

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 580**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2011 E 11749460 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2611414**

54 Título: **Una emulsión de tipo agua en aceite para tratar una enfermedad de los ojos**

30 Prioridad:

**03.09.2010 US 875805**  
**03.09.2010 EP 10175337**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.12.2014**

73 Titular/es:

**SANTEN SAS (100.0%)**  
**1, rue Pierre Fontaine, Bâtiment Genavenir IV**  
**91000 Evry, FR**

72 Inventor/es:

**LALLEMAND, FRÉDÉRIC;**  
**GARRIGUE, JEAN-SÉBASTIEN y**  
**PHILIPS, BETTY**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 524 580 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

Una emulsión de tipo agua en aceite para tratar una enfermedad de los ojos

## 5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el campo del tratamiento de las afecciones o enfermedades de los ojos a través de la administración intraocular de agentes terapéuticos.

## 10 Antecedentes de la invención

El tratamiento de enfermedades de los ojos mediante la inyección de un agente terapéutico directamente en la cámara vítrea mostró resultados prometedores en el pasado. Macugen® (oligonucleótido) y Lucentis® (anticuerpo monoclonal) son productos farmacéuticos que son eficientes para tratar las enfermedades de la retina.

15

Sin embargo, su vida media en el vítreo es relativamente corta lo que lleva a inyecciones repetidas para mantener el efecto. La rápida eliminación de estos productos se debe a la renovación del líquido vítreo en el tiempo.

20

Esta cuestión ya se abordó en el estado de la técnica: por ejemplo, WO2009/046198 describe un método para administrar un agente terapéutico en el vítreo con una cinética de liberación sostenida; este método involucra la formación de una estructura macroscópica tipo gel que comprende dicho agente terapéutico, en la cámara vítrea. Además, la EP2187980 describe la inyección en la cámara vítrea de un agente terapéutico combinado con un precursor polimérico, que formará *in situ* un hidrogel adecuado para la liberación controlada de dicho agente terapéutico.

25

Sin embargo, la inyección en el vítreo de un sujeto de una estructura de gel o similar a gel como se describe en estas solicitudes de patente puede provocar incomodidad visual al sujeto debido a la invasión del campo visual por dicha estructura de gel o similar a gel.

30

Adicionalmente en los documentos de la técnica anterior, puede inyectarse en el ojo del sujeto un implante sólido para la liberación del ingrediente activo durante varios meses. Sin embargo, esta forma de administración presenta un cuerpo sólido dentro del ojo del paciente, que en algunos casos no se deseaba. Por otra parte, este enfoque está más adaptado para la administración de agentes lipófilos que para la administración de agentes hidrófilos, y no puede ser seleccionado para la administración de agentes biológicos como las proteínas y los anticuerpos monoclonales.

35

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de un método para la liberación sostenida en la cámara vítrea, de una composición que comprende un agente terapéutico hidrófilo, tal como, por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico. Garantizar el confort visual del paciente cuando la composición se encuentra dentro del cuerpo vítreo es otro tema.

40

Sorprendentemente, el solicitante se dio cuenta que una emulsión de aceite en agua pudiera ser un vehículo eficiente para administrar agentes terapéuticos hidrófilos. Las emulsiones de tipo agua en aceite son sistemas bifásicos en los cuales las gotitas de agua se dispersan dentro de una fase oleosa.

45

El uso de las emulsiones de tipo agua en aceite como vehículos para la liberación sostenida de agentes terapéuticos es bien conocido en la materia. Por ejemplo, la WO01/89479 describe el uso de emulsiones de tipo agua en aceite para la administración parenteral de ingredientes activos hidrófilos con una cinética de liberación sostenida.

50

Tamilvanan (Progress in Lipid Research 43 (2004) 489-533) describe en términos generales emulsiones de lípidos como vehículos de entrega de fármacos para administración por inyección intraocular.

55

Esta invención se relaciona así con el uso de emulsiones de tipo agua en aceite para la administración intraocular de un agente terapéutico a un sujeto que la necesita, proporcionando una cinética de liberación sostenida, y evitando cualquier invasión del campo visual del sujeto en su vida cotidiana o en cuestiones de seguridad.

60

Una ventaja de la solución propuesta por el solicitante es que cuando se inyecta por vía intraocular, la emulsión de agua en aceite de la invención forma un reservorio de agente terapéutico que puede estar en forma de una capa o en forma de una burbuja, que tiene una densidad más baja que el líquido vítreo. Por lo tanto, cuando se inyecta, la composición rápidamente (dentro de 0.5 segundos a 1 minuto) se desplazará hacia arriba desde la ubicación de inyección a la parte superior del vítreo. Como consecuencia, este reservorio de líquido flotará sobre el vítreo, fuera del campo visual, evitando cualquier molestia visual para el sujeto al que se le administra la composición. El agente terapéutico se libera después de forma sostenida del reservorio durante un periodo de tiempo en el intervalo de dos semanas a 6 meses. La composición de la

invención tiene la ventaja adicional de estar en contacto físico con el cuerpo vítreo y los tejidos objetivos tales como, por ejemplo, la coroides o la retina, lo que resulta en una liberación dirigida del agente terapéutico.

Definiciones

5 En la presente invención los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- 10 – **"Emulsión"**: sistema coloidal hecho de dos elementos no miscibles, por ejemplo, aceite y agua. Un elemento (la fase dispersada) está presente en forma de gotitas dispersas en el otro elemento, que constituye la fase continua.
- **"Emulsión de tipo agua en aceite"**: emulsión preparada de agua o gotitas acuosas (es decir la fase dispersada) dispersa en una fase oleosa (es decir, la fase continua). Una emulsión de tipo agua en aceite además comprende surfactantes (como los definidos de aquí en lo adelante), para evitar la separación de fases.
- 15 – **"Cinética de liberación sostenida"**: describe la cinética de liberación lenta de un compuesto, a una velocidad predeterminada y durante un periodo prolongado de tiempo.
- **"Administración intraocular"**: inyección de un producto directamente en el globo ocular, es decir, inyección en la cámara anterior o en la cavidad posterior (cavidad vítrea) del ojo.
- 20 – **"Surfactante"**: define una sustancia que disminuye la tensión interfacial entre dos líquidos.
- **"Biorreabsorbible"**: define un compuesto que desaparece progresivamente en un medio biológico.
- 25 – **"Agente terapéutico"**: describe una molécula o una sustancia, preferentemente una molécula biológica tal como por ejemplo un oligonucleótido, un ARNip, un miARN, un fragmento de ADN, un aptómero, un péptido, un anticuerpo, una proteína y similares, o una entidad química, que tiene la capacidad, cuando se administra en una cantidad adecuada, de disminuir la velocidad o detener el progreso, empeoramiento, o deterioro de uno o más síntomas de una enfermedad o afección; alivia los síntomas de una enfermedad o afección; cura una enfermedad o afección.
- 30 – **"Cantidad terapéuticamente eficaz"**: la cantidad de un agente terapéutico necesaria y suficiente para disminuir la velocidad o detener el progreso empeoramiento o deterioro de uno o más síntomas de la enfermedad, o afección; aliviar los síntomas de la enfermedad o afección ; curar la enfermedad o afección.
- 35 – **"Hidrófilo"**: define una molécula o una porción de una molécula que está típicamente polarizada por carga y capaz de formar enlaces de hidrógeno, lo que le permite disolverse más rápidamente en agua que en aceite u otros solventes.
- 40 – **"Lipófilo"**: se refiere a un compuesto químico capaz de disolverse en grasas, aceites, lípidos y solventes no polares.
- **"No-miscible"**: líquido que no se combina o mezcla con otro líquido, o que no se combina o mezcla inmediatamente con otro líquido.
- 45 – **"implante"** es una forma de dosificación sólida que se implanta en un tejido biológico compuesto generalmente de un polímero en el que un Ingrediente activo se incorpora para liberarse lentamente.
- **"reservorio"** es una reserva del ingrediente activo que puede ser sólido o líquido.

50 Resumen

Esta invención se relaciona con una composición para usar en el tratamiento de un paciente en necesidad del mismo por vía  
 55 intraocular mediante inyección intraocular, de enfermedades o afecciones de los ojos, en el que la composición es una emulsión de tipo agua en aceite que comprende una fase oleosa, un surfactante lipófilo disuelto en la fase oleosa, una fase acuosa dispersa en la fase oleosa, un agente terapéutico hidrófilo disuelto en la fase acuosa dispersa, en donde la composición tiene una densidad menor que 1, preferentemente en el intervalo de 0.91 a 0.97 g/cm<sup>3</sup>. La densidad se midió

rellenando un matraz volumétrico calibrado con la emulsión y pesándolo en una balanza. Después se calcula la relación volumen/masa.

5 La viscosidad de la composición se encuentra en el intervalo de 25 a 10 000 mPa.s a 20 °C, medida usando un Kinexus Pro de Malvern U.K. a 20 °C.

10 El tamaño medio de las gotitas de agua oscila entre 20 nm a 600 nm. En una modalidad, el tamaño medio de las gotitas de agua oscila de 25 nm a 500, preferentemente 30 a 200, con mayor preferencia 50-100 nm. En otra modalidad, el tamaño medio de las gotitas de agua oscila de 20 nm a 100 nm. El tamaño medio de partícula de las gotitas de emulsiones se determinó por dispersión de luz casi-elástica después de la dilución en agua usando un medidor del tamaño de partículas High Performance Particle Sizer (Malvern Instruments, Reino Unido).

La composición libera de forma sostenida el agente terapéutico hidrofílico dentro de los ojos.

15 La composición de la invención es para usar en el tratamiento, por vía intraocular, de enfermedades o afecciones de los ojos de un paciente, en donde la composición es una emulsión de tipo agua en aceite que comprende una fase oleosa, un surfactante lipófilo disuelto en la fase oleosa, una fase acuosa dispersa en la fase oleosa, un agente terapéutico hidrófilo disuelto en la fase acuosa dispersa, y en donde la composición tiene una densidad menor que 1, preferentemente en el intervalo de 0.91 a 0.97 g/cm<sup>3</sup>, y en donde la composición tiene una viscosidad en el intervalo de 25 a 10 000 mPa.s a 20 °C, y en donde el tamaño de las gotitas de agua está en el intervalo de 20 nm a 600 nm, y en donde el uso por vía intraocular es la inyección intraocular.

25 De acuerdo con una modalidad, la fase oleosa se selecciona del grupo que comprende triglicéridos tales como, por ejemplo, triglicéridos de cadena media o de cadena larga, monoglicéridos, diglicéridos, aceites vegetales o aceites minerales.

30 Preferentemente el surfactante lipófilo se selecciona del grupo que comprende sorbitán éster tal como por ejemplo, estearato de sorbitán, laurato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán, bentonita, monoestearato de glicerina y monolaurato de propilenglicol o mezclas de estos. En una modalidad preferida, la fase acuosa está presente en la composición de la invención en una cantidad en el intervalo de 0.1 a 70 % en peso en relación con el peso total de la composición, preferentemente de 2 a 50 % p/p, con mayor preferencia de 10 a 30 % p/p. Preferentemente, el agente terapéutico hidrófilo se selecciona del grupo que comprende anticuerpos monoclonales (fragmento completo o Fab), tal como por ejemplo ranibizumab, bevacizumab, trastuzumab, cituximab o rituximab;

35 Las moléculas anti-angiogénicas, tal como por ejemplo pegaptanib; inhibidores ROCK (Rho-kinases), tal como por ejemplo fasudil; proteínas tales como proteína anti-CD160 S-HLA-G o WNT3A que activa WNT (Wingless - sitio de integración) para la supervivencia de las células fotorreceptoras; factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epiteliales (EGF), anti-EGF o TGF (factor de crecimiento transformante);

40 ARNip tales como ARNip anti-arginasa; miRNA;

oligonucleótidos como ADN antisentido o ARN antisentido; moléculas de hierro quelantes tales como deferiprona y salicilaldehído isonicotinoil hidrazona; moléculas antiinflamatorias tales como galato de epigalocatequina;

45 antibióticos para la infección de la parte posterior de los ojos, tales como linezolid, ácido clavulámico, macrólidos; moléculas antiinflamatorias preferentemente seleccionadas del grupo que comprende cortico-esteroides tales como dexametasona y sus derivados hidrófilos; y mezclas de estos.

50 En una modalidad de la invención, la composición que además comprende un agente terapéutico lipofílico en la fase oleosa, dicho agente terapéutico lipofílico se selecciona del grupo que comprende ciclosporina A, luteína, alfa-tocoferol y dexametasona palmitato.

55 De acuerdo con la invención, la composición puede comprender adicionalmente agentes modificadores de la viscosidad, tales como, por ejemplo un hidrogel de hialuronato de sodio, geles carbopol, hidroxietil celulosa, dextrano, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, alcohol polivinílico, colágeno, y/o agentes amortiguadores de pH, tales como, por ejemplo, amortiguador de fosfato, citrato, tris, histidina o acetato, y/o agentes modificadores de la osmolaridad, tales como, por ejemplo NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>, glicerina, manitol, alfa-trehalosa o propilenglicol.

En una modalidad preferida, la composición de la invención es inyectable de forma intra vítrea.

60 Las enfermedades y afecciones de los ojos que pueden tratarse con la composición de la invención se seleccionan

preferentemente del grupo que comprende glaucoma, oxidación retinal, uveítis anterior, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis posterior, edema macular diabético y oclusión venosa central.

5 Esta invención se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende la composición de la invención, y que además comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se relaciona además con un medicamento que comprende una emulsión de tipo agua en aceite como se describió anteriormente.

10 Esta invención se relaciona además con una composición para el uso en el tratamiento por vía intraocular de enfermedades o afecciones de los ojos de acuerdo con las reivindicaciones 1-9

15 que comprende administrar a un paciente que lo necesita por vía intraocular, una composición de la invención, en donde una cantidad terapéutica de un agente terapéutico hidrófilo se disuelve en la fase acuosa dispersa. En la invención, dicho agente terapéutico se libera de forma sostenida dentro del ojo del paciente.

En una modalidad, el volumen de la composición inyectada está en el intervalo de 5 a 250 microlitros.

20 En una modalidad, la composición o el medicamento se inyecta en la cámara vítrea o en la cámara anterior del ojo del paciente.

Esta invención además se relaciona con un dispositivo que comprende la composición o el medicamento de acuerdo con la invención. De acuerdo con una modalidad, el dispositivo comprende un volumen de 20 a 350 microlitros de la composición de la invención.

25 De acuerdo con una modalidad preferida, la composición, la composición farmacéutica, el medicamento o el dispositivo no son implantes.

30 Descripción detallada

La invención se relaciona por lo tanto con una composición para usar en el tratamiento, por vía intraocular, de enfermedades o afecciones de los ojos, en donde la composición es una emulsión de tipo agua en aceite que comprende una fase oleosa, un surfactante lipófilo disuelto en la fase oleosa, una fase acuosa dispersa en la fase oleosa y un agente terapéutico hidrófilo disuelto en la fase acuosa dispersa, la composición tiene una densidad menor que 1, a viscosidad en el intervalo de 25 a 10 000 mPa.s a 20 °C, en donde el tamaño promedio de las gotitas de agua está en el intervalo de 20 nm a 600 nm, dicha composición libera de forma sostenida el agente terapéutico hidrófilo, y en donde el uso por vía intraocular es la inyección intraocular.

40 En una modalidad de la invención, la fase oleosa de la emulsión de tipo agua en aceite comprende un aceite seleccionado del grupo que comprende triglicéridos tal como, por ejemplo, aceites semi-sintéticos: triglicéridos de cadena media (MCT) o triglicéridos de cadena larga; monoglicéridos, diglicéridos o aceites vegetales tales como, por ejemplo, aceite de ricino o aceite mineral. De acuerdo con una modalidad particular de la invención, la emulsión está desprovista de oleato de etilo, aceite de soja o mezcla de los mismos.

45 En una modalidad particular de la invención, la cantidad de la fase oleosa en la emulsión tipo agua en aceite está en el intervalo de 30 a 99.9 % en peso en relación con el peso de la emulsión total, preferentemente de 50 a 98 % p/p, con mayor preferencia de 70 a 90 % p/p.

50 En una modalidad de la invención, la emulsión comprende uno o más surfactantes lipófilos, en una cantidad suficiente para asegurar el tipo de emulsión agua-en-aceite. En una modalidad particular de la invención, dichos surfactantes lipófilos se seleccionan del grupo que comprende éster de sorbitán tales como, por ejemplo, estearato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán, bentonita, monoestearato de glicerina, monooleato de glicerilo y propilenglicol monolaurato o mezclas de estos (as), Poloxámero 188, Poloxámero 282, Poloxámero 407, tiloxapol, vitamina E, succinato de D-polietilenglicol, alcohol cetosteárilico, colesterol, palmitostearato de etilenglicol, ácido láurico, ácido mirístico, alcohol mirístico, ácido linoleico, ácido oléico, ácido palmítico, ácido esteárico alcohol oleílico. De acuerdo con una modalidad, la emulsión está desprovista de al menos un surfactante seleccionado del grupo que consiste en mono laurato de sorbitán, mono oleato de polioxietileno sorbitán, polisorbato 20 (Tween 20), trioleato de sorbitán (Span 85), fosfolípidos como lecitina de huevo o mezcla de estos.

60 En una modalidad particular de la invención, el HLB (balance hidrófilo - lipófilo) de los surfactantes de la composición está en el intervalo de 0 a 9, preferentemente de 2 a 8.

- 5 En una modalidad particular de la invención, la cantidad de surfactantes lipofílicos en la emulsión tipo agua en aceite está en el intervalo de 0.1 a 10 % en peso en relación con el peso de la emulsión total, preferentemente de 0.5 a 5 % p/p, con mayor preferencia de 1 a 2 % p/p.
- 10 En una modalidad de la invención, la fase acuosa en la emulsión tipo agua en aceite está presente en una cantidad en el intervalo de 0.1 a menos de 50 % en peso en relación con el peso de la emulsión total, preferentemente de 0.5 a 15 % p/p, con mayor preferencia de 2 a 10 % p/p. Preferentemente, dicha fase acuosa es agua o está compuesta prácticamente de agua.
- 15 En una modalidad particular de la invención, la composición incluye uno o más agentes terapéuticos hidrófilos presentes en las gotitas acuosas de la emulsión de tipo agua en aceite.
- 20 En una modalidad de la invención, el agente terapéutico hidrófilo se selecciona del grupo que comprende anticuerpos monoclonales (fragmento Fab o completo), tales como, por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, trastuzumab, cituximab y rituximab; moléculas anti-angiogénicas, tales como, por ejemplo, pegaptanib; un inhibidor de ROCK (Rho-kinases), tales como, por ejemplo fasudil; proteínas tales como anti-CD160 S-HLA-G; proteína WNT3A que activa WNT (Wingless - sitio de integración) para la supervivencia de las células fotorreceptoras; factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epiteliales (EGF), anti-EGF o TGF (factor de crecimiento transformante); ARNip tal como ARNip anti-arginasa, miARN; oligonucleótidos tales como ADN antisentido o ARN antisentido; moléculas quelantes de hierro tales como deferiprona y salicilaldehído isonicotinoil hidrazona; moléculas antiinflamatorias tales como galato de epigalocatequina; o antibióticos para la infección de la parte posterior del ojo tal como linezolida, ácido clavulámico, macrólidos, moléculas antiinflamatorias preferentemente seleccionadas del grupo que comprende cortico-esteroides tales como dexametasona y sus derivados hidrófilos, o mezclas de estos.
- 25 En una modalidad de la invención, la cantidad de ingrediente terapéutico hidrófilo en la emulsión está en el intervalo de 0.01 a 10 % en peso en relación con el peso de la emulsión total, preferentemente de 0.05 a 5 % p/p, con mayor preferencia de 0.1 a 1 % p/p.
- 30 En una modalidad particular de la presente invención, el agente terapéutico hidrófilo no es un complejo de fármaco que comprende un agente terapéutico y un polímero.
- 35 En una modalidad de la invención, la emulsión comprende además uno o más agentes terapéuticos lipofílicos en la fase oleosa. En una modalidad preferida de la invención, dicho agente terapéutico hidrófilo se selecciona del grupo que comprende ciclosporina A, luteína, alfa-tocoferol y dexametasona palmitato.
- 40 En una modalidad preferida de la invención, la cantidad de ingrediente terapéutico lipofílico en la emulsión está en el intervalo de 0.01 a 10 % en peso en relación con el peso total de la emulsión, preferentemente de 0.05 a 5 % p/p, con mayor preferencia de 1 a 2 % p/p.
- 45 En una modalidad particular de la presente invención, el agente terapéutico lipofílico no es un complejo de fármaco que comprende un agente terapéutico y un polímero.
- 50 En una modalidad particular de la presente invención, la emulsión de agua en aceite está desprovista de al menos inhibidores de la enzima de degradación metabólica seleccionados del grupo que consiste en inhibidores CYP3A, inhibidores de proteasa como aprotinina, quimostatina, bacitracina, benzamidina, fosforamidón, leupeptina, bestatina, cistatino, amastatina, pepstatina, carboxipeptidasa de papa, inhibidor de tripsina de frijol de soya, diisopropilfluorofosfato o EDTA. En otra modalidad particular de la presente invención, la emulsión de agua en aceite está desprovista de al menos un inhibidor de la enzima P-glicoproteína de eflujo de fármacos seleccionados del grupo que consiste en flavonoides contenidos en el zumo de las rutas tal como naringenina, isoquercetina, quercetina o vitamina E glicolsuccinato de tocoferilo (TPGS).
- 55 La emulsión de tipo agua en aceite de la invención presenta una densidad inferior que los líquidos vítreos que tienen una densidad equivalente, si no igual, a la densidad del agua. De acuerdo con la invención, la densidad de la emulsión de tipo agua en aceite de la invención es menos que 1. Preferentemente, la densidad de la emulsión de tipo agua en aceite está en el intervalo de 0.90 a 0.99, preferentemente de 0.91 a 0.97, con mayor preferencia de 0.93 a 0.96. Por lo tanto, cuando se inyecta en el cuerpo vítreo, la emulsión se localizará encima del líquido vítreo.
- 60 Además, cuando se inyecta, la composición formará un reservorio irrompible. De acuerdo con una modalidad, el reservorio tiene la forma de una burbuja. El hecho de que la burbuja no se rompa en varias gotitas está vinculado a la tensión superficial, a la tensión interfacial y a la viscosidad de la composición. Estas tres propiedades físico-químicas de la

composición pueden ser consideradas como cerca de aquella de la fase oleosa usada en la composición. Como un ejemplo, triglicéridos de cadena media (MCT) presentan una tensión superficial de 30 mN/m, una tensión interfacial de 45 mN/m y viscosidad en el intervalo de 27 a 33 mPa.s a 20 °C y esta combinación de propiedades fisico-químicas evita que MCT se rompa en varias gotitas de aceite.

5 De acuerdo con una modalidad, la viscosidad de la composición está en el intervalo de 5 a 10 000 mPa.s a 20 °C dependiendo de la cantidad de agua emulsificada en el aceite, preferentemente en el intervalo de 25 a 5000 mPa.s a 20 °C, preferentemente en el intervalo de 24 a 1000 mPa.s a 20 °C, preferentemente en el intervalo de 25 a 500 mPa.s a 20 °C. De acuerdo con una modalidad, la viscosidad de la composición está en el intervalo de 5 a 100 mPa.s a 20 °C, preferentemente de 5 a 50 mPa.s a 20 °C, con mayor preferencia de 5 a 20 mPa.s a 20 °C. De acuerdo con otra modalidad, la viscosidad de la composición está en el intervalo de 100 a 10 000 mPa.s a 20 °C, preferentemente de 500 a 10 000 mPa.s a 20 °C, con mayor preferencia de 5000 a 10 000 mPa.s a 20 °C. De acuerdo con la invención, la viscosidad se mide usando un Kinexus Pro de Malvern U.K. a 20 °C.

15 De acuerdo con una modalidad, la tensión superficial de la composición está en el intervalo de 0 a 30 mN/m, preferentemente en el intervalo de 5 a 20 mN/m, con mayor preferencia en el intervalo de 10 a 15 mN/m.

De acuerdo con una modalidad, la tensión interfacial de la composición está en el intervalo de 0 a 45 mN/m, preferentemente en el intervalo de 5 a 30 mN/m, con mayor preferencia en el intervalo de 10 a 20 mN/m.

20 La emulsión de tipo agua en aceite de la invención es eficiente para la administración de liberación sostenida de un agente terapéutico. De acuerdo con una modalidad, el agente terapéutico se libera por un periodo de tiempo en el intervalo de 2 semanas a 12 meses, preferentemente de 1 mes a 6 meses.

25 El efecto de liberación sostenida se proporciona por la migración de gotitas de agua dispersas en la fase oleosa continua a la superficie del reservorio de aceite formado por la emulsión cuando se inyecta en el ojo. En una modalidad de la invención, la cinética de liberación sostenida puede adaptarse a la necesidad exacta del paciente.

30 En una primera modalidad de la invención, dicha cinética de liberación sostenida puede depender de la viscosidad de la fase oleosa. De hecho, mientras más viscosa es la fase oleosa, más prolongado puede ser el período de liberación, como lo evidencia la ley de Stokes:

$$v_s = \frac{2(\rho_p - \rho_f)gR^2}{9\mu}$$

35 donde:

- $v_s$  es la velocidad de sedimentación de las partículas (m/s) (verticalmente hacia abajo si  $\rho_p > \rho_f$ , hacia arriba si  $\rho_p < \rho_f$ ),
- $g$  es la aceleración gravitacional ( $m/s^2$ ),
- $\rho_p$  es la densidad másica de las partículas ( $kg/m^3$ ), y
- $\rho_f$  es la densidad másica de la fase continua ( $kg/m^3$ ).
- $R$  es el radio de la partícula.
- $\mu$  es la viscosidad de la fase continua

45 La ley de Stokes establece que la velocidad de movimiento de una partícula (la gotita de agua), en una fase continua (fase oleosa), es inversamente proporcional a la viscosidad ( $\mu$ ) de la fase continua. Por lo tanto, mientras mayor es la viscosidad de la fase oleosa de la emulsión, más lento se moverán las gotitas de agua a la superficie del reservorio de aceite para la liberación del agente terapéutico. Con el aceite viscoso tal como triglicéridos de cadena larga, la liberación del agente terapéutico puede extenderse hasta un año. De acuerdo con una modalidad, la viscosidad de la fase oleosa está en el intervalo de 1 a 10000 mPa.s a 20 °C, preferentemente de 10 a 5000 mPa.s a 20 °C, aún con mayor preferencia de 25 a 1000 mPa.s a 20 °C.

55 En una segunda modalidad de la invención, dicha cinética de liberación sostenida puede depender del tamaño de las gotitas de agua dispersas en la fase oleosa. De hecho, una gota de agua grande se moverá más rápidamente que una más pequeña como se describe por la ley de Stokes. Por lo tanto, mientras más pequeñas sean las gotitas, más largo puede ser el tiempo de migración a la superficie del reservorio inyectado, y así el periodo de liberación del agente terapéutico puede ser más prolongado. Por ejemplo, para composiciones comparables de la invención en términos de ingredientes, una

emulsión con un tamaño de gota de más de 1  $\mu\text{m}$  puede liberar el agente terapéutico aproximadamente en 1 semana a 2 meses, mientras que la liberación puede aumentar a más de 2 meses cuando el tamaño de gota está por debajo de 500 nm. De acuerdo con una modalidad, el tamaño de las gotitas de agua en la emulsión de la invención está en el intervalo de 1 a 2000 nm, preferentemente de 10 a 1000 nm, con mayor preferencia de 20 a 600 nm.

5

En una tercera modalidad de la invención, dicha cinética de liberación sostenida puede estar condicionada por el volumen de la emulsión de tipo agua en aceite inyectada. Cuanto más grande es el reservorio de emulsión, más prolongado puede ser el período de liberación. De hecho, mientras más grande es el reservorio de emulsión, más largo es el camino de la gotita de agua para llegar a la superficie del reservorio. Preferentemente, se inyecta un volumen de la composición de la invención está en el intervalo de 5 a 250  $\mu\text{l}$ , preferentemente de 10 a 100  $\mu\text{l}$ , con mayor preferencia aproximadamente 50  $\mu\text{l}$ .

10

En una cuarta modalidad de la invención, la viscosidad de la fase acuosa se aumenta para mejorar la liberación sostenida. En una modalidad particular de la invención, dicha viscosidad aumenta con la adición de un agente modificador de la viscosidad seleccionado del grupo que comprende hialuronato de sodio, geles de carbopol, hidroxietilcelulosa, dextrano, carboximetilcelulosa, PEG, alcohol polivinílico, colágeno. En una modalidad preferida de la invención, dicho hidrogel se elabora de celulosa, ácido hialurónico, y/o colágeno.

15

En una modalidad particular de la presente invención, la emulsión de agua en aceite está desprovista de agente organogelificante tales como los derivados de aminoácidos, especialmente derivados de éster de ácido graso de aminoácidos, más específicamente derivados de éster de alanina. En esta modalidad particular, los agentes organogelificantes se refiere a las moléculas que tienen la capacidad de auto-ensamblarse espontáneamente a través de enlaces de baja energía para formar una matriz que inmoviliza líquido orgánico hidrófobo. En una modalidad particular, la emulsión de agua en aceite de la presente invención no es un sistema de transición de fase.

20

En una quinta modalidad de la invención, los medios para la liberación sostenida de los agentes terapéuticos que se describen o en la primera a la quinta modalidades anteriores pueden combinarse entre sí o todos juntos para modular el efecto de liberación sostenida.

25

De acuerdo con una modalidad de la invención, la fase acuosa de la emulsión comprende además un agente modificador de pH o un agente amortiguador de pH. En una modalidad preferida, dicho agente amortiguador de pH se selecciona del grupo que comprende tampones de fosfato, citrato, tris, histidina o acetato. En una modalidad preferida, dicho agente amortiguador de pH es un tampón de fosfato. En una modalidad de la invención, la cantidad de dicho agente para modificar el pH de la fase acuosa está en el intervalo de 0.05 a 10 % en peso en relación con el peso total de la fase acuosa, preferentemente de 0.01 a 5 % p/p, con mayor preferencia de 0.1 a 1 % p/p.

30

35

De acuerdo con una modalidad de la invención, la fase acuosa de la emulsión comprende además un agente para modificar la osmolalidad de la fase acuosa de la emulsión. En una primera modalidad, dicho agente para modificar la osmolalidad se selecciona del grupo que comprende NaCl, KCl y  $\text{CaCl}_2$ . En una segunda modalidad, la modificación de la osmolalidad de la composición resulta de la adición de un compuesto seleccionado del grupo que comprende compuestos neutros tales como glicerina, manitol, alfa-trehalosa o propilenglicol. En una modalidad preferida, la modificación de la osmolalidad de la composición resulta de la adición de 0.5-2 %, preferentemente 0.9 % p/p de NaCl, 0.5-10 %, preferentemente 3-5 % p/p de alfa-trehalosa o manitol o propilenglicol en peso con relación al peso de la emulsión total.

40

En una modalidad particular, las emulsiones agua en aceite de la presente invención no son emulsiones dobles (es decir, emulsiones agua en aceite en agua o aceite en agua en aceite).

45

De acuerdo con una modalidad, la composición se inyecta por vía intraocular. Preferentemente, la composición se inyecta de forma intravítrea.

La emulsión de tipo agua en aceite de acuerdo con la invención es biorreabsorbible. En una modalidad de la invención, el reservorio oleoso es reabsorbido en un período de tiempo en el intervalo de 1 a 24 meses después de la inyección, preferentemente de 6 a 18 meses después de la inyección, con mayor preferencia aproximadamente 12 meses después de la inyección.

50

La emulsión de tipo agua en aceite de acuerdo con la invención es para el uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones de los ojos. En una modalidad de la invención, dichas enfermedades y afecciones de los ojos se seleccionan del grupo que comprende glaucoma, oxidación retinal con uveítis anterior, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis posterior, edema macular diabético y oclusión venosa central.

55

La presente invención se relaciona además con una composición farmacéutica de acuerdo con la emulsión de tipo agua en

60



aceite de la invención. En una modalidad de la invención, la composición farmacéutica comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención se relaciona además con un medicamento de acuerdo con la emulsión de tipo agua en aceite de la invención.

10 La presente invención se relaciona además con a dispositivo para administrar la emulsión de tipo agua en aceite, la composición farmacéutica o el medicamento de acuerdo con la invención. Preferentemente, dicho dispositivo es una jeringa llenada previamente que comprende 20 µl a 350 µl de la composición de la invención. En una modalidad de la invención, dicho dispositivo contiene la composición farmacéutica o el medicamento de acuerdo con la invención.

15 Además, la presente invención se relaciona con una composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de una afección o enfermedad de los ojos, que comprende administrar intraocularmente una cantidad terapéutica de la composición o del medicamento de la invención. Preferentemente, el método de la invención comprende la inyección, preferentemente en la cámara vítrea, de un volumen en el intervalo de 5 a 250 µl, preferentemente de 10 a 100 µl, con mayor preferencia de aproximadamente 50 µl. En una modalidad preferida, dicha composición o medicamento se inyecta menos de una vez por semana, preferentemente menos de una vez al mes, con mayor preferencia menos de una vez en seis meses. De acuerdo con una modalidad, la composición inyectada forma *in situ* un reservorio dentro del cual la fase acuosa migra hacia la superficie del reservorio, permitiendo que el agente terapéutico sea liberado sostenidamente hacia la cámara vítrea o el tejido objetivo. De acuerdo con una modalidad, el reservorio tiene la forma de una burbuja. De acuerdo con otra modalidad, el reservorio tiene la forma de una burbuja esparcida. De acuerdo con otra modalidad, el reservorio tiene la forma de una capa, que flota sobre el líquido vítreo.

25 La emulsión de agua en aceite de la invención puede prepararse a través de un proceso convencional o a través de un proceso denominado emulsificación de membrana.

30 En el proceso convencional, los componentes de la fase oleosa se pesan sucesivamente en el mismo vaso de precipitado y después se agitan magnéticamente bajo un ligero calentamiento (30-50 °C, preferentemente 40 °C) hasta que se obtenga una fase ligeramente viscosa. Los componentes de la fase acuosa se pesan sucesivamente en el mismo vaso de precipitado y después se agitan magnéticamente bajo un ligero calentamiento (30-50 °C, preferentemente 40 °C) hasta que se obtenga una fase fluida, transparente y límpida. Las dos fases se calientan (a 50-80 °C, preferentemente 65 °C). El tamaño de la gotita de emulsión puede disminuir por mezclado de alta pureza de una mezcla de alta cizalla 5 minutos con un POLYTRON PT 6100. La emulsión puede homogeneizarse en un microfluidizador (C5, Avestin).

35 Un proceso de fabricación alternativo es la emulsificación de membrana: las emulsiones de la invención también se pueden fabricar mediante la emulsificación de membrana como se describe por Serguei (Serguei R. Kosvintsev, Gilda Gasparini, Richard G. Holdich, Membrane emulsification: droplet size and uniformity in the absence of surface shear, Journal of Membrane Science, Volumen 313, Aspectos 1-2, 10 abril 2008, Páginas 182-189). En este proceso alternativo, los componentes de la fase oleosa se pesan sucesivamente en el mismo vaso de precipitado y después se agitan magnéticamente bajo un ligero calentamiento (30-50 °C, preferentemente 40 °C) hasta que se obtenga una fase ligeramente viscosa. Los componentes de la fase acuosa se pesan sucesivamente en el mismo vaso de precipitado y después se agitan magnéticamente bajo un ligero calentamiento (30-50 °C, preferentemente 40 °C) hasta que se obtenga una fase fluida, transparente y límpida. Las dos fases se calientan (a 50-80 °C, preferentemente 65 °C). La fase acuosa se fuerza a través de una membrana con poros de 1 µm. Las gotitas de agua se recogen por un flujo continuo de la fase oleosa.

45 Breve descripción de las figuras

50 La Figura 1 representa fotografías que muestran la inyección de 60 µl de la composición del ejemplo 1 en un vaso de agua y el comportamiento de la composición 16 segundos (FIG. 1A), 24 segundos (FIG. 1B) y 1 minuto (FIG. 1C) después de la inyección.

Ejemplos

55 La presente invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1: Composición

60 Esta composición es una emulsión agua en aceite como se describe en la descripción, obtenida por uno de los procesos de fabricación descritos más abajo usando los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

Ingredientes	Concentración % p/p
Ranibizumab	0.1 %
Agua para inyección	4 %
Alfa dihidratada, alfa-trehalosa	3 %
Histidina monohidratada histidina clorhidrato	0.05 %
Estearato de sorbitán	2 %
Triglicérido de cadena media	csp 100 %

Proceso de fabricación:

Los componentes de la fase oleosa se pesaron sucesivamente en el mismo vaso de precipitado y después se agitaron magnéticamente bajo un ligero calentamiento hasta que se obtuvo una fase ligeramente viscosa. Los componentes de la fase acuosa se pesaron sucesivamente en el mismo vaso de precipitado y después se agitaron magnéticamente bajo un ligero calentamiento (40 °C) hasta que se obtuvo una fase fluida, transparente y límpida. Ambas fases se calentaron hasta 65 °C. La emulsión gruesa se forma por la adición rápida de la fase acuosa en la fase oleosa. La emulsión es blanca y ligeramente transparente. El tamaño de la gotita de emulsión disminuye al aplicar un mezclado de alta cizalla 5 minutos con un POLYTRON PT 6100. La emulsión se volvió lechosa. La temperatura de la emulsión se enfrió hasta 20 °C.

La emulsión final se obtuvo por homogenización en un microfluidizador (C5, Avestin) usando ciclos continuos por 5 min a una presión de 10 000 psi. La emulsión era lechosa y muy fluida. La temperatura de la emulsión descendió hasta 25 °C.

Caracterización:

La emulsión se acondicionó en viales de vidrio con burbujeo de nitrógeno y después se esterilizó en un autoclave 20 minutos a 121 °C. El tamaño medio de partícula de las gotitas de las emulsiones se determinó por dispersión de luz casi-elástica después de la dilución en agua usando un medidor del tamaño de partículas High Performance Particle Sizer (Malvern Instruments, Reino Unido). La movilidad electroforética se midió a 25 °C en un Malvern Zetasizer 2000 (Malvern Instruments, Reino Unido) seguido de una dilución 1:200 en agua doblemente destilada como se detalló anteriormente y convertida en potencial zeta a través de la ecuación de Smoluchowski. La viscosidad se mide usando un Kinexus Pro de Malvern U.K. a 20 °C. La densidad se midió rellenando un matraz volumétrico calibrado con la emulsión y pesándolo en una balanza. Después se calcula la relación volumen/masa.

Especificaciones de la composición del ejemplo 1:

Tamaño de las gotitas de agua	Densidad	Tiempo de liberación in vitro de ranibizumab
500 nm	0.94 g/cm <sup>3</sup>	2 meses

La prueba de liberación in vitro se lleva a cabo mediante la incubación a 37 °C de 20µl de la composición en 4 ml de agua. La cuantificación de la liberación del ingrediente activo en agua se realiza por HPLC. A los 2 meses la cantidad total de ranibizumab se liberó en el agua.

Una prueba de inyección in vitro se realizó inyectando 60 µl de la composición del ejemplo 1 en agua. Como se muestra en la Figura 1, la composición alcanza la superficie tan pronto como se inyecta en el medio acuoso. Este resultado está ligado a la densidad de la composición que es menor que la del agua

Ejemplo 2: composición que comprende pegaptanib sódico

5

<b>Ingredientes</b>	<b>Concentración</b>
Pegaptanib sódico	0.8 %
Agua para inyección	5 %
Monoestearato de glicerina	0.5 %
Monopalmitato de sorbitán	1 %
Triglicérido de cadena media	csp 100 %
palmitato de dexametasona	1.2 %

10

15

Especificaciones de la composición del ejemplo 2:

20

<b>Tamaño de las gotitas de agua</b>	<b>Densidad</b>	<b>Tiempo de liberación in vitro de pegaptanib</b>
200 nm	0.95 g/cm <sup>3</sup>	4 meses

25

Como en el ejemplo 1, la prueba de liberación in vitro se lleva a cabo mediante la incubación a 37 °C de 20µl de la composición en 4 ml de agua. La cuantificación se realiza por HPLC.

30

Comparado en el ejemplo 1, y de acuerdo con la ley de Stokes, con una disminución del tamaño de la gotita de agua el tiempo de liberación se duplicó, lo que confirma que el tamaño de las gotitas dispersas es un factor clave en la tasa de liberación del ingrediente activo hidrófilo.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición para el uso en el tratamiento por vía intraocular de enfermedades o afecciones de los ojos, en donde la composición es una emulsión de tipo agua en aceite que comprende una fase oleosa, un surfactante lipófilo disuelto en la fase oleosa, una fase acuosa dispersa en la fase oleosa, un agente terapéutico hidrófilo disuelto en la fase acuosa dispersa, y en donde la composición tiene una densidad menor que 1, preferentemente en el intervalo de 0.91 a 0.97 g/cm<sup>3</sup>, en donde la composición tiene una viscosidad en el intervalo de 25 a 10 000 mPa.s a 20 °C, en donde el tamaño de las gotitas de agua está en el intervalo de 20 nm a 600 nm, y en donde el uso por vía intraocular es una inyección intraocular.
- 15 2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fase oleosa se selecciona del grupo que comprende triglicéridos tal como, por ejemplo, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos de cadena media o cadena larga, aceites vegetales o aceites minerales.
- 20 3. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el surfactante lipofílico se selecciona del grupo que comprende sorbitán éster tal como, por ejemplo, estearato de sorbitán, laurato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán, bentonita, monoestearato de glicerina y monolaurato de propilenglicol o mezclas de estos.
- 25 4. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la fase acuosa está presente en una cantidad en el intervalo de 0.1 a menos de 50 % en peso con relación al peso total de la composición, preferentemente de 0.5 a 15 % p/p, con mayor preferencia de 2 a 10 % p/p.
- 30 5. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente terapéutico hidrófilo es seleccionado del grupo que comprende anticuerpos monoclonales (fragmento Fab o completo), tales como, por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, trastuzumab, cituximab o rituximab; moléculas anti-angiogénicas, tales como, por ejemplo, pegaptanib; un inhibidor de ROCK (Rho-kinases), tales como, por ejemplo, fasudil; proteínas tales como anti-CD 160 S-HLA-G; proteína WNT3A que activa WNT (Wingless - sitio de integración) para la supervivencia de las células fotorreceptoras; factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epiteliales (EGF), anti-EGF o TGF (factor de crecimiento transformante); ARNip tal como ARNip anti-arginasa, miRNA; oligonucleótidos tales como ADN antisentido o ARN antisentido; moléculas quelantes de hierro tales como deferiprona y salicilaldehído isonicotinoil hidrazona; moléculas antiinflamatorias tales como galato de epigallocatequina; o antibióticos para la infección de la parte posterior del ojo tal como linezolida, ácido clavulámico, macrólidos, moléculas antiinflamatorias preferentemente seleccionadas del grupo que comprende, cortico-esteroides tales como dexametasona y sus derivados hidrófilos, o mezclas de estos.
- 35 6. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende un agente terapéutico lipofílico disuelto en la fase oleosa, dicho agente terapéutico lipofílico se selecciona del grupo que comprende ciclosporina A, luteína, alfa-tocoferol y dexametasona palmitato.
- 40 7. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende agentes modificadores de la viscosidad, tales como, por ejemplo un hidrogel de hialuronato de sodio, geles carbopol, hidroxietil celulosa, dextrano, carboximetilcelulosa, PEG, alcohol polivinílico, colágeno, y/o agentes amortiguadores de pH, tales como, por ejemplo, amortiguador de fosfato, citrato, tris, histidina o acetato, y/o agentes modificadores de la osmolaridad tales como, por ejemplo NaCl, KC1, CaCl<sub>2</sub>, glicerina, manitol, alfa-trehalosa o propilenglicol.
- 45 8. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el uso por vía intraocular es una inyección intravítrea.
- 50 9. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dichas enfermedades y afecciones de los ojos a tratar son seleccionadas del grupo que comprende glaucoma, oxidación retinal con uveítis anterior, degeneración macular relacionada con la edad, posterior uveítis, edema macular diabético y oclusión venosa central.
- 55 10. La composición para usar en el tratamiento por vía intraocular de enfermedades o afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la cual es una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. La composición para usar en el tratamiento mediante vía intraocular de las enfermedades y afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 9**, la cual es un medicamento.
- 5      **12.** La composición para usar en el tratamiento por vía intraocular de enfermedades o afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 9**, en donde un volumen en el intervalo de 5 a 250 microlitros de la composición se administra por vía intraocular, en donde una cantidad terapéutica de un agente terapéutico hidrófilo se disuelve en la fase acuosa dispersa.
- 10     **13.** La composición para usar en el tratamiento mediante vía intraocular de las enfermedades y afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 9**, la cual está comprendida en un dispositivo.
- 15     **14.** La composición para usar en el tratamiento por vía intraocular de enfermedades o afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 9**, la cual está comprendida en un dispositivo que comprende un volumen de 20 a 350 microlitros de la composición.

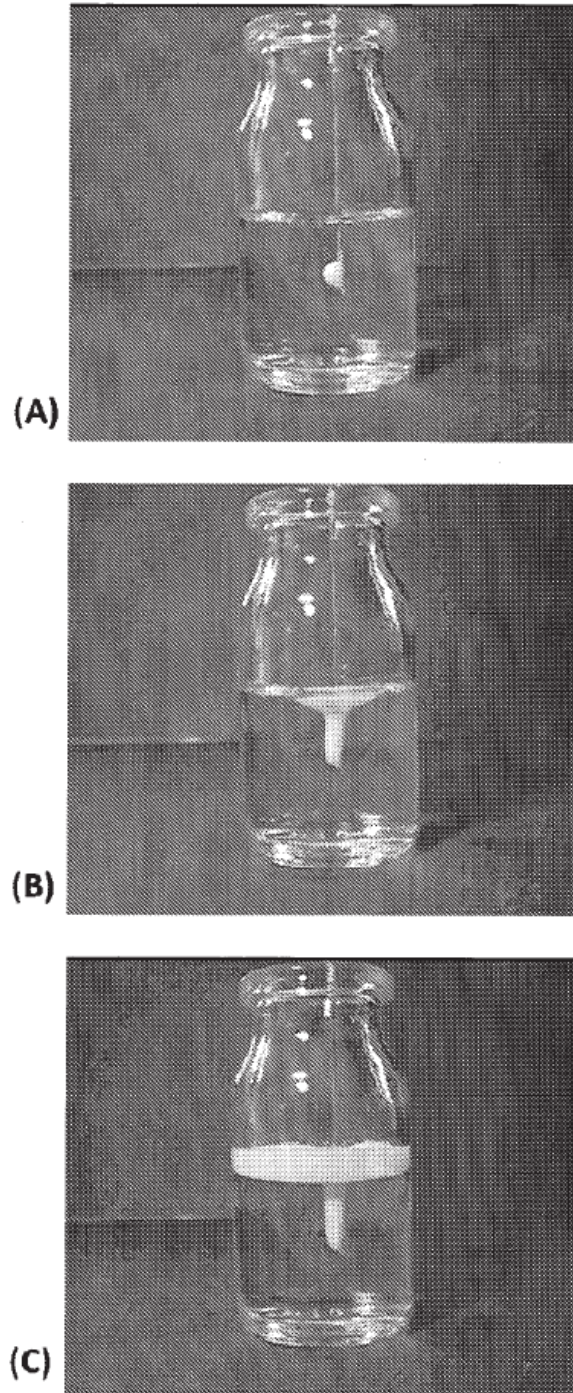


FIG. 1