5	0.6

Biodistribución de PS después de la inyección intravítrea: Se inyectó PS formulado en nanopartículas como se ha indicado anteriormente directamente en el humor vítreo de conejos blancos de Nueva Zelanda. La biodistribución de PS en los tejidos oculares en los puntos temporales indicados después de la administración se determinó mediante HPLC.

La siguiente tabla resume los descubrimientos.

Tejido	PS, μM			
	Sol. de nanopartículas de PS al 2%		Sol. de nanopartículas de PS al 0,2%	
	0.5h	1h	0.5h	1h
Córnea	187.4	147.4	23.5	22.4
Esclerótica	223.7	180.2	39.8	N/A
Retina	376.3	219.7	187.3	109.4
Cuerpo vitreo	125.4	34,0	198.5	56.2
Humor acuoso	0.0	1.3	0.0	0.1

Biodistribución de PS en ojos humanos (ex vivo): La superficie anterior del ojo humano (que corresponde a un área ligeramente mayor que la fisura palpebral) se puso en contacto directo con una solución de nanopartículas de PS (las concentraciones de PS fueron del 0,2%, 1% y 2%) y se trataron como antes para las formulaciones en solución de PS. La siguiente tabla resume los resultados.

Tejido	PS, μM		
	0,2% de PS-NP	1% de PS-NP	2% de PS-NP
Córnea	22.8	58.8	92.7
Iris	8.0	35.5	17.4
Lente	0.4	1.6	0.6
Retina	2.2	4.8	1.2
Esclerótica	30.7	152.0	113.0

Biodistribución de PS en ojos porcinos (ex vivo): se expusieron ojos de cerdo explantados a una solución de nanopartículas de PS (la concentración de PS fue del 2%) y se trataron como si fuesen ojos humanos. Los resultados, resumidos en la siguiente tabla, demuestran que la captación de PS por los tejidos oculares es rápida, la mayor parte produciéndose en 1 min o menos y que el tiempo de transición a la esclerótica depende del tiempo, alcanzando el máximo observado en 60 min.

Tejido	Exposición a PS y posterior incubación, min/min			
	1/15	1/60	10/15	10/60
	PS, μM			
Córnea	51.5	99.8	97.1	170.6
Lente	9.5	4.8	1.9	2.1
Esclerótica	86.6	123.9	89.9	47.9

Ejemplo 13 - El PS aplicado tópicamente tiene un fuerte efecto antiinflamatorio ocular (ejemplo de referencia)

Se evaluó el efecto antiinflamatorio de PS en conejos blancos de Nueva Zelanda después de la cirugía de cataratas y la administración del lipopolisacárido bacteriano proinflamatorio (LPS). Brevemente, el cristalino se extrajo mediante facoemulsificación y aspiración y se reemplazó con la lente intraocular acrílica hidrófoba (AR40e, AMO). Tras finalizar la operación, se inyectó en el humor vítreo 1 μg de LPS disuelto en 10 μl de PBS para inducir la uveítis.

Los conejos se trataron con PS al 3,5% formulado en nanopartículas o vehículo (nanopartículas sin PS) aplicado tópicamente en forma de colirio tres veces al día. La primera aplicación se realizó en el plazo de 1 hora después de la finalización de la cirugía. Los conejos se examinaron diariamente y se tomaron muestras del humor acuoso (AH) mediante aspiración con aguja los días 1, 3 y 5 después de la inyección de LPS. El número de células infiltrantes en el AH se determinó siguiendo métodos estándar. El día 5, se sacrificó a los conejos y se extrajo la lente implantada y se fijó en glutaraldehído al 2,5% y se examinó el número de células inflamatorias adheridas a la lente bajo un microscopio de disección.

La combinación de cirugía de cataratas e inyección de LPS creó una marcada reacción inflamatoria en el ojo y los tejidos periorbitales de tal manera que los conejos no pudieron abrir completamente los ojos debido al edema periorbitario (FIG. 13). El tratamiento con vehículo no logró mejorar la inflamación ocular, mientras que PS esencialmente la eliminó durante las primeras 24 h de tratamiento. La diferencia en el aspecto clínico de los dos grupos de conejos (vehículo frente a PS) es espectacular.

Este efecto clínico fue paralelo al efecto de PS sobre el número de células inflamatorias en AH. Como se muestra en la FIG. 14, en el día 3, los conejos tratados con vehículo tenían un mayor número de células ($24\text{-}35 \times 10^4/\text{ml}$) mientras que los tratados con PS tenían $<7 \times 10^4/\text{ml}$, un efecto paralelo a las manifestaciones clínicas de la reacción inflamatoria. De manera similar, descubrimos que el día 5, cuando se extrajeron y examinaron las lentes implantadas;

las de los conejos tratados con vehículo tenían abundantes células inflamatorias unidas a ellas. Por el contrario, las de conejos tratados con PS tenían muy pocas células o ninguna (FIG. 14, panel inferior)

Ejemplo 14 - Ejemplo de formulación basada en ciclodextrina de PS

Composición: 3-4% de PS, 80% de (2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina (HP- β -CD) con 0,1% de Cremophor EL (F1) o 1% de Tween 80 (F2).

Método de preparación: Se disolvieron 6 g de HP- β -CD (N° CAS 128446-35-5) en 5 ml de agua purificada en un baño de agua a 55° C. Se añadieron 380 mg de PS a la solución anterior y se mantuvo en un baño de agua a 55° C durante la noche o hasta que el PS se hubo disuelto por completo. Se añadió respectivamente Kolliphor EL o Tween 80 a la solución de PS HP- β -CD. La solución obtenida se centrifugó a 3000 rpm durante 10 min para eliminar las partículas no disueltas. Se recogió el sobrenadante.

Resultados:

Biodistribución de PS después de la administración tópica: El PS en las formulaciones se administró tópicamente como gotas para los ojos en los ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda. Los niveles de PS en tejidos oculares a las 0,5h, 1h y 3h se determinaron por HPLC. La siguiente tabla resume los descubrimientos.

Tejido	PS, μ M					
	0,5 h		1 h		3 h	
	F1	F2	F1	F2	F1	F2
Córnea	46.8	27	42.4	61.5	14.1	9.8
Conjuntiva	20.9	10.1	22.6	18	19.8	11.9
Iris	2.8	1.7	2.3	4.7	0.6	8.8
Esclerótica	5.2	3.5	2.4	1.6	0.6	1
Glándula lagrimal	0.3	0.3	0.9	2.5	0.1	2

Biodistribución de PS en ojos humanos (ex vivo): Se obtuvieron ojos cadavéricos humanos a través del Lions Eye Bank de Long Island, Valley Stream, NY. Se conservaron en hielo y se usaron en el plazo de las 2 h posteriores a la extracción de los donantes.

La superficie anterior del ojo humano (que corresponde a un área ligeramente mayor que la fisura palpebral) se puso en contacto directo con una solución de PS HP- β -CD (concentración de PS al 0,5%, 2,0% y 3,3%) y se incubó durante 10 min a 37° C. Luego, se enjuagó el ojo con dimetilsulfóxido (DMSO) al 10% para eliminar el PS residual de la superficie del ojo y se incubó en PBS durante 60 min. (Los experimentos de control mostraron que esta concentración de DMSO elimina completamente el PS sin dañar los tejidos oculares). En los momentos especificados, se diseccionaron los tejidos oculares y se determinaron los niveles de PS por HPLC. La siguiente tabla resume los descubrimientos.

Tejido	PS, μ M		
	3,3% de PS	2,0% de PS	0,5% de PS
Córnea	266.4	397.7	187.2
Acuoso	19.5	ND	2.4
Iris	169.3	34.2	25.6
Cristalino	1.9	1.4	0.6
Vítreo	4.3	ND	0.3
Retina	48.5	38.7	2.9
Coroides	261.4	ND*	28.5
Esclerótica	2.596.6	870.9	381.3
*ND: No Determinado			

Se evaluó el efecto antiinflamatorio de PS en conejos blancos de Nueva Zelanda después de la cirugía de cataratas y la administración del lipopolisacárido bacteriano proinflamatorio (LPS). Brevemente, el cristalino se extrajo mediante facoemulsificación y aspiración y se reemplazó con la lente intraocular acrílica hidrófoba (AR40e, AMO). Al finalizar la operación, se inyectó en el humor vítreo 1 μ g de LPS disuelto en 10 μ l de PBS para inducir la uveítis.

Ejemplo 15 - El PS combinado con antibióticos no inhibe la eficacia antimicrobiana

Se evaluó si la combinación de PS con antibióticos para su aplicación tópica en el ojo afecta a la actividad

antimicrobiana de los antibióticos. Para este propósito se usó el método de difusión en disco.

Brevemente, se sembró uniformemente *Staphylococcus aureus* crecido en cultivo en placas de agar Muller-Hinton II (BD Diagnostic Systems) a la concentración estándar de 2×10^8 unidades formadoras de colonias por ml. Se impregnaron discos de susceptibilidad antimicrobiana antibiótica (Thermo Scientific Oxoid™) con una de seis concentraciones de PS (0%, 1%, 2%, 3%, 6%, 9%); se dispensaron uniformemente 10 µl de cada uno en cada disco. Un control adicional fueron los discos sin PS y sin vehículo. Los varios discos se presionaron ligeramente sobre la superficie de agar como se muestra en la FIG. 15. Se monitorizó el crecimiento de bacterias alrededor de cada disco y se midió el área de "ausencia de crecimiento" alrededor de cada disco 24 h más tarde.

Resultados: Como se resume en la Tabla a continuación, PS no cambió apreciablemente la zona de inhibición de cada antibiótico en comparación con el control (0% de PS, es decir, solo vehículo). Los discos sin PS y sin vehículo dieron resultados prácticamente idénticos a los controles de vehículo (no mostrados). Por tanto, la actividad antimicrobiana de estos dos antibióticos de quinolona se mantuvo en presencia de PS incluso en concentraciones que exceden significativamente a las aplicadas en el ojo como gotas para los ojos (típicamente el 3%). Se obtuvieron resultados similares con antibióticos adicionales.

PS,%	Ciprofloxacina	Levofloxacino
	Zona de inhibición, mm	
	media $\pm$ DE	
0%	30.0 $\pm$ 0.0	32.3 $\pm$ 0.6
1%	30.3 $\pm$ 0.6	32.7 $\pm$ 0.6
2%	29.7 $\pm$ 0.6	32.0 $\pm$ 0.0
3%	29.3 $\pm$ 0.6	31.7 $\pm$ 0.6
6%	27.7 $\pm$ 0.4	32.3 $\pm$ 1.5
9%	29.7 $\pm$ 0.6	31.0 $\pm$ 1.0

Ejemplo 16 - El PS se distribuye a varios tejidos del ojo

Para evaluar la contribución de las formulaciones anteriores a la PK/biodistribución de PS en los tejidos oculares, se estudió una solución de PS en propilenglicol (PG) puro. El PG es bien tolerado por el ojo. Se administró tópicamente una solución de PS al 3,5% (en PG) en forma de gotas para los ojos a los ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda y se determinó su biodistribución en 1 hora mediante HPLC.

La tabla resume los descubrimientos.

Tejido	PS, µM, 1h
Córnea	38.8
Conjuntiva	3.3
Humor acuoso	0.7
Cuerpo vitreo	0.0
Retina	0.0
Coroides	0.0
Esclerótica	0.0
Glándula lagrimal	0.1

Estos descubrimientos indican, sin estar limitados por ninguna teoría de la invención, que cada una de las varias formulaciones ejemplificadas en la presente dirige el PS a los tejidos oculares de una manera específica.

Referencias

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007;5(2):75-92.
2. Phadatare SP, Momin M, Nigohjkar P, Askarkar S, Singh KK. A Comprehensive Review on Dry Eye Disease: Diagnosis, Medical Management, Recent Developments, and Future Challenges. Advances in Pharmaceutics 2015;2015:1-12.
3. Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. Am J Ophthalmol 2014;157(4):799-806.
4. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007;5(2):93-107.
5. Lin H, Yiu SC. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. Saudi J Ophthalmol

2014;28(3):173-81.

6. de Paiva CS, Pflugfelder SC. Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(6 Suppl):89-95.

7. Hessen M, Akpek EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(2):240-50.

8. Lan W, Petznick A, Heryati S, Rifada M, Tong L. Nuclear Factor-kappaB: central regulator in ocular surface inflammation and diseases. *Ocul Surf* 2012;10(3):137-48.

9. Peng WJ, Yan JW, Wan YN, Wang BX, Tao JH, Yang GJ, et al. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis. *J Clin Immunol* 2012;32(6):1409-14.

10. Yoon KC, De Paiva CS, Qi H, Chen Z, Farley WJ, Li DQ, et al. Expression of Th-1 chemokines and chemokine receptors on the ocular surface of C57BL/6 mice: effects of desiccating stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(6):2561-9.

11. The management of dry eye. *BMJ* 2016;354:i4463.

12. Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: a literature review. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1419-33.

13. Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ocul Surf* 2015;13(3):213-25.

14. Zhou XQ, Wei RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2014;33(7):760-7.

15. Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a Novel Integrin Antagonist for Treatment of Dry Eye Disease. *Ocul Surf* 2016;14(2):207-15.

16. Semba CP, Gadek TR. Development of lifitegrast: a novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1083-94.

17. Gaynes BI, Onyekwuluje A. Topical ophthalmic NSAIDs: a discussion with focus on nepafenac ophthalmic suspension. *Clin Ophthalmol* 2008;2(2):355-68.

18. Mackenzie GG, Sun Y, Huang L, Xie G, Ouyang N, Gupta RC, et al. Phospho-sulindac (OXT-328), a novel sulindac derivative, is safe and effective in colon cancer prevention in mice. *Gastroenterology* 2010;139(4):1320-32.

19. Cheng KW, Wong CC, Alston N, Mackenzie GG, Huang L, Ouyang N, et al. Aerosol administration of phosphosulindac inhibits lung tumorigenesis. *Mol Cancer Ther* 2013;12(8):1417-28.

20. Huang L, Mackenzie G, Ouyang N, Sun Y, Xie G, Johnson F, et al. The novel phospho-non-steroidal antiinflammatory drugs, OXT-328, MDC-22 and MDC-917, inhibit adjuvant-induced arthritis in rats. *Br J Pharmacol* 2011; 162(7):1521-33.

21. Wong CC, Cheng KW, Papayannis I, Mattheolabakis G, Huang L, Xie G, et al. Phospho-NSAIDs have enhanced efficacy in mice lacking plasma carboxylesterase: implications for their clinical pharmacology. *Pharmaceutical research* 2015;32(5):1663-75.

22. Wong CC, Cheng KW, Xie G, Zhou D, Zhu CH, Constantinides PP, et al. Carboxylesterases 1 and 2 hydrolyze phospho-nonsteroidal anti-inflammatory drugs: relevance to their pharmacological activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;340(2):422-32.

23. Schrader S, Mircheff AK, Geerling G. Animal models of dry eye. *Dev Ophthalmol* 2008;41:298-312.

24. Xiong C, Chen D, Liu J, Liu B, Li N, Zhou Y, et al. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):1850-6.

25. Barabino S. Animal models of dry eye. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005;80(12):693-4; 95-6.

26. Barabino S, Chen W, Dana MR. Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: uses and limitations. *Exp Eye Res* 2004;79(5):613-21.

27. Barabino S, Dana MR. Animal models of dry eye: a critical assessment of opportunities and limitations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1641-6.

28. Singh S, Moksha L, Sharma N, Titiyal JS, Biswas NR, Velpandian T. Development and evaluation of animal models for sex steroid deficient dry eye. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2014;70(1):29-34.

29. Burgalassi S, Panichi L, Chetoni P, Saettone MF, Boldrini E. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes. *Ophthalmic research* 1999;31(3):229-35.

30. Nagelhout TJ, Gamache DA, Roberts L, Brady MT, Yanni JM. Preservation of tear film integrity and inhibition of corneal injury by dexamethasone in a rabbit model of lacrimal gland inflammation-induced dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(2):139-48.

31. Seo MJ, Kim JM, Lee MJ, Sohn YS, Kang KK, Yoo M. The therapeutic effect of DA-6034 on ocular inflammation via suppression of MMP-9 and inflammatory cytokines and activation of the MAPK signaling pathway in an experimental dry eye model. *Curr Eye Res* 2010;35(2): 165-75.

32. Zheng W, Ma M, Du E, Zhang Z, Jiang K, Gu Q, et al. Therapeutic efficacy of fibroblast growth factor 10 in a rabbit model of dry eye. *Mol Med Rep* 2015;12(5):7344-50.

33. Williams JL, Ji P, Ouyang N, Liu X, Rigas B. NO-donating aspirin inhibits the activation of NF-kappaB in human cancer cell lines and Min mice. *Carcinogenesis* 2008;29(2):390-7.

34. Davis FA. The Anatomy and Histology of the Eye and Orbit of the Rabbit. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1929;27:400 2-41.

35. Senchyna M, Wax MB. Quantitative assessment of tear production: A review of methods and utility in dry eye drug discovery. *J Ocul Biol Dis Infor* 2008;1(1):1-6.

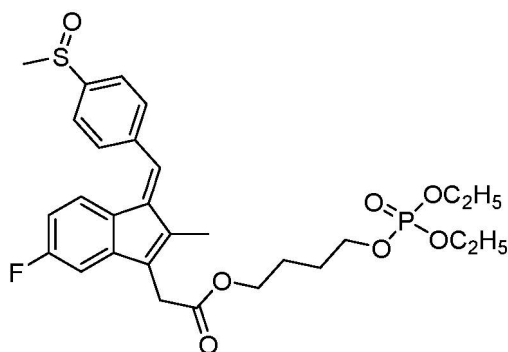
36. Demetriades AM, Leyngold IM, D'Anna S, Eghrari AO, Emmert DG, Grant MP, et al. Intraglandular injection of

- botulinum toxin a reduces tear production in rabbits. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2013;29(1):21-4.
37. Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernandez I, Carreno E, Garcia-Vazquez C, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010;16:862-73.
- 5 38. Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2011;75(1):50-83.
39. Pflugfelder SC, Wilhelmus KR, Osato MS, Matoba AY, Font RL. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. *Ophthalmology* 1986;93(12): 1513-7.
- 10 40. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(12):4293-301.
41. Leonardi A, Brun P, Abatangelo G, Plebani M, Secchi AG. Tear levels and activity of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(7):3052-8.
- 15 42. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, Solomon A, Selzer MG, Lokeshwar BL, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1703-9.
43. Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, Chen LZ, de Paiva CS, Olmos LC, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol* 2005;166(1):61-71.
44. Kim HS, Luo L, Pflugfelder SC, Li DQ. Doxycycline inhibits TGF-beta1-induced MMP-9 via Smad and MAPK pathways in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(3):840-8.
- 20 45. Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2283-92.
46. Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82(4):588-96.
- 25 47. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19(3):201-11.
48. Abelson MBL, Lauren. Melting Away the Myths of NSAIDs. *Review of Ophthalmology* 2007;14(11):124-28.
49. Shim J, Park C, Lee HS, Park MS, Lim HT, Chauhan S, et al. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease. *Ophthalmology* 2012;119(11):2211-9.
- 30 50. McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2012;57(4):293-316.
51. Mackenzie GG, Ouyang N, Xie G, Vrankova K, Huang L, Sun Y, et al. Phospho-sulindac (OXT-328) combined with difluoromethylornithine prevents colon cancer in mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(7):1052-60.
52. Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001;108(5):936-44.
- 35

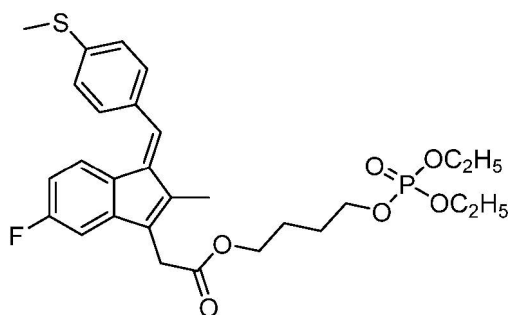
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección oftálmica en un paciente,

el método comprendiendo administrar al paciente un compuesto de Fórmula III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección oftálmica se selecciona de la enfermedad del ojo seco y la retinopatía diabética, y en donde los compuestos de Fórmula III y IV son de la siguiente manera:



Formula III



Formula IV

2. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula III.

3. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula IV.

4. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la afección es la enfermedad del ojo seco.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula III y la afección es la enfermedad del ojo seco.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula IV y la afección es la enfermedad del ojo seco.

7. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la afección es la retinopatía diabética.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula III y la afección es retinopatía diabética.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula IV y la afección es retinopatía diabética.

10. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

- (i) la enfermedad del ojo seco está asociada con el síndrome de Sjogren,
- (ii) la enfermedad del ojo seco es uno o más de inflamación y dolor ocular asociados con cirugía ocular,

- (iii) la enfermedad del ojo seco es uveítis o conjuntivitis,
- (iv) la enfermedad del ojo seco es edema macular cistoide o retinopatía diabética,
- (v) la enfermedad del ojo seco está asociada con pterigión, o
- (vi) la enfermedad del ojo seco está asociada con un traumatismo mecánico o una lesión química en el ojo.

5

11. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se administra por vía tópica.

10

12. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto se administra en forma de gotas para los ojos.

13. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se administra localmente en la superficie del ojo.

15

14. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se administra a una dosis entre 0,001 mg y 100 mg por kilogramo de peso corporal al día.

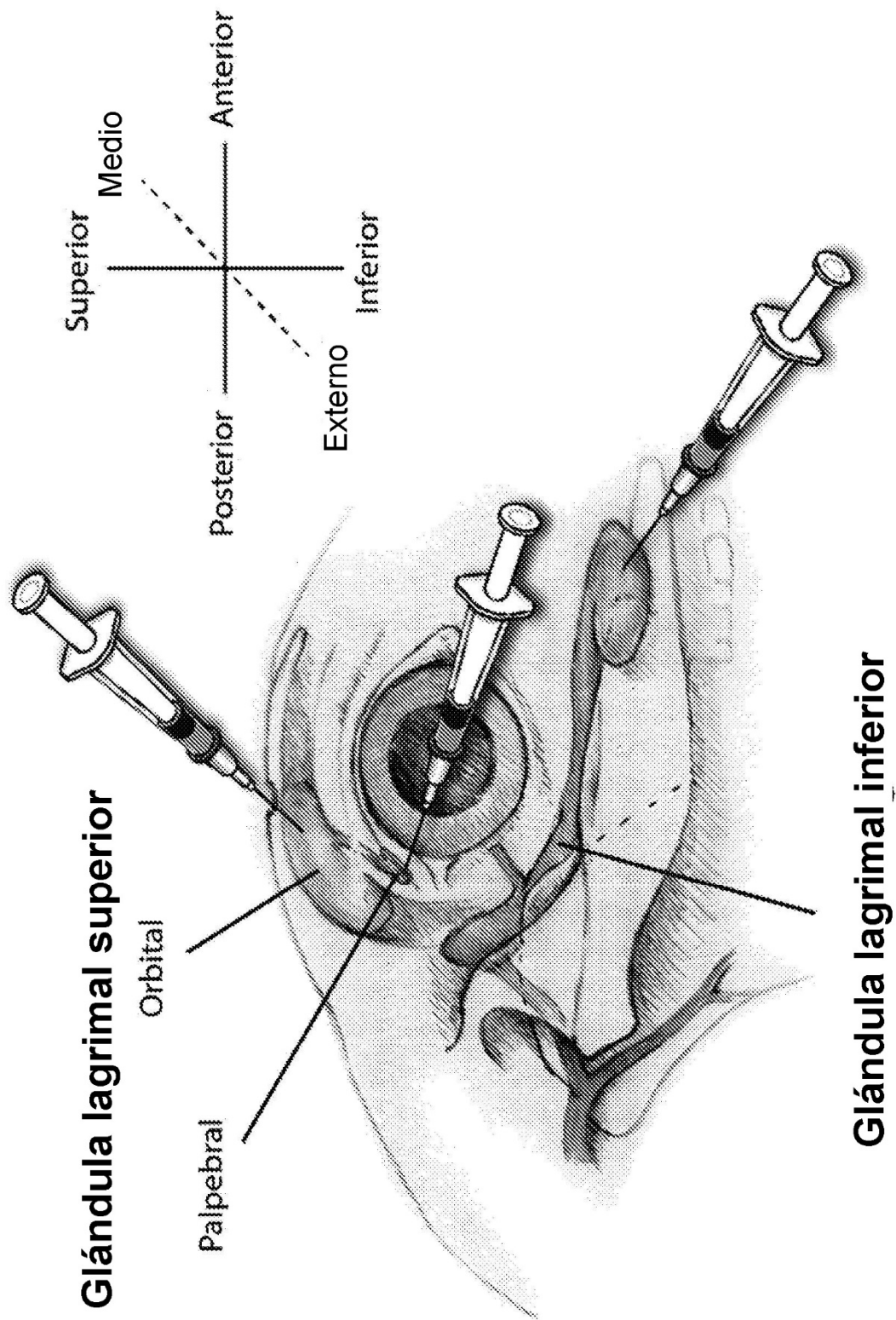


FIG. 1

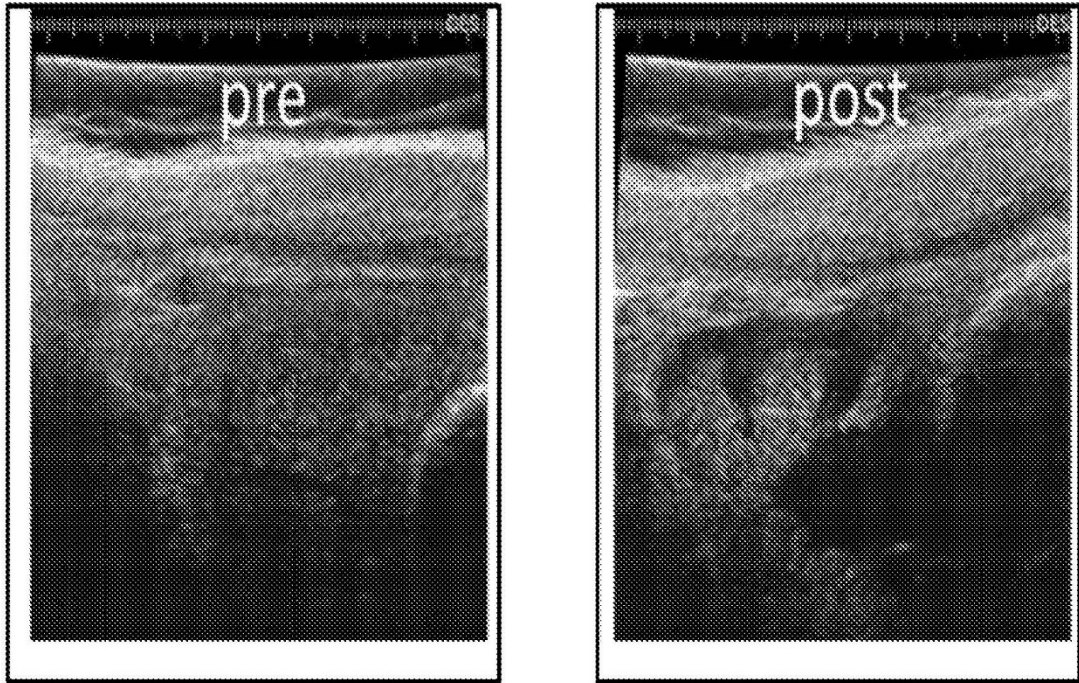


FIG. 2

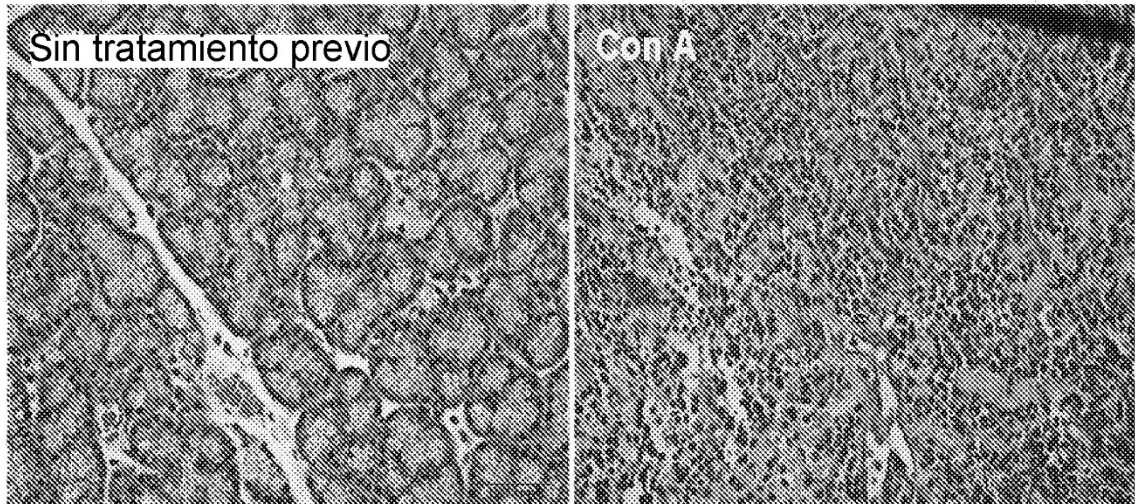


FIG. 3

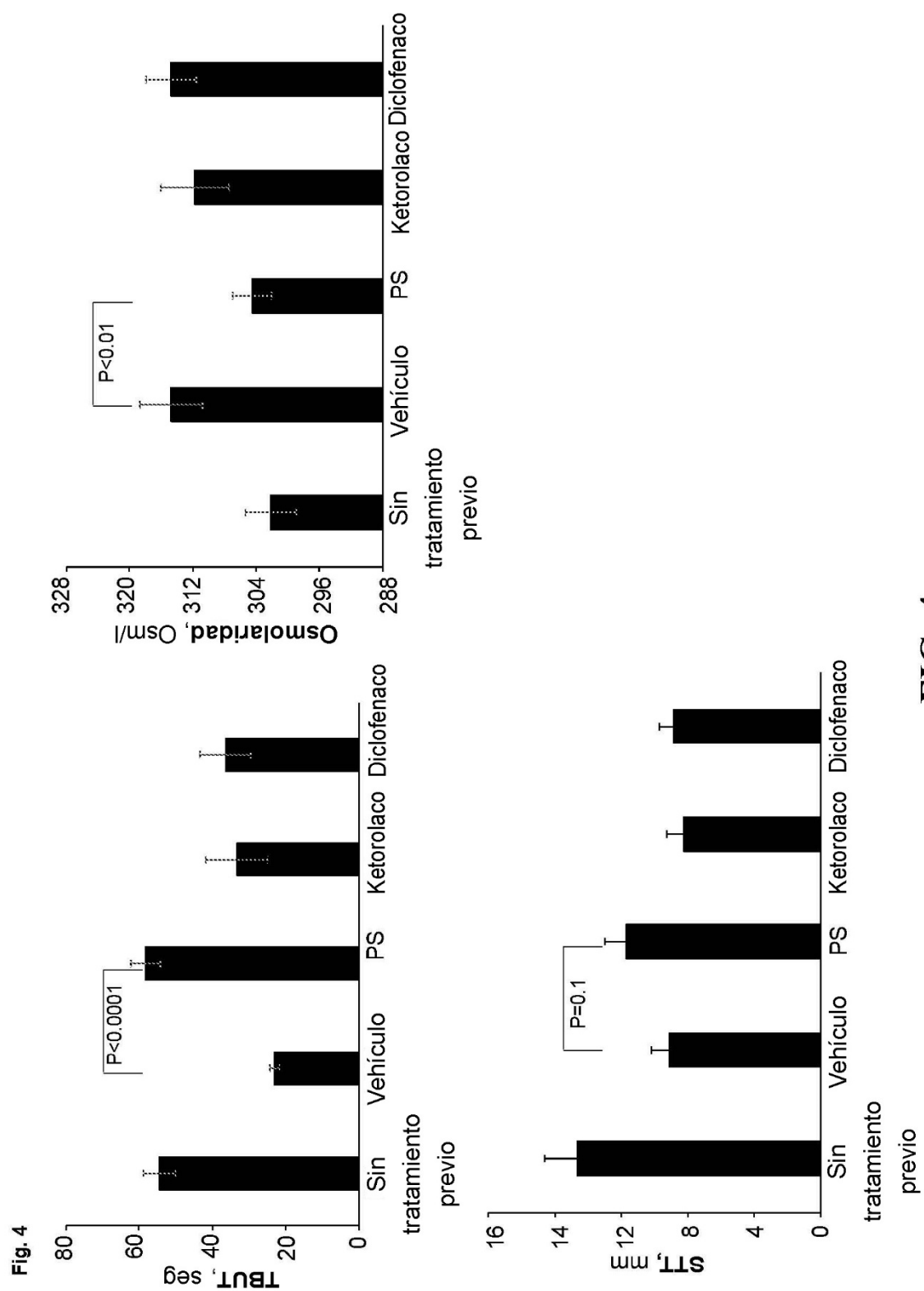
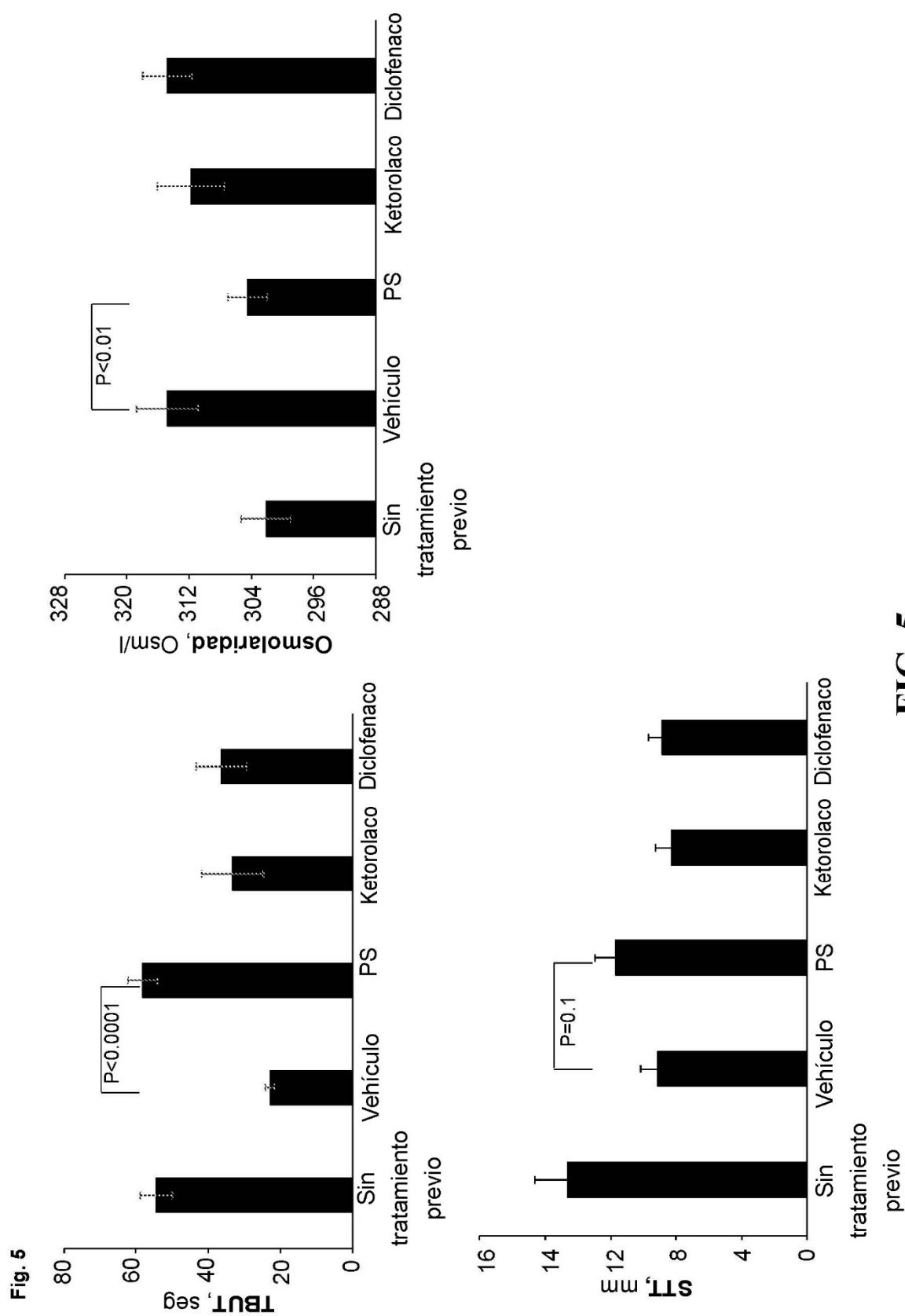


FIG. 4



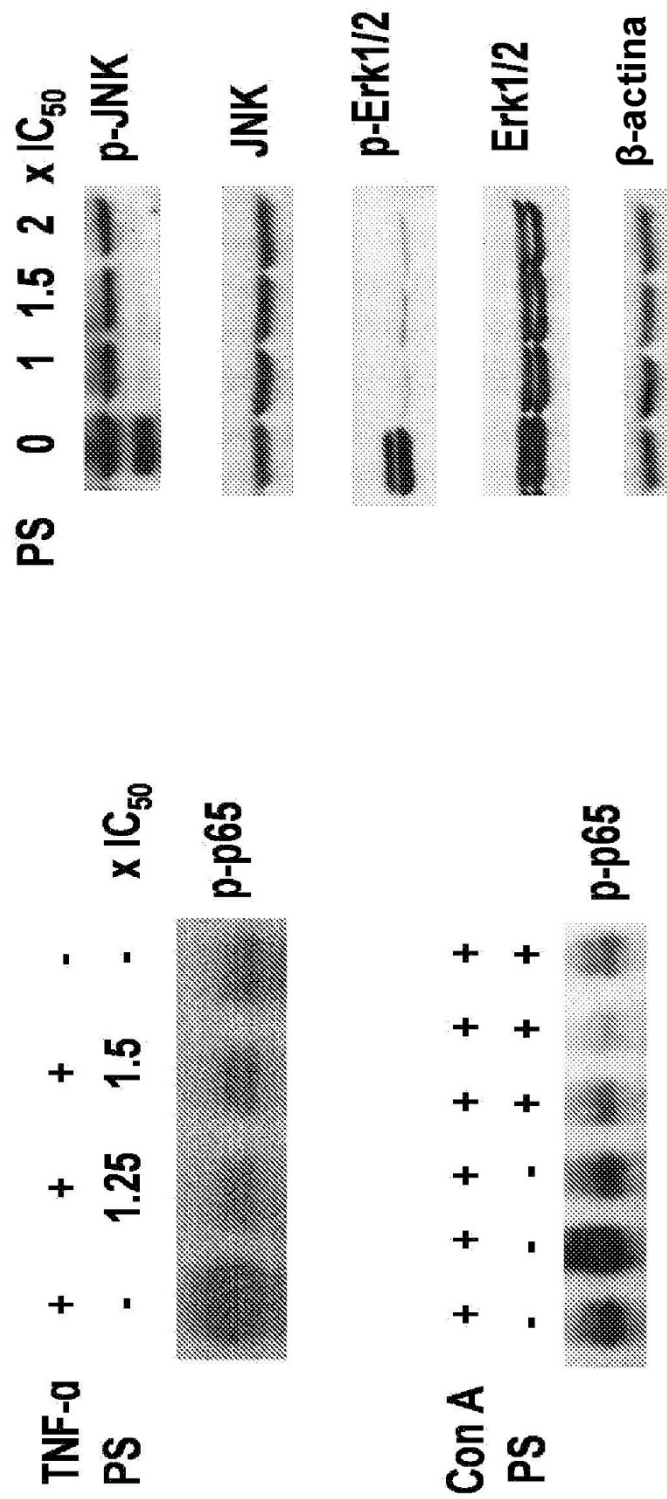


FIG. 6A

FIG. 6B

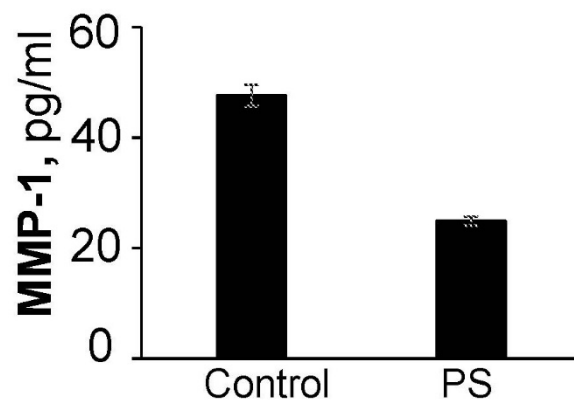


FIG. 7A

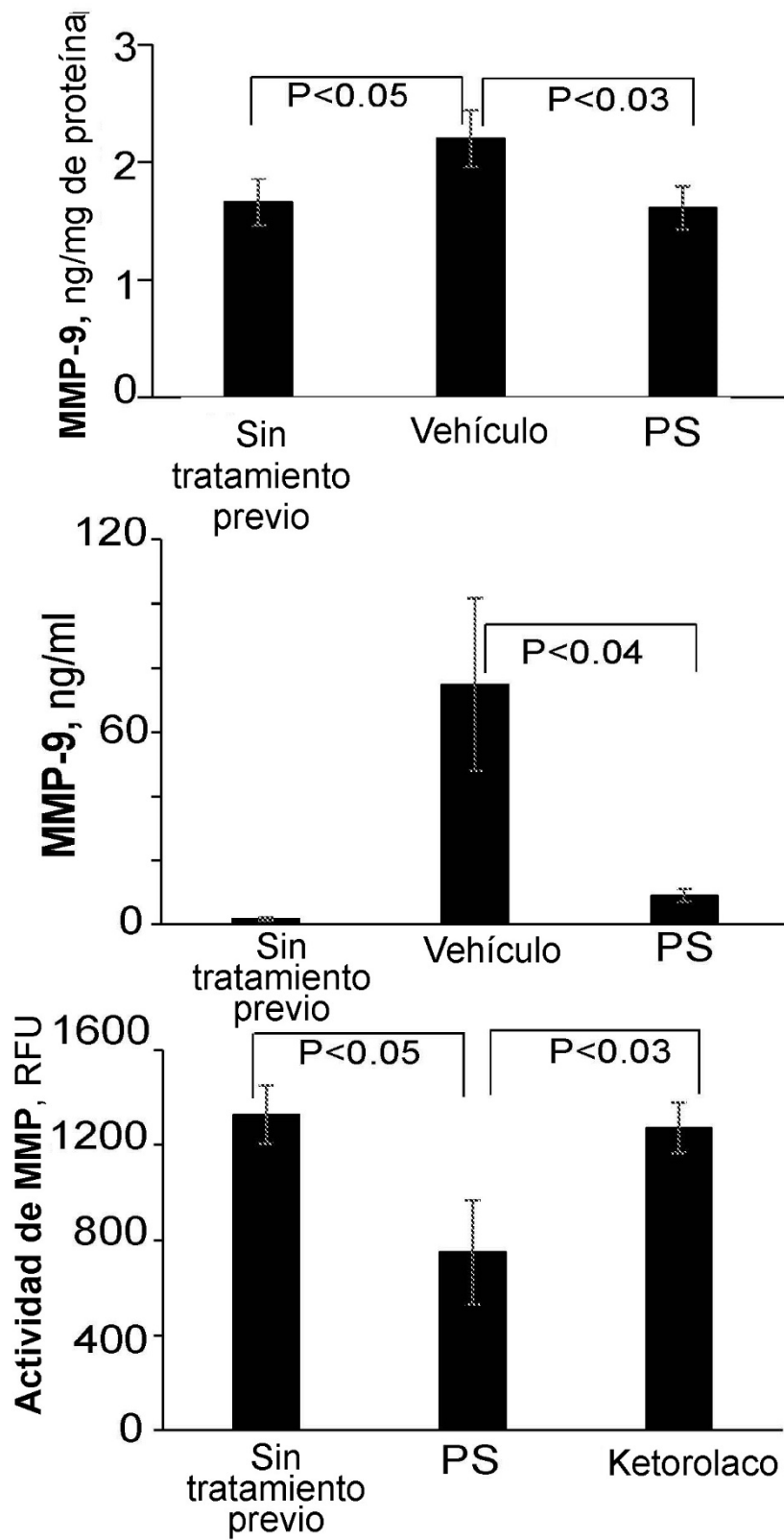


FIG. 7B

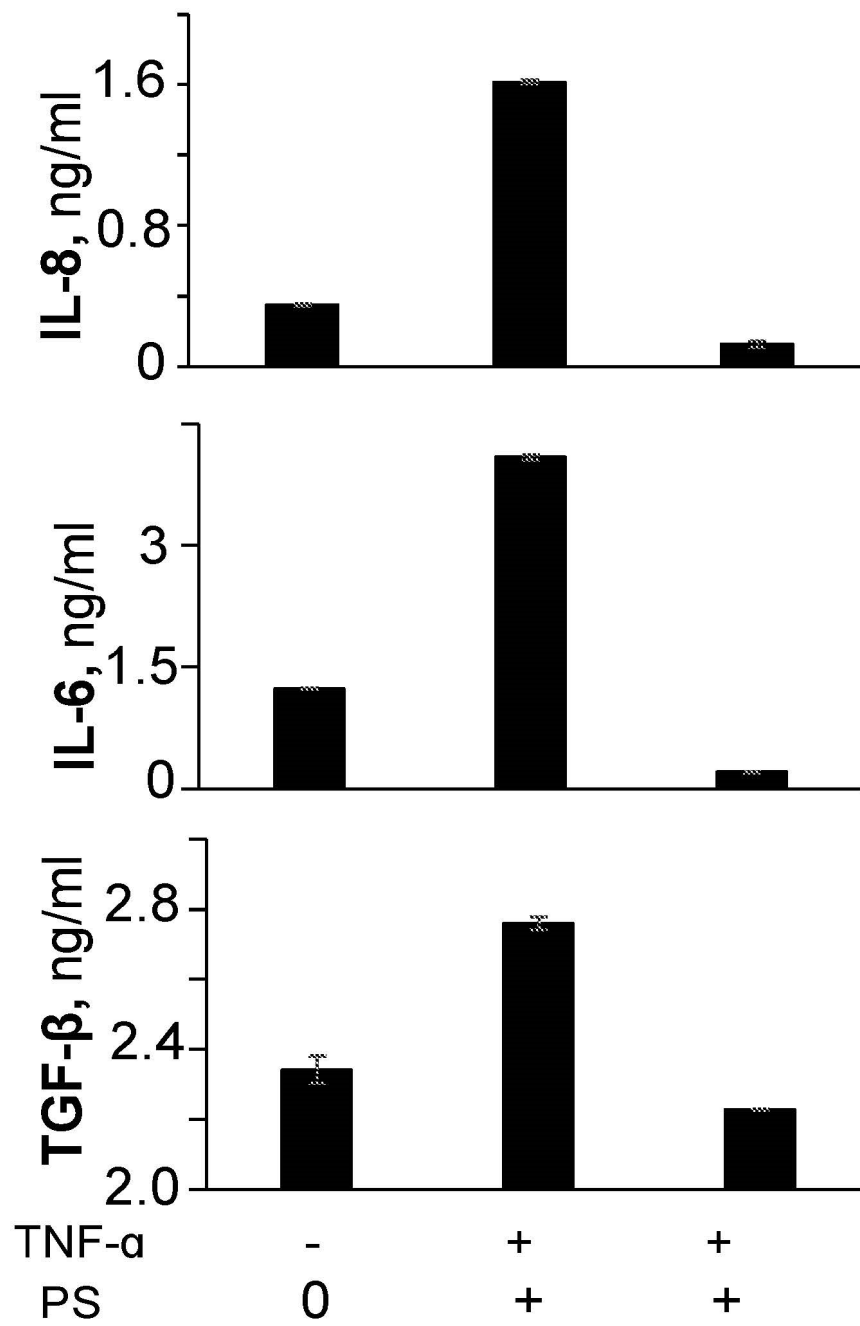


FIG. 8A

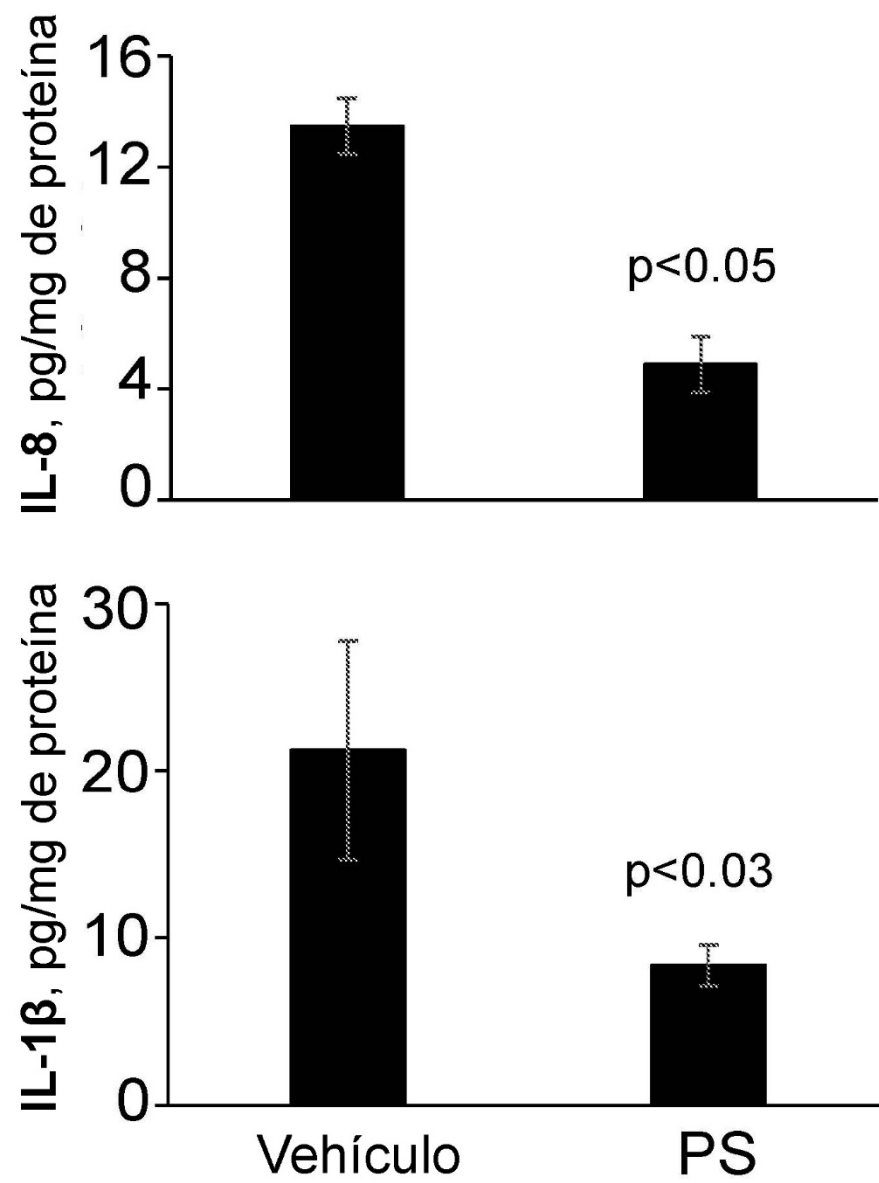


FIG. 8B

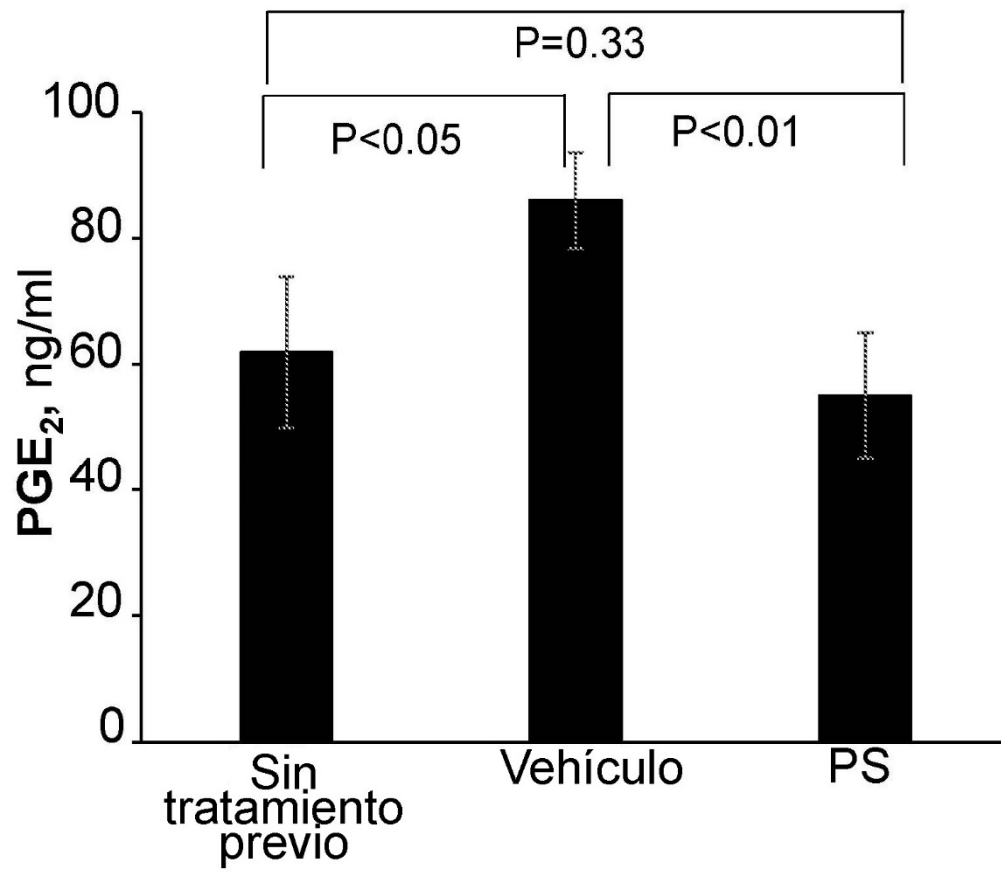


FIG. 9A

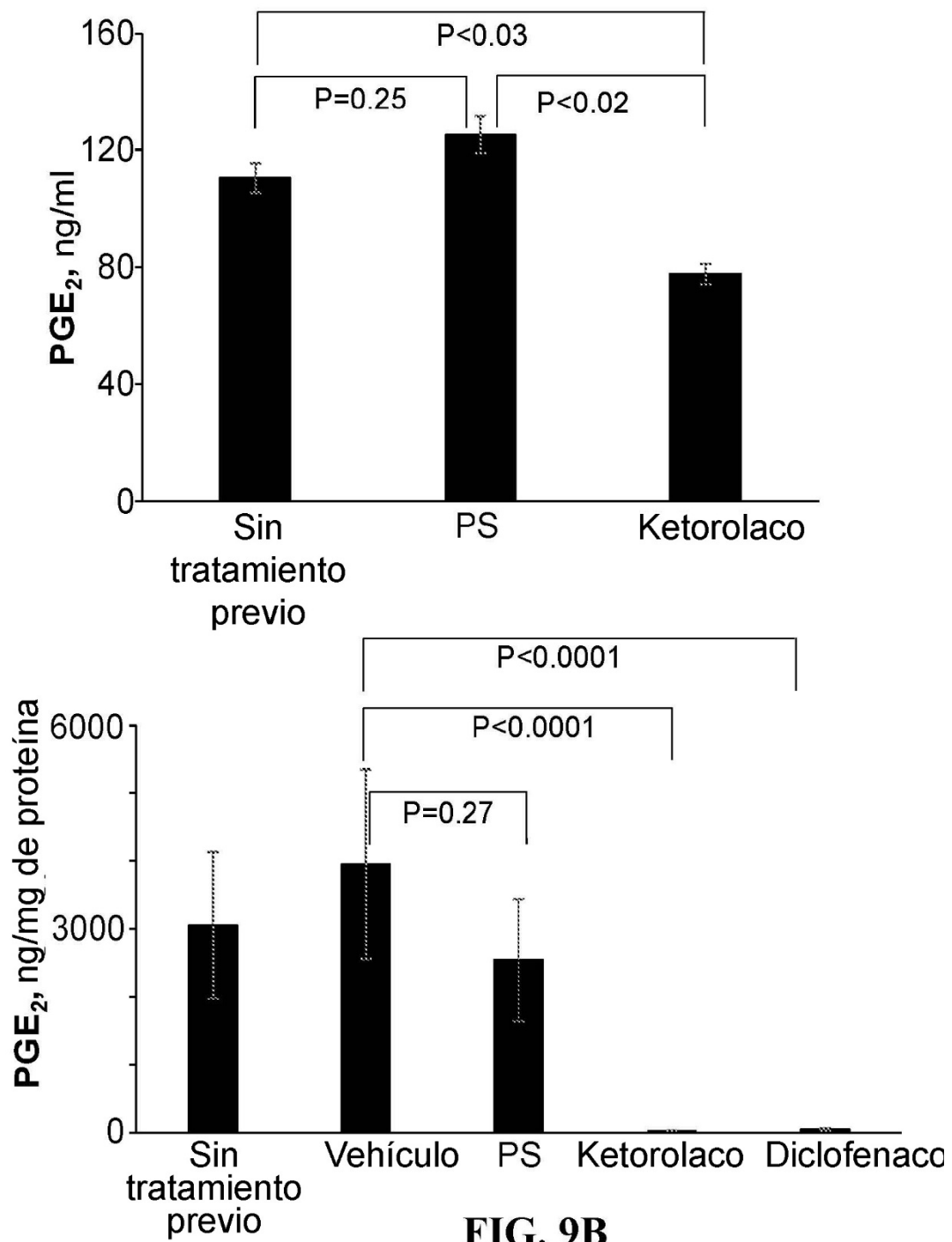
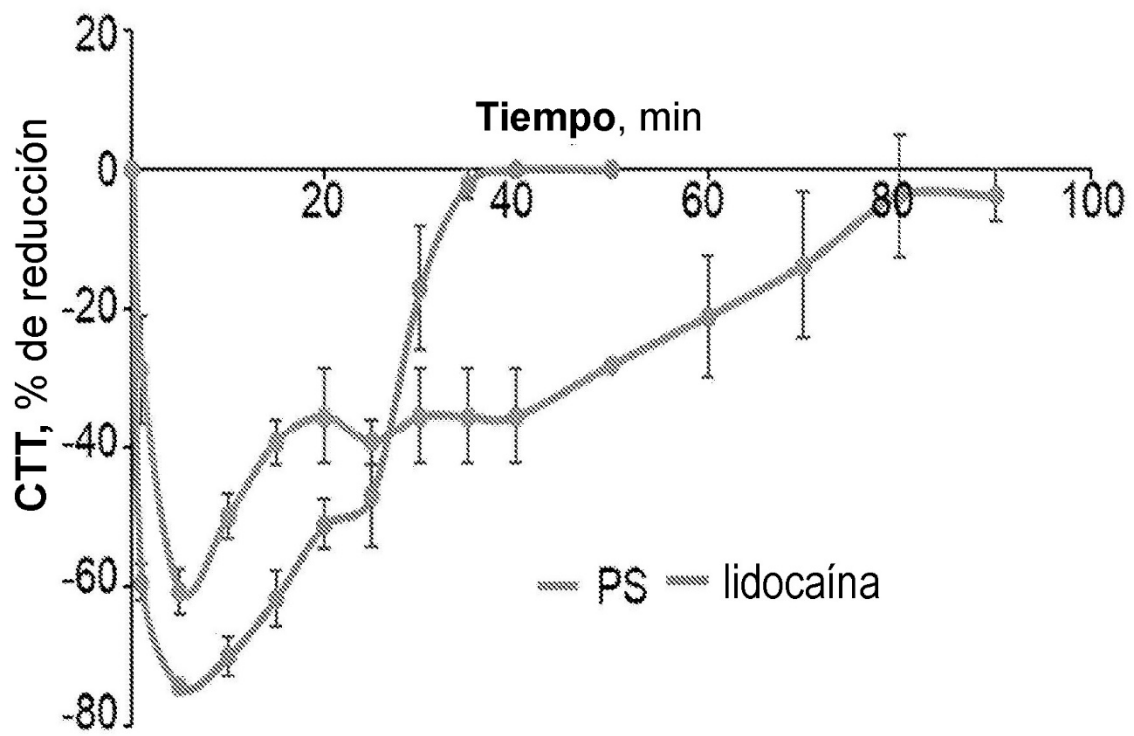


FIG. 9B

**FIG. 10**

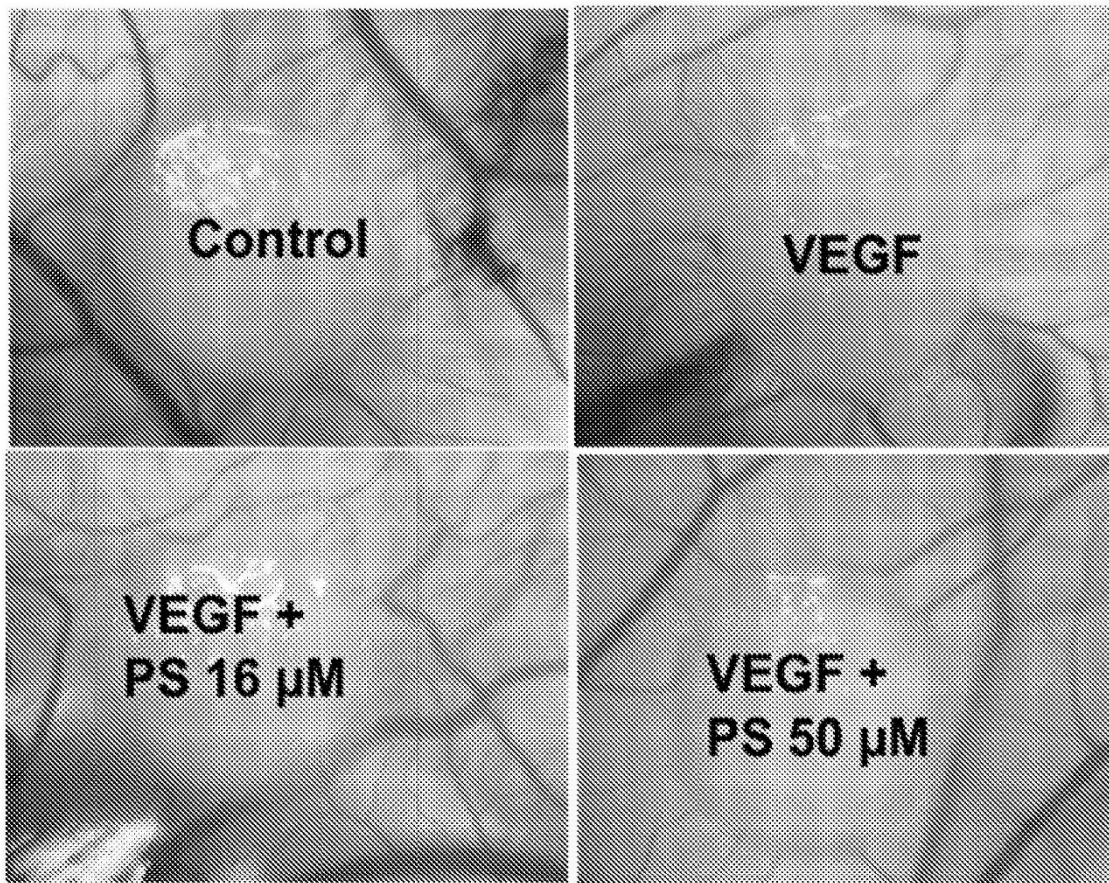


FIG. 11

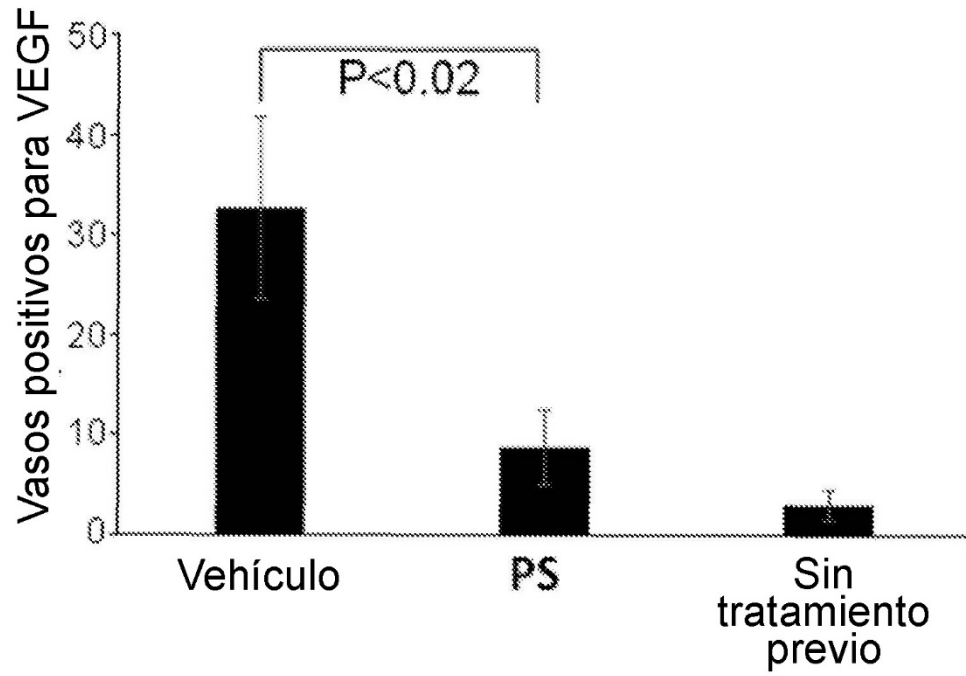


FIG. 12

Control (vehículo)



PS

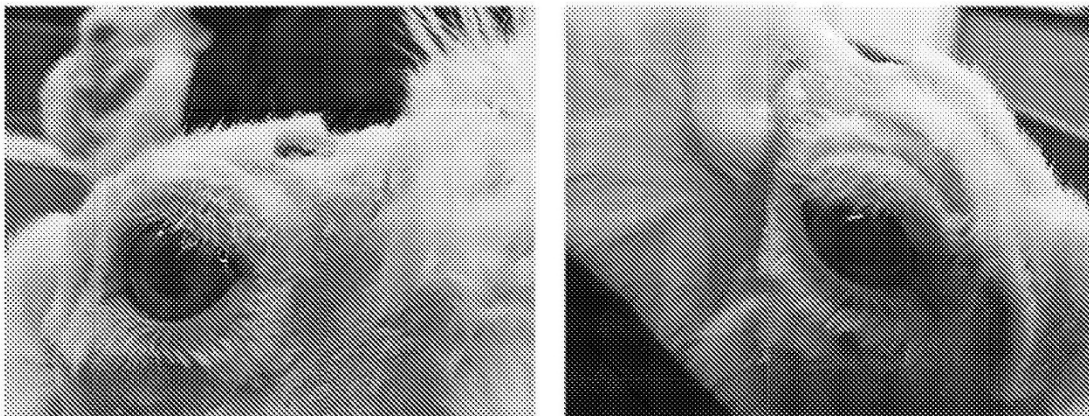


FIG. 13

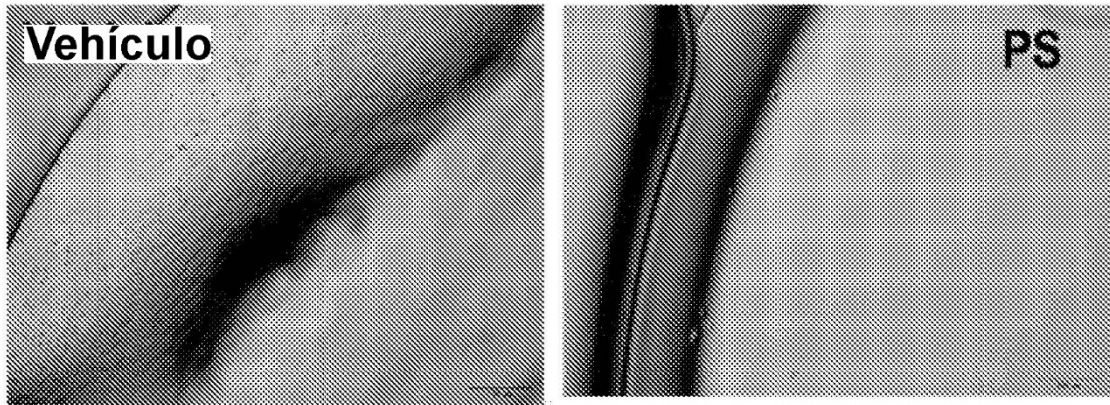
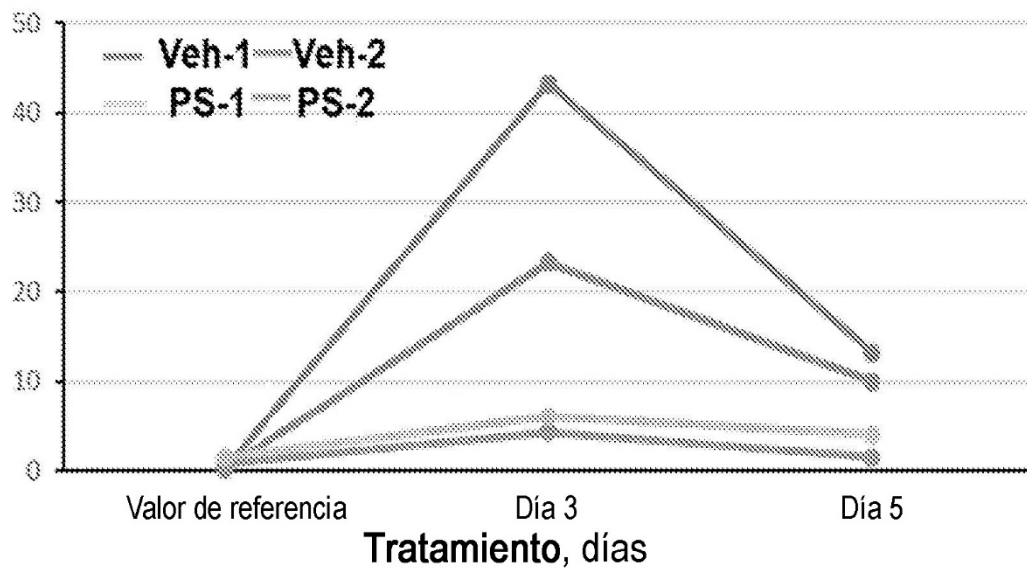


FIG. 14

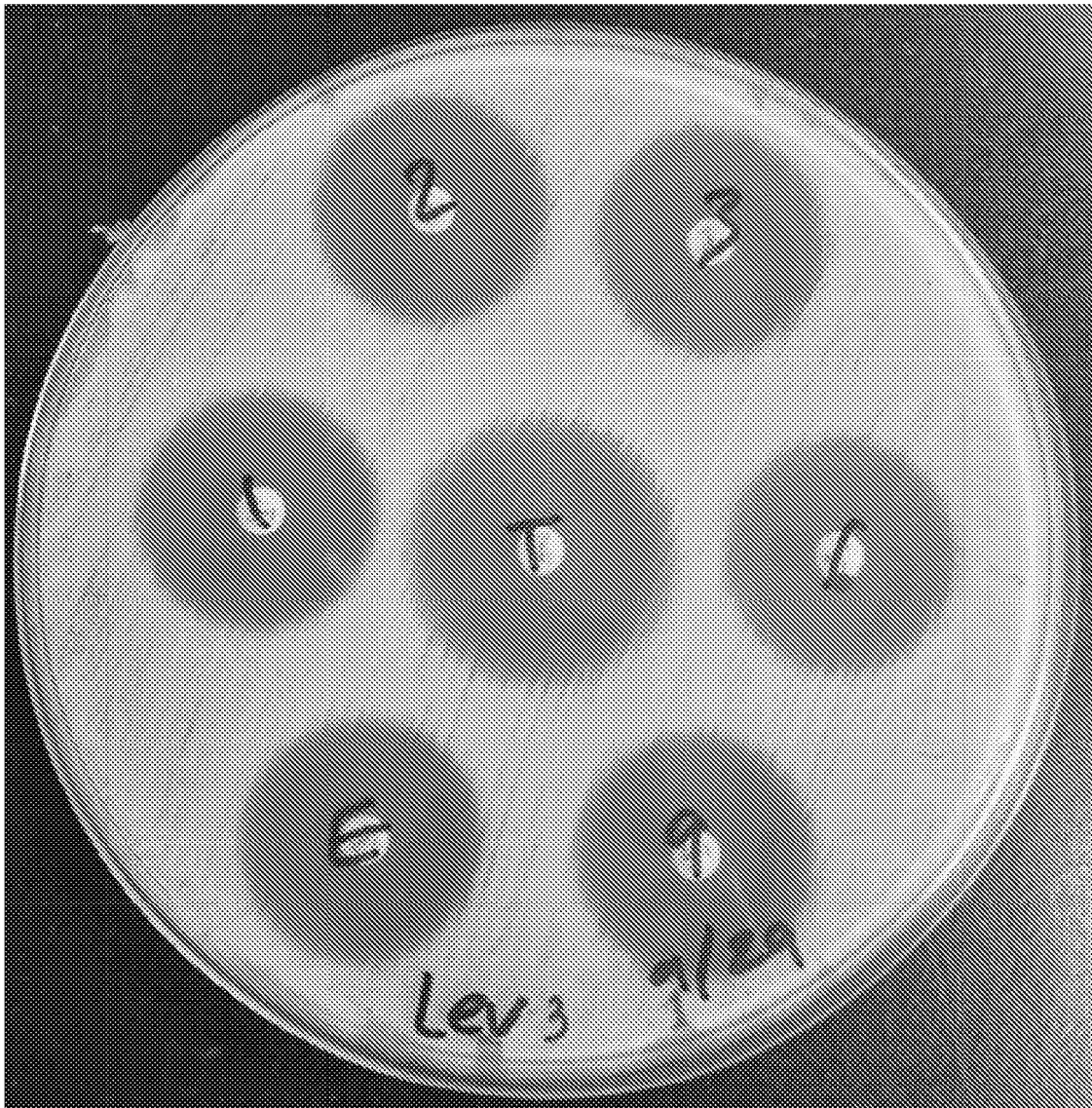


FIG. 15