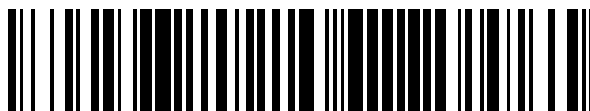


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 627**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2010 PCT/US2010/026086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010 WO10102031**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10749281 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2403503**

54 Título: **Métodos para tratar enfermedades inflamatorias oculares**

30 Prioridad:

06.03.2009 US 399729

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2017

73 Titular/es:

**INSITE VISION INCORPORATED (100.0%)
965 Atlantic Avenue
Alameda, CA 94501, US**

72 Inventor/es:

**BOWMAN, LYLE, M. y
HOSSEINI, KAMRAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 602 627 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

Métodos para tratar enfermedades inflamatorias oculares

Esta invención se refiere generalmente a agentes para uso en el tratamiento de la blefaritis.

La blefaritis es una enfermedad ocular caracterizada por inflamación de los márgenes del párpado. La blefaritis puede causar enrojecimiento de los ojos, picor e irritación de los párpados en uno o ambos ojos. La fisiopatología de la blefaritis es una combinación compleja de un gran número de factores, incluyendo secreciones anormales en el margen del párpado, organismos bacterianos, y anomalías de la película lagrimal. Otros agentes causantes de blefaritis pueden ser de origen fúngico o viral que incluyen, por ejemplo, herpes simple o varicela zóster. La blefaritis puede aparecer a lo largo de varias condiciones dermatológicas que incluyen, por ejemplo, dermatitis seborreica, rosácea, y eczema.

La blefaritis se presenta en dos formas principales. El primer tipo, la blefaritis anterior, afecta a la parte externa frontal del párpado cercana a las pestañas. Las dos causas más comunes de la blefaritis anterior son la infección bacteriana por *Staphylococcus* y la dermatitis seborreica. El segundo tipo, la blefaritis posterior, afecta al interior del párpado y se puede causar por problemas con las glándulas meibomianas. Los dos trastornos de la piel que causan comúnmente esta forma de blefaritis son el acné rosácea, que conduce a una piel enrojecida e inflamada, y la dermatitis seborreica.

La blefaritis tiene una fuerte tendencia a recurrir y si no se trata puede conducir a conjuntivitis y los párpados pueden comenzar a ulcerarse en algunas circunstancias. Comúnmente se trata, aunque sin cura, mediante un régimen de higiene exhaustivo que ayuda a eliminar las costras y a algunos organismos bacterianos. Bajo la presión para prevenir o tratar la blefaritis ulcerosa, las intervenciones farmacéuticas han utilizado mezclas de agentes anti-inflamatorios junto con agentes antibacterianos tópicos o sistémicos. Con el uso generalizado de los agentes antibacterianos, existe el riesgo de que los organismos desarrollen resistencia al fármaco.

Por tanto, existe una necesidad de mejorar los tratamientos para la blefaritis. La presente invención satisface esta necesidad y también proporciona ventajas relacionadas.

En este contexto, la Patente de EEUU 5.192.535 describe polímeros ligeramente reticulados y su uso en los medicamentos oftálmicos. Otra, Shulman *et al.* (Shulman, D G. *et al.*; European Journal of Ophtalmology, 6(4); 1996; pp. 361-367) compara la potencia bactericida de una combinación de antibiótico-esteroide y de un esteroide en solitario en el tratamiento de la blefaritis y de la conjuntivitis. Además, WO 94/12217 A1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un agente terapéutico y una cantidad estabilizante de un polímero que contiene carboxilo y ciclodextrina. Por otra parte, Kaiserman y Kaiserman (Kaiserman, I. y Kaiserman, N.; Ocular Immunology and Inflammation, 13; 2005; pp. 257-259) describe la inducción de la blefaroconjuntivitis grave mediante una máscara con efecto peeling que contiene ácido tricloroacético. Finalmente, Kaiserman (Kaiserman, I.; Ocular Immunology and Inflammation, 11 (2); 2003; pp. 149-151) describe la inducción de la blefaroconjuntivitis alérgica grave por el tinte para pestañas y cejas.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un ingrediente activo primario en un vehículo aceptable oftálmicamente para el uso en el tratamiento de la blefaritis. El ingrediente activo primario consiste en un glucocorticoide que se proporciona en un vehículo aceptable oftálmicamente. El vehículo comprende una suspensión acuosa de polímero que cuando se mezcla con el fluido lagrimal incrementa en viscosidad, dando como resultado una liberación sostenida del ingrediente activo. La suspensión acuosa de polímero comprende un polímero que contiene carboxilo que tiene menos de aproximadamente 5% en peso del agente reticulado y tiene una viscosidad en un intervalo de 1.000 a 30.000 centipoises medido a aproximadamente 25°C utilizando un Viscosímetro Brookfield Digital LVT equipado con un número 25 de eje y un adaptador pequeño simple 13R a 12 rpm.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende: una composición que comprende aproximadamente 0.1% en peso de dexametasona como el ingrediente activo primario en un vehículo aceptable oftálmicamente. El vehículo aceptable oftálmicamente comprende una suspensión acuosa de polímero que cuando se mezcla con el fluido lagrimal incrementa en viscosidad, dando como resultado una liberación sostenida de dicho ingrediente activo. La suspensión acuosa de polímero comprende un polímero que contiene carboxilo que tiene menos de aproximadamente 5% en peso del agente reticulado y tiene una viscosidad en un intervalo de 1.000 a 30.000 centipoises medido a aproximadamente 25°C utilizando un Viscosímetro Brookfield Digital LVT equipado con un número 25 de eje y un adaptador pequeño simple 13R a 12 rpm. El kit comprende además instrucciones para el uso de la composición para el tratamiento de la blefaritis.

Esta invención se dirige, en parte, a un glucocorticoide como ingrediente activo primario en la presencia de un vehículo transportador oftálmico de liberación lenta para el uso en el tratamiento de la blefaritis. Se ha descubierto que esta combinación es eficaz en la mejora de los signos y síntomas clínicos asociados con la blefaritis. Esto contrasta con la intervención farmacéutica estándar que utiliza un antibiótico en combinación con un agente anti-inflamatorio. Tales formulaciones conocidas en la técnica se ejemplifican por TOBRADEX® (0,3% de tobramicina y alcohol de dexametasona), CORTISPORIN® (neomicina o polimixina B (10.000 unidades) con hidrocortisona),

Maxitrol (neomicina o polimixina b (10.000 unidades) con dexametasona), BLEPHAMIDE® (10% de sulfacetamida y acetato de prednisolona), y VASOCIDIN® (100 mg/mL de sulfacetamida y fosfato sódico de prednisolona), todas las cuales utilizan dosis relativamente altas del agente antibacteriano. Además de los efectos secundarios indeseados asociados con un gran número de los antibióticos anteriormente mencionados, el aumento de la preocupación por el desarrollo de cepas bacterianas resistentes a fármacos proporciona el impulso para el desarrollo de nuevos regímenes de tratamiento que dejen atrás el uso de tales antibióticos de amplio espectro. Se conoce por la presente invención la necesidad de reducir la dependencia de estos antibióticos para tratar la blefaritis.

Por tanto, en una realización, la invención proporciona un ingrediente activo primario en un vehículo aceptable oftálmicamente para el uso en el tratamiento de la blefaritis. El ingrediente activo consiste en un glucocorticoide, mientras que el vehículo aceptable oftálmicamente incluye una suspensión acuosa de polímero que cuando se mezcla con el fluido lagrimal del ojo proporciona una liberación sostenida del ingrediente activo. La suspensión acuosa de polímero incluye un polímero que contiene carboxilo que tiene menos de aproximadamente 5% en peso del agente reticulado y tiene una viscosidad en un intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoises medido a aproximadamente 25°C utilizando un Viscosímetro Brookfield Digital LVT equipado con un número 25 de eje y un adaptador pequeño simple 13R a 12 rpm.

Como se emplea en la presente memoria, el término “blefaritis” incluye a todos los tipos de enfermedad ocular caracterizada por inflamación de los márgenes del párpado, que incluyen las amplias categorías de la blefaritis anterior y de la blefaritis posterior. El término abarca la blefaritis caracterizada por sus orígenes fisiopatológicos, que incluyen por ejemplo, la estafilocócica, seborreica, mezcla de estafilocócica y seborreica, y la disfunción de la glándula meibomiana (del inglés, MGD). En el término no se incluyen los orígenes fisiopatológicos para los cuales está contraindicado un glucocorticoide e incluye las formas de blefaritis viral y fúngica menos comunes.

Como se emplea en la presente memoria, “administrar en el ojo de un sujeto” significa administrar el ingrediente activo en un vehículo aceptable oftálmicamente en forma de una gota ocular directamente en el ojo y/o los márgenes del párpado, siendo tales técnicas de administración familiares para los expertos en la técnica.

Como se emplea en la presente memoria “una cantidad eficaz” cuando se usa en relación con el tratamiento de la blefaritis, se destina a calificar la cantidad que se usa de un glucocorticoide en el tratamiento de la blefaritis y/o profilaxis contra la blefaritis. Esta cantidad conseguirá el objetivo de prevenir, reducir, o eliminar la blefaritis. Una cantidad eficaz incluye desde aproximadamente 0.01 (mg/mL o µg/mL) a 100 por dosis en una realización y desde aproximadamente n a m dosis en otra realización. Una “cantidad eficaz” puede incluir un régimen de dosificación de una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, etcétera.

Como se emplea en la presente memoria un “vehículo aceptable oftálmicamente” es uno que permite el reparto de un ingrediente activo para tratar la blefaritis sin efectos perjudiciales en el ojo. Un vehículo aceptable oftálmicamente es uno que puede mantener una presión intraocular adecuada y proporcionar soluciones que son bien isotónicas, ligeramente hipotónicas, o ligeramente hipertónicas. Para mantener tales condiciones uno puede incluir varios compuestos no-iónicos que ajusten la osmolalidad tales como los polialcoholes, que incluyen, por ejemplo, glicerol, manitol, sorbitol, o propilenglicol. Alternativamente, los compuestos que ajustan la osmolalidad pueden incluir sales iónicas tales como cloruro sódico o potásico. Un vehículo aceptable oftálmicamente puede incluir también tampones para ajustar a un pH aceptable, que puede oscilar desde aproximadamente 3 a 7,4. Tales sistemas tampón incluyen, por ejemplo, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato y mezclas de los mismos. Componentes de tampones específicos útiles en la presente invención incluyen, ácido cítrico/citrato sódico, ácido bórico, borato sódico, fosfatos sódicos, que incluyen fosfatos mono, di- y tri-básicos, tales como fosfato de sodio monobásico monohidratado y fosfato de sodio dibásico heptahidratado, y mezclas de los mismos. Debe señalarse que se puede emplear cualquier otro componente tampón aceptable oftálmicamente adecuado para mantener el pH de la formulación oftálmica para que se proporcione una formulación oftálmica con un pH aceptable, y los anteriores componentes tampón son solamente ejemplos de tales componentes tampón.

Como se emplea en la presente memoria, “un período suficiente” para el tratamiento de la blefaritis significa un tiempo suficiente para prevenir, reducir, o eliminar la incidencia de signos y síntomas clínicos asociados con la blefaritis en el ojo de un sujeto. Tal cantidad de tiempo se puede evaluar, por ejemplo, mediante la evaluación de la erradicación y/o reducción en los signos o síntomas clínicos de la blefaritis y si el sujeto ya no padece sus efectos perjudiciales. Para la blefaritis de un origen fisiopatológico particular, la frecuencia, dosis, y el tiempo de duración se pueden determinar en consulta con un médico.

Como se emplea en la presente memoria, “signos o síntomas clínicos de la blefaritis” incluyen enrojecimiento y sensación de escozor de los ojos, picor, irritación arenosa de los párpados, descamación de la piel alrededor de los ojos, enrojecimiento e inflamación de los párpados, costras escamadas en las pestañas, lágrimas espumosas, sensibilidad a la luz, pérdida de pestañas, crecimiento desviado de las pestañas, una apariencia grasienta de los párpados, secreciones pegajosas cerca de las pestañas, sensación de ojo seco, enrojecimiento en los márgenes de los párpados, lagrimeo, y cualquier combinación de los mismos.

Como se emplea en la presente memoria “ingrediente activo” se refiere al compuesto primario responsable de reducir, prevenir, o eliminar los signos y síntomas clínicos de la blefaritis. Ejemplos de ingredientes activos son los

glucocorticoides, como se han descrito en la presente memoria.

Como se emplea en la presente memoria "una sal aceptable oftálmicamente" incluirá a aquellas que no muestren efectos perjudiciales en el ojo así como que sean compatibles con el propio ingrediente activo y los componentes del vehículo aceptable oftálmicamente. Sales o formas zwitteriónicas del ingrediente activo glucocorticoide de la presente invención puede ser el agua o una grasa soluble o dispersable. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final del glucocorticoide o separadamente por el ajuste del pH del glucocorticoide apropiado de la formulación con un ácido o base adecuado.

La presente invención se puede usar en relación con un método para tratar la blefaritis que incluye administrar al ojo afectado de un sujeto una cantidad eficaz de un ingrediente activo en un vehículo aceptable oftálmicamente durante un período suficiente de tiempo para tratar la blefaritis. El ingrediente activo consiste en un glucocorticoide. El vehículo aceptable oftálmicamente incluye una suspensión acuosa de polímero que cuando se mezcla con el fluido lagrimal proporciona una liberación sostenida del ingrediente activo. Un ejemplo de suspensión acuosa de polímero incluye un polímero que contiene carboxilo que tiene menos de aproximadamente 5% en peso del agente reticulado y tiene una viscosidad en un intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoises medido a aproximadamente 25°C utilizando un Viscosímetro Brookfield Digital LVT equipado con un número 25 de eje y un adaptador pequeño simple 13R a 12 rpm.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz del ingrediente activo es la cantidad que se usa en el tratamiento de la blefaritis y/o profilaxis contra la blefaritis. Esta cantidad conseguirá el objetivo de prevenir, reducir, o eliminar la blefaritis. Una cantidad eficaz incluye de aproximadamente 0,1 µg, a 100 µg por dosis en una realización, y de aproximadamente 1µg a 10µg por dosis en otra realización. Una cantidad eficaz incluye todos los valores intermedios y fracciones de los mismos, por ejemplo, de aproximadamente 0,1µg, 0,5 µg, 1 µg, 5 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg, a aproximadamente 100 µg por dosis. Se puede administrar una cantidad eficaz en un régimen de dosificación de una vez al día, dos veces al día, o cualquier número de veces al día determinado en consulta con un médico. Se puede administrar en el ojo una cantidad eficaz como una solución en forma de gota de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,50% en peso de la solución del ingrediente activo, que incluyen por ejemplo, aproximadamente 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,10%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,20%, 0,25%, 0,30%, 0,35%, 0,40%, 0,45%, y aproximadamente 0,50% y todos los valores intermedios y fracciones de los mismos.

Según la presente invención, el ingrediente activo primario consiste en un glucocorticoide. Los glucocorticoides son agentes anti-inflamatorios potentes y se pueden administrar a menudo satisfactoriamente con independencia de la causa subyacente de la inflamación. Sin estar vinculado por la teoría, el mecanismo anti-inflamatorio primario de los glucocorticoides se presenta por estar relacionado con la síntesis de lipocortina-1 (anexina-1). La lipocortina-1 suprime la fosfolipasa A2, bloqueando así la producción de eicosanoides, e inhibe varios eventos inflamatorios por leucocitos. Además, los glucocorticoides han demostrado suprimir las ciclooxigenasas, incluyendo la COX-1 y la COX-2.

Los glucocorticoides pueden iniciar un efecto anti-inflamatorio mediante la unión al receptor del glucocorticoide citosólico (del inglés, GR). Después de unirse al GR, el complejo receptor-ligando se transloca a las células del núcleo, donde puede unirse a elementos que responden a glucocorticoides (del inglés, GRE) en la región promotora de los genes diana. Las proteínas codificadas por estos genes aumentados tienen un amplio intervalo de efectos que incluyen efectos anti-inflamatorios mediados, por ejemplo, por la lipocortina-1 como se describió anteriormente. Los glucocorticoides pueden también reducir la transcripción de genes proinflamatorios mediante un mecanismo de transrepresión. Por tanto, la inflamación asociada con la blefaritis se puede mejorar mediante el tratamiento con glucocorticoide.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el ingrediente activo primario de la invención consiste en un glucocorticoide que incluye, por ejemplo, hidrocortisona, acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, y beclometasona, fluorometolona. Otros glucocorticoides útiles en el método para tratar la blefaritis incluyen, por ejemplo, 21- acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetónido, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidano, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortarnato, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednival, prednilidano, rimexolona, tixocortol, triamcinolona acetónido, triamcinolona benetonido, triamcinolona hexacetónido, sus sales aceptables oftálmicamente, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos. En una realización, el glucocorticoide incluye dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, loteprednol etabonato, sales aceptables oftálmicamente de los mismos, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos.

Los efectos de tratar la blefaritis con dexametasona, en particular, con la ayuda de un transportador de liberación

lenta aceptable oftálmicamente, se muestran en el Ejemplo de abajo, aunque cualquiera de los glucocorticoides anteriormente mencionados son útiles en el tratamiento de la blefaritis. De acuerdo con varias realizaciones de la invención, dexametasona incluye, por ejemplo, fosfato sódico de dexametasona, dexametasona (alcohol), acetato de dexametasona, dexametasona dimetilbutirato, dexametasona trimetilacetato, dexametasona dipropionato, dexametasona acefurato, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones el glucocorticoide está presente en un intervalo de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% en peso, mientras que en otras realizaciones el glucocorticoide se presenta en un intervalo de aproximadamente 0,08% a aproximadamente 0,12% en peso. La cantidad de glucocorticoide basado en el porcentaje de peso puede ser de cualquier valor intermedio de estos valores, que incluyen por ejemplo, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,10%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,20%, 0,25%, 0,30%, 0,35%, 0,40%, 0,45% y aproximadamente 0,50% en peso y todos los valores intermedios y fracciones de los mismos. Una solución estándar de dexametasona, en particular, para el uso oftálmico es de aproximadamente 0,10% en peso.

En algunas realizaciones, el vehículo aceptable oftálmicamente usa polímeros insolubles para proporcionar un gel o gotas de líquido que liberan el fármaco a lo largo del tiempo. El polímero es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6,5% en algunas realizaciones, y, en otras realizaciones de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,3% en peso basado en el peso total de la suspensión del polímero que contiene carboxilo reticulado. Se describen polímeros adecuados que contienen carboxilo, por ejemplo, en la Patente de EEUU N° 5.192.535 de Davis et al.. Estos transportadores polímeros incluyen polímeros que contienen carboxilo ligeramente reticulado (tales como policarbofilo, o Noveon AA-1) dextrano, derivados de celulosa, polietilenglicol 400 y otros emolientes poliméricos tales como polivinilpirrolidona, geles de polisacárido y GELRITE®. Se puede usar también un sistema polímero que contiene carboxilo conocido por el nombre comercial de DuraSite®, que contiene policarbofilo, es un sistema de reparto oftálmico tópico de liberación sostenida que libera el fármaco en una tasa controlada.

De acuerdo con algunas realizaciones, un transportador aceptable oftálmicamente de liberación sostenida tópica incluye una suspensión acuosa a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 6,5 y una presión osmótica de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 mOsm que contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 6,5% en peso, basado en el peso total de la suspensión, de un polímero que contiene carboxilo preparado por polimerización de uno o más monómeros insaturados monoetilénicamente que contienen carboxilo y menos de aproximadamente 5% en peso de un agente de reticulación, estando basados tales porcentajes de peso de los monómeros en el peso total de monómeros polimerizados. La suspensión tiene una viscosidad inicial de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoises y se administra en forma de gota en el ojo a esta viscosidad inicial. El polímero tiene un tamaño medio de partícula de no más de aproximadamente 50 µm, preferiblemente de no más de aproximadamente 30 µm, en diámetro esférico equivalente. Esta ligera reticulación es de un grado tal que aunque la suspensión se administre en forma de gota, en contacto de la suspensión con menor pH con el pH superior de fluido lagrimal del ojo, la suspensión se gelifica rápidamente a una viscosidad sustancialmente mayor que la viscosidad de la suspensión administrada originalmente en forma de gota. Por consiguiente, el gel más viscoso resultante puede permanecer en el ojo durante un periodo de tiempo prolongado tal como para liberar un medicamento contenido en el mismo de modo sostenido.

El polímero, en una realización, se preparó desde al menos aproximadamente 50% en peso, y otras realizaciones de al menos aproximadamente 90% en peso, de uno o más monómeros insaturados monoetilénicamente que contienen carboxilo. El polímero se puede preparar por suspensión o emulsión polimerizando ácido acrílico y agente de reticulación difuncional de un poliéter no-polialquilo a un tamaño de partícula de no más de aproximadamente 50 µm en una realización, y no más de aproximadamente 30 µm, en diámetro esférico equivalente, en otras realizaciones. En una realización, el agente de reticulación es divinil glicol. En otras realizaciones, uno puede reemplazar hasta aproximadamente 40% en peso de los monómeros insaturados monoetilénicamente que contienen carboxilo por uno o más monómeros insaturados monoetilénicamente que no contienen carboxilo únicamente por sustituyentes fisiológicamente y oftálmicamente inocuos.

La presión osmótica, en algunas realizaciones, se alcanza mediante el uso de una sal aceptable fisiológicamente y oftálmicamente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso, basado en el peso total de las suspensiones. Ejemplos de sales incluyen los cloruros potásico y sódico.

En algunas realizaciones, en un método de preparación de vehículos de liberación tópica sostenida aceptable oftálmicamente, las suspensiones anteriores se preparan y envasan a la viscosidad deseada de 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoises para la administración en forma de gota en el ojo. En un ejemplo de un método de reparto, las suspensiones anteriores, que contienen el ingrediente activo, se administran en forma de gota en el ojo a la viscosidad inicial para causar la suspensión administrada, en contacto con el mayor pH del fluido lagrimal del ojo, para gelificar rápidamente en el lugar a una viscosidad sustancialmente mayor que la viscosidad de la suspensión administrada originalmente en forma de gota.

Al contrario de otros sistemas, la presente invención proporciona un vehículo aceptable oftálmicamente que no sólo tiene las ventajas de la administración en forma de gota, sino que tampoco experimenta ruptura de sus limitaciones debido a la administración a una viscosidad adecuada para las gotas. La suspensión en forma de gota se puede

administrar de forma fiable a través de la administración a dicha viscosidad, de hecho cuando la suspensión se administra, incrementa de forma significativamente mejorada la liberación controlada del ingrediente activo.

Como se mencionó anteriormente, viscosidades sustancialmente superiores a 30.000 cps no son útiles para formulaciones de gotas. Cuando las viscosidades son sustancialmente menores de 1.000 cps, se puede impedir la capacidad para gelificar en contacto con las lágrimas. El aumento de la gelificación ocurre con un cambio de pH cuando la suspensión de un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 6,5 y una presión osmótica de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 mOsm entra en contacto con el fluido lagrimal. Como se apreciará, el fluido lagrimal es de un pH mayor, de aproximadamente 7,2 a aproximadamente 7,4. Con el aumento de pH, el grupo funcional del ácido carboxílico (COOH) reemplaza el catión de hidrógeno ionizable con sodio (a CCONa), y la forma de sodio disociada, causa que el polímero se expanda.

Aquí es donde la relación de la reticulación y el tamaño de partícula se vuelve tan significativa. Debido a que las partículas están presentes en una suspensión, el grado de reticulación está necesariamente a un nivel que permita la disolución sustancial del polímero. Por otro lado, ya que la rápida gelificación se consigue al tiempo que cambia el pH, el grado de reticulación no es necesariamente tan grande como para que se impida la gelificación. Por otra parte, si el tamaño de partícula del polímero es demasiado grande, el hinchamiento inducido tiende a ocupar los huecos en el volumen entre las grandes partículas que están en contacto las unas con las otras, y no causan la gelificación.

Si el polímero estuviera en un estado disuelto, como podría estar si tuviera una reticulación insuficiente debido a, por ejemplo, una razón de reticulación insuficientemente baja para el monómero, el tamaño de partícula sería prácticamente irrelevante. En una suspensión tópica terapéutica el tamaño de partícula puede ser relevante para la comodidad del paciente. Sin embargo, en el sistema de la presente invención se ha encontrado, un rápido rendimiento de gelificación para el tamaño pequeño de partícula y la ligera reticulación sinérgicamente para proporcionar una viscosidad sustancialmente aumentada cuando cambia el pH. De hecho, por encima de las 50 µm de tamaño no se realiza esta ventaja de aumentar sustancialmente la viscosidad, pero al tamaño de 50 µm, hay también una razonable comodidad ocular.

En algunas realizaciones, las partículas no sólo están sujetas a los límites máximos de tamaño descritos anteriormente, sino que lo están también a una estrecha distribución del tamaño de partícula. Tal uso de una monodispersión de partículas, ayuda al buen empaquetado de las partículas, con rendimientos de máxima viscosidad aumentada de la suspensión en contacto con las lágrimas e incremento del tiempo de permanencia ocular. En algunas realizaciones al menos aproximadamente 80% de las partículas, al menos el 90% en otras realizaciones, y al menos el 95% en otras realizaciones, debe estar dentro de una banda de 10 µm o menos de la distribución del mayor tamaño de partícula, y el total (por ejemplo, considerando tanto las partículas dentro como fuera de tal banda) debe estar en no más del aproximadamente 20%, en algunas realizaciones, y no más de aproximadamente 10%, en otras realizaciones, y no más del aproximadamente 5%, en otras realizaciones, de finos (por ejemplo, partículas de un tamaño por debajo de 1 µm). En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula está reducido en el límite superior de 50 µm, tal como 30 µm, y hasta tamaños pequeños tales como 6 µm, la banda de distribución del tamaño de partícula superior puede ser también estrecha, por ejemplo hasta 5 µm. En algunas realizaciones, los tamaños para las partículas dentro de la banda de distribución superior de partícula son de menos de aproximadamente 30 µm, menos de aproximadamente 20 µm en otras realizaciones, y de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm en otras realizaciones.

Los polímeros ligeramente reticulados de ácido acrílico o ácidos carboxílicos alfa, beta-insaturados relacionados que se usan en el vehículo aceptable oftálmicamente son bien conocidos en la técnica. En una realización tales polímeros se prepararon a partir de al menos aproximadamente 90%, o aproximadamente 95%, o aproximadamente 99,9% en peso, basado en el peso total de los monómeros presentes, de uno o más monómeros insaturados monoetilénicamente que contienen carboxilo. El ácido acrílico es un monómero insaturado monoetilénicamente que contiene carboxilo, común, pero se pueden usar además de o en lugar de ácido acrílico, otros monómeros insaturados que contienen carboxilo polimerizable, tales como ácido metacrílico, ácido etacrílico, ácido β-metilacrílico (ácido crotónico), cis-α-metilcrotónico (ácido angélico), ácido trans-α-metilcrotónico (ácido tíglico), ácido α-butilcrotónico, ácido α-fenilacrílico, ácido α-bencilacrílico, ácido α-ciclohexilacrílico, ácido β-fenilacrílico (ácido cinámico), ácido cumárico (ácido o-hidroxicinámico), ácido umbélico (ácido p-hidroxicumárico), y similares.

Tales polímeros están reticulados mediante el uso de un pequeño porcentaje de un agente polifuncional reticular, por ejemplo, menos de aproximadamente 5%, tal como de aproximadamente 0,5% o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, y en otras realizaciones de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1%, en base al total del peso de los monómeros presentes. Entre dichos agentes de reticulación están incluidos monómeros de reticulación difuncionales de no polialquénil de poliéter tales como divinil glicol; 2,3-dihidroxihexa-1,5-dieno; 2,5-dimetil-1,5-hexadieno; divinilbenceno; N,N-dialilacrilamida; N,N-dialilmetacrilamida y similares. También están incluidos agentes de reticulación de polialquénil poliéter que contienen dos o más agrupaciones de alquénil éter por molécula, preferiblemente agrupaciones de alquénil éter que contienen grupos terminales $H_2C=C<$, preparados por eterificación de un alcohol polihídrico que contiene al menos cuatro átomos de carbono y al menos tres grupos hidroxilo con un haluro de alquénilo tal como bromuro de alilo o similares, por ejemplo, polialil sacarosa, polialil pentaeritritol, o similares; véase, por ejemplo, la Patente de EEUU de Brown N° 2.798.053. También se pueden usar

como agentes de reticulación, agentes de reticulación macroméricos no hidrofílicos diolefinicos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 400 a aproximadamente 8.000, tales como di- y poliácridatos insolubles y metacrilatos de dioles y de polioles, productos de reacción de diisocianato-acrilato o metacrilato de hidroxialquilo, y productos de reacción de prepolímeros terminados en isocianato derivados a partir de poliéster dioles, poliéter dioles o polisiloxano dioles con hidroxialquilmetacrilatos, y similares; véanse, por ejemplo las Patentes de EEUU de Mueller et al. N^{os} 4.192.827 y 4.136.250.

Los polímeros ligeramente reticulados se pueden preparar a partir de un monómero o monómeros que contiene carboxilo como el único monómero presente monoetilénicamente insaturado, junto con un agente o agentes de reticulación. En algunas realizaciones también pueden ser polímeros en los que aproximadamente 40%, o de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% en peso, del monómero o monómeros monoetilénicamente insaturados que contiene carboxilo se ha reemplazado por uno o más monómeros monoetilénicamente insaturados que no contienen carboxilo que contienen únicamente sustituyentes fisiológicamente y oftálmicamente inocuos, incluyendo ésteres del ácido acrílico y metacrílico tales como metacrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de octilo, metacrilato de 2-hidroxietileno, acrilato de 3-hidroxipropilo, y similares, acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona, y similares; véase la Patente de EEUU de Mueller et al. N^o 4.548.990 para un listado más extenso de dichos monómeros adicionales monoetilénicamente insaturados. Polímeros particularmente preferidos son polímeros del ácido acrílico ligeramente reticulados en donde el monómero de reticulación es 2,3-dihidroxihexa-1,5-dieno o 2,3-dimetilhexa-1,5-dieno.

Ejemplos de polímeros ligeramente reticulados disponibles comercialmente útiles en la invención incluyen, por ejemplo, policarbofilo (disponible, por ejemplo, de Lubizol), un ácido poliacrílico reticulado con divinil glicol. Sin estar vinculado por la teoría, este polímero beneficia por sus propiedades mucoadhesivas, las cuales ayudan en el incremento del tiempo de permanencia del ingrediente activo en el ojo. Se pueden usar otros polímeros mucoadhesivos junto con o en lugar de los polímeros ligeramente reticulados descritos en la presente memoria, por ejemplo, Carbopol 934P, Carbopol 980 o ácido hialurónico. Este último ha demostrado ser un polímero mucoadhesivo eficaz en formulaciones oculares (Saettone et al. Int. J. Pharm. 51: 203 -212, (1989)).

Los polímeros ligeramente reticulados que se usan en esta invención se pueden preparar por suspensión o emulsión polimerizando los monómeros, usando catalizadores de polimerización de radicales libres convencionales, hasta un tamaño de partícula seca de no más de aproximadamente 50 µm de diámetro esférico equivalente; por ejemplo, para proporcionar partículas secas de polímero que varían en tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 µm, y en otras realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 µm, de diámetro esférico equivalente. En general, tales polímeros tendrán un peso molecular estimado que es de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 4.000.000 y en algunas realizaciones, de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 2.000.000.

Las suspensiones acuosas que contienen partículas de polímero preparadas por polimerización en suspensión o emulsión cuyo tamaño medio de partícula seca es apreciablemente mayor de aproximadamente 50 µm de diámetro esférico equivalente son menos confortables cuando se administran en el ojo que suspensiones que por contra con composiciones idénticas contienen partículas de polímero cuyos diámetros esféricos equivalentes están, en promedio, por debajo de aproximadamente 50 µm. Por otra parte, por encima de 50 µm de tamaño medio, no se realiza la ventaja de aumentar sustancialmente la viscosidad después de la administración. También se ha descubierto que polímeros ligeramente reticulados de ácido acrílico o similares preparados para un tamaño de partícula seca apreciablemente mayor de aproximadamente 50 µm de diámetro esférico equivalente y luego reducido en tamaño, por ejemplo, mediante molienda o trituración mecánica, para un tamaño de partícula seca de no más de aproximadamente 50 µm de diámetro esférico equivalente, no funcionan tan bien como los polímeros fabricados a partir de suspensiones acuosas. Aunque no está vinculado con ninguna teoría o mecanismo avanzado para explicar el funcionamiento de esta invención, una posible explicación de la diferencia de tales partículas de polímero molidas o trituradas mecánicamente como la única partícula de polímero presente es que la trituración altera la geometría o configuración espacial de las partículas de polímero ligeramente reticuladas mayores de 50 µm, quizás por eliminación de las ramas reticuladas de las cadenas de polímero, por la producción de partículas que tienen bordes afilados o protrusiones, o por la producción común de un intervalo de tamaños de partícula demasiado amplio para permitir un rendimiento del sistema de reparto satisfactorio. Una distribución amplia de los tamaños de partícula afectará la relación de viscosidad-gelatinización. En cualquier caso, tales partículas reducidas mecánicamente son menos fácilmente hidratables en suspensión acuosa que partículas preparadas al tamaño apropiado por polimerización por suspensión o emulsión, y son también menos capaces de gelificar en el ojo bajo la influencia del fluido lagrimal para una extensión suficiente y son menos confortables una vez gelifican que los geles producidos en el ojo usando las suspensiones acuosas de esta invención. Sin embargo, cuando se practica esta invención, hasta aproximadamente, el 40% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0% a más del 20% en peso, de tales partículas de polímero molidas o trituradas, basado en el peso total de las partículas presentes ligeramente reticuladas, se pueden mezclar con las partículas de polímero polimerizadas por solución o emulsión, teniendo diámetros de partícula seca de no más de aproximadamente 50 µm. Tales mezclas proporcionarán también niveles de viscosidad satisfactorios en el vehículo aceptable oftálmicamente y los geles formados in situ en el ojo se acompañarán de una fácil y confortable administración y de una liberación sostenida satisfactoria del ingrediente activo en el ojo, particularmente cuando tales partículas de polímero molidas o trituradas, en forma seca, sean de una media de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 µm, y en otras realizaciones, de aproximadamente 1 a

aproximadamente 5 μm , de diámetro esférico equivalente.

En algunas realizaciones, las partículas tienen una estrecha distribución del tamaño de partícula dentro de una banda de distribución de tamaño de partícula mayor de 10 μm que contiene al menos el 80%, en otras realizaciones al menos el 90%, y aún en otras realizaciones al menos el 95% de las partículas. Además, no hay más del 20%, y en otras realizaciones no más del 10%, y aún en otras realizaciones no más del 5% de las partículas de un tamaño por debajo de 1 μm . Se ha encontrado que la presencia de tales cantidades de finos inhiben la gelificación deseada en contacto con el ojo. Aparte de esto, el uso de una monodispersión de partículas proporcionará una viscosidad máxima y un tiempo de permanencia aumentado del ingrediente activo en el vehículo aceptable oftálmicamente para un tamaño de partícula dado. Las partículas monodispersas que tienen un tamaño de partícula de 30 μm e inferior están presentes en algunas realizaciones. El buen empaquetado de las partículas está ayudado mediante una estrecha distribución del tamaño de partícula.

Las suspensiones acuosas de esta invención pueden contener cantidades de partículas polímeras ligeramente reticuladas en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 6,5% en peso, y en otras realizaciones de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4,5% en peso, basado en el peso total de la suspensión acuosa. Se pueden preparar usando agua pura, estéril, preferiblemente desionizada o destilada, que no tiene constituyentes fisiológicamente u oftálmicamente perjudiciales, y se ajustará a un pH de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,5, y en otras realizaciones desde aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, usando cualquier regulador ácido, base o tampón del pH aceptable fisiológicamente y oftálmicamente, por ejemplo, tales ácidos como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico, o similares, bases tales como hidróxido sódico, fosfato sódico, borato sódico, citrato sódico, acetato sódico, lactato sódico, THAM (trishidroximetilaminometano), o similares y sales y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato sódico, cloruro amónico y mezclas de los ácidos y bases anteriormente mencionados.

Cuando se formulan suspensiones acuosas de esta invención, su presión osmótica (π) se ajustará de aproximadamente 10 miliosmolar (mOsM) a aproximadamente 400 mOsM, y preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 mOsM, usando cantidades apropiadas de sales aceptables fisiológicamente y oftálmicamente. Se puede usar cloruro sódico que se aproxima al fluido fisiológico, y cantidades de cloruro sódico de intervalos de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1 % en peso, y en otras realizaciones de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,45% en peso, basado en el peso total de la suspensión acuosa, proporcionarán osmolalidades dentro de los anteriores intervalos establecidos. Se pueden usar cantidades equivalentes de una o más sales formadas de cationes tales como potasio, amonio y similares y aniones tales como cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato, bisulfato y similares, por ejemplo, cloruro potásico, tiosulfato sódico, bisulfato sódico, sulfato amónico, y similares, además de o en lugar del cloruro sódico para alcanzar osmolalidades dentro de los anteriores intervalos establecidos.

Las cantidades de partículas de polímero ligeramente reticuladas, el pH, y la presión osmótica elegidas dentro de los intervalos anteriores establecidos se pueden correlacionar unos con otros y con el grado de reticulación para proporcionar suspensiones acuosas que tienen viscosidades de intervalos de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoises, y en otras realizaciones de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 20.000 centipoises, medido en una habitación a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) utilizando un Viscosímetro Brookfield Digital LTV equipado con un número 25 de eje y un adaptador pequeño simple a 12 rpm. Las correlaciones de estos parámetros son también los que en las suspensiones gelificarán en contacto con el fluido lagrimal que tienen viscosidades estimadas en el intervalo de aproximadamente 75.000 a aproximadamente 500.000 centipoises, por ejemplo, de aproximadamente 200.000 a aproximadamente 300.000 centipoises, medido como anteriormente, dependiendo del pH observado, por ejemplo, a partir de curvas de pH-viscosidad. Este efecto se notó mediante la observación de una gota más viscosa en el ojo como ajuste de reparto. El reparto, tras el ajuste, se puede eliminar fácilmente.

Los geles viscosos resultantes a partir de las gotas de fluido repartidas mediante las suspensiones acuosas de esta invención tienen tiempos de permanencia en el ojo en intervalos de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas. Los ingredientes activos contenidos en estos vehículos aceptables oftálmicamente se pueden liberar a partir de los geles a tasas que dependen de factores tales como del propio ingrediente activo y de su forma física, del alcance del fármaco cargado y del pH del sistema, así como de cualquier adyuvante de reparto del fármaco, que pueden estar también presentes, tales como resinas de intercambio de iones compatibles con la superficie ocular. Para fluorometolona, por ejemplo, se han observado tasas de liberación de más de cuatro horas en el ojo de conejo, según mediciones de fluorometolona contenida en el humor acuoso.

El ingrediente activo del vehículo aceptable oftálmicamente se puede formular de varias formas. Por ejemplo el ingrediente activo, las partículas de polímero ligeramente reticuladas, y la sal reguladora de la osmolalidad se pueden premezclar en forma seca, añadirse al total o parte del agua, y agitarse vigorosamente hasta que sea evidente que la dispersión de polímero sea completa, como prueba la ausencia de agregados de polímero visibles. Se añade entonces el suficiente regulador del pH incrementándolo hasta alcanzar el pH deseado, y si es necesario, se puede añadir en este momento más agua hasta alcanzar el 100 por cien del peso de la fórmula. Otro método conveniente implica añadir el fármaco a aproximadamente 95 por ciento del volumen de agua final y agitar durante

un tiempo suficiente para saturar la disolución. La saturación de la disolución se puede determinar de forma conocida, por ejemplo, utilizando un espectrofotómetro. Las partículas de polímero ligeramente reticuladas y la sal reguladora de la osmolalidad se mezclan primero en forma seca y luego se añaden al fármaco-suspensión saturada y se agita hasta que sea evidente que la hidratación del polímero sea completa. A continuación se añade gradualmente el suficiente regulador del pH para alcanzar el pH deseado, se añade el resto del agua, con agitación, para llevar la suspensión al 100 por cien del peso de la fórmula.

Estas suspensiones acuosas se pueden envasar en envases sin conservantes, sin cierre, en dosis única. Esto permite que se reparta en el ojo una dosis única del ingrediente activo en una gota cada vez, siendo desechados los envases tras su uso. Dichos envases eliminan la potencial irritación y sensibilización del epitelio corneal relacionada con los conservantes, como se ha observado particularmente que ocurre en medicamentos oftálmicos que contienen conservantes de mercurio. Se pueden utilizar también envases de dosis múltiples, si se desea, particularmente porque las relativamente bajas viscosidades de las suspensiones acuosas de esta invención permiten administrar gota a gota en el ojo dosis constantes, exactas, tantas veces al día como sea necesario.

En aquellos vehículos donde se incluyen los conservantes, conservantes adecuados incluyen, por ejemplo, clorobutanol, Polyquat, cloruro de benzalconio, bromuro de cetilo, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de bencilo, EDTA, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, tiomersal, mertiolato, acetato y borato de fenilmercurio, clorhexidina, sulfato de polimixina B, parabenos de metilo y propilo, alcohol fenetílico, cloruro de amonio cuaternario, benzoato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, y perborato sódico, y combinaciones de los mismos. En realizaciones particulares, el conservante incluye cloruro de benzalconio.

En algunas realizaciones, el conservante está presente en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,005% en peso. El conservante se puede presentar a aproximadamente 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005 y cualquier cantidad entre estas cantidades. En particular, la presente invención tiene la ventaja de una reducción sustancial en el uso de un componente bactericida. Por tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un vehículo aceptable oftálmicamente que tiene menos de aproximadamente 0,02% de un conservante con actividad bactericida en una realización, y menos de aproximadamente 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, ó 0,001%, en otras realizaciones.

En algunas realizaciones, el vehículo aceptable oftálmicamente incluye un agente humectante. Tales agentes pueden ser útiles en la distribución de un ingrediente activo en un entorno predominantemente acuoso. Tales agentes humectantes incluyen, por ejemplo, Poloxámero 407, un copolímero tribloque que consiste en un bloque hidrofóbico central de polipropilenglicol flanqueado por dos bloques hidrofílicos de polietilenglicol. Se pueden usar otros agentes humectantes que incluyen carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, glicerina, manitol, alcohol polivinílico, hidroxietilcelulosa, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el vehículo aceptable oftálmicamente puede incluir un agente espesante o viscosizante que modula la viscosidad del vehículo. Estos incluyen, sin limitación, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, óxido polietileno, polímeros celulósicos de chitosán, tales como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), e hidroximetil celulosa (HMC), geles/gomas de polisacárido tales como goma arábiga, goma garrofín, goma gellan y goma xantana. En algunas realizaciones, la viscosidad está en un intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoises, y en otras realizaciones de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 20.000 centipoises. En otras realizaciones, la viscosidad está en un intervalo de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 15.000 centipoises. El intervalo de viscosidad puede ser también de entre aproximadamente 1.000 y 5.000 centipoises, incluyendo 1.000, 1.500, 2.000, 2.500, 3.000, 3.500, 4.000, 4.500 y 5.000 y todos los valores intermedios. El intervalo de viscosidad puede ser también de entre aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000 centipoises, incluyendo 5.000, 5.500, 6.000, 6.500, 7.000, 7.500, 8.000, 8.500, 9.000, 9.500 y 10.000 y todos los valores intermedios. El intervalo de viscosidad puede ser también de entre aproximadamente 10.000 a aproximadamente 15.000 centipoises, incluyendo 10.000, 10.500, 11.000, 11.500, 12.000, 12.500, 13.000, 13.500, 14.000, 14.500 y 15.000 y todos los valores intermedios. El intervalo de viscosidad puede ser también de entre aproximadamente 15.000 a aproximadamente 20.000 centipoises, incluyendo 15.000, 15.500, 16.000, 16.500, 17.000, 17.500, 18.000, 18.500, 19.000, 19.500 y 20.000 y todos los valores intermedios. El intervalo de viscosidad puede ser también de entre aproximadamente 20.000 a aproximadamente 30.000 centipoises, incluyendo 20.000, 21.000, 22.000, 23.000, 24.000, 25.000, 26.000, 27.000, 28.000, 29.000 y 30.000 y todos los valores intermedios. En realizaciones en particular la viscosidad está en un intervalo de entre aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1.000, 1.050, 1.100, 1.150, 1.200, 1.250, 1.300, 1.350, 1.400, 1.450, 1.500, 1.550, 1.600, 1.650, 1.700, 1.750, 1.800, 1.850, 1.900, 1.950, y 2.000 y todos los valores intermedios.

En algunas realizaciones, la invención se dirige a un kit que incluye: (a) una composición que comprende aproximadamente 0,1% en peso de dexametasona aceptable oftálmicamente con capacidad de liberación sostenida como se detalla en la presente memoria y (b) instrucciones para el uso de la composición de (a) para el tratamiento de la blefaritis.

En algunas realizaciones, el kit incluye además medios para administrar la composición. En algunas realizaciones, los medios para la administración pueden incluir una botella, un gotero, una taza, dispositivos especializados en el lavado del ojo, toallitas húmedas o esponjas. En algunas realizaciones, el kit incluye un dispositivo de limpieza (por

ejemplo, una toallita, parche, trapo, cepillo, esponja, etc.) y/o una solución de limpieza (por ejemplo, agua purificada, una solución detergente, una solución de ácido bórico, etc.). En algunas realizaciones de la presente invención, el área ocular se limpia antes de la administración de la composición de la presente invención.

La composición se puede envasar individualmente para una dosis de administración única; por ejemplo, en una botella, frasco, ampolla, tubo, jeringa, sobre, envase, o vial. Cuando la composición se envasa individualmente, en algunas realizaciones, la composición no incluye conservante. Alternativamente, la composición se puede contener en un envase capaz de albergar múltiples unidades; por ejemplo, en envases de vidrio o plástico con cierre. En algunos kits, los componentes de la composición se mezclan juntos inmediatamente antes de su uso. Por ejemplo, en algunas realizaciones se envasan uno o más componentes secos de la composición del kit en un envase separado; por ejemplo, un frasco de plástico, y se mezclan después con uno o más de los componentes líquidos de la composición inmediatamente antes de usarse. Opcionalmente, el kit de la presente invención puede incluir un gotero u otro dispositivo para transferir o administrar la composición a un sujeto.

El kit puede incluir además instrucciones para el uso de la composición de la presente invención. Por ejemplo, tales instrucciones pueden estar prescritas por una agencia gubernamental reguladora de la fabricación, del uso o venta de productos biológicos o farmacéuticos, del uso o venta para la aplicación humana, que recogen la aprobación de la agencia de fabricación. En algunas realizaciones, el kit incluye además información sobre el uso de la composición o un dispositivo multimedia pre-grabado que, por ejemplo, proporciona información sobre el uso de la presente invención.

El kit puede incluir también un envase para almacenar los componentes del kit. El envase puede ser, por ejemplo, una bolsa, caja, sobre o cualquier otro envase adecuado para el uso en la presente invención. En algunas realizaciones, el envase es lo suficientemente grande como para acomodar cada componente de la presente invención. Sin embargo, en algunos casos, puede ser deseable tener un envase más pequeño que es lo suficientemente grande como para sólo transportar algunos componentes.

Los ejemplos de a continuación intentan ilustrar pero no limitar la presente invención.

Ejemplo 1

Dexametasona para tratar la Blefaritis

Este Ejemplo muestra una composición con 0,1% de Dexametasona que es útil en un método para tratar la blefaritis.

La Tabla 1 de abajo proporciona un ejemplo de una formulación de dexametasona como glucocorticoide al 0,1% en un ejemplo de un vehículo de la invención aceptable oftálmicamente.

Tabla 1

INGREDIENTE	CONCENTRACIÓN (%P/P)
Dexametasona, USP	0,10
Manitol, USP	1,0
Ácido cítrico anhidro, USP	0,20
Citrato sódico dihidratado, USP	0,14
Poloxamero 407, NF	0,20
Cloruro de benzalconio, NF	0,003
Policarbofilo, USP	0,90
Cloruro sódico, USP	0,45
Edetato Disódico Dihidratado, USP	0,10
Hidróxido sódico, 2N	Ajustar a pH 6,3
Agua para inyección, USP	c.s.p 100%

En este ejemplo, se evaluó en un estudio clínico la eficacia y seguridad clínica y anti-bacteriana de tres composiciones, 1) Azitromicina al 1,0% y Dexametasona al 0,1% en el vehículo DURASITE (Az+Dex) 2) Azitromizina al 1,0% en solitario en el vehículo DURASITE (Az) y 3) dexametasona en solitario en el vehículo

DURASITE (Dex) (Tabla 1) en el tratamiento de sujetos con blefarconjuntivitis.

En este Ejemplo, se reclutaron 417 sujetos, y 386 completaron el estudio. Los 417 sujetos recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio, 417 sujetos tuvieron al menos un ensayo clínico post-dosis y se incluyeron en la población con la Intención de Tratar (ITT), 301 sujetos de la población ITT dieron positivo a cultivos bacterianos de referencia y se incluyeron en la población ITT modificada (mITT), y 382 sujetos no tuvieron en la población ITT incumplimientos significantes del protocolo y se incluyeron en la Población Para Protocolo (PP).

Para la diagnosis clínica de la blefarconjuntivitis, los sujetos tenían una puntuación mínima de '1' para:

- uno de los signos del párpado (margen del párpado enrojecido o párpado hinchado)
- uno de los signos conjuntivales (conjuntiva bulbar enrojecida, enrojecimiento conjuntival palpebral, o secreción ocular); y,
- uno de los síntomas (irritación del párpado, picor de párpados, ojos arenosos, o dolor/herida en los ojos) en al menos un ojo. Los sujetos debían tener también una puntuación total mínima de 5 en este ojo para ser apto para la admisión.

Los sujetos se asignaron aleatoriamente en tres grupos con una razón 1:1:1: Az+Dex, Az, y Dex. Los sujetos fueron administrados con Az+Dex, Az, o Dex BID a intervalos de aproximadamente 12 horas durante 14 días en ambos ojos. A los sujetos se les indicó echar una gota en los párpados y una gota dentro de los ojos. Fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de fase 3, grupo paralelo, comparativo, con un análisis temporal.

Después de que los sujetos conocieran todo el criterio de admisión y firmaron el consentimiento informado, se sometieron a evaluaciones para la agudeza visual, biomicroscopia, oftalmoscopia, e IOP. Se evaluaron los signos y los síntomas, y se obtuvieron cultivos del párpado y de la conjuntiva. Los sujetos recibieron aleatoriamente su primera dosis de medicación en estudio en el lugar de estudio, y recibieron instrucciones para la dosificación en casa y complementación diaria.

Los signos clínicos fueron enrojecimiento en el margen del párpado, hinchazón del párpado, enrojecimiento de la conjuntiva bulbar, enrojecimiento de la conjuntiva palpebral, y secreción ocular. Los síntomas clínicos fueron irritación del párpado, picor de párpados, ojos arenosos, y dolor/herida en los ojos. La resolución clínica de los signos y síntomas clínicos fueron la variable de eficacia primaria. La erradicación bacteriana de los recuentos bacterianos de referencia fue la variable de eficacia secundaria.

Resultado de Eficacia Primaria: Resolución Clínica

El resultado primario del estudio es la resolución clínica, definida como la ausencia de todos los signos y síntomas clínicos de estudio. La población ITT con el valor de la última observación realizada (de sus siglas en inglés, LOCF) durante la Visita 5 se utilizó en estos análisis en la resolución clínica.

Tabla 2

Az+Dex	Dex	p-valor
27,1%	23,5%	0,5807

Como se muestra en la Tabla 2, anterior, no hubo una diferencia significativa entre el grupo tratado con la combinación del 1% de azitromicina y dexametasona y el grupo que recibe dexametasona en solitario. Dex fue tan efectiva como Dex+Az en combinación en el tratamiento de la blefaritis.

Resultado de Eficacia Secundaria: Erradicación Bacteriana

El resultado de eficacia secundaria es la erradicación bacteriana de las especies de referencia bacteriana en la Visita 5. La erradicación se evaluó por separado para la conjuntiva y el párpado así como combinado. La población mITT con el valor LOCF se utilizó en estos análisis para la resolución clínica en la Visita 5.

Combinado (Párpado y Conjuntiva)

Tabla 3

Az+Dex	Dex	p-valor
60,0%	40,2%	0,0068

Como se muestra en la Tabla 3, anterior, hubo alguna mejora en el grupo tratado con la combinación del 1% de azitromicina y dexametasona en relación con el grupo que recibe dexametasona en solitario. Sin embargo, el efecto antibacteriano moderado de la dexametasona en solitario en el transportador aceptable oftálmicamente de la Tabla 1 proporciona una mejora en la erradicación bacteriana de más del doble que la presentada por Schulman *et al.* (*supra*).

Sólo en el Párpado

Tabla 4

Az+Dex	Dex	p-valor
63,8%	40,9%	0,0029

Como se muestra en la Tabla 4, anterior, hubo, de nuevo, alguna mejora en el grupo tratado con la combinación del 1% de azitromicina y dexametasona en relación con el grupo que recibe dexametasona en solitario. Sin embargo, como anteriormente, el efecto antibacteriano moderado de dexametasona en solitario en el transportador aceptable oftálmicamente de la Tabla 1 proporciona una mejora en la erradicación bacteriana de más del doble que la presentada por Schulman *et al.* (*supra*).

Sólo en la Conjuntiva

Tabla 5

Az+Dex	Dex	p-valor
79,6%	64,3	0,1569

Como se muestra en la Tabla 5, anterior, hubo, de nuevo, alguna mejora en el grupo tratado con la combinación del 1% de azitromicina y dexametasona en relación con el grupo que recibe dexametasona en solitario. Sin embargo, como anteriormente, el efecto antibacteriano de la dexametasona en solitario en el transportador aceptable oftálmicamente de la Tabla 1 proporciona una mejora en la erradicación bacteriana de más del triple que la presentada por Schulman *et al.* (*supra*).

REIVINDICACIONES

1. Un ingrediente activo primario que consiste en un glucocorticoide en un vehículo aceptable oftálmicamente, comprendiendo dicho vehículo aceptable oftálmicamente una suspensión acuosa de polímero que cuando se mezcla con el fluido lagrimal incrementa en viscosidad, dando como resultado una liberación sostenida de dicho ingrediente activo, en donde dicha suspensión acuosa de polímero comprende un polímero que contiene carboxilo que tiene menos de aproximadamente 5% en peso del agente de reticulación y tiene una viscosidad en un intervalo de 1.000 a 30.000 centipoises como se midió a aproximadamente 25°C utilizando un Viscosímetro Brookfield Digital LVT equipado con un número 25 de eje y un adaptador pequeño simple 13R a 12 rpm, para el uso en el tratamiento de la blefaritis.
2. El ingrediente activo primario para uso de la reivindicación 1, en donde el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste en hidrocortisona, acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, y fluorometolona.
3. El ingrediente activo primario para uso de la reivindicación 2, en donde el glucocorticoide es dexametasona.
4. El ingrediente activo para uso de la reivindicación 1, en donde el glucocorticoide está presente en un intervalo de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% en peso.
5. El ingrediente activo primario para uso de la reivindicación 4, en donde el glucocorticoide está presente en un intervalo de aproximadamente 0,08% a aproximadamente 0,12% en peso.
6. El ingrediente activo primario para uso de la reivindicación 1, en donde el glucocorticoide está presente en aproximadamente 0,1% en peso.
7. El ingrediente activo primario para uso de la reivindicación 1, en donde dicho vehículo aceptable oftálmicamente comprende además un conservante.
8. El ingrediente activo primario para uso de la reivindicación 7, en donde dicho conservante comprende cloruro de benzalconio.
9. El ingrediente activo primario para uso de la reivindicación 8, en donde dicho conservante está presente en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,005% en peso.
10. Un kit que comprende: (a) una composición que comprende aproximadamente 0,1% en peso de dexametasona como el ingrediente activo primario en un vehículo aceptable oftálmicamente, comprendiendo dicho vehículo aceptable oftálmicamente una suspensión acuosa de polímero que cuando se mezcla con el fluido lagrimal incrementa en viscosidad, dando como resultado una liberación sostenida de dicho ingrediente activo, en donde dicha suspensión acuosa de polímero comprende un polímero que contiene carboxilo que tiene menos de aproximadamente 5% en peso del agente de reticulación y tiene una viscosidad en un intervalo de 1.000 a 30.000 centipoises como se midió a aproximadamente 25°C utilizando un Viscosímetro Brookfield Digital LVT equipado con un número 25 de eje y un adaptador pequeño simple 13R a 12 rpm, y (b) instrucciones para usar la composición de (a) para el tratamiento de la blefaritis.