

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 779**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10739716 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2340014**

54 Título: **Gotas oftálmicas con difluprednato para tratamiento del edema macular**

30 Prioridad:

**14.07.2009 JP 2009165924**

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

**03.06.2013**

73 Titular/es:

**YAMAGATA UNIVERSITY (100.0%)  
1-4-12, Kojirakawamachi  
Yamagata-shi, Yamagata 990-8560, JP**

72 Inventor/es:

**YAMASHITA, HIDETOSHI;  
YAMAMOTO, TEIKO;  
GOTO, SAKIKO;  
ABE, SACHI;  
KIRII, ERIKO y  
OKUMURA, ATSUSHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 405 779 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**

Gotas oftálmicas con difluprednato para tratamiento del edema macular.

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a unas gotas oftálmicas que contienen difluprednato como ingrediente activo para uso en el tratamiento del edema macular.

**Antecedentes de la invención**

10 El edema macular es la hinchazón de la mácula retiniana, y el edema aparece debido a una diapédesis de líquido desde los vasos sanguíneos retinianos. La sangre escapa de las paredes débiles de los vasos sanguíneos y entra en regiones extremadamente pequeñas de la mácula retiniana ricas en conos retinianos que son los nervios terminales que detectan el color y de los que depende la visión diurna. A continuación, las imágenes se hacen borrosas en el centro del campo central o a la derecha junto al centro. La agudeza visual disminuye progresivamente durante meses. La retinopatía diabética, la obstrucción de vasos sanguíneos retinianos, la inflamación ocular y la degeneración macular relacionada con la edad están todas asociadas con el edema macular. La mácula retiniana es dañada a veces por la tumefacción de la mácula después de la separación de la lente del cristalino para el tratamiento de las cataratas.

15 Como terapia convencional del edema macular, se han realizado fotocoagulación por radiación láser, cirugía vítrea y administración sistémica, administración intravítrea y administración sub-Tenon de esteroides y similares. La fotocoagulación por radiación láser cierra los vasos sanguíneos que permiten la diapédesis de líquido, y reduce la hinchazón de la mácula. Sin embargo, se debe prestar atención para que la radiación láser evite la fovea que es extremadamente vulnerable. Si la fovea fuera lesionada por esta cirugía, se podría dañar el campo visual central. Además, a menudo se requieren cirugías láser plurales para eliminar la hinchazón. Aunque la cirugía vítrea se aplica a casos en los que la cirugía láser es ineficaz, se asocia con un alto potencial invasivo de los tejidos, causando a veces problemas de complicaciones posquirúrgicas. En adición, se ha descrito que la administración de esteroides es útil. Aunque es posible la administración sistémica de esteroides para el tratamiento de las enfermedades oculares, en general, a menudo produce efectos secundarios que son demasiado graves para usos oftalmológicos. Por lo tanto, se han estudiado también la administración intravítrea y la administración sub-Tenon, que son administraciones tópicas. Aunque la administración intravítrea puede resolver algunos problemas asociados con la administración sistémica, la administración intravítrea de las composiciones oftálmicas actuales puede causar hipertensión ocular, glaucoma inducido por esteroides y catarata subcapsular posterior cuando se administran esteroides. También, la administración intravítrea de esteroides causa a veces complicaciones posquirúrgicas. La administración sub-Tenon se utiliza a menudo en la práctica clínica para reducir el potencial invasivo de los tejidos de la administración intravítrea y la contaminación de los pacientes. Aunque la administración de esteroides reduce el potencial invasivo de los tejidos en comparación con la cirugía vítrea, todavía se asocia con problemas de complicaciones posquirúrgicas.

20 25 30 35 40 45 La administración por instilación es un método de administración con grandes ventajas ya que tiene un bajo potencial invasivo de los tejidos. Los ejemplos del tratamiento de enfermedades oftálmicas por instilación de esteroides incluyen el uso de una solución oftálmica de betametasona al 0,1 % para las enfermedades inflamatorias (blefaritis, conjuntivitis, queratitis, escleritis, episcleritis, uveitis del segmento ocular anterior, inflamación postoperatoria) en el ojo externo y en el segmento ocular anterior. Además, el documento WO 2007/025275 describe la posibilidad de aplicación de la instilación y similares de diferentes antagonistas de esteroides y corticosteroides para el tratamiento de diferentes enfermedades oftálmicas tales como degeneración macular, glaucoma, edema macular, degeneración macular relacionada con la edad, angiogénesis retiniana, retinopatía diabética, iritis, uveitis del segmento posterior del ojo y similares, a la vez que reducen los efectos secundarios de los esteroides. Sin embargo, sólo se han descrito algunos casos de eficacia de la instilación para el edema macular de la retina en la práctica clínica, y hay un único caso descrito de reducción de volumen del edema macular retiniano por administración de solución oftálmica de betametasona al 0,1 % durante 2 semanas a un mes, 6 veces al día (The 43rd Annual Congress of Japanese Retina and Vitreous Society 016-5, 2004). Por lo tanto, el tratamiento del edema macular por gotas oftálmicas no ha sido realizado.

**Compendio de la invención**

50 Problemas a ser resueltos por la invención

La presente invención pretende proporcionar unas gotas oftálmicas para el tratamiento del edema macular.

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados y han encontrado que la administración de unas gotas oftálmicas que contienen difluprednato como ingrediente activo mejora los síntomas de la disminución de la agudeza visual, del aumento del espesor retiniano foveal y similares debidos el edema macular, lo que ha dado como resultado la terminación de la presente invención.

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Unas gotas oftálmicas que contienen difluprednato para uso en el tratamiento del edema macular.

(2) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según el punto (1), en donde el edema macular es edema macular refractario.

(3) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según los puntos (1) o (2), que son gotas oftálmicas en emulsión.

10 (4) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (3), en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v).

(5) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (4), que comprenden 0,005 - 0,1 % (p/v) de difluprednato, y aceite de ricino, polisorbato 80, glicerina concentrada, acetato de sodio, ácido bórico, edetato de sodio y ácido sórbico.

15 (6) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran durante al menos 1 semana, 4 veces al día, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.

20 (7) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran durante 1 - 4 semanas, 4 veces al día, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.

(8) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración y dos veces al día después de 4 semanas, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.

25 (9) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran durante no más de 12 semanas, 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración y dos veces al día después de 4 semanas, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.

30 (10) Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran durante al menos 12 semanas, 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración y dos veces al día después de 4 semanas, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.

#### Efecto de la invención

35 Según la presente invención, el edema macular se puede tratar con gotas oftálmicas. Particularmente, las gotas oftálmicas de la presente invención son útiles para tratar el edema macular refractario.

#### Realización de la invención

La presente invención se refiere a unas gotas oftálmicas para uso en el tratamiento del edema macular, cuyas gotas oftálmicas contienen difluprednato como ingrediente activo.

40 El difluprednato (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoroprednisolona 17-butilato 21-acetato) es un fármaco anti-inflamatorio esteroideo como el fosfato de betametasona y la triamcinolona, y es conocido por presentar una acción anti-inflamatoria superior mediante administración transdérmica. En adición, las gotas oftálmicas del mismo se usan para la profilaxis o el tratamiento de la inflamación después de cirugía y para la profilaxis o el tratamiento del dolor ocular después de cirugía.

45 El edema macular es la hinchazón de la mácula retiniana, y el edema aparece debido a un escape de líquido desde los vasos sanguíneos retinianos. El edema macular se observa como un aumento del espesor retiniano foveal de la mácula. Aunque el espesor retiniano foveal del ser humano sano depende de diferencias entre individuos y de la edad, el valor medio del mismo se describe como de 178 µm (Br J Ophthalmol. 1998 Sep; 82(9): 1003-6). Para el tratamiento del edema macular, se han empleado convencionalmente fotocoagulación por radiación láser, cirugía vítrea, administración sistémica, administración intravítrea y administración sub-Tenon de esteroides, como se ha

- mencionado antes, y se ha encontrado un cierto nivel de efecto terapéutico por estos métodos de tratamiento en algunos edemas maculares. Por otro lado, es sabido que estos métodos convencionales de tratamiento no pueden proporcionar un efecto suficiente para algunos edemas maculares. En la presente invención, el edema macular refractario se refiere al edema macular para el que no se puede conseguir un efecto suficiente por los tratamientos empleados convencionalmente (p.ej., uno cualquiera o más entre fotocoagulación por radiación, cirugía vítrea, administración sistémica, administración intravítrea y administración sub-Tenon de esteroides).
- 5 En la presente invención, un efecto suficiente del tratamiento significa que el espesor retiniano foveal se reduce en no menos del 20 %. En adición, también se considera un efecto suficiente la mejora del valor logMAR en no menos de 0,2 unidades. Este es un criterio general de diagnóstico en los tratamientos oftálmicos (protocolo FDA/NEI (NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Meeting, 2006).
- 10 El valor de logMAR (el log del ángulo mínimo de resolución) muestra la capacidad del ojo (agudeza visual) para distinguir la agudeza mínima separable, que se puede determinar convirtiendo logarítmicamente los valores medidos utilizando una carta decimal de agudeza visual.
- 15 El espesor retiniano foveal es el valor desde la membrana limitante interna hasta la unión del segmento interior-segmento exterior de las células visuales en la fovea, y se puede medir por Cirrus OCT (marca registrada, Carl Zeiss), 3D OCT-1000 (marca registrada, TOPCON CORPORATION).
- 20 Las gotas oftálmicas que contienen difluprednato como ingrediente activo a las que se refiere la presente invención pueden tomar cualquier forma de emulsión o suspensión. En vista de la transitividad de los tejidos del difluprednato, se prefieren particularmente las gotas oftálmicas en emulsión en la forma de una emulsión. Los ejemplos de tales gotas oftálmicas en emulsión incluyen Durezol (marca registrada, Sirion Therapeutics, USA). Durezol es una preparación obtenida emulsionando una mezcla de difluprednato y subcomponentes predeterminados con el fin de hacer que el difluprednato, el ingrediente activo, penetre apropiadamente en el globo ocular y actúe sobre la parte afectada.
- 25 Cuando las gotas oftálmicas de la presente invención son una emulsión, se pueden preparar de acuerdo, por ejemplo, con la patente de Estados Unidos N° 6.114.319 (JP-B-3410364).
- 30 Cuando las gotas oftálmicas de la presente invención son una suspensión, se pueden preparar de acuerdo, por ejemplo, con la patente de Estados Unidos N° 5.556.848 (JP-B-3781792).
- La concentración de difluprednato contenida en las gotas oftálmicas de la presente invención es preferiblemente 0,005 - 0,1 % (p/v), más preferiblemente 0,025 - 0,1 % (p/v), en particular preferiblemente 0,05 % (p/v).
- 35 Las gotas oftálmicas de la presente invención se pueden usar después de mezclar con diferentes sustancias farmacéuticamente aceptables conocidas seleccionadas apropiadamente con el objetivo de ajustar la transitividad del tejido después de la instilación.
- 40 Los ejemplos de los componentes farmacéuticamente aceptables incluyen aceites (p.ej., aceite de ricino, aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de soja, aceite de oliva, triglicérido de cadena media), disolventes (p.ej., solución salina, agua purificada esterilizada), estabilizantes (p.ej., edetato de sodio, ácido cítrico), emulsionantes (p.ej., polivinilpirrolidona), agentes de suspensión (p.ej., hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa), tensioactivos (p.ej., polisorbato 80, aceite de ricino polioxietileno hidrogenado), conservantes (p.ej., cloruro de benzalconio, parabenos, clorobutanol), tampones (p.ej., ácido bórico, bórax (borato de sodio), acetato de sodio, tampón citrato, tampón fosfato), agentes de isotonicidad (p.ej., cloruro de sodio, glicerol, manitol) y ajustadores de pH (p.ej., ácido clorhídrico, hidróxido de sodio). Estas diversas sustancias conocidas se pueden seleccionar y usar apropiadamente según el objetivo.
- 45 Particularmente, cuando las gotas oftálmicas de la presente invención se usan como una emulsión, contienen deseablemente un tensioactivo como emulsionante. Como tensioactivo, se pueden añadir un tensioactivo no iónico y similares. Los ejemplos de los tensioactivos no iónicos incluyen aceites de ricino polioxietileno hidrogenados o ésteres de ácido graso y sorbitán polioxietileno, preferiblemente monooleatos de sorbitán polioxietileno, monolauratos de sorbitán polioxietileno, monopalmitatos de sorbitán polioxietileno y monoestearatos de sorbitán polioxietileno. Entre estos, están contenidos preferiblemente aceite de ricino y polisorbato 80. Los ejemplos de otros componentes que pueden estar contenidos incluyen glicerina concentrada, acetato de sodio, ácido bórico, edetato de sodio y ácido sórbico. Son particularmente preferidos glicerina concentrada, acetato de sodio, ácido bórico, edetato de sodio y ácido sórbico, que están preferiblemente contenidos cuando es necesario.
- 50 Las gotas oftálmicas de la presente invención se pueden administrar de forma segura a los mamíferos (seres humanos, perros, conejos, bovinos, caballos, monos, gatos, ovejas etc.).

Aunque la dosis de las gotas oftálmicas de la presente invención varía dependiendo del nivel de la afección, de la edad y del peso corporal del paciente, por ejemplo, unas gotas oftálmicas que contienen 0,005 - 0,1 % (p/v) de difluprednato se administran preferiblemente a un adulto 2 - 4 veces al día por instilación de 1 - 2 gotas (preferiblemente 1 gota: 30 - 50 µL) por administración.

5 En adición, aunque el período de administración de las gotas oftálmicas de la presente invención varía dependiendo del nivel de la afección, por ejemplo, es de al menos 1 semana, preferiblemente 1 - 4 semanas, más preferiblemente no menos de 4 semanas, más preferiblemente no más de 12 semanas. Dependiendo del nivel de la afección, sin embargo, se puede realizar la administración durante más de 12 semanas.

10 En un modo de administración preferible, por ejemplo, el período de administración de las gotas oftálmicas de la presente invención con una concentración de difluprednato de 0,005 - 0,1 % (p/v) es de al menos 1 semana, la frecuencia de administración es 4 veces al día, y la dosis es 30 - 50 µL por administración.

En otro modo de administración preferible, por ejemplo, el período de administración de las gotas oftálmicas de la presente invención con una concentración de difluprednato de 0,005 - 0,1 % (p/v) es 1 - 4 semanas, la frecuencia de administración es 4 veces al día, y la dosis es 30 - 50 µL por administración.

15 Todavía en otro modo de administración preferible, la frecuencia de administración de las gotas oftálmicas de la presente invención con una concentración de difluprednato de 0,005 - 0,1 % (p/v) es 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración, dos veces al día después de 4 semanas, y la dosis es 30 - 50 µL por administración.

20 Todavía en otro modo de administración preferible, el período de administración de las gotas oftálmicas de la presente invención con una concentración de difluprednato de 0,005 - 0,1 % (p/v) no es superior a 12 semanas, la frecuencia de administración es 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración, dos veces al día después de 4 semanas, y la dosis es 30 - 50 µL por administración.

25 En otro modo de administración preferible, por ejemplo, el período de administración de las gotas oftálmicas de la presente invención con una concentración de difluprednato de 0,005 - 0,1 % (p/v) es de al menos 12 semanas, la frecuencia de administración es 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración, dos veces al día después de 4 semanas, y la dosis es 30 - 50 µL por administración.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

30 Los siguientes resultados se obtuvieron en los ensayos clínicos (UMIN000001432) aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yamagata.

35 Para confirmación de la eficacia de las gotas oftálmicas de la presente invención, se trataron los ojos de 11 pacientes con edema macular (16 ojos) por instilación de gotas oftálmicas en emulsión de difluprednato al 0,05 % (p/v) (Durezol). El grupo de pacientes que han recibido instilación de Durezol incluía pacientes que habían recibido tratamiento por administración sub-Tenon de triamcinolona (n=8), administración intravítrea de triamcinolona (n=4), cirugía vítrea (n=10) o administración intravítrea de bevacizumab (n=2) (con duplicación terapéutica). En adición, se aplicó fotocoagulación a 12 ojos, y se implantó una lente intraocular en 11 ojos. De este modo, los pacientes sometidos al tratamiento fueron aquellos que habían recibido tratamientos del edema macular convencionalmente conocidos, y que estaban en diferentes condiciones particularmente debidas a la cirugía vítrea y al implante de una lente intraocular. Eran pacientes diagnosticados de edema macular refractario que se resistieron a la mejora del edema retiniano cerca de la fóvea incluso por estos tratamientos y que todavía tenían un espesor retiniano foveal mayor que el del ser humano sano. El ensayo clínico se realizó por instilación de Durezol a todos los pacientes después de un lapso de tiempo de no menos de 3 meses desde el tratamiento previo. La instilación de Durezol se llevó a cabo 4 veces al día durante el primer mes, dos veces al día durante los 2 meses siguientes. En adición, la dosis por administración fue 1 gota (aproximadamente 30 - 50 µL). La formulación de Durezol es como sigue.

45	difluprednato	0,05 g
	aceite de ricino	5,0 g
	polisorbato 80	4,0 g
	glicerina concentrada	2,2 g
	acetato de sodio	0,05 g
50	ácido bórico	0,1 g
	edetato de sodio	0,02 g
	ácido sórbico	0,1 g
	agua purificada estéril	cantidad total hasta 100 mL

5 Como grupo control, se adoptaron 17 ojos de 9 pacientes elegidos entre pacientes con comienzo de edema macular diabético, que eran comparables al grupo de administración de Durezol en la edad, sexo, duración de la diabetes y nivel de retinopatía. El grupo control consistía en pacientes antes de recibir tratamientos del edema macular, tales como administración sub-Tenon de esteroides, administración intravítrea de esteroides, cirugía vítrea y similares. Se administró a este grupo control una solución oftálmica de betametasona fosfato sódico al 0,1 % (p/v) (Rinderon A, marca registrada) 6 veces al día durante 1 mes. Las gotas oftálmicas de betametasona fosfato es una preparación esteroidea usada generalmente como un agente anti-inflamatorio para el segmento ocular anterior de la misma manera que las gotas oftálmicas que contienen difluprednato.

10 Las condiciones de la administración mencionada antes de Rinderon A son las de la administración de Rinderon A en una prueba (prueba de respuesta a esteroides) que confirma previamente el nivel de aumento de la presión intraocular causado por la administración sub-Tenon o la administración intravítrea de esteroides tales como triamcinolona y similares para el tratamiento del edema macular. La prueba de respuesta a esteroides intenta comprobar la sensibilidad del paciente individual a los esteroides midiendo el nivel de aumento de la presión intraocular que resulta de la acción, dentro del globo ocular, de la betametasona fosfato administrada por instilación, y clarifica si el edema macular puede ser o no tratado por la administración intravítrea y similares de esteroides.

15 Los pacientes de los Ejemplos de la presente invención y los pacientes del grupo control se sometieron a la prueba de la agudeza visual y a la medida de la reducción del espesor retiniano foveal usando Cirrus OCT (Carl Zeiss), según el protocolo de FDA/NEI (NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Meeting, 2006). Para la estimación de la eficacia del tratamiento por instilación, se consideró que una mejora de no menos de 0,2 unidades en el valor del logMAR por instilación era efectiva para una mejora de la agudeza visual, o se consideró que era efectivo no menos de un 20 % de reducción del espesor retiniano foveal. En adición, se calculó el índice de eficacia como una proporción (%) del número de casos en los que se ve mejora de la agudeza visual y reducción del espesor retiniano foveal frente al número total de casos.

20 La Tabla 1 muestra los efectos de la instilación de Durezol y de la instilación de Rinderon A sobre la reducción del espesor retiniano foveal en el edema macular. El índice de eficacia de la reducción del espesor retiniano foveal es 37,5 % en el grupo de administración de Durezol en el punto de tiempo de 1 mes a partir del comienzo de la administración, lo que demuestra claramente que el síntoma del edema macular ha mejorado. Por contraste, en el grupo de administración de Rinderon A (grupo control) (el Rinderon A se usa como un agente anti-inflamatorio para el segmento ocular anterior como el Durezol), se encontró una reducción del espesor retiniano foveal en una pequeña porción de pacientes; sin embargo, el índice de eficacia para el número total de pacientes fue extremadamente bajo en comparación con el grupo de administración de Durezol. Considerando que los pacientes del grupo de administración de Durezol son difíciles de tratar del edema en comparación con los pacientes del grupo de administración de Rinderon A, es claro que las gotas oftálmicas de difluprednato de la presente invención presentan una eficacia que no se obtiene por las gotas oftálmicas de betametasona fosfato, que es una preparación esteroidea similar. En adición, es claro que las gotas oftálmicas de difluprednato son también eficaces para el edema macular refractario, que es difícil de tratar por los métodos de tratamiento convencionales.

25 La Tabla 2 muestra los cambios con el tiempo en el efecto de la instilación de Durezol sobre la reducción del espesor retiniano foveal. La instilación continua de Durezol a los pacientes con edema macular proporciona un aumento continuo en el índice de eficacia, una reducción continua del espesor medio de la retina de los pacientes, y la administración durante 3 meses puede producir un índice de eficacia extremadamente alto de 61,5 %. Aunque los pacientes del grupo de administración de Durezol hayan experimentado diversos tratamientos convencionalmente conocidos antes del tratamiento por instilación de Durezol, se alcanzó una eficacia similar por la administración de Durezol a pesar de la historia de tratamientos tales como la cirugía vítrea y similares. Esto indica que la preparación de difluprednato instilada actúa directamente sobre el sitio del edema de la parte de la mácula. El efecto de las gotas oftálmicas de la presente invención no se limita al edema macular refractario, y se espera también un efecto similar de mejora del edema en los pacientes en general con edema macular, cuyas condiciones se pueden mejorar más fácilmente.

30 La Tabla 3 muestra el efecto de Durezol para la mejora de la agudeza visual en el edema macular. La Tabla 4 muestra los cambios con el tiempo del índice de eficacia por la administración de Durezol en la mejora de la agudeza visual. La mejora de la agudeza visual por el tratamiento del edema macular requiere un tiempo comparativamente largo después de la mejora del edema en la parte de la mácula, y por lo tanto, generalmente es difícil de confirmar la mejora de la agudeza visual durante un tratamiento a corto plazo. Sin embargo, se encontró una mejora aparente de la agudeza visual en corto tiempo en una parte del grupo de administración de Durezol, demostrando de este modo la eficacia de las gotas oftálmicas de difluprednato como un método para tratar el edema macular. Por otro lado, no se confirmó un índice de eficacia con respecto a la mejora de la agudeza visual en el grupo control de administración de Rinderon A. El Rinderon A es un esteroide usado por instilación como un agente anti-inflamatorio para el segmento ocular anterior, así como para una prueba de respuesta a esteroides en los pacientes con edema macular, como se ha mencionado antes, y los resultados concuerdan con la ausencia de mejora de la agudeza visual en la prueba de respuesta a esteroides.

Tabla 1

	Índice de eficacia después de 1 mes a partir del comienzo de la administración
Rinderon A.	5,9 %
Durezol	37,5 %

Tabla 2

Después de la administración	Índice de eficacia	Valor medio (µm) del espesor retiniano foveal
1 semana	37,5 %	407,69
1 mes	37,5 %	376,13
2 meses	53,3 %	327,38
3 meses	61,5 %	302,23

5 Tabla 3

	Índice de eficacia después de 1 mes a partir del comienzo de la administración
Rinderon A.	0,0 %
Durezol	31 %

Tabla 4

Después de la administración	Índice de eficacia
1 semana	13 %
1 mes	31 %
2 meses	13 %
3 meses	31 %

Aplicabilidad industrial

- 10 Las gotas oftálmicas que contienen difluprednato de la presente invención como ingrediente activo han permitido la mejora del edema en los pacientes con edema macular por instilación, que es un método de administración con baja invasión tisular en comparación con los métodos convencionales empleados en la práctica clínica. Los efectos sobre el espesor retiniano foveal y sobre la agudeza visual son superiores a los de las gotas oftálmicas de betametasona fosfato, para las que se ha descrito un ejemplo experimental de administración por instilación. Además, se pueden obtener también resultados efectivos en pacientes con edema macular refractario recurrente, que recibieron en el pasado administración sub-Tenon o administración intravítrea de triamcinolona, cirugía vítrea o administración intravítrea de bevacizumab.
- 15

**REIVINDICACIONES**

1. Gotas oftálmicas que contienen difluprednato para uso en el tratamiento del edema macular.
2. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según la reivindicación 1, en donde el edema macular es edema macular refractario.
- 5 3. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según la reivindicación 1 o 2, que son gotas oftálmicas en emulsión.
4. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v).
- 10 5. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprenden 0,005 - 0,1 % (p/v) de difluprednato, y aceite de ricino, polisorbato 80, glicerina concentrada, acetato de sodio, ácido bórico, edetato de sodio y ácido sórbico.
6. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran durante al menos 1 semana, 4 veces al día, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.
- 15 7. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran durante 1 - 4 semanas, 4 veces al día, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.
8. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración y dos veces al día después de 4 semanas, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.
- 20 9. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran durante no más de 12 semanas, 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración y dos veces al día después de 4 semanas, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.
- 25 10. Las gotas oftálmicas para uso en el tratamiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la concentración de difluprednato es 0,005 - 0,1 % (p/v), y las gotas oftálmicas se administran durante al menos 12 semanas, 4 veces al día durante 4 semanas a partir del comienzo de la administración y dos veces al día después de 4 semanas, en una dosis de 30 - 50 µL por administración.