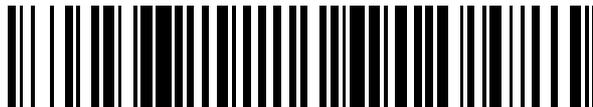


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 321**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2008** **E 08848169 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2214644**

54 Título: **Materiales inmiscibles en agua como vehículos para el suministro de fármacos**

30 Prioridad:

05.11.2007 US 985308 P

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

30.04.2013

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**ROHRS, BRIAN, R. y
COFFEY, MARTIN, J.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 402 321 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

Materiales inmiscibles en agua como vehículos para el suministro de fármacos.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere generalmente a materiales inmiscibles en agua como vehículos para el suministro de fármacos. Más específicamente, la presente invención se refiere a métodos para el uso de tales composiciones para el tratamiento o el control de enfermedades o trastornos oculares.

Antecedentes de la invención

10 En general, los elementos externos del ojo comprenden el aparato lacrimal y el saco conjuntival. El ojo también incluye un determinado número de otras estructuras. Por ejemplo, la esclerótica sirve como revestimiento externo del globo ocular mientras que una membrana coloreada llamada iris regula la entrada de luz a través de la pupila, una apertura contráctil en el centro del iris que responde a la luz y a la oscuridad. La lente del ojo es un cuerpo refractor transparente que enfoca los rayos de luz para formar una imagen en la retina, que a su vez los recibe y los transmite al cerebro a través del nervio óptico. Para alimentar tales estructuras y ayudar en la retirada de los productos de desecho, el humor acuoso, un fluido derivado de la sangre mediante un proceso de secreción y ultrafiltración a través de los procesos ciliares, circula de la cámara posterior a la cámara anterior del ojo y abandona el ojo a través de la red trabecular y el canal de Schlemm. Por último, los párpados y una membrana mucosa que cubre los párpados conocida como conjuntiva protegen el ojo y distribuyen las lágrimas. Por lo tanto, a la luz de tal diferenciación estructural, el suministro de componentes oftálmicos terapéuticos al medio ocular puede ser muy exigente.

20 La aplicación tópica es la vía de administración más común de los componentes oftálmicos. Las ventajas de tal aplicación pueden incluir comodidad, simplicidad, naturaleza no invasiva, y la capacidad de autoadministración del paciente. Por ejemplo, la mayoría de las preparaciones oculares tópicas están disponibles en el mercado en forma de soluciones y suspensiones que se aplican directamente al ojo a través de un aplicador tal como un cuentagotas ocular.

25 La patente de Estados Unidos N° 5.480.914 y la patente de Estados Unidos N° 5.620.699, ambas de Meadows, describen vehículos de suministro de fármacos tixotrópicos no acuosos, tópicos infundibles en gotas, que contienen una dispersión básicamente homogénea de al menos un adyuvante de suspensión en un vehículo líquido no acuoso de silicona fluorado o perfluorado para su uso en el suministro de componentes oftálmicos a sistemas fisiológicos acuosos tales como el ojo. La patente de Estados Unidos N° 3.767.788 de Rankin describe una solución oftálmica infundible en gotas que contiene una solución acusa de óxido de polietileno, opcionalmente polietilenglicol, y otros ingredientes opcionales para lubricar y amortiguar los ojos traumatizados por llevar lentes de contacto.

30 De forma alternativa, se pueden suministrar tópicamente componentes oftálmicos al ojo a través de una pomada o gel. Tales vehículos de suministro prolongan el tiempo de contacto con la superficie ocular externa y pueden ofrecer intervalos de dosificación prolongados tales como una dosificación de tipo "liberación sostenida". Los componentes oftálmicos también se pueden suministrar tópicamente al ojo mediante dispositivos tales como lentes de contacto, gasas de algodón, o inserciones unidas a membrana.

35 Las lentes de contacto blandas pueden absorber los fármacos solubles en agua y liberarlos al ojo durante períodos prolongados de tiempo mientras que las gasas de algodón (es decir, pequeñas porciones de algodón) se pueden saturar con soluciones oftálmicas y colocarse en el saco conjuntival para suministrar medicamentos tópicamente. Una inserción unida a membrana (por ejemplo, Ocusert®) es un sistema de suministro de fármacos controlado por membrana. Después de colocarse sobre la conjuntiva bulbar debajo del párpado superior o inferior, el dispositivo lidera los medicamentos oftálmicos lentamente a lo largo del tiempo.

40 Sin embargo, debido a las pérdidas de la formulación oftálmica administrada a través del drenaje lacrimal, los medicamentos administrados tópicamente no penetran típicamente en concentraciones útiles en la cavidad posterior del ojo y, por lo tanto, producen escasos beneficios terapéuticos para el tratamiento o el control de enfermedades de la retina, el nervio óptico y otras estructuras del segmento posterior. Además, algunos de los propios vehículos de suministro tópico disponibles tienen desventajas inherentes. Por ejemplo, las pomadas pueden impedir el suministro de otros componentes oftálmicos al ejercer como una barrera de contacto. Las pomadas también pueden producir visión borrosa después de la administración. Además, la eficacia de los medicamentos oftálmicos en suspensión, que se suministran a través de aplicadores de gotas, puede ser inconsistente debido a la fácil deposición de los ingredientes activos de la suspensión. Como consecuencia, una técnica de administración apropiada determina frecuentemente la eficacia de tales medicamentos.

45 La formulación de técnicas también puede desempeñar un papel importante en el suministro de fármacos y en los resultados terapéuticos en el medio ocular. Varios componentes oftálmicos son escasamente solubles en una diversidad de vehículos de suministro tópico de fármacos, haciendo a su vez difícil el suministro a la cavidad posterior de una forma eficaz. Para superar tales dificultades asociadas a la administración tópica, los componentes oftálmicos se pueden suministrar a regiones de la cavidad posterior mediante vías de administración de inyección

ocular. De esa manera, se han empleado un determinado número de metodologías de inyección ocular para suministrar componentes oftálmicos.

La patente de Estados Unidos Nº 5.718.922 de Herrero-Vanrell y *col.*, describe un método de formación de microesferas que contienen un fármaco o agente hidrofílico para inyección dentro del ojo para proporcionar un tratamiento localizado durante un período de tiempo prolongado. De forma alternativa, la patente de Estados Unidos Nº 5.336.487 de Refojo y *col.*, describe un método para el tratamiento de un trastorno estructural intraocular de la retina mediante la inyección de una emulsión aceitosa de silicona/fluorosilicona líquida en el humor vítreo del ojo para el tratamiento del trastorno y conseguir curar la retina. Sin embargo, tales microesferas o emulsiones pueden ocluir el eje visual cuando se suministran mediante una inyección intravítrea.

- 5 De forma alternativa, la patente de Estados Unidos Nº 5.366.739 y la patente de Estados Unidos Nº 5.830.508, ambas de MacKeen, describen una composición y un método para el suministro tópico prolongado al ojo de un agente terapéutico para el tratamiento del síndrome de ojo seco. El agente terapéutico se describe además como una composición soluble en agua basada en calcio que se coloca dentro de un vehículo, que es preferentemente de naturaleza hidrofóbica/no acuosa (por ejemplo, petrolato o una combinación de petrolato y cera blanca). La composición se suministra a continuación manualmente o mediante la aplicación de un algodón estéril a la piel extraocular adyacente al canto lateral del ojo. Aunque se describen vehículos no acuosos de suministro para aplicación tópica para uso extraocular, no se divulgan composiciones ni métodos inyectables.

- El artículo "Formulation et essais in vivo de collyres huileux d'indometacine" de Popovici y *col.* (vol. 3, nº 3, 1 de enero de 1993, p. 266-270; S.T.P. Pharma Sciences) se refiere a gotas oculares que contienen indometacina. Además, una revisión de excipientes de solubilización para formulaciones inyectables y orales de Robert G. Strickley describe tales agentes incluyendo disolventes solubles en agua (por ejemplo, polietilenglicol 300), tensioactivos no iónicos (polisorbato 80), lípidos solubles en agua (por ejemplo, aceite de ricino), líquidos orgánicos/semisólidos (por ejemplo, cera de abeja), y diversas ciclodextrinas y fosfolípidos. Véase R.G. Strickley, Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations, Pharmaceutical Research, Vol. 21, Nº 2, pp. 201-30 (Feb. 2004). Sin embargo, no se divulgan formulaciones oculares inyectables, especialmente las formulaciones basadas en liberación prolongada, controlada o sostenida para inyección en las regiones posteriores del medio ocular.

- Como se ha discutido anteriormente, el suministro de compuestos terapéuticos al medio ocular puede ser exigente. Por lo tanto, mientras que hay medicamentos disponibles actualmente para tratar enfermedades oculares, todavía existe la necesidad de composiciones oftálmicas mejoradas y de métodos para el suministro de tales composiciones a las regiones posteriores del medio ocular, especialmente para conseguir una liberación prolongada, controlada o sostenida de los ingredientes activos de tales composiciones. Las nuevas y mejoradas composiciones pueden superar considerablemente las dificultades existentes en la provisión de cantidades terapéuticamente eficaces de componentes farmacéuticos a los tejidos objetivos.

Sumario de la invención

- 35 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas como se definen en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno ocular mediante inyección en la cavidad vítrea o en la subconjuntiva de un ojo.

- La presente invención proporciona una composición oftálmica inyectable, que tiene al menos un componente farmacéutico y al menos un material inmiscible en agua, de modo que el componente farmacéutico y el material inmiscible en agua se pueden combinar para formar al menos una mezcla adecuada para una formulación para inyección ocular.

- El componente farmacéutico se selecciona entre agentes antiinflamatorios, agentes antiinfectivos (incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales, y antiprotazoarios), agentes antiangiogénicos, y bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos.

- 45 La mezcla de la presente invención que comprende un componente farmacéutico y un vehículo inmiscible en agua es adecuada para inyección ocular.

En aún otro aspecto, la mezcla tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 10 centipoises ("cp" o mPa.s) a aproximadamente 10.000 cp.

- En otro aspecto más, el componente farmacéutico está presente en la mezcla en una concentración de aproximadamente un 0,01% (en peso) a aproximadamente un 50% (en peso) y el vehículo inmiscible en agua está presente en la mezcla en una concentración de aproximadamente un 99,99% (en peso) a aproximadamente un 50% (en peso) del peso total de la mezcla. En la presente divulgación, a menos que se indique otra cosa, las concentraciones de un ingrediente de la composición o de la formulación están en porcentaje en peso. En ciertas realizaciones, la concentración de un componente farmacéutico está en el intervalo de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 25% (o, de forma alternativa, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%, o de aproximadamente un 0,1% a un 5%, o de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2%, o de aproximadamente un 0,1% a un 1%, o de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5%, o de

aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 2%, o de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 2%, o de aproximadamente un 0,2% a un 1%). En ciertas otras realizaciones, el vehículo inmiscible en agua constituye básicamente el resto de la mezcla (salvo por la presencia de posibles cantidades minoritarias de otros aditivos que pueden estar incluidos en la mezclas).

5 En otro aspecto de la presente invención, la mezcla puede ser una suspensión que contiene las partículas del componente farmacéutico en el material inmiscible en agua. En una realización de este aspecto particular de la presente invención, las partículas del componente farmacéutico tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 0,01 μm a aproximadamente 1 μm de diámetro. En otra realización, el tamaño de partícula es de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 0,5 μm de diámetro.

10 En otro aspecto de la presente invención, la mezcla puede ser una formulación para una liberación sostenida, una liberación controlada, o una liberación prolongada del componente farmacéutico y libera el componente farmacéutico durante un periodo de 1 año, 6 meses, 90 o más días, 30 o más días, 24 o más horas, 12 o más horas, 8 o más horas.

15 La mezcla de la presente invención es adecuada para una formulación para inyección ocular y se puede inyectar, por ejemplo, en el humor vítreo o en las áreas subconjuntivas de un ojo humano o animal.

Además, también se apreciará que una formulación o composición de la presente invención que tiene las características de liberación controlada, liberación sostenida, o liberación prolongada indicadas en el presente documento se puede incorporar a un dispositivo o implante oftálmico.

20 De acuerdo con la presente invención se proporciona un método para el tratamiento o el control de una enfermedad o trastorno ocular. El método comprende la administración en la cavidad vítrea o subconjuntiva de un ojo de una mezcla que comprende al menos un componente farmacéutico y al menos un material inmiscible en agua. La enfermedad o el trastorno ocular pueden incluir, pero no se limitan a, una enfermedad o trastorno del segmento posterior. En ciertas realizaciones, tal enfermedad o trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en retinopatía diabética, edema macular diabético, edema macular cistoide, degeneración macular asociada con la edad (incluyendo la forma húmeda y seca), neuritis óptica, retinitis, coriorretinitis, uveítis intermedia y posterior, neovascularización coroidea, y las combinaciones de los mismos.

25 En un aspecto adicional, cualquier composición o formulación y método de la presente invención puede proporcionar concentraciones aumentadas de ingredientes activos farmacéuticos en un tejido ocular diana. El tejido diana es la cavidad vítrea o subconjuntiva que es difícil de tratar con medicamentos aplicados tópicamente.

30 Estas y otras características y ventajas de la presente invención se entenderán y apreciarán adicionalmente por los expertos en la materia por referencia a la descripción detallada y a las reivindicaciones siguientes.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, el término "control" también incluye reducción, mejora, alivio y prevención.

35 La presente invención proporciona una composición oftálmica inyectable como se define en la reivindicación 1, que tiene al menos un componente farmacéutico y al menos un material inmiscible en agua, de modo que el componente farmacéutico y el material inmiscible en agua se pueden combinar para formar al menos una mezcla adecuada para una formulación para inyección ocular.

40 El componente farmacéutico es solubilizable en el material inmiscible en agua en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1 mg/g. En otra realización, el componente farmacéutico es solubilizable en el material inmiscible en agua en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/g a aproximadamente 200 mg/g. De forma alternativa, el componente farmacéutico es solubilizable en el material inmiscible en agua en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/g a aproximadamente 100 mg/g, o de aproximadamente 0,1 mg/g a aproximadamente 75 mg/g, o de aproximadamente 0,1 mg/g a aproximadamente 50 mg/g, o de aproximadamente 0,1 mg/g a aproximadamente 25 mg/g, o de aproximadamente 0,1 mg/g a aproximadamente 10 mg/g, o de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 200 mg/g, o de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 100 mg/g, o de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 50 mg/g, o de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 25 mg/g, o de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 10 mg/g. Tal solubilidad se mide a pH fisiológico (aproximadamente 7,4) y a aproximadamente 25° C.

50 La presente invención proporciona una composición que comprende, y un método para el suministro de, un componente farmacéutico que es insoluble o exhibe baja solubilidad en agua. Como se usa en el presente documento, la frase "baja solubilidad en agua" o "escasamente soluble en agua" significa una solubilidad en agua de menos de 0,1 mg/g a pH fisiológico (aproximadamente 7,4) y a aproximadamente 25 °C. El uso de un material inmiscible en agua que forma una fase separada del medio ocular básicamente acuoso puede mejorar el potencial para la localización de las partículas de uno o más de los componentes farmacéuticos que se pueden usar en diversos aspectos de la presente invención. Sin quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que si las partículas del componente farmacéutico se suspenden dentro de la fase separada, es menos probable que migren al

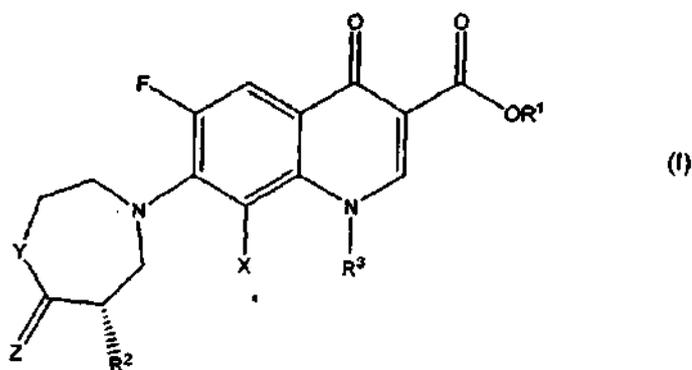
eje visual y afecten a la visión. Por lo tanto, se disminuyen o previenen las desventajas asociadas con las suspensiones y pomadas tópicas de la técnica anterior.

Una diversidad de componentes farmacéuticos, especialmente los componentes farmacéuticos oftálmicos, conocidos dentro de la industria farmacéutica son adecuados para su uso en diversos aspectos de la presente invención. Los componentes farmacéuticos son mencionados en la reivindicación 1 y utilizados en el tratamiento de indicaciones, enfermedades, trastornos, afecciones, síndromes, lesiones, y similares. Adicionalmente, aunque sin el deseo de quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la presente invención es particularmente adecuada para su uso con componentes farmacéuticos que son insolubles en agua o escasamente solubles en agua, pero que son solubles en materiales inmiscibles en agua. Por lo tanto, la presente invención mejora el suministro y la biodisponibilidad en un tejido diana de tales componentes farmacéuticos insolubles o escasamente solubles en agua.

Los componentes farmacéuticos de la presente invención incluyen agentes antiinflamatorios, agentes antiinfectivos (incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales y antiprotozoarios), agentes antiangiogénicos, y bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos.

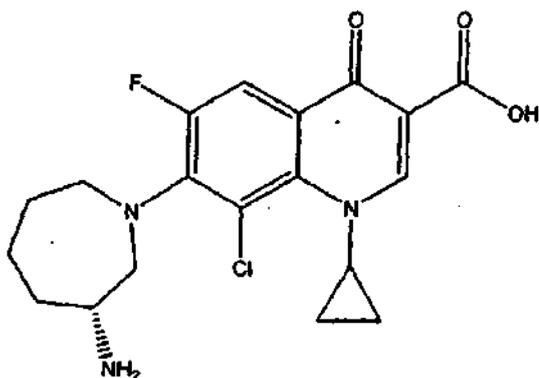
En otra realización, el componente farmacéutico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes antiinflamatorios.

En una realización, el componente farmacéutico comprende una fluoroquinolona que tiene Fórmula I (un agente antibacteriano de fluoroquinolona de nueva generación, divulgado en la patente de Estados Unidos N° 5.447.926):



donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior sin sustituir, grupos alquilo inferior sustituido, grupos cicloalquilo, grupos arilo C₅-C₂₄ sin sustituir, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituido, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ sin sustituir, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ sustituido, y grupos que se pueden hidrolizar en los cuerpos vivos; R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupo amino sin sustituir, y grupos amino sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior sin sustituir, grupos alquilo inferior sustituido, grupos cicloalquilo, grupos alcoxi inferior sin sustituir, grupos alcoxi inferior sustituido, grupos arilo C₅-C₂₄ sin sustituir, grupos arilo C₅-C₂₄ sustituido, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ sin sustituir, grupos heteroarilo C₅-C₂₄ sustituido, grupos ariloxi C₅-C₂₄ sin sustituir, grupos ariloxi C₅-C₂₄ sustituido, grupos heteroariloxi C₅-C₂₄ sin sustituir, grupos heteroariloxi C₅-C₂₄ sustituido, y grupos que se pueden hidrolizar en los cuerpos vivos; X se selecciona entre el grupo que consiste en átomos de halógeno; Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, O, S, SO, SO₂, y NR⁴, donde R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, grupos alquilo inferior sin sustituir, grupos alquilo inferior sustituido, y grupos cicloalquilo; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno y dos átomos de hidrógeno.

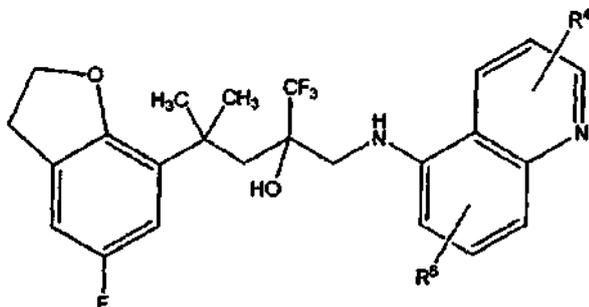
En otra realización, la composición farmacéutica comprende una fluoroquinolona que tiene Fórmula II.



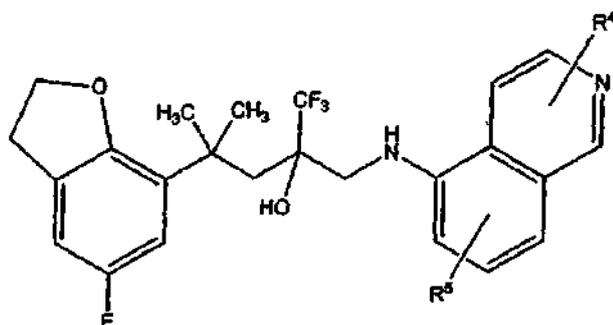
(II)

(Ácido (R)-(+)-7-(3-amino-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-azepin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico).

5 En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende un agonista de los receptores de glucocorticoide que tiene Fórmulas III o IV, como se divulga en el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0116396:



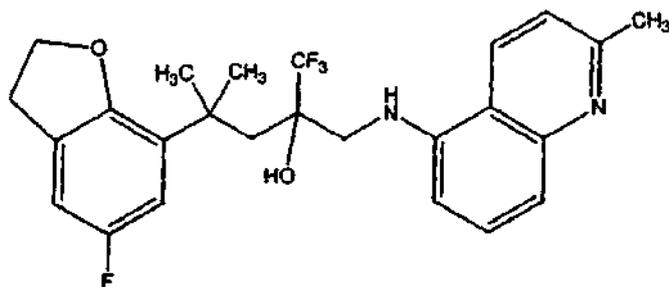
(III)



(IV)

10 donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₁₀ (de forma alternativa, C₁-C₅ o C₁-C₃), grupos alquilo lineal o ramificado C₁-C₁₀ sin sustituir (de forma alternativa, C₁-C₅ o C₁-C₃), grupos alquilo lineal o ramificado C₁-C₁₀ sustituido (de forma alternativa, C₁-C₅ o C₁-C₃), grupos alquilo cíclico C₃-C₁₀ sin sustituir (de forma alternativa, C₃-C₆ o C₃-C₅), y grupos alquilo cíclico C₃-C₁₀ sustituido (de forma alternativa, C₃-C₆ o C₃-C₅).

15 En otra realización más, la composición farmacéutica comprende un agonista de los receptores de glucocorticoide que tiene Fórmula V (una especie del compuesto que tiene Fórmula III).



(V)

Los materiales inmiscibles en agua adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite mineral, migliol, benzoato de bencilo, policaprolactona, poli(caprolactona) triol, oleato de etilo, vitamina A, α -tocoferol (vitamina E), triglicérido de cadena media, triglicérido de cadena larga, los derivados de los mismos, o las combinaciones de los mismos.

Se puede diseñar un compuesto modificador de la viscosidad para facilitar la administración de la composición al sujeto o para fomentar la biodisponibilidad en el sujeto durante el período de tiempo de tratamiento destinado. Un compuesto modificador de la viscosidad puede ser un material de bajo o de alto peso molecular, dependiendo de la viscosidad del vehículo inmiscible en agua usado. Un ejemplo no limitante de un agente modificador de la viscosidad de bajo peso molecular es un triglicérido de cadena media ("MCT"), donde el resto acilo graso comprende 4-12 átomos de carbono. Un compuesto modificador de la viscosidad puede ser un polímero farmacéuticamente aceptable de un peso molecular adecuado y se puede seleccionar de modo que la composición no se disperse fácilmente después que administrarse en el humor vítreo. Tales compuestos pueden aumentar la viscosidad de la composición, e incluyen, pero no se limitan a: triglicéridos de cadena larga ("LCT", donde el resto acilo graso tiene más de 12, preferentemente más de 18, y más preferentemente más de 22 átomos de carbono), polímeros de éster acrílico inmiscibles en agua, polisiloxanos, y polipéptidos inmiscibles en agua.

En un aspecto, la viscosidad de la composición de la formulación está en el intervalo de aproximadamente 10 cp a aproximadamente 10.000 cp. De forma alternativa la viscosidad de la composición de la formulación está en el intervalo de aproximadamente 10 cp a aproximadamente 5.000 cp, o de aproximadamente 10 cp a aproximadamente 2.000 cp, o de aproximadamente 10 cp a aproximadamente 1.000 cp.

La mezcla puede ser una composición de liberación sostenida, de liberación controlada o de liberación prolongada que libera el componente farmacéutico durante un período de tiempo. En una realización preferente, la mezcla puede liberar el componente farmacéutico durante un período de 8 o más horas. En otra realización preferente, la mezcla puede liberar el componente farmacéutico durante un período de 12 o más horas. En una realización preferente adicional, la mezcla puede liberar el componente farmacéutico durante un período de 24 o más horas. En aún otra realización preferente adicional, la mezcla puede liberar el componente farmacéutico durante un período de 30 o más días. En aún otra realización preferente adicional más, la mezcla puede liberar el componente farmacéutico durante un periodo de 90 o más días, o al menos 6 meses, o al menos un año.

La mezcla se formula para inyección en un medio ocular, concretamente en la cavidad vítrea o en la subconjuntiva de un ojo de un ser humano o de un animal. La mezcla se puede formular para inyección ocular de acuerdo con los métodos y principios conocidos, y a continuación se inyecta usando un dispositivo de suministro de inyección tal como una aguja calibrada adecuadamente; por ejemplo, una aguja de calibre 25-30.

Opcionalmente, antes de que la mezcla se inyecte en un medio ocular, la mezcla se puede esterilizar. Los métodos adecuados de esterilización incluyen, pero no se limitan a, filtración estéril, esterilización térmica, e irradiación gamma. Cuando se selecciona la filtración estéril, un método adecuado de filtración estéril puede utilizar un filtro que tiene un tamaño de poro de al menos aproximadamente 0,2 micrones o inferior. Cuando se selecciona la esterilización térmica, un método adecuado de esterilización térmica puede incluir la esterilización de la mezcla a una temperatura de al menos aproximadamente 150 °C durante un período de al menos aproximadamente 25 minutos. Cuando se seleccionan la irradiación gamma, un método adecuado puede incluir la exposición de las composiciones de la presente invención a rayos gamma con un nivel de aproximadamente 2,5 Mrad a aproximadamente 3,5 Mrad.

La presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad, trastorno, o afección ocular. El tratamiento incluye la administración de al menos una mezcla que comprende al menos un componente farmacéutico y al menos un material inmiscible en agua dentro de un medio ocular. La mezcla se puede usar para el tratamiento de una enfermedad o trastorno ocular, o que incluye, pero no se limita a, retinopatía diabética, edema macular diabético, edema macular cistoide, degeneración macular asociada con la edad (incluyendo la forma húmeda y seca), neuritis óptica, retinitis, coriorretinitis, uveítis intermedia y posterior, neovascularización coroidea, y las combinaciones de los mismos.

El material inmiscible en agua y el componente farmacéutico y el vehículo inmiscible el agua se pueden combinar

para formar una mezcla adecuada, que incluye, pero no se limita a, una solución hidrofóbica, un semisólido, o una suspensión. Por ejemplo, la mezcla puede ser una suspensión que contiene partículas del componente farmacéutico en el material inmiscible en agua. En diversas realizaciones de la presente invención, las partículas del componente farmacéutico tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 0,01 μm a aproximadamente 1 μm de diámetro. En otra realización, el tamaño de partícula es de aproximadamente 0,05 μm a aproximadamente 0,5 μm de diámetro.

Aunque sin querer quedar unido a ninguna teoría en particular, el Solicitante cree que el material inmiscible en agua como vehículo de suministro de fármaco de la presente invención puede abordar uno o más de los problemas descritos en el presente documento con respecto al suministro de componentes farmacéuticos a tejidos diana dentro del medio ocular.

Por ejemplo, la solubilización de un componente farmacéutico que tiene una baja solubilidad en un material acuoso o inmiscible en agua puede tener una solubilidad mayor en un material inmiscible el agua. Tal aumento de solubilidad puede aumentar el suministro de dicho componente farmacéutico o partículas componentes a los tejidos diana, y por lo tanto aumentar la concentración de los componentes en, dentro de, o cerca del tejido diana.

En algunos ejemplos, la cantidad o dosis del componente farmacéutico puede ser completamente soluble en el compuesto inmiscible en agua de modo que la cantidad o dosis completa se suministra en forma de una solución inmiscible en agua al medio ocular adecuado. En otros ejemplos, el componente se puede suministrar en forma de una suspensión, aunque debido a la mayor solubilidad en el vehículo de suministro inmiscible en agua de la presente invención, la velocidad de disolución de las partículas es mayor que la que se puede conseguir en un vehículo acuoso. Por lo tanto, el suministro de un componente farmacéutico es menos dependiente del tamaño de partícula y se consigue con mayor facilidad la concentración del componente farmacéutico deseada en los tejidos diana.

Para aplicaciones de suministro de liberación sostenida, de liberación controlada, o de liberación prolongada, la formulación o composición inmiscible en agua de la presente invención, tras su administración (por ejemplo, mediante inyección), puede formar una gota. Tal gota proporciona una localización del ingrediente farmacéutico activo en el sitio de tratamiento deseado, y por lo tanto tiene ventajas sobre una formulación o composición que se dispersa fácilmente poco después de la administración. Además, la afinidad del componente farmacéutico solubilizado puede ser mayor, y por lo tanto, la cantidad del componente disponible en el medio circundante puede ser mayor.

En otros ejemplos, el material inmiscible en agua puede inhibir que las partículas suspendidas se depositen fuera de la fase inmiscible en agua y dentro del medio ocular acuoso. En ejemplos adicionales, el material inmiscible en agua puede proporcionar una menor solubilización para un componente farmacéutico o un aditivo adicional hidrofílico de la composición de modo que la disolución de las partículas suspendidas podría ser más lenta que si se expusieran a un medio acuoso. En todos estos ejemplos, el efecto puede ser una liberación sostenida, una liberación controlada o una liberación prolongada de un componente farmacéutico desde el material inmiscible en agua.

Una ventaja adicional del uso del material inmiscible en agua que forma una fase separada del medio ocular acuoso es el potencial mejorado para la localización de partículas de uno o más de los componentes farmacéuticos que se pueden usar de acuerdo con la presente invención. Sin quedar unido a ninguna teoría en particular, el Solicitante cree que si las partículas del componente farmacéutico se suspenden dentro de la fase separada, es menos probable que migren al eje visual y ocluyan la visión. Por lo tanto, se disminuyen o previenen las desventajas asociadas con las suspensiones y las pomadas tópicas.

40 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustrativos proporcionan una descripción y una perspectiva adicionales con respecto a uno o más aspectos y/o realizaciones de la presente invención.

Ejemplo comparativo 1

Formulación de una solución inmiscible en agua que contiene un fármaco antiinflamatorio

- 45 70% de aceite de ricino
- 25% de triglicéridos de cadena media
- 2% de de laurato de sorbitán (Span 20, disponible en, por ejemplo, Sigma Aldrich)
- 2% de oleato de sorbitán (Span 80, disponible en, por ejemplo, Sigma Aldrich)
- 1% de α -tocoferol

50 Añadir todos los componentes al aceite de ricino y mezclar para obtener una mezcla uniforme. A continuación añadir un fármaco antiinflamatorio de quinolina 5-sustituida divulgado en el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0116396 para saturar la mezcla y formar la formulación final. La formulación es adecuada para administrarse a la cavidad posterior para proporcionar la liberación sostenida del fármaco

antiinflamatorio durante el tratamiento de una afección inflamatoria posterior.

Ejemplo comparativo 2

Formulación de una suspensión inmiscible en agua que comprende brimonidina

- 70% de aceite de ricino
- 5 25% de triglicéridos de cadena media
- 2% de laurato de sorbitán (Span 20, disponible en Sigma Aldrich)
- 2% de oleato de sorbitán (Span 80, disponible en Sigma Aldrich)
- 1% de α -tocoferol
- base libre de brimonidina
- 10 Añadir todo los componentes excepto la base libre de brimonidina al aceite de ricino para producir una mezcla aceitosa. Añadir la cantidad deseada de base libre de brimonidina a una pequeña porción de la mezcla aceitosa de modo que la concentración de la base libre de brimonidina sea de 100-500 mg/ml. Usar una molienda en húmedo para reducir el tamaño medio de partícula del componente farmacéutico hasta 10 μ m o inferior. Diluir la suspensión molida hasta la concentración de base libre de brimonidina deseada con mezcla aceitosa adicional para producir la
- 15 formulación final, que se puede administrar en la cavidad vítrea para el control a largo plazo del riesgo de degeneración del nervio óptico en pacientes que tienen síntomas de glaucoma.

Ejemplo comparativo 3

Emulsión basada en Pemulen® que contiene moxifloxacinó

- 10% de aceite de ricino
- 20 0,15% de acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ (Pemulen® TR-1, disponible en Lubrizol Corp.)
- 0,15% de laurato de sorbitán (Span 20, disponible en Sigma Aldrich)
- 5% de propilenglicol
- 0,1% de EDTA disódico
- 25 0,1% de ascorbato sódico
- 0,1% de α -tocoferol
- 0,5% de alcohol feniletílico
- q.s. de moxifloxacinó (un fármaco antibacteriano de fluoroquinolona) para saturar la fase de aceite de ricino
- q.s. de NaOH para ajustar el pH a 5,5-6,0
- 30 q.s. de agua
- Disolver el moxifloxacinó en aceite de ricino para saturar la fase aceitosa. Añadir laurato de sorbitán y tocoferol a la fase aceitosa y mezclar. Dispersar los acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ en la fase aceitosa. Añadir los ingredientes restantes al agua y mezclar hasta uniformidad. Añadir la fase acuosa a la fase aceitosa y mezclar con alto cizallamiento durante aproximadamente 15-30 minutos para formar una emulsión. Añadir NaOH
- 35 para ajustar el pH a 5,5-6,0. La emulsión se puede administrar a un paciente que tiene una infección bacteriana en la cavidad posterior.

Ejemplo comparativo 4

Emulsión que contiene un agente antiangiogénico

- 10% de aceite de ricino
- 40 4% de polisorbato 80 (Tween 80, disponible en Acros Organics en Geel, Bélgica)
- 5% de propilenglicol
- 0,1% de EDTA disódico

0,1% de ascorbato sódico

0,1% de α -tocoferol

0,5% de alcohol feniletílico

q.s. de Lucentis® (ranibizumab, un agente antiangiogénico oftálmico) para saturar la fase de aceite de ricino

5 q.s. de NaOH o HCl para ajustar el pH a 5,5-6,0

q.s de agua

Disolver Lucentis® en el aceite de ricino para saturar la fase aceitosa. Añadir polisorbato 80 y tocoferol a la fase aceitosa y mezclar. Añadir los ingredientes restantes al agua y mezclar hasta uniformidad. Añadir la fase acuosa a la fase aceitosa y mezclar con alto cizallamiento durante aproximadamente 15-30 minutos para formar una emulsión.

10 Añadir NaOH o HCl para ajustar el pH a 5,5-6,0. La emulsión se puede administrar en la cavidad posterior para el tratamiento a largo plazo de una afección de angiogénesis posterior tal como retinopatía diabética.

Ejemplo 5

Formulación de una solución inmiscible en agua que contiene un inhibidor de la COX-2

aceite de ricino

15 q.s. de celecoxib (conocido con el nombre comercial Celebrex®, un inhibidor de la COX-2) para saturar la formulación

Añadir el componente farmacéutico al aceite de ricino. Mezclar hasta uniformidad para producir una solución inmiscible en agua que se puede usar para el tratamiento a largo plazo de una afección posterior que tiene una etiología de inflamación.

20 Ejemplo 6

Formulación de una suspensión inmiscible en agua que contiene un fármaco antibacteriano

aceite de ricino

25 q.v. de ácido (R)-(+)-7-(3-amino-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-azepin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico (un agente antibacteriano de fluoroquinolona, divulgado en la patente de Estados Unidos N° 5.447.926)

Añadir la cantidad deseada del agente antibacteriano de fluoroquinolona a una pequeña porción de aceite de ricino de modo que la concentración del componente farmacéutico sea de 100-500 mg/ml. Usar una molienda en húmedo para reducir el tamaño medio de partícula del componente farmacéutico hasta 10 μ m o inferior. Diluir esta suspensión molida hasta la concentración deseada de componente farmacéutico con aceite de ricino adicional para producir una suspensión, que se puede administrar en la cavidad vítrea para el tratamiento de una infección de la cámara posterior.

30 producir una suspensión, que se puede administrar en la cavidad vítrea para el tratamiento de una infección de la cámara posterior.

Ejemplo 7

Formulación de una suspensión insoluble en agua

98% de poli(caprolactona) triol (peso molecular de aproximadamente 900)

35 2% de etabonato de loteprednol

Moler en seco etabonato de loteprednol para reducir el tamaño de partícula. Pesar la cantidad total de etabonato de loteprednol y transferirla a un recipiente de mezcla. Añadir la poli(caprolactona) triol (peso molecular de aproximadamente 900) en una cantidad tal que la cantidad de etabonato de loteprednol sea de un 2% p/v y continuar la mezcla durante al menos 15 minutos para producir la formulación de suspensión final, que se puede usar para el tratamiento de inflamación ocular. Esta formulación de suspensión es igualmente adecuada para la administración tópica y para inyección intravítrea.

40 tratamiento de inflamación ocular. Esta formulación de suspensión es igualmente adecuada para la administración tópica y para inyección intravítrea.

Ejemplo 8

Formulación de una suspensión insoluble en agua

74% de poli(caprolactona) triol (peso molecular de aproximadamente 900)

45 25% de poli(caprolactona) triol (peso molecular de aproximadamente 300)

1% de base libre de brimonidina

- 5 Mezclar la poli(caprolactona) triol (peso molecular de aproximadamente 900) y la poli(caprolactona) triol (peso molecular de aproximadamente 300) en una proporción de 74,75:25,25 V:V en una cantidad tal que la cantidad de base libre de brimonidina sea de un 2% p/v. Moler en seco la base libre de brimonidina para reducir el tamaño de partícula. Pesar la cantidad total de base libre de brimonidina y transferirla a un recipiente de mezcla. Añadir la mezcla de poli(caprolactona) en una cantidad tal que la cantidad de base libre de brimonidina sea de un 1% p/v para producir la formulación de suspensión final, que se puede administrar intravítreamente para detener el progreso de neurodegeneración glaucomatosa.

Ejemplo 9

- 10 Formulación de policaprolactona insoluble en agua que contiene un agente antiangiogénico

- 15 Se preparó una solución de formulación que comprende policaprolactona triol 300 y un agente antiangiogénico insoluble en agua con una concentración de 2 mg/ml y se administró intravítreamente a 12 conejos pigmentados de Nueva Zelanda. Cada conejo recibió 50 µl de la formulación con una dosificación objetivo de 100 µg. Después de 56 días, el 43% de la cantidad del agente antiangiogénico administrado originalmente permanecía en el humor vítreo, demostrando la propiedad de liberación sostenida de la formulación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oftálmica inyectable para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno ocular mediante inyección en la cavidad vítrea o en la subconjuntiva de un ojo, consistiendo la composición en:
 - al menos un componente farmacéutico;
 - 5 al menos un material inmiscible en agua; y
 - opcionalmente un compuesto modificador de la viscosidad, donde el compuesto modificador de la viscosidad se selecciona entre triglicéridos de cadena media, triglicéridos de cadena larga, polímeros de éster acrílico inmiscibles en agua, polisiloxanos, o polipéptidos inmiscibles en agua:
 - 10 donde el componente farmacéutico se selecciona entre agentes antiinflamatorios, agentes antiinfectivos, bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos y agentes antiangiogénicos:
 - donde el componente farmacéutico tiene una solubilidad en agua menor de 0,1 mg/g medida a un pH de 7,4 y a 25 °C, el componente farmacéutico es solubilizable en el material inmiscible en agua en una cantidad de al menos 0,1 mg/g medido a un pH de 7,4 y a 25 °C;
 - 15 y donde el componente farmacéutico y el material inmiscible en agua se combinan para formar al menos una mezcla adecuada para una formulación para inyección ocular.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el componente farmacéutico es solubilizable en el material inmiscible en agua en una cantidad en el intervalo de 0,1 mg/g a 200 mg/g a un pH de 7,4 y a 25 °C.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material inmiscible en agua se selecciona entre el grupo que consiste en aceite de ricino, aceite de maíz, migliol, benzoato de bencilo, policaprolactona, poli(caprolactona) triol, oleato de etilo, vitamina A, α -tocoferol (vitamina E), triglicérido de cadena media, triglicérido de cadena larga, y las combinaciones de los mismos.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el componente farmacéutico representa entre un 0,01% y un 50%, y el material inmiscible en agua representa entre un 99,99% y un 50%, en base al peso total de la composición.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el componente farmacéutico representa entre un 0,1% y un 25% del peso total de la composición.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición es una suspensión que contiene partículas del componente farmacéutico en el material inmiscible en agua.
7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde las partículas del componente farmacéutico tienen un tamaño de partícula entre 0,01 μ m y 1 μ m de diámetro.
8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición proporciona una liberación sostenida, una liberación controlada, o una liberación prolongada del componente farmacéutico durante un período de 90 o más días al tejido diana.
9. La composición oftálmica inyectable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, para proporcionar una disponibilidad prolongada de un componente farmacéutico en un medio ocular de un sujeto para un tratamiento prolongado de un trastorno ocular en dicho sujeto.
10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la mezcla es inyectable en el humor vítreo del medio ocular.
11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la mezcla es inyectable en la subconjuntiva del medio ocular.
12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicho trastorno ocular se selecciona entre el grupo que consiste en retinopatía diabética, edema macular diabético, edema macular cistoide, degeneración macular asociada con la edad húmeda y seca, neuritis óptica, retinitis, coriorretinitis, uveítis intermedia y posterior, neovascularización coroidea, y las combinaciones de los mismos.