

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 508 290**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10749258 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2403335**

54 Título: **Composición farmacéutica para la administración de compuestos de inhibición del receptor de tirosina cinasa (RTKI) al ojo**

30 Prioridad:

03.03.2009 US 156922 P

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

16.10.2014

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)
6201 South Freeway, MS-TB4-8
Fort Worth, TX 76134-2099, US**

72 Inventor/es:

**KABRA, BHAGWATI P. y
GHOSH, MALAY**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 508 290 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

Composición farmacéutica para la administración de compuestos de inhibición del receptor de tirosina cinasa (RTKI) al ojo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones únicas que contienen compuestos con escasa solubilidad y a métodos útiles para tratar estados patológicos que se producen o se agravan por angiogénesis ocular, inflamación y fuga vascular tales como AMD, DR, edema macular diabético, etc., y más específicamente, a composiciones que contienen un agente con propiedad antiangiogénica, antiinflamatoria o de antipermeabilidad vascular para su uso en el tratamiento de trastornos oculares.

Descripción de la técnica relacionada

La angiogénesis o neovascularización anómala y la permeabilidad vascular potenciada son las principales causas de muchos trastornos oculares incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía del prematuro (ROP), oclusiones venosas retinianas isquémicas, atrofia geográfica y retinopatía diabética (DR). La AMD y la DR se encuentran entre las causas más comunes de pérdida de la visión irreversible, grave. En éstas y en enfermedades relacionadas, tales como oclusión venosa retiniana, la pérdida de la visión central se deriva de angiogénesis, el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasculatura preexistente y alteraciones en las propiedades de permeabilidad vascular. La atrofia geográfica se caracteriza por parches de atrofia de la retina, epitelio pigmentario de la retina y coroides que son en general de forma redonda u ovalada. Es responsable de casi todos los casos de pérdida de la visión grave asociada con AMD no exudativa o seca. Los parches de atrofia pueden aumentar de tamaño y número a lo largo del tiempo y, en casos graves, pueden fusionarse para formar áreas de atrofia más grandes.

El proceso angiogénico se conoce por la activación de células endoteliales quiescentes en vasos sanguíneos preexistentes. La circulación retiniana normal es resistente a estímulos neovasculares, y tiene lugar muy poca proliferación de células endoteliales en los vasos retinianos. Aunque parezca que existen muchos estímulos para la neovascularización retiniana, incluyendo hipoxia tisular, infiltración de células inflamatorias y ruptura de la barrera de penetración, todos aumentan la concentración local de citocinas (VEGF, PDGF, FGF, TNF, IGF, etc.), integrinas y proteínas dando como resultado la formación de nuevos vasos, que entonces alteran la estructura organizativa de la retina neural o rompen las membranas limitantes internas al interior del cuerpo vítreo. Elevados niveles de citocina también pueden alterar las estrechas uniones de células endoteliales, conduciendo a un aumento en la fuga vascular y en el edema retiniano, y a la alteración de la estructura organizativa de la retina neural. Aunque se considera que el VEGF es un factor mediador principal de infiltración de células inflamatorias, proliferación de células endoteliales y fuga vascular, en estos procesos están implicados otros factores de crecimiento, tales como PDGF, FGF, TNF e IGF, etc. Por tanto, los inhibidores de factores de crecimiento pueden desempeñar un papel significativo en la inhibición del daño retiniano y la pérdida de visión asociada tras la administración local en el ojo o mediante dosificación oral.

No existe cura para las enfermedades provocadas por neovascularización ocular y permeabilidad vascular potenciada. Los procedimientos de tratamiento actuales de AMD incluyen fotocoagulación con láser y terapia fotodinámica (PDT). Los efectos de la fotocoagulación sobre la neovascularización ocular y la permeabilidad vascular aumentada sólo se logran a través de la destrucción térmica de células retinianas. La PDT requiere habitualmente una infusión lenta del colorante, seguida por aplicación de luz láser no térmica. El tratamiento provoca habitualmente que se detenga o disminuya temporalmente la fuga de los vasos anómalos. El tratamiento por PDT puede tener que repetirse cada tres meses hasta de 3 a 4 veces durante el primer año. Los posibles problemas asociados con el tratamiento por PDT incluyen cefaleas, visión borrosa y agudeza visual disminuida y vacíos en la visión y, en el 1-4% de los pacientes, una disminución sustancial en la visión con recuperación parcial en muchos pacientes. Además, inmediatamente tras el tratamiento por PDT, los pacientes deben evitar la luz solar directa durante 5 días para evitar una quemadura solar. Recientemente, se aprobó en los EE.UU. un fragmento de anticuerpo monoclonal IgG humanizado recombinante (ranibizumab) para el tratamiento de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad. Este fármaco se administra normalmente mediante inyección intravítrea una vez al mes.

El documento WO-A-2007/076358 se refiere a una composición oftálmica para inyección intravítrea para tratar la neovascularización ocular, que comprende un principio activo en una cantidad de desde aproximadamente el 0,001% hasta el 30% y un codisolvente de polietilenglicol que tiene un peso molecular de desde 200 hasta 2.500.

Muchos compuestos que pueden considerarse potencialmente útiles en el tratamiento de la neovascularización ocular y los trastornos relacionados con la permeabilidad vascular potenciada y otros, son escasamente solubles en agua. Un compuesto escasamente soluble en agua es una sustancia que no es soluble a una concentración terapéuticamente eficaz en un vehículo acuoso fisiológicamente aceptable. La solubilidad en agua es un parámetro importante en el desarrollo de la formulación de un compuesto escasamente soluble en agua. Lo que se necesita es

una formulación que proporcione solubilidad aumentada del compuesto proporcionando también a la vez biodisponibilidad suficiente del compuesto para mantener su potencial terapéutico.

La presente invención proporciona formulaciones eficaces y seguras para la administración ocular de compuestos escasamente solubles para el tratamiento de enfermedades oculares provocadas por proliferación de células endoteliales, fuga vascular, inflamación y angiogénesis.

Sumario de la invención

La presente invención supera éstas y otras desventajas de la técnica anterior proporcionando composiciones en forma de disoluciones acuosas para tratar enfermedades oculares debidas a angiogénesis, proliferación de células endoteliales potenciada, inflamación o permeabilidad vascular aumentada. Dentro de un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica en la que un compuesto que tiene escasa solubilidad en agua se incorpora en una disolución acuosa que contiene altas concentraciones de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular mayor de 2000 para la administración del compuesto para su uso en terapia vitreorretiniana, en el tratamiento de trastornos oculares relacionados con angiogénesis, la inhibición de la neovascularización, el control de la permeabilidad vascular, el tratamiento de la inflamación y la mejora de la visión. La disolución acuosa de la presente invención puede proporcionarse a un médico en una jeringuilla precargada para la administración de la composición a un paciente que padece un trastorno ocular relacionado con angiogénesis, neovascularización, permeabilidad vascular o inflamación.

La biodisponibilidad de los compuestos para su uso en las composiciones de la presente invención se potencia sustancialmente mediante el uso de un PEG de peso molecular superior (por ejemplo, $PM \geq 2000$) en la composición. Las composiciones de la invención son disoluciones acuosas para la administración a través de una aguja (por ejemplo, de calibre 27) tratando de este modo trastornos oculares relacionados con angiogénesis, inhibiendo la neovascularización, controlando la permeabilidad vascular, tratando la inflamación y/o mejorando la visión.

La concentración del agente antiangiogénico, antiinflamatorio o antipermeabilidad vascular usado en las disoluciones acuosas de la presente invención, varía dependiendo de las enfermedades oftálmicas y la vía de administración usada, y puede emplearse cualquier concentración siempre que presente su efecto. Por tanto, aunque la concentración no está restringida, se prefiere una concentración del 0,001% al 10% en peso. La concentración de PEG variará dependiendo de la concentración del principio activo usado en la formulación. Aunque las concentraciones no están restringidas, habitualmente, la concentración preferida del PEG en la composición intravítrea es de desde el 10% hasta el 55%, una concentración más preferida es del 15% al 50% y la concentración más preferida es del 20% al 50%.

En otra realización, se proporcionan formulaciones yuxtaesclerales posteriores (PJ) y perioculares (PO) que contienen (a) un principio activo, tal como un compuesto antiangiogénico, un compuesto antiinflamatorio o un agente antipermeabilidad vascular; (b) una cantidad adecuada de un PEG; (c) un tampón adecuado; (d) opcionalmente agentes de tonicidad; y (e) un tensioactivo. Las disoluciones descritas en el presente documento estarán de manera preferible sustancialmente libres de especies iónicas.

Aún en otra realización, la presente invención proporciona formulaciones para dosificación ocular tópica, que incluyen (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo, tal como un agente antiangiogénico, un compuesto antiinflamatorio o un agente antipermeabilidad vascular; (b) un tensioactivo; (c) un agente de tonicidad; (d) un PEG; y (e) un tampón.

Puede utilizarse una amplia variedad de moléculas dentro del alcance de presente invención, especialmente aquellas moléculas que tienen solubilidad muy baja. Tal como se usa en el presente documento, el término "escasa solubilidad" se usa para referirse a un compuesto que tiene solubilidad en agua o vehículo que está muy por debajo de su intervalo terapéutico, normalmente menos de 1000 $\mu\text{g/ml}$, preferiblemente menos de 500 $\mu\text{g/ml}$ y más preferiblemente menos de 200 $\mu\text{g/ml}$. Es deseable tener una concentración de fármaco soluble en la formulación de modo que se aumente la concentración de fármaco soluble en el cuerpo vítreo. Las disoluciones descritas en el presente documento contendrán preferiblemente al menos 200 $\mu\text{g/ml}$, más preferiblemente al menos 500 $\mu\text{g/ml}$ y lo más preferiblemente al menos 1000 $\mu\text{g/ml}$ para la administración ocular local para provocar actividades biológicas deseables.

Las composiciones de la presente invención se administran preferiblemente al ojo de un paciente que padece un ocular relacionado con angiogénesis o permeabilidad vascular potenciada, o un trastorno caracterizado por neovascularización o permeabilidad vascular, mediante administración yuxtaescleral posterior, inyección intravítrea o terapia vitreorretiniana.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Tal como se observó anteriormente, la presente invención proporciona composiciones que contienen un principio activo que tiene escasa solubilidad en agua, para su uso en el tratamiento de trastornos oculares provocados por proliferación de células endoteliales, permeabilidad vascular potenciada, inflamación o angiogénesis. Las

composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con patología microvascular, permeabilidad vascular aumentada y neovascularización intraocular, incluyendo retinopatía diabética (DR), degeneración macular relacionada con la edad (AMD), atrofia geográfica y edema retiniano.

5 En pocas palabras, dentro del contexto de la presente invención, debe entenderse que un principio activo es cualquier molécula, que se produce o bien por síntesis o bien de manera natural, que actúa para inhibir el crecimiento vascular, reducir la permeabilidad vascular y/o disminuir la inflamación. En particular, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un principio activo insoluble o escasamente soluble en una cantidad terapéuticamente eficaz en una disolución acuosa que contiene altas concentraciones de PEG de alto peso molecular (es decir, $PM \geq 2000$) para uso oftálmico. Tal como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia a un PEG de un peso molecular particular, un número seguirá al término "PEG", indicando el peso molecular para ese PEG particular. Por ejemplo, PEG 400 se refiere a un PEG que tiene un peso molecular de aproximadamente 400. Naturalmente, el experto en la técnica entenderá que una designación de PEG 400 se referirá a una variedad de PEG que tienen pesos moleculares de aproximadamente 400 y abarcará PEG con pesos moleculares por encima o por debajo de 400 en cualquier punto desde el 1-50%.

15 Se usan ampliamente polietilenglicoles (PEG) en una variedad de formulaciones farmacéuticas incluyendo preparaciones parenterales, tópicas, oftálmicas, orales y rectales. Los PEG son sustancias estables, hidrófilas y no son irritantes para la piel.

20 La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que disoluciones acuosas que incorporan altas concentraciones de PEG con pesos moleculares superiores (es decir, $PM \geq 2000$) proporcionan una composición que puede administrarse directamente al ojo de un paciente que padece un trastorno ocular mediante una aguja, por ejemplo, a través de una jeringuilla precargada.

25 Se prefiere un PEG de peso molecular superior ($PM \geq 2000$) a un PEG de bajo peso molecular (por ejemplo, PEG 400) dado que conserva la tonicidad de las formulaciones dentro de intervalos oftálmicamente aceptables, incluso a concentraciones muy altas. Esto permite la inyección de un volumen superior de la composición (por ejemplo, 100 μ l) al interior del cuerpo vítreo del paciente. PEG de pesos moleculares superiores también permanecerán en el cuerpo vítreo durante un periodo de tiempo mayor y pueden proporcionar una concentración superior del principio activo a lo largo de un periodo de tiempo mayor.

30 Se prefiere una concentración superior de PEG porque aumentará la solubilidad del principio activo y aumentará la densidad de las formulaciones. La densidad de PEG es aproximadamente de 1,08. Por tanto, una composición que contiene una alta concentración de un PEG de alto peso molecular puede depositarse el fondo del cuerpo vítreo cuando se inyecta en el ojo, mientras que una composición basada en una sustancia de densidad inferior puede permanecer en el sitio de inyección o flotar dentro del cuerpo vítreo.

35 Se prefiere una disolución acuosa porque puede filtrarse para esterilizar la composición. Las disoluciones acuosas también pueden administrarse mediante una aguja (por ejemplo, de calibre 27) a temperatura ambiente (25°C). Las disoluciones acuosas permitirán además que las composiciones de la invención se proporcionen al oftalmólogo en una jeringuilla precargada para facilitar la administración a un paciente que las necesita.

40 Se contempla que puede incluirse en las composiciones de la presente invención cualquier principio activo que sea escasamente soluble en agua o cualquier principio activo que pueda beneficiarse de solubilizarse dentro de PEG por otros motivos, es decir, toxicidad, biodisponibilidad, etc. Por ejemplo, los agentes antiangiogénicos, agentes antiinflamatorios o agentes anti permeabilidad vascular son útiles en las composiciones de la invención.

45 Los agentes antiangiogénicos preferidos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores del receptor de tirosina cinasa (RTKi), en particular, los que tienen un perfil de receptor de múltiples dianas tales como el descrito en mayor detalle en el presente documento; cortisonas angiostáticas; inhibidores de MMP; inhibidores de integrina; antagonistas de PDGF; agentes antiproliferativos; inhibidores de HIF-1; inhibidores del factor de crecimiento del fibroblastos; inhibidores del factor de crecimiento epidérmico; inhibidores de TIMP; inhibidores del factor de crecimiento similar a insulina; inhibidores de TNF; oligonucleótidos antisentido; etc. y profármacos de cualquiera de los agentes mencionados anteriormente. El agente antiangiogénico preferido para su uso en la presente invención es un inhibidor del receptor de tirosina cinasa (RTKi) de múltiples dianas. Los más preferidos son RTKi con perfiles de unión a múltiples dianas, tales como N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, que tienen el perfil de unión sustancialmente similar a los enumerados en la tabla 1. En la solicitud estadounidense con n.º de serie 2004/0235892, que se incorpora al presente documento como referencia, se describen inhibidores del receptor de tirosina cinasa de múltiples dianas adicionales contemplados para su uso en las composiciones de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibidor del receptor de tirosina cinasa de múltiples dianas" se refiere a un compuesto que tiene un perfil de unión a receptor que presenta selectividad para múltiples receptores que ha demostrado que son importantes en angiogénesis, tal como el perfil mostrado en la tabla 1 y descrito en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente con número de serie 2006/0189608, incorporada al presente documento como referencia. Más específicamente, el perfil de unión preferido para los compuestos de inhibidor del receptor de tirosina cinasa de múltiples dianas para su uso en las composiciones de la presente invención es KDR (VEGFR2), Tie-2 y PDGFR.

Tabla 1

Perfil de selectividad de cinasa de un inhibidor de RTK

KDR	FLT1	FLT4	PDGFR	CSF1R	KIT	FLT3	TIE2	FGFR	EGFR	SRC
4	3	190	66	3	14	4	170	> 12.500	> 50.000	> 50.000

Todos los datos se notificaron como valores de CI_{50} para la inhibición de cinasa en ensayos enzimáticos libres de células; ND indica sin datos. Valores determinados para ATP 1 mM.

- 5 Otros agentes que serán útiles en las composiciones y métodos de la invención incluyen anticuerpo anti-VEGF (es decir, bevacizumab o ranibizumab); trampa de VEGF; moléculas de ARNip o una mezcla de los mismos, que seleccionan como diana al menos dos de los receptores tirosina cinasa que tienen valores de CI_{50} de menos de 200 nM en la tabla 1; glucocorticoides (es decir, dexametasona, fluorometolona, medrisona, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, rimexolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, prednicarbato, deflazacort, halometasona, tixocortol, prednilideno (21-dietilaminoacetato), valerato de prednisolona, parametasona, metilprednisolona, meprednisona, mazipredona, isoflupredona, acetato de halopredona, halcinonida, formocortal, fludroxicortida, fluprednisolona, acetato de fluprednido, acetato de fluperolona, fluocortolona, fluocortina butilo, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, flunisolida, flumetasona, fludrocortisona, fluoronida, enoxolona, difluprednato, diflucortolona, diacetato de diflorasona, 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 deacilcortivazol-oxetanona); antibióticos de naftohidroquinona (es decir, rifamicina); y AINE (es decir, nepafenaco, amfenaco).
- 10 Se contempla que prácticamente cualquier PEG con un peso molecular mayor de 2000 puede usarse en las composiciones y métodos de la invención. Los PEG preferidos para su uso en las composiciones y métodos de la invención incluyen PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 14000 y PEG 20000. Se contempla además que pueden utilizarse mezclas de PEG de molecular superior en las composiciones y métodos de la invención.
- 15 Las formulaciones de la presente invención proporcionan varias ventajas sobre las formulaciones convencionales. Una ventaja de la presente invención es que los PEG pueden solubilizar satisfactoriamente compuestos escasamente solubles, permitiendo la preparación de una formulación PJ y/o periocular, intravítrea, oftalmológicamente aceptable, eficaz, para la administración ocular local. Adicionalmente, la biodisponibilidad del fármaco puede modularse controlando el peso molecular del PEG usado en la formulación. Además, la preparación puede inyectarse usando una aguja de calibre 27 ó 30. Otra ventaja de las composiciones de la presente invención es que la toxicidad del compuesto activo puede reducirse o modularse adecuadamente.
- 20 Los presentes inventores han descubierto que el uso de altas concentraciones de PEG de peso molecular superior para solubilizar y administrar compuestos activos antiangiogénicos altamente insolubles proporciona una formulación oftálmica eficaz. El uso de PEG de molecular superior mejora la concentración del principio activo en la disolución y mejora la biodisponibilidad del principio activo una vez que se administra a un paciente. Adicionalmente, el principio activo puede administrarse a los tejidos oculares de un paciente tratado con las disoluciones acuosas descritas en el presente documento durante un periodo de tiempo mayor que los principios activos actualmente usados para el tratamiento de tales trastornos. Por ejemplo, se contempla que las disoluciones acuosas de la presente invención administran el principio activo a los tejidos oculares de un paciente durante al menos dos meses. En otras realizaciones de la presente invención, el principio activo se administrará a los tejidos oculares del paciente durante al menos tres meses o durante al menos cuatro meses.
- 25 El compuesto N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea tiene una solubilidad extremadamente escasa en tampón fosfato, pH 7,2 (0,00059 mg/ml) y sería particularmente útil en las disoluciones de la invención.
- 30 En determinadas realizaciones preferidas, la formulación de la invención comprenderá además un agente de viscosidad adecuado, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), sulfato de condroitina sódica, hialuronato de sodio, etc. como dispersante, si es necesario. Puede usarse un tensioactivo no iónico tal como polisorbato 80, polisorbato 20, tiloxapol, Cremophor, HCO 40 etc.
- 35 La preparación oftálmica según la presente invención puede contener un sistema de tampones adecuado, tales como fosfato, citrato, borato, tris, etc., y también pueden usarse reguladores del pH tales como hidróxido de sodio y ácido clorhídrico en las formulaciones de las invenciones. Puede usarse cloruro de sodio u otros agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad, si es necesario. Las formulaciones oftálmicas contienen normalmente agentes de tamponamiento para mantener el pH en un intervalo específico y agentes de tonicidad para conferir osmolalidad. Los agentes de tamponamiento son en general iónicos y pueden limitar la solubilización de un principio activo con PEG de alto peso molecular o promover la precipitación del principio activo solubilizado tras el almacenamiento. De manera similar, el agente de tonicidad más común usado en formulaciones oftálmicas es el cloruro de sodio, que también puede limitar la solubilización del principio activo con PEG de alto peso molecular. Por tanto, en una realización preferida, las disoluciones acuosas de la invención están sustancialmente libres de especies iónicas tales
- 40
- 45
- 50
- 55

como agentes de tamponamiento o agentes de tonicidad. Sin embargo, pueden contener opcionalmente una cantidad pequeña de ácido tal como ácido clorhídrico o una base tal como hidróxido de sodio para ajustar el pH del principio activo hasta el intervalo deseado.

5 El nivel de dosis específico del principio activo para cualquier ser humano o animal particular depende de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto activo usado, la edad, el peso corporal, la salud general, el tiempo de administración, la vía de administración y la gravedad del estado patológico que se somete a terapia.

10 Las formulaciones descritas en el presente documento pueden administrarse mediante inyección intravítrea o mediante vías periorbitales o yuxtaesclerales posteriores. En realizaciones preferidas de la presente invención, la cantidad de principio activo, o agente escasamente soluble en agua, será de desde aproximadamente el 0,001% hasta el 20% para administración intravítrea. Más preferiblemente desde el 0,05% hasta el 5% y lo más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 3%.

15 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Debe apreciarse por los expertos en la técnica que las técnicas dadas a conocer en los ejemplos a continuación representan técnicas descubiertas por el inventor que funcionan bien en la práctica de la invención, y por tanto puede considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben apreciar, en vista de la presente descripción, que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se dan a conocer y todavía obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1

Disolución acuosa que contiene alta concentración de PEG 14000

20 Se calentaron 24,5 g de PEG 14000 hasta el punto de fusión. Se añadieron al mismo 0,5 g del compuesto N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea. Se disolvió completamente el fármaco en PEG 14000. Se añadió agua caliente y se agitó. Se obtuvo una disolución viscosa transparente. Se filtró la disolución caliente en condiciones estériles a través de un filtro de jeringuilla acrístico de 0,2 micrómetros.

25 Cuando se añaden aproximadamente 100 µl de esta disolución a agua o solución salina tamponada en un vial de centelleo de 4 ml, se deposita en el fondo y forma una masa translúcida/blanca.

Ejemplos 2 y 3

En la siguiente tabla se proporcionan las composiciones de dos disoluciones no acuosas de un inhibidor del receptor de tirosina cinasa (RTKi) en PEG de bajo peso molecular.

Ejemplos	2	3
Componentes	% en P/V	% en P/V
RTKi	3	7,5
PEG 400	97	92,5

30 Se realizó un estudio farmacocinético en conejos F1X administrándoles una inyección de 20 µl de disoluciones no acuosas a base de PEG al cuadrante inferotemporal del cuerpo vítreo. Se determinaron los niveles de RTKi observados en la retina central mediante análisis de CL/EM/EM. En la siguiente tabla se proporcionan estos niveles.

Ejemplo	2	3
Volumen de inyección (µl)	20	20
Dosis (µg)	600	1500
Concentración de RTKi (µM) en la retina en el día 2	4,6	5,0
Concentración de RTKi (µM) en la retina en el día 14	1,7	1,5
Concentración de RTKi (µM) en la retina en el día 56	0,34	0,86

Ejemplos 4, 5, 6 y 7:

En la siguiente tabla se proporcionan las composiciones de disoluciones a base de PEG de peso molecular ligeramente superior.

Ejemplos	4	5	6	7
Componentes	% en P/V	% en P/V	% en P/V	% en P/V
RTKi	0,6	0,3	0,6	1,2
PEG 400	8	8	8	8
Polietilenglicol 6000	-	21	21	21
Polietilenglicol 20000	-	21	21	21
Polietilenglicol	41	-	-	-

14000				
Agua para inyección	C.s. hasta el 100%			

Se realizó un estudio farmacocinético en conejos F1X administrando una inyección de 100 μ l de las disoluciones a base de PEG de alto peso molecular al cuadrante inferotemporal del cuerpo vítreo. Se determinaron los niveles de RTKi observados en la retina central mediante análisis de CL/EM/EM. En la siguiente tabla se proporcionan estos niveles. Los niveles en la retina central de los ejemplos 4 a 7 son mucho mayores que los de las disoluciones no acuosas a base de PEG de bajo molecular de los ejemplos 2 y 3.

5

Volumen de inyección (μ l)	100	100	100	100
Dosis (μ g)	600	300	600	1200
Concentración de RTKi (μ M) en la retina en el día 2	46,4	7,9	13,5	25,5
Concentración de RTKi (μ M) en la retina en el día 14	19,6	3,0	4,7	9,9
Concentración de RTKi (μ M) en la retina en el día 28	16,4	NT	NT	NT
Concentración de RTKi (μ M) en la retina en el día 56	NT	NT	15,7	NT

Todas las composiciones y/o métodos dados a conocer y reivindicados en el presente documento pueden prepararse y llevarse a cabo sin demasiada experimentación en vista de la presente descripción. Aunque las composiciones y métodos de esta invención se han descrito desde el punto de vista de realizaciones preferidas, resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden aplicarse variaciones a las composiciones y/o los métodos y en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en el presente documento sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Más específicamente, resultará evidente que determinados agentes que están relacionados tanto química como estructuralmente pueden sustituirse por los agentes descritos en el presente documento para conseguir resultados similares. Se consideran que todas estas sustituciones y modificaciones evidentes para los expertos en la técnica se encuentran dentro del espíritu, alcance y concepto de la invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

10

15

Bibliografía

Toda la bibliografía citada, en la medida en que proporciona detalles de procedimiento a modo de ejemplo u otros complementarios a los expuestos en el presente documento, se incorporan específicamente en el presente documento como referencia.

20

REIVINDICACIONES

1. Disolución acuosa para tratar neovascularización ocular, comprendiendo dicha composición:
un principio activo escasamente soluble en agua en una cantidad de desde el 0,01% hasta el 5%, agua y
un polietilenglicol que tiene un peso molecular de al menos 4000 en una cantidad de desde el 25% hasta el
50%;
5 en la que la composición es una composición acuosa preparada para inyección intravítrea.
2. Disolución acuosa según la reivindicación 1, en la que el principio activo se selecciona del grupo que
consiste en agentes antiangiogénicos, agentes antiinflamatorios y agentes antipermeabilidad vascular.
3. Disolución acuosa según la reivindicación 2, en la que el principio activo es un agente antiangiogénico.
- 10 4. Disolución acuosa según la reivindicación 3, en la que el agente antiangiogénico es un inhibidor del
receptor de tirosina cinasa (RTK) de múltiples dianas.
5. Disolución acuosa según la reivindicación 4, en la que el inhibidor de RTK es N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-
il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea.
- 15 6. Disolución acuosa según la reivindicación 5, en la que dicha concentración del agente antiangiogénico es
de desde el 0,1% hasta el 3%.
7. Disolución acuosa según la reivindicación 6, en la que el PEG se selecciona del grupo que consiste en PEG
6000, PEG 20000 y una mezcla de PEG 6000 y PEG 20000.
8. Disolución acuosa según la reivindicación 6, en la que el PEG se selecciona del grupo que consiste en PEG
14000 y PEG 20000.
- 20 9. Disolución acuosa según la reivindicación 1, en la que la disolución está sustancialmente libre de especies
iónicas.
10. Disolución acuosa según la reivindicación 1, que comprende
el 0,3% (p/v) de principio activo;
el 8% (p/v) de PEG 400;
25 el 21% (p/v) de PEG 6000; y
el 21% (p/v) de PEG 20000;
en la que la disolución está sustancialmente libre de especies iónicas.
11. Disolución acuosa según la reivindicación 1, que comprende
el 0,6% (p/v) de principio activo;
30 el 8% (p/v) de PEG 400;
el 21% (p/v) de PEG 6000; y
el 21% (p/v) de PEG 20000;
en la que la disolución está sustancialmente libre de especies iónicas.
12. Disolución acuosa según la reivindicación 1, que comprende
35 el 1,2% (p/v) de principio activo;
el 8% (p/v) de PEG 400;
el 21% (p/v) de PEG 6000; y
el 21% (p/v) de PEG 20000;
en la que la disolución está sustancialmente libre de especies iónicas.
- 40 13. Disolución acuosa según la reivindicación 1, que comprende

el 0,6% (p/v) de principio activo; y

el 41% (p/v) de PEG 14000;

en la que la disolución está sustancialmente libre de especies iónicas.

- 5
14. Disolución acuosa según la reivindicación 1, que comprende el 1% del principio activo N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea y el 49% de PEG 14000.
15. Disolución acuosa según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno ocular asociado con patología microvascular, permeabilidad vascular aumentada o neovascularización intraocular.
- 10
16. Disolución acuosa según la reivindicación 15, en la que dicho trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, uveítis y atrofia geográfica.
17. Disolución acuosa según la reivindicación 16, en la que la composición es la composición según la reivindicación 10.
18. Disolución acuosa según la reivindicación 16, en la que la composición es la composición según la reivindicación 11.
- 15
19. Disolución acuosa según la reivindicación 16, en la que la composición es la composición según la reivindicación 12.
20. Disolución acuosa según la reivindicación 16, en la que la composición es la composición según la reivindicación 13.
- 20
21. Disolución acuosa según la reivindicación 16, en la que la composición es la composición según la reivindicación 14.
22. Disolución acuosa según la reivindicación 15, en la que la duración de la administración del principio activo a los tejidos oculares del paciente tras la inyección de la disolución es de al menos dos meses.