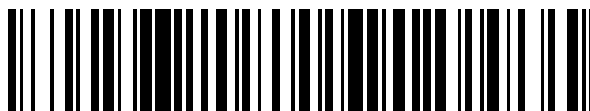


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 251**

51 Int. Cl.:

**A61P 41/00** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2010 E 10781890 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2501361**

54 Título: **Método para tratar afecciones de la retina utilizando taponamiento intraocular**

30 Prioridad:

**19.11.2009 US 262719 P**  
**28.05.2010 EP 10164362**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.06.2015**

73 Titular/es:

**SANTEN SAS (100.0%)**  
**For all designated states Santen SAS1, rue Pierre**  
**Fontaine, Bâtiment Genavenir IV**  
**91000 Evry, FR**

72 Inventor/es:

**GARRIGUE, JEAN-SÉBASTIEN;**  
**LALLEMAND, FRÉDÉRIC y**  
**HEIER, JEFFREY**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 538 251 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

Método para tratar afecciones de la retina utilizando taponamiento intraocular

5 [Campo de la Invención]

La presente invención se relaciona con el campo de tratamiento de trastornos oculares, y con composiciones oftálmicas, especialmente para uso dentro de la cavidad vítrea del ojo.

10 Más específicamente, esta invención se relaciona con una solución y con un método que utiliza dicha solución en el tratamiento de desprendimiento de retina, como se define en las reivindicaciones.

[Antecedentes]

15 La retina es la capa de tejido sensible a la luz que recubre la parte interna del ojo y envía mensajes visuales a través del nervio óptico al cerebro. El centro de la retina se denomina la mácula y es la única parte capaz de tener visión detallada fina.

Debido a diversas causas tales como cirugía de cataratas, desprendimiento vítreo posterior, retinopatía proliferativa diabética o trauma, la retina se puede llegar a separar de su capa subyacente de tejidos de soporte. Cuando la retina se desprende, se levanta o retira de su posición normal y se retira de su suministro de sangre y fuente de nutrición.

20 El desprendimiento inicial se puede localizar, pero si no se trata, la retina completa se puede llegar a desprender. La retina se degenerará y perderá su capacidad de funcionar si permanece desprendida. La visión central se perderá si la mácula permanece desprendida. Si no se trata en forma apropiada, el desprendimiento de la retina de esta forma puede provocar pérdida de visión permanente y conducir a ceguera.

25 Las causas del desprendimiento de la retina se pueden dividir en tres categorías principales: (1) Desprendimiento regmatógeno de la retina, debido a una ruptura o rasgado de la retina que permite que el líquido vítreo pase a través de la ruptura y levantamiento de la retina (2) desprendimiento exudativo de la retina, debido a un escape de fluidos bajo la retina y (3) desprendimiento de la retina por tracción: Este tipo de desprendimiento se debe a retirar la retina usualmente del tejido fibro-vascular dentro de la cavidad vítrea; la retinopatía diabética proliferativa y vitreorretinopatía proliferativa (desarrollo de tejido cicatrizante en asociación con un desprendimiento regmatógeno de la retina) son las causas más comunes de desprendimiento de la retina por tracción.

30 La vitrectomía es un procedimiento quirúrgico que consiste del retiro mecánico de líquido vítreo mediante corte mecánico y aspiración del humor vítreo a través de un instrumento quirúrgico denominado un vitrector.

35 Se puede utilizar vitrectomía en las siguientes situaciones clínicas: (1) desprendimiento de la retina (2) complicaciones o hemorragia de enfermedad ocular diabética (3) opacidad del gel vítreo a partir de una de muchas causas que incluyen sangrado, infección o inflamación por residuos (4) agujero macular (5) membrana epirretinal (6) un cuerpo extraño que ha ingresado o pasado a través del ojo y (7) infecciones intraoculares (endofalmitis).

40 La vitrectomía seguido por inyección de taponamiento de la retina es una técnica común utilizada para reparar desprendimiento de la retina. El taponamiento de la retina se logra ya sea mediante aire, gas o aceite de silicona. El aire y gas son taponamientos temporales que duran desde días (aire) hasta semanas dependiendo del tipo de gas utilizado (normalmente SF6 o C3F8). Se utiliza aceite de silicona para lograr un taponamiento permanente hasta que el aceite se retira quirúrgicamente. La elección del taponamiento se determina por la patología, con taponamientos más grandes (C3F8 o aceite de silicona) empleados para casos más complicados tales como desprendimiento de la retina por tracción. El gas se reabsorbe espontáneamente con base en sus propiedades fisicoquímicas, pero el aceite de silicona se retira cuando y si la retina se siente que se sana y está estable. Después de curación, el taponamiento de aceite se retira mediante aspiración y se reemplaza por una solución salina balanceada específica, que luego se reemplaza por el fluido producido por el ojo. El retiro del aceite de silicona puede ser tedioso, y frecuentemente es incompleto, con aceite residual que no se retira debido a unas gotas pequeñas o aceite emulsionado que es atrapado detrás o debajo de los tejidos tal como el iris o la cápsula del cristalino. El aceite residual usualmente provoca problemas tales como moscas volantes o glaucoma (presión intraocular elevada).

45 Los taponamientos se pueden caracterizar por dos propiedades fisicoquímicas principales. La primera propiedad es la potencia del taponamiento; esta propiedad se da por una alta tensión superficial de la solución; permite que el líquido cierre las rupturas en la retina y evita escape del taponamiento en el espacio subretinal. La segunda propiedad es la fuerza de reemplazamiento; esta propiedad se da por una alta diferencia de densidad entre el taponamiento y el fluido vítreo; esta

propiedad se utiliza para restaurar la retina en su lugar inicial y mover el fluido subretinal del espacio subretinal creado por el desprendimiento.

El uso de gases intraoculares (usualmente ya sea perfluoropropano (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) o hexafluoruro de azufre (SF<sub>6</sub>) o aire) puede ser útil para aplanar una retina desprendida o taponar un agujero macular y permitir que se forme una adhesión entre la retina y sus tejidos de soporte. Estos tejidos necesitan estar en yuxtaposición durante un periodo, normalmente de días a semanas, para que esto ocurra. Es frecuentemente necesario mantener una cierta posición superior luego de cirugía cuando se utiliza gas (véase página Agujero Macular). La visión en un ojo lleno con gas es usualmente pobre hasta que por lo menos 50% del gas se absorbe. Las complicaciones posibles del gas intraocular incluyen evolución de cataratas y presión ocular elevada (glaucoma). No es seguro volar un avión o viajar a alta altitud mientras que el gas permanece en el ojo. El gas se reabsorbe antes de curación adecuada, y son necesarias inyecciones repetidas.

El uso de aceite de silicona es ocasionalmente necesario en lugar del gas para mantener la retina unida post-operatoriamente. Se pueden utilizar diferentes aceites de silicona. Algunos de estos aceites tienen una densidad por debajo de 1 para tratar el desprendimiento de la retina de la parte superior de la misma y algunos aceites tienen una alta densidad para tratar el desprendimiento de la parte inferior. Su tensión superficial no es muy alta pero tiene densidades que proporcionan una buena fuerza de reaplicación. Sin embargo, los aceites de silicona se pueden emulsionar en la cavidad vítrea que resulta en una neblina en el campo visual. También, cuando se retira, siempre hay pequeñas gotas que permanecen en la cavidad vítrea induciendo toxicidad a largo plazo y problemas visuales debido a las burbujas. Si algo de aceite de silicona pasa a la cámara anterior, puede conducir a una dificultad para tratar el glaucoma. Se pueden observar inflamaciones del segmento posterior con estos aceites. La silicona permanece en el ojo hasta que se retira (necesitando una segunda cirugía en una fecha posterior). Similar al gas, el aceite de silicona puede promover cataratas, provocar glaucoma, y puede dañar la córnea. El aceite de silicona puede conducir a inflamación, que puede participar en la proliferación de tejido cicatrizante (vitreo-retinopatía proliferativa) y desprendimiento recurrente por tracción. Adicionalmente, el desprendimiento de la retina y vitrectomía se puede asociar con otras afecciones tales como inflamación, síntomas proliferativos, infecciones etc. El taponamiento actualmente utilizado no se asocia con sustancias activas capaces de tratar o evitar estas afecciones.

Para evitar estos inconvenientes, se han hecho varios intentos.

Se ha desarrollado un gel de polímero (documento WO 99/21512) como taponamiento. Este es un polímero fotodinámico que se convierte en gel cuando se expone a la luz y empuja la retina hacia atrás. Sin embargo, existe preocupación con respecto a hechos de toxicidad debido a los ingredientes fotodinámicos de este gel.

El documento WO 2006/078458 describe el uso de un hidrogel de ácido hialurónico hecho con agua de deuterio. En esta solicitud de patente, se intenta el taponamiento con aumento de densidad, en comparación con el agua, mediante la adición de agua de deuterio y ácido hialurónico.

Una patente reciente (documento WO 2009/037384) utiliza una bolsa de plástico puesta en la cavidad vítrea para llenarla con aceites de silicona. Esta estrategia debe evitar aceite restante después de retiro. Sin embargo, este procedimiento necesita una segunda cirugía para retirar la bolsa al final del tratamiento.

B.JONAS, J.K.HAYLER, A.SÖFKER, S. PANDA-JONAS: "Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy", AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, vol. 131, 30 abril 2001 (2001-04-30), páginas 468-471) describe (p. 469, columna izquierda, 1. 24-46) inter alia una vitrectomía vía pars plana realizada con el retiro del fluido vítreo. Se inyecta aceite de silicona si la retina se vuelve a desprender parcialmente.

[Problema técnico]

Es un objeto de la presente invención superar uno o más inconvenientes asociados a las composiciones de la técnica anterior. El principal objeto de la presente invención es proporcionar una solución de taponamiento que tiene (1) una alta potencia de taponamiento y (2) una alta fuerza de reaplicación, (3) la facultad de mejorar la curación de la retina, (4) que no sea tóxica incluso después de exposición a largo plazo y (5) cuando se retira la solución, mediante aspiración después de tratamiento, la solución restante se biorreabsorbe espontáneamente.

[Descripción de la Invención]

El Solicitante mediante este documento propone una composición que comprende por lo menos un éster de ácido graso glicerol (FAGE) para uso después de un procedimiento de vitrectomía, con el propósito de restaurar la retina, dicha composición es biorreabsorbible, se puede inyectar en la cavidad vítrea, que tiene una densidad por debajo de 1, preferiblemente comprendido entre 0.90 y menos de 1, más preferiblemente varía de 0.94 y 0.95 o una densidad por encima

de 1, preferiblemente comprendido entre 1 y 1.5; que tiene una tensión superficial de menos de 50 dinas/cm más preferiblemente entre 20 y 50 dinas/cm, más preferiblemente entre 25 y 30 dinas/cm. La composición de la invención no es susceptible a emulsionar en gotas cuando se inyecta en la cavidad vítrea, como se evidencia por la prueba in vitro del ejemplo 3 adelante.

5

La composición de la invención es para uso para reemplazar el humor vítreo, normalmente presente en la cavidad vítrea y sustancialmente o totalmente retirado por vitrectomía. Sustancialmente significa que se retira por lo menos 90% v/v del humor vítreo.

10

En una vitrectomía, el contenido completo en el humor vítreo se retira usualmente y la cavidad vítrea se vacía. Puede ocurrir que parte del humor vítreo (es decir menos de 10% v/v del volumen inicial del humor vítreo) puede permanecer dentro de la cavidad. En dicho evento, la composición de esta invención se comporta como si la cavidad estuviera vacía, es decir no se rompe en la gota, no emulsiona y no difumina la visión del paciente. Esta capacidad de permanecer homogéneo se puede vincular a la naturaleza misma del éster de ácido graso glicerol utilizado de acuerdo con la invención. Sin estar dispuesto a estar vinculado por una teoría, el Solicitante puede pensar que el éster de ácido graso glicerol proporciona una composición que es una fase continua que llena la cavidad vítrea. Esta fase sigue siendo una fase continua debido a la tensión superficial del éster de ácido graso glicerol. Esta teoría también se basa en la observación de que, en ausencia de tensoactivos, la composición de la invención permanece en forma de una fase continua, no rompible. En una realización, la composición de la invención no deberá incluir ninguna de las gotas de agua posiblemente circundante en un ambiente en donde la relación de FAGE/agua es de 90/10, cuando la tensión superficial es tan alta que la composición forma una burbuja que no se puede romper o invadir mediante el agua circundante o el humor vítreo.

15

20

Preferiblemente, el FAGE incluye éster de ácido graso glicerol, éster de ácido graso del ácido acético glicerol, éster de ácido graso del ácido láctico glicerol, éster de ácido graso del ácido cítrico glicerol, éster de ácido graso del ácido succínico glicerol, éster de ácido graso del ácido diacetil tartárico glicerol, éster de ácido acético glicerol, éster de ácido graso poliglicerol, y éster de ácido ricinoleico poliglicerol condensado, siempre y cuando sean incoloros.

25

Los FAGE con color preferidos son aquellos que tienen una tensión superficial de menos de 50 dinas/cm más preferiblemente entre 20 y 50 dinas/cm, más preferiblemente entre 25 y 30 dinas/cm, como se mide por la técnica De Nouy utilizando un tensiómetro K100SF Kruss.

30

De acuerdo con la invención, la composición de la invención es transparente, incolora, y permite una recepción perfecta de luz por la retina y los fotorreceptores, evitando cualquier difracción de luz, cualquier problema del contenido de cuerpo vítreo, y cualquier pérdida de homogeneidad de dicho contenido. Especialmente, la composición es libre de cualesquiera agentes opacificantes o colorantes, especialmente libre de agentes de contraste.

35

De acuerdo con otra realización, el aceite puede tener color con un agente colorante lipofílico para ayudar al médico a visualizar el aceite en el fluido vítreo.

40

De acuerdo con una realización preferida, la viscosidad dinámica de la composición de la invención varía de 20 y 60 mPa.s a una temperatura de 20°C, preferiblemente 25 a 55 mPa.s a una temperatura de 20°C, más preferiblemente 27 a 33 mPa.s a una temperatura de 20 °C. De acuerdo con la invención, el término viscosidad se refiere a la viscosidad capilar media a 20°C +/- 0,1°C. El método para medir la viscosidad es como describe en la Farmacopea Europea, 5.0, 2.2.9. La determinación de la viscosidad se realiza utilizando un viscosímetro capilar adecuado, tal como por ejemplo Fischer scientific Capillaire Cannon-Fenske "reverse flow" standard ISO/DIN 3105, ASTM D2515, 445-446; Gamme 0,5 - 2 mm<sup>2</sup>/s, volumen 12 ml, longitud 295 mm.

45

De acuerdo con una realización preferida, el índice refractivo de la composición de la invención varía de 1,40 y 1,50 más preferiblemente de 1,44 a 1,46 e incluso más preferiblemente de 1,449 a 1,451.

50

De acuerdo con otra realización preferida, la composición forma in vivo una fase líquida no miscible en agua en forma de una burbuja, dicho líquido está en contacto con la retina desprendida.

55

De acuerdo con una realización preferida, la composición de la invención incluye un éster de ácido graso glicerol de origen natural que está desprovisto de cualquier toxicidad a corto plazo o a largo plazo y adicionalmente posee propiedades intrínsecas de curación.

Preferiblemente, la actual composición no incluye solventes orgánicos, aceites de silicona y perfluorocarbono u otros vehículos no bioabsorbibles.

60

El éster de ácido graso glicerol utilizado en la composición de la invención es tal que los ésteres vinculados a la molécula de glicerol preferiblemente son cadenas de carbono de una longitud de 6 a 20 carbonos denominado aquí adelante como C6-C20.

5 En una realización, el éster de ácido graso glicerol utilizado en la composición de la invención puede ser aceite vegetal tal como aceite de: oliva, maíz, cacahuate, ricino, alazor, soja y ésteres de ácido graso glicerol hemisintéticos.

En otra realización, la composición de la invención no contiene ningún aceite seleccionado del grupo que consiste de aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de alazor y triglicéridos de cadena larga.

10 Como la mayor parte de los desprendimientos de retina afectan la parte superior de la misma, de acuerdo con una realización preferida, el éster de ácido graso glicerol de la composición de la invención se seleccionan entre triglicéridos de densidad por debajo de 1. En esta realización, los ésteres de ácidos grasos glicerol preferidos son por ejemplo gliceriltricaprilato/caprato, triglicéridos de cadena media (MCT), triglicéridos de cadena larga, gliceriltricaprilato, gliceriltriundecanoato, gliceril triacetato, o gliceriltricaprilato; glicerol ésteres estructurados tales como por ejemplo gliceriltricaprilato/caprato/laurato o gliceriltricaprilato/caprato/linoleato; poliglicerol ésteres tales como por ejemplo hexaglicerol ésteres de ácido graso mezclado, o una combinación o una mezcla de los mismos. Entre los ésteres de ácido graso glicerol, se prefieren los triglicéridos de cadena media.

20 De acuerdo con una realización, con el fin de tratar el desprendimiento de la retina de la parte inferior de la misma, el éster de ácido graso glicerol tiene preferiblemente una densidad por encima de 1, que se puede deber por ejemplo a modificación química de dichos ésteres de ácido graso glicerol. Los ésteres de ácido graso glicerol preferidos modificados fluoran o yodan los derivados de ésteres de ácido graso glicerol tales como por ejemplo ésteres de ácidos grasos glicerol altamente fluorados o ésteres de ácidos grasos glicerol altamente yodados; se prefieren en mayor medida tripalmitato-F39 glicerol y/o tricaprato-I glicerol.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención contiene dos o tres ésteres de ácido graso glicerol tales como una combinación de triglicéridos de cadena media y gliceriltriundecanoato.

30 Los ésteres de ácido graso glicerol pueden ser naturales o hemisintéticos. Un éster de ácido graso glicerol muy preferido es triglicéridos de cadena media hemisintética (MCT). El Solicitante se ha dado cuenta sorprendentemente, incluso con una tensión superficial de 20 a 30 dinas/cm, el MCT no se dispersa ni se emulsiona cuando se inyecta en la cavidad vítrea debido a su alta lipofilia. El término "lipofilia" se refiere a la capacidad de un compuesto químico para disolver en grasas, aceites, lípidos, y solventes no polares tales como hexano o tolueno. Preferiblemente, el término lipofílico se refiere a la composición que tiene una solubilidad en aceites superior a 0.01% p/p. La composición forma in vivo una burbuja en contacto con la retina desprendida. Adicionalmente, la densidad (0.94) de este triglicérido da una potencia significativa de reaplicación para restaurar la retina (más potente que los aceites de silicona); su capacidad de bioabsorción es una ventaja principal comparado con estos aceites de siliconas. Comparado con el taponamiento de gas el tiempo de taponamiento es mucho más largo cuando el éster de ácido graso glicerol se reabsorbe en varios meses.

40 De acuerdo con una realización, la composición de la invención es una solución. De acuerdo con una realización preferida, la composición de la invención no es una emulsión. De acuerdo con una realización preferida la composición de la invención no incluye ningún polímero.

45 De acuerdo con una realización, la composición de la invención es estéril. De acuerdo con una realización preferida, la composición de la invención se esteriliza por calor o se filtra. De acuerdo con una realización, la composición es apirógeno.

De acuerdo con una realización, el éster de ácido graso glicerol se puede inyectar después, antes o en combinación con otros taponamientos tales como gases o silicona y aceites de perfluorocarbono.

50 De acuerdo con una realización, la composición de la invención puede comprender por lo menos un agente terapéutico lipofílico y por lo menos un éster de ácido graso glicerol bioabsorbible completamente saturado, preferiblemente un éster C6-C20 glicerol no miscible en agua, en donde la composición es una solución que comprende por lo menos 90% p/p de éster de ácido graso glicerol C6-C12, en peso al peso de la composición total, un agente terapéutico en una cantidad de aproximadamente 0 a 6 % p/p, preferiblemente más de 0 a 5.9% p/p, incluso más preferiblemente de 0.05 a 5% p/p y todavía más preferiblemente 0,5 a 2% p/p, en peso al peso de la composición total, el agente terapéutico se disuelve en el éster de ácido graso glicerol.

60 En general, cualesquiera compuestos y composiciones que sean útiles para tratar, evitar, inhibir, retrasar el inicio de, o provocando la regresión de las enfermedades y afecciones relacionadas con el respaldo del ojo pueden ser agentes terapéuticos para uso en las composiciones de la invención.

En el significado de esta invención, el término "agente terapéutico" también incluye análogos, profármacos, sales y ésteres lipofílicos de agentes terapéuticos activos.

5 En una primera realización, el agente terapéutico puede ser un mejorador de curación, un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a un agente antiinflamatorio no esteroide o un agente antiinflamatorio esteroide, una citoquina endógena, un agente que influencia la membrana basal, un agente que influencia el crecimiento de células endoteliales, un agonista adrenérgico o bloqueador, un agonista colinérgico o bloqueador, un inhibidor de aldosa reductasa, un analgésico, un agente anestésico, un agente antialérgico, un agente antibacteriano, un agente antihipertensivo, un inmunosupresor, un agente antiprotozoario, un agente antivírico, un agente antifúngico, un agente anti-infeccioso, un agente antineoplásico, un antimetabolito, un agente neuroprotector y/o un agente antiangiogénico; y análogos, profármacos, sales y ésteres lipofílicos de los mismos.

15 En una segunda realización, el agente terapéutico puede ser un agente de curación que incluye pero no se limita a vitamina A, vitamina E, vitamina D y vitamina K, derivados alfa-tocoferol, derivados de retinol, luteína, extractos de aloe vera tales como aloína, ácidos grasos omega-3, cianocobalamina, L-cisteína, piridoxina, acetilcisteína, aceites esenciales tales como aceite de caléndula, cedro, lavanda y sus análogos y derivados.

20 En una tercera realización, el agente terapéutico puede ser, agente terapéutico esteroide que incluye pero no se limita a beclometasona, betametasona, corticosterona, cortisona, dexametasona, dexametasona palmitato, difluprednato, flumetasona, fluocinoloneacetonida, prednisolona, prednisona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona y análogos, profármacos, sales y ésteres lipofílicos de los mismos; agentes transportadores de células/agentes que impiden la movilidad tales como colchicina, vincristina, neuroprotectores tales como nimodipina, brimonidina y compuestos relacionados; antibióticos tales como cloramfenicol, ciprofloxacina, gentamicina, eritromicina, vancomicina, imipenemo, sulfadiazina; antifúngicos tales como amfotericina B, quetoconazol, econazol, fluconazol, iconazol; antivíricos tales como idoxuridina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, interferón, DDI, AZT, foscarnet, vidarabina; anti-angiogénicos tales como TNP 470, medroxiprogesterona, tienopiridina SR 25289, talidomida, sorafenib, sunitinib, pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab, bevasiranib; antiinflamatorios no esteroideos tales como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam; antineoplásicos tales como carmustina, cisplatina, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, fluorouracilo (5-FU); inmunosupresores tales como sirolimus, tacrolimus, ciclosporina A, azatioprina y análogos, profármacos, sales y ésteres lipofílicos de los mismos.

35 Otros agentes terapéuticos preferidos son anti-angiogénicos tales como TNP 470, medroxiprogesterona, talidomida, pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab, inmunosupresores tales como sirolimus, tacrolimus y ciclosporina A; neuroprotectores tales como nimodipina y brimonidina; antifúngicos, amfotericina B, miconazol, econazol; antiproliferativos fluorouracilo (5-FU) y paclitaxel; anti- víricos tales como aciclovir, ganciclovir y antiinflamatorios no esteroideos tales como flurbiprofeno y análogos, profármacos, sales y ésteres lipofílicos de los mismos.

40 Los agentes terapéuticos más preferidos son ciclosporina A, brimonidina, amfotericina B, miconazol, aciclovir y ganciclovir, 5-FU, paclitaxel, dexametasona, dexametasona palmitato, sirolimus, tacrolimus; y análogos, profármacos, sales y ésteres lipofílicos de los mismos. De acuerdo con una realización de la invención, el agente terapéutico es un profármaco de uno de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente. De acuerdo con una realización adicional de la invención, el profármaco es un éster lipofílico de estos agentes terapéuticos mencionados anteriormente. Se prefieren más palmitato, miristato, laurato, caprato, caprilato, caproato, valerato, butirato, propionato y acetato.

Los agentes de curación más preferidos son vitaminas A, D, E y K, luteína, extracto de aloe vera tales como aloína, cianocobalamina.

50 De acuerdo con una realización, el agente terapéutico incluido en la composición de la invención tiene un log P mayor de 1 más preferiblemente mayor de 2.

De acuerdo con una realización, la composición de la invención puede incluir una combinación de dos o más sustancias terapéuticas. Las combinaciones preferidas comprenden un agente antiinflamatorio y un agente anti-angiogénico; un agente antiinflamatorio y un neuroprotector; un agente antiinflamatorio y un agente antifúngico o un antibiótico, agente antiinflamatorio y agente de curación.

De acuerdo con una realización, la sustancia terapéutica se disuelve en glicerol éster completamente saturado con ésteres que tienen cadenas de carbono de 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 y/o 20 átomos de carbono.

60

Otro objeto de esta invención es un método para tratar trastornos de la retina, especialmente desprendimiento de la misma, síntomas y causas relacionadas, que comprenden inyectar de 0,1 ml a 10 ml, preferiblemente de 0,5 ml a 8 ml más preferiblemente de 1 a 4 ml de la composición de la invención en la cavidad vítrea, durante o después de un procedimiento de vitrectomía preferiblemente con una aguja calibre 27 o 30, dicha composición que comprende por lo menos un éster de ácido graso glicerol, es biorreabsorbible, y tiene una tensión superficial de menos de 50 dinas/cm más preferiblemente varía de 20 y 30 dinas/cm. En una realización, la composición comprende por lo menos un agente terapéutico lipofílico y por lo menos un éster de ácido graso glicerol biorreabsorbible, preferiblemente un éster C6-C20 glicerol no miscible en agua, en donde la composición es una solución que comprende por lo menos 90% p/p de éster C6-C20 glicerol, en peso al peso de la composición total, un agente terapéutico en una cantidad de más de 0 a 5.9 % p/p, en peso al peso de la composición total, el agente terapéutico se disuelve en el éster de ácido graso glicerol. En una realización, el método de acuerdo con la invención incluye retirar el fluido vítreo antes de inyección de la composición de la invención en la cavidad vítrea.

De acuerdo con una realización, la concentración de la sustancia activa en la composición de la invención puede variar de 0 a 6% p/p. Por ejemplo, el taponamiento se puede inyectar puro sin ningún aditivo pero se puede inyectar con 1% de paclitaxel disuelto.

Utilizando agujas calibre 27 o 30 es ventajoso limitar los daños provocados por una aguja más grande calibre 25 que se utiliza usualmente para líquido altamente viscoso tal como aceites de siliconas.

De acuerdo con el método de la invención, la cavidad vítrea se puede llenar completamente o parcialmente con por lo menos 1% a 100% de la cavidad llena con la composición de la invención, durante o después de una vitrectomía.

De acuerdo con el método de la invención, si solo una parte de la composición de la invención se retira de la cavidad vítrea, la composición restante se bioabsorbe espontáneamente dentro de unas pocas semanas a pocos meses.

Otro objeto de la invención es un proceso para fabricar la composición de la invención que incluye un agente terapéutico en esta realización, el proceso de fabricación consiste de solubilización directa del agente activo en la composición de la invención bajo agitación y eventualmente un calentamiento de 25°C a 50°C.

#### [Ventajas- propiedades]

La nueva solución no se dispersa o escapa en el espacio subretinal, no se dispersa ni emulsiona en la cavidad vítrea.

La nueva solución cuando se inyecta in situ, es decir en la cavidad vítrea, empujará hacia atrás la retina, la restaurará y cerrará el desprendimiento de la misma.

Adicionalmente, las gotas restantes después del retiro de la composición de la invención son biorreabsorbibles.

La composición en la invención no se disipa como los gases.

Otra ventaja de la solución del éster de ácido graso glicerol es que, en una realización, es transparente e incolora de tal manera que el cirujano puede observar la curación de la retina a través del relleno de la cavidad vítrea. Una ventaja adicional de la transparencia es que permite que el paciente mantenga una visión ligera durante el tratamiento del procedimiento hasta el retiro, si es necesario, de la composición de la invención.

El índice refractivo de los ésteres glicerol es significativamente diferente de aquel del agua, ayudando al cirujano a visualizar el taponamiento, dando contorno visible al líquido inyectado.

#### [Definiciones]

"Taponamiento" es un líquido inyectado en la cavidad vítrea para tratar afecciones de la retina, especialmente desprendimiento de la misma.

"Potencia de taponamiento" es la capacidad del fluido de taponamiento para cerrar dehiscencias retinales y evitar que penetre debajo del tejido de la retina. Esta propiedad se vincula a su tensión superficial e interfacial.

"Fuerza de reaplicación" es la capacidad del fluido de taponamiento de restaurar la retina en su ubicación anatómica apropiada. Esta propiedad se vincula a la densidad del fluido que asegura que ejerce presión significativa en la retina.

"Lipofílico": Lipofilicidad se refiere a la capacidad de un compuesto químico para disolverse en grasas, aceites, lípidos, y solventes no polares;

Un compuesto "biorreabsorbible" es un compuesto que desaparece progresivamente en un ambiente biológico;

"Éster de ácido graso glicerol" es una molécula de glicerol que se esterifica por tres ácidos grasos. También denominado triglicérido.

"MCT" significa triglicérido en donde la cadena de carbohidrato tiene 8 a 12 átomos de carbono;

"Inyectable" significa capaz de ser administrado a través de inyección;

"Endotoxina" significa glicolípidos y sus metabolitos encontrados en la membrana externa de bacterias gram-negativas. La endotoxina se puede evaluar, por ejemplo, utilizando un equipo de prueba Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) (Pyrogent Plus N284);

"Aproximadamente" significa aproximadamente o cercanamente, y cuando se aplica a un valor o un rango, más o menos 10% del rango o valor numérico;

"vítreo" significa la cavidad vítrea o vítrea del ojo, también denominado corpus vitreum;

"Tratamiento" significa revocación, alivio, inhibición, prevención, estabilización, profilaxis, alivio o cura de una afección ocular.

[Ejemplos]

Ejemplo 1

Composiciones de la invención:

Composición	Componentes
1	MCT 99% Vitamina E 1%
2	MCT 99.5% Dexametasona palmitato 0,5%
3	MCT 95% gliceriltricaprilato/ caprato/linoleato 5%
4	Aceite de ricino 98% Aloína 2%
5	MCT 50% Aceite de oliva 49,5% Paclitaxel 0,5%
6	MCT 100%
7	MCT Fluorado 100%
8	MCT Fluorado 98% 5-FU 2%
9	MCT yodado 100%

Ejemplo 2: Comparación de las propiedades fisicoquímicas de MCT con taponamiento usual

Propiedades físico químicas	Aire	Gas de perfluorocarbono	Aceites de silicona	MCT
Densidad	≈0	2	0.97	0.94-0.95
Tensión superficial (dinas/cm)	73	54	40	<30
Viscosidad (mPa.s)	≈0	1,4-2,8	1000-5000	27-33
Índice refractivo	1	1,27-1,33	1,404	1,499-1,451

Tabla 1: Propiedades físico-químicas

Ejemplo 3: Evaluación de la propiedad no emulsionante de las composiciones de la invención



Evaluación In vitro

5 Por lo tanto se considera que cualquier composición que pasa la siguiente prueba no es capaz de emulsionar cuando o después de inyección intravítrea. Se ponen dos mililitros de una cualquiera de las composiciones 1-8 en un recipiente con 2 ml de agua. El recipiente se pone sobre un agitador de vórtice (modelo TOP-MIX mediante Fisher Scientific) a velocidad de 500 rondas por minuto para imitar los movimientos del cabezal. Se hace una observación visual para revisar si o no se dispersa la composición en gotas de aceite finas.

10 Resultados: ninguna de las composiciones 1-9 emulsiona y cada composición permanece como un volumen de aceite único (burbuja).

Evaluación In vivo

15 Se realiza evaluación in vivo para confirmar la eficacia de la prueba in vitro descrita anteriormente. El resultado de la evaluación in-vivo evidencia que la prueba in vitro es suficiente para evaluar si o no una composición puede o no puede emulsionar in vivo, cuando o después de inyección en el cuerpo vítreo.

Protocolo

20 Se operan 30 conejos blancos de Nueva Zelanda de 2 a 2,5 kg bajo anestesia general con Ketalar (50 mg). Se realiza vitrectomía posterior mediante un método quirúrgico en el ojo del conejo. Se utiliza un lente de Kilp para visualizar el fondo del ojo durante vitrectomía.

25 Después de la vitrectomía, las composiciones 1-9 se inyectan utilizando una aguja calibre 23 con el propósito de llenar la cavidad vítreo. 24 ojos recibieron las composiciones 1-9 y el otro ojo de cada conejo operado sirve como control.

30 6 ojos recibieron un aceite de silicona estándar de 1300 cts después de vitrectomía posterior, el otro ojo se utiliza como control.

Los conejos:

35 - se someten a un examen directo del segmento anterior y fondo en el oftalmoscopio indirecto binocular en J7, J30, J60, J90.

40 - se buscan de una reacción inflamatoria en la cámara anterior grado 0, 1 (reacción fibrinosa sin grumos ni aglomeraciones de fibrina que ocupa un área de menos de o igual a un cuadrante), 2 (fibrina agrupada que ocupa un área entre uno y dos cuadrantes), 3 (masa de fibrina que ocupa un área entre dos y tres cuadrantes), 4 (fibrina agrupada que ocupa la cámara anterior completa).

45 - se busca emulsificación de la composición de la invención mediante la presencia de gotas de aceite en la cámara anterior grado pseudohipopión grado 1a o 2a.

50 - se busca emulsificación de la composición de la invención en la cámara posterior mediante la presencia de gotas de aceite en la cavidad posterior (respaldo)

55 - se busca emulsificación de la composición de la invención la prevención posible de la visualización del fondo grado 1p o que impide la visualización del fondo grado 2p. Grado 0p debido a la emulsificación del producto.

Resultados:

En ningún momento se pueden observar gotas de aceite en el ojo del conejo. No se observan indicios de emulsificación.

Este experimento confirma que la composición de la invención no se emulsiona espontáneamente en el ojo del conejo.

Reivindicaciones

- 5 1. La composición que comprende por lo menos un éster de ácido graso glicerol para uso para inyección en la cavidad vítrea durante o después de un procedimiento de vitrectomía para tratar desprendimiento de la retina, dicha composición no es una emulsión, es biorreabsorbible, se puede inyectar en la cavidad vítrea, tiene una densidad por debajo de 1 o una densidad por encima de 1; tiene una tensión superficial que varía de 0,02 a 0,05 N/m (20 a 50 dinas/cm), no es susceptible a dispersar o emulsionar cuando se inyecta en la cavidad vítrea.
- 10 2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una densidad por debajo de 1, más preferiblemente comprendido entre 0,90 y 1.
- 15 3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una densidad por encima de 1, más preferiblemente comprendido entre 1 y 1,5.
- 20 4. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene una viscosidad dinámica que varía de 20 a 60 mPa.s a una temperatura de 20°C, preferiblemente de 25 a 55 mPa.s a una temperatura de 20°C, más preferiblemente de 27 a 33 mPa.s a una temperatura de 20°C.
- 25 5. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un índice refractivo que varía de 1,40 a 1,50, más preferiblemente de 1,44 a 1,46 e incluso más preferiblemente de 1,449 a 1,451.
- 30 6. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición comprende adicionalmente por lo menos un agente terapéutico lipofílico.
- 35 7. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición comprende por lo menos un agente terapéutico lipofílico y por lo menos un éster de ácido graso glicerol biorreabsorbible, preferiblemente un éster C6-C20 glicerol no miscible en agua, en donde la composición es una solución que comprende por lo menos 90% p/p de éster C6-C20 glicerol, en peso al peso de la composición total, un agente terapéutico en una cantidad de más de 0 a 6 % p/p, en peso al peso de la composición total, el agente terapéutico se disuelve en el éster de ácido graso glicerol.
8. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el éster de ácido graso glicerol es triglicéridos de cadena media.
9. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el uso se caracteriza adicionalmente por ser un método para tratar trastornos de la retina, que incluye retirar el fluido vítreo, y luego inyectar de 0,1 ml a 10 ml, más preferiblemente de 0,5 a 8 ml de dicha composición en la cavidad vítrea, preferiblemente con una aguja calibre 27 o 30.