

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 330**

51 Int. Cl.:

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2013 PCT/US2013/025390**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13119988**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 13747021 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2797601**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para reducir las complicaciones de un esteroide ocular**

30 Prioridad:

10.02.2012 US 201261597189 P

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

21.06.2018

73 Titular/es:

**TAIWAN LIPOSOME COMPANY LTD (50.0%)
11F-1 No 3 Yuanqu Street Nangang District
Taipei City, TW y
TLC BIOPHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HONG, KEELUNG;
GUO, LUKE S.S.;
TSENG, YUN-LONG;
SHIH, SHEUE-FANG;
CHANG, PO-CHUN;
 TSAI, CHIH-CHIANG y
LIN, HONG-HUI**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 673 330 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

Composiciones farmacéuticas para reducir las complicaciones de un esteroide ocular.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de torta lipídica y una disolución de esteroide para reducir los efectos secundarios de los esteroides, y a métodos de utilización de las mismas en el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

10

Antecedentes de la invención

El edema macular produce pérdida de la visión central y es una manifestación clínica de la retinopatía diabética. Se debe a cambios microvasculares en la retina y la patogénesis no sólo se relaciona con la dependencia del VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) sino también con otras citocinas inflamatorias y angiogénicas que pueden suprimirse con corticoesteroides (Sohn H.J. et al., Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema, Am. J. Ophthalmol. 152(4):686-94, oct. de 2011).

15

La inyección intravítrea de corticoesteroides puede ser una opción de tratamiento para algunos casos de edema macular crónico que no reaccionan al tratamiento clásico, tal como la fotocoagulación por láser, los esteroides perioculares y sistémicos o los inhibidores de la anhidrasa carbónica.

20

La inyección intravítrea de corticoesteroides también se utiliza para tratar la uveítis y para mejorar la agudeza visual en pacientes con oclusión de rama venosa retiniana o con oclusión de la vena retiniana central. Sin embargo, resultan necesarias las inyecciones intravítreas repetidas para mantener una concentración de corticoesteroides óptima y eficiente en el ojo y ello se asocia a complicaciones, tales como la endoftalmitis infecciosa, el desprendimiento de retina, las cataratas traumáticas y el incremento de la presión intraocular (PIO). Un estudio muestra que la incidencia de PIO incrementada tras la inyección intravítrea de esteroides es de 57,69% al mes, y de 75% y 47,05% a los 3 y 6 meses, respectivamente. Además, se observó progresión a catarata en 22,72% de los pacientes (García Fernández M. et al., Intravitreal triamcinolone acetate use in diffuse persistent diabetic macular edema, Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 86(10):314-319, oct. de 2011).

25

30

En vista de las deficiencias descritas de manera general anteriormente, existe una necesidad de una inyección intravítrea de esteroides que presente efectos secundarios reducidos.

35

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación de una mezcla de torta lipídica que comprende un fosfolípido o mezcla de fosfolípidos, con o sin colesterol, y una disolución de esteroide que comprende un esteroide ocular, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la cantidad total de fosfolípidos sea inferior a aproximadamente 2,5 μ moles por cada 50 μ l de dicha composición farmacéutica y que reduzca los efectos secundarios de dicho esteroide ocular, de dicha sal farmacéuticamente aceptable o de dicho profármaco respecto a una composición que presenta por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos por cada 50 μ l de composición farmacéutica.

40

45

La composición farmacéutica puede prepararse mediante la mezcla de la torta lipídica con una disolución de esteroide, en la que la disolución de esteroide comprende un esteroide ocular, un derivado del mismo y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

Asimismo, la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades oftálmicas en un sujeto que lo necesita. Los métodos comprenden las etapas de: administrar en el sujeto una composición farmacéutica descrita en la presente memoria, de manera que se reducen los síntomas en el sujeto. La presente invención resulta particularmente útil para tratar enfermedades oftálmicas confinadas al segmento posterior del ojo mediante la administración ocular.

55

Descripción detallada de la invención

Definición

60

Tal como se ha utilizado anteriormente y en toda la exposición, los términos siguientes, a menos que se indique lo contrario, debe entenderse que presentan los significados siguientes.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las fórmulas singulares "un" o "una" y "el" o "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

65

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "aproximadamente" en referencia a un valor medible, tal como una cantidad, una duración temporal y similares, pretende comprender variaciones de $\pm 10\%$, preferentemente de $\pm 5\%$, más preferentemente de $\pm 1\%$ y todavía más preferentemente de $\pm 0,1\%$ respecto al valor especificado, ya que dichas variaciones resultan apropiadas para reducir los efectos secundarios del esteroide, a menos que se indique lo contrario. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "aproximadamente" en referencia a un intervalo pretende comprender las variaciones de $\pm 10\%$ dentro de la diferencia del rango, preferentemente de $\pm 5\%$, más preferentemente de $\pm 1\%$ y todavía más preferentemente de $\pm 0,1\%$ respecto al valor especificado, ya que dichas variaciones resultan apropiadas para reducir los efectos secundarios del esteroide, a menos que se indique lo contrario.
- 10 El término "liposoma", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a vesículas que comprenden bicapas lipídicas ordenadas concéntricamente que encapsulan una fase acuosa, o vesículas unilamelares pequeñas o grandes.
- 15 Una "cantidad eficaz", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una dosis de la composición farmacéutica que resulta suficiente para reducir los síntomas y signos de enfermedad oftálmica, tal como la visión borrosa, descolorida.
- 20 Los términos "tratando", "tratado" y "tratamiento" tal como se utilizan en la presente memoria incluyen los usos o resultados preventivos (por ejemplo, profilácticos), paliativos y curativos.
- El término "sujeto" incluye un vertebrado que presenta enfermedades oftálmicas. Preferentemente, el sujeto es un animal de sangre caliente, incluidos los mamíferos, preferentemente seres humanos.
- 25 Las "sales farmacéuticamente aceptables" del esteroide ocular de la presente invención son sales de un esteroide ácido formado con bases, es decir, sales de adición de base, tales como sales de metal alcalino y alcalino-térreo, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como 4 sales amónicas, tales como las sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio y tris-(hidroximetil)-metilamonio.
- 30 De manera similar, las sales de adición de ácido, tales como los ácidos minerales, los ácidos orgánicos carboxílicos y orgánicos sulfónicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido metanosulfónico y el ácido maleico también pueden proporcionarse a un esteroide ocular básico.
- 35 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de una mezcla de torta lipídica que comprende un fosfolípido o mezcla de fosfolípidos, con o sin colesterol, y una disolución de esteroide que comprende un esteroide ocular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en agua bidestilada (ddH_2O) o un amortiguador adecuado, en el que la cantidad total de fosfolípidos en dicha composición es inferior a aproximadamente $2,5 \mu\text{moles}$ por cada $50 \mu\text{l}$ de composición farmacéutica y reduce los efectos secundarios de dicho esteroide o dicha sal farmacéuticamente aceptable, respecto a una composición que presenta por lo menos aproximadamente $5 \mu\text{moles}$ de fosfolípidos por cada $50 \mu\text{l}$ de composición farmacéutica. Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades oftálmicas, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica descrita en la presente memoria en un sujeto que lo necesita, de manera que se reducen los síntomas y signos de las enfermedades oftálmicas en el sujeto.
- 45 Torta lipídica
- La torta lipídica en la presente invención se refiere a una mezcla sólida de lípidos en una torta, película o polvos.
- 50 En una forma de realización, el fosfolípido o mezcla de fosfolípidos, con o sin colesterol, están preformados en liposomas antes del procesamiento adicional para formar una torta lipídica.
- En otra forma de realización, el fosfolípido o mezcla de fosfolípidos, con o sin colesterol, no se preforman en liposomas antes del procesamiento adicional para formar una torta lipídica.
- 55 Los liposomas presentan un tamaño nanométrico y comprenden un componente formador de partículas y un componente portador de agente. El componente formador de partículas forma una barrera lipídica cerrada.
- 60 La torta lipídica puede prepararse a partir de una diversidad de lípidos capaces de formar o ser incorporados en una estructura unicapa o bicapa. Entre los lípidos utilizados en la presente invención se incluye uno o más fosfolípidos, con o sin colesterol. Entre los ejemplos del fosfolípido utilizado en la presente invención se incluye, aunque sin limitarse a ellos, fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidiletanolamina de huevo (EPE), fosfatidilserina de huevo (EPS), ácido fosfatídico de huevo (EPA), fosfatidilinositol de huevo (EPI), fosfatidilcolina de soja (SPC), fosfatidilglicerol de soja (SPG), fosfatidiletanolamina de soja (SPE), fosfatidilserina de soja (SPS), ácido fosfatídico de soja (SPA),
- 65

fosfatidilinositol de soja (SPI), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), 1,2-dioleil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina (DOPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), hexadecilfosfolina (HEPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC), palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG), monooleoilfosfatidiletanolamina (MOPE), 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina (POPC), polietilenglicol diestearoilfosfatidiletanolamina (PEG-DSPE), dipalmitoilfosfatidilserina (DPPS), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfatidilserina (DOPS), dimiristoilfosfatidilserina (DMPS), diestearoilfosfatidilserina (DSPS), ácido dipalmitoilfosfatídico (DPPA), ácido 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfatídico (DOPA), ácido dimiristoilfosfatídico (DMPA), ácido diestearoilfosfatídico (DSPA), dipalmitoilfosfatidilinositol (DPPI), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfatidilinositol (DOPI), dimiristoilfosfatidilinositol (DMPI), diestearoilfosfatidilinositol (DSPi) y una mezcla de los mismos. Los fosfolípidos particularmente preferidos se seleccionan de entre el grupo que consiste en DOPC y DOPG.

En una forma de realización, la mezcla de torta lipídica comprende DOPC, DOPG y colesterol en una proporción molar de 29,5% a 90%:3% a 37,5%:10% a 33%. En otra forma de realización, la mezcla de torta lipídica comprende entre aproximadamente 15% y menos de aproximadamente 30% de proporción molar de colesterol. En otra forma de realización, la mezcla de torta lipídica comprende entre aproximadamente 18% y aproximadamente 38% de proporción molar de colesterol. En todavía otra forma de realización, la mezcla de torta lipídica comprende entre aproximadamente 20% y aproximadamente 25% de proporción molar de colesterol.

En una forma de realización, el componente formador de partículas se encuentra libre de ácidos grasos o lípidos catiónicos (es decir, lípidos portadores de una carga neta positiva a pH fisiológico).

En otra forma de realización, el componente formador de partículas incluye un polímero hidrofílico con una cadena larga de polímero neutro flexible altamente hidratado unida a una molécula de fosfolípido. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que el polímero hidrofílico estabiliza el liposoma y resulta en un tiempo de circulación más prolongado in vivo. Entre los ejemplos del polímero hidrofílico se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polietilenglicol (PEG) con un peso molecular de entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 5.000 daltons, metoxi-PEG (mPEG), gangliósido GM₁, ácido polisialico, ácido poliláctico (también denominado poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado poliglicólido), ácido polilactopoliglicólico, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polimetoxazolina, polietiloxazolina, polihidroxietiloxazolina, polihidroxiopropiloxazolina, poliaspartamida, polihidroxiopropil-metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida, polivinilmetil éter, acrilato de polihidroxietilo, celulosas derivatizadas, tales como hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa y polímeros sintéticos.

El componente formador de partículas puede comprender además un conjugado lipídico de un anticuerpo o un péptido que actúa como fracción de reconocimiento para permitir al liposoma unirse específicamente a una célula diana que porta una molécula diana. Entre los ejemplos de las moléculas diana se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el antígeno carcinoembrionario (CEA) y erbB-2/neu (HER2).

Los liposomas preparados en la presente invención pueden generarse mediante técnicas convencionales utilizadas para preparar vesículas. Entre estas técnicas se incluyen el método de inyección de éter (Deamer et al., Acad. Sci. 308:250, 1978), el método de surfactante (Brunner et al., Biochim. Biophys. Acta 455:322, 1976), el método de congelación-descongelación (Pick et al., Arch. Biochim. Biophys. 212:186, 1981), el método de evaporación en fase inversa (Szoka et al., Biochim. Biophys. Acta 601:559-71, 1980), el método de tratamiento ultrasónico (Huang et al., Biochemistry 8:344, 1969), el método de inyección de etanol (Kremer et al., Biochemistry 16:3932, 1977), el método de extrusión (Hope et al., Biochim. Biophys. Acta 812:55-65, 1985), el método de prensa francesa (Barenholz et al., FEBS Lett. 99:210, 1979) y los métodos detallados en Szoka F. Jr. et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9:467, 1980). La totalidad de los procedimientos anteriores son tecnologías básicas para la formación de vesículas de liposoma. Tras la esterilización, los liposomas preformados se introducen asépticamente en un recipiente y después se liofilizan para formar unos polvos o una torta. Debido a que la mezcla de torta lipídica que comprende los liposomas preformados en la presente invención está liofilizada, se requiere por lo menos un crioprotector para la preparación de la torta lipídica. En una forma de realización, la mezcla de torta lipídica comprende además uno o más tampones.

Entre los crioprotectores se incluye, de manera no limitativa, manitol, glicerol, dextrosa, sacarosa y/o trehalosa. Un crioprotector preferido es el manitol.

Entre los tampones se incluye, de manera no limitativa, el fosfato sódico dihidrato monobásico y el fosfato sódico anhidro dibásico.

En una forma de realización en la que la torta lipídica comprende lípidos que no están preformados en liposomas, la torta lipídica puede prepararse mediante la disolución en un solvente orgánico adecuado,

incluyendo, aunque sin limitarse a ellos, etanol, metanol, alcohol t-butílico, éter y cloroformo, y puede secarse mediante calentamiento, evaporación al vacío, evaporación bajo nitrógeno, liofilización u otros medios convencionales de eliminación del solvente.

- 5 Se describen a continuación ejemplos específicos de preparación de torta lipídica en apoyo de la presente invención.

Solución de esteroide

- 10 La disolución de esteroide en la presente invención comprende un esteroide ocular y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 El esteroide ocular útil en la presente invención incluye cualesquiera hormonas esteroides naturales, esteroides sintéticos y sus derivados. Entre los ejemplos del esteroide ocular se incluye, de manera no limitativa, cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, pivalato de tixocortol, fluocinolona, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, acetónido de triamcinolona, triamcinolona, mometasona, amcinónido, budesónido, desónido, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, halcinonida, betametasona, betametasona fosfato sódico, dexametasona, dexametasona fosfato sódico (DSP), fluocortolona, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-valerato, dipropionato de alclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarboato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednido, difluprednato, loteprednol, fluorometolona, medrisona, rimexolona, beclometasona, cloprednol, cortivazol, desoxicortona, difluorocortolona, fluclorolona, fluorocortisona, flumetasona, flunisólido, fluorocortolona, flurandrenolona, meprednisona, metilprednisolona y parametasona. En una forma de realización preferida, el esteroide ocular es un esteroide soluble en agua. En una forma de realización más preferida, el esteroide ocular es DSP.

25 Entre las sales farmacéuticamente aceptables del esteroide ocular se incluyen las sales no tóxicas formadas a partir de bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Por ejemplo, pueden formarse sales no tóxicas con bases inorgánicas, tales como un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, potasio, sodio, litio, calcio o magnesio, y con bases orgánicas, tales como una amina y similares.

30 Entre las sales farmacéuticamente aceptables del esteroide ocular se incluyen además sales no tóxicas formadas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Son ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, mícico, D-glutámico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, sórbico, benzoico y similares.

La disolución de esteroide de la presente invención puede prepararse en ddH₂O o en un amortiguador adecuado.

La composición farmacéutica

40 La composición farmacéutica de la presente invención resulta adecuada para la administración ocular de un esteroide y comprende una combinación de una mezcla de torta lipídica que comprende un fosfolípido o mezcla de fosfolípidos, con o sin colesterol, y una disolución de esteroide que comprende un esteroide ocular o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la cantidad total de fosfolípidos es de entre aproximadamente 0,1 μ moles y aproximadamente menos de 2,5 μ moles por cada 50 μ l de composición farmacéutica y en la que los efectos secundarios de dicha composición se encuentran reducidos respecto a los efectos secundarios de una composición farmacéutica que presenta por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos por cada 50 μ l de composición farmacéutica.

50 En una forma de realización, la cantidad total de fosfolípidos es de entre aproximadamente 0,5 μ moles y menos de aproximadamente 2,0 μ moles por cada 50 μ l de composición farmacéutica. En otra forma de realización, la cantidad total de fosfolípidos es de entre aproximadamente 1 μ mol y menos de aproximadamente 1,5 μ moles por cada 50 μ l de composición farmacéutica.

55 En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende además por lo menos un excipiente, diluyente, vehículo, portador, medio para el ingrediente activo, conservante o crioprotector farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

60 En una forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara mediante la mezcla de uno o más fosfolípidos, con o sin colesterol, y uno o más tampones para formar liposomas, liofilizando los liposomas con uno o más crioprotectores para formar una torta lipídica en una forma de polvos. La torta lipídica en polvo se reconstituye con la disolución de esteroide, formando una suspensión acuosa.

65 En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara mediante la mezcla de uno o más fosfolípidos, con o sin colesterol, en un solvente, eliminando seguidamente el solvente para

formar una torta lipídica. La torta lipídica se reconstituye con la disolución de esteroide, formando una suspensión acuosa.

5 En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 0,7 mg de dexametasona. En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 0,19 y aproximadamente 0,59 mg de acetónido de fluocinolona. En todavía otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 4 mg de acetónido de triamcinolona.

10 La composición farmacéutica de la presente invención comprende entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50% de DSP asociado a lípido o entre aproximadamente 50% y aproximadamente 90% de DSP no asociado. El DSP no asociado es rápidamente eliminado del humor vítreo, con una semivida de aproximadamente 3,5 horas, mientras que el DSP asociado a lípido no resulta fácilmente eliminado del humor vítreo y puede retenerse en el mismo durante varios meses, según la composición farmacéutica.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden utilizarse para tratar un paciente que sufre de una enfermedad oftálmica. En una forma de realización preferida, la enfermedad oftálmica está confinada al segmento posterior del ojo. En una forma de realización más preferida, la enfermedad oftálmica es cualquiera de las siguientes: edema macular, uveítis, oclusión de rama venosa retiniana u oclusión de la vena retiniana central y degeneración macular senil.

El método de tratamiento de las enfermedades oftálmicas

25 Otro aspecto de la presente invención es un método de tratamiento de las enfermedades oftálmicas en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica tal como se indica en la presente memoria en un sujeto que lo necesita, de manera que se reducen los síntomas y signos de la enfermedad oftálmica en el sujeto.

30 La composición farmacéutica puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. En una forma de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración ocular. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración intravítrea. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración tópica.

35 La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser determinada por el experto en la materia, según las formas de realización. Se encuentran contempladas formas de dosis unitaria o formas de múltiples dosis, ofreciendo cada una, ventajas en determinados contextos clínicos. Según la presente invención, la cantidad de la composición farmacéutica que debe administrarse puede variar según la edad, el peso, la condición del sujeto que debe tratarse, y depende del criterio del profesional médico.

40 Los ejemplos a continuación ilustran adicionalmente la presente invención. Dichos ejemplos son proporcionados a título ilustrativo y no limitativo de la presente invención.

Ejemplo 1: preparación de la torta lipídica

45 Se preparó la torta lipídica mediante el método de inyección de etanol. Los lípidos, incluyendo DOPC, DOPG (ambos se encuentran disponibles comercialmente de NOF Corporation, Japón y de Lipoid LLC, USA) y colesterol (disponible comercialmente de MINAKEM, Francia), se agruparon en una proporción molar de 67,5:7,5:25 y se disolvieron en etanol al 99,9% a aproximadamente 40°C en un matraz. Se utilizó un baño de ultrasonidos de sobremesa para la disolución de los lípidos.

50 La disolución de lípido disuelto se añadió a la disolución de fosfato sódico a un caudal de 100 ml/min utilizando una bomba peristáltica y se mezclaron las dos disoluciones. A continuación, se pasó la mezcla de lípido 6 a 10 veces por una membrana de policarbonato con un tamaño de poro de 0,2 μm . Se formaron liposomas (o vesículas unilamelares grandes) y el diámetro medio de vesícula era de entre aproximadamente 120 y 140 nm (medido con un instrumento Malvern ZetaSizer Nano ZS-90).

55 Se dializó la mezcla de liposomas y se concentró mediante un sistema de filtración de flujo tangencial con un módulo de ultrafiltración Millipore Pellicon 2 Mini Biomax-100C (0,1 m^2) y se añadió manitol para obtener una concentración final de manitol de 20 mg/ml. A continuación, se esterilizó la mezcla de liposomas utilizando un filtro estéril de 0,2 μm y la mezcla de liposomas esterilizada se utilizó para rellenar asépticamente viales y después se liofilizaron para formar la torta lipídica. Las composiciones principales de la torta lipídica se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de la torta lipídica

Composición (proporción molar)			
DOPC (67,5)	DOPG (7,5)	Colesterol (25)	Solución de fosfato sódico

Ejemplo 2: preparación de la composición farmacéutica

5 Se preparó la composición farmacéutica mediante reconstitución de la torta lipídica liofilizada del Ejemplo 1 con una disolución de DSP, formando vesículas multilamelares.

10 Para 50 µl de composición farmacéutica con 0,6 mg de DSP y 5 µmoles de fosfolípidos, se reconstituyó un vial de torta lipídica liofilizada del Ejemplo 1 con 0,3 ml de disolución de DSP en la que la concentración de DSP era de 13,2 mg/ml.

15 Para 50 µl de composición farmacéutica con 0,6 mg de DSP y 2,5 µmoles de fosfolípidos, se reconstituyó un vial de torta lipídica liofilizada del Ejemplo 1 con 0,6 ml de una disolución de DSP en la que la concentración de DSP era de 13,2 mg/ml.

Ejemplo 3. Evaluación *in vivo* de la composición farmacéutica en la reducción de los efectos secundarios oculares de los esteroides

20 Se llevó a cabo una evaluación *in vivo* del efecto de la composición farmacéutica sobre la reducción de los efectos secundarios del esteroide ocular utilizando una población de conejos albinos New Zealand. Se incluyeron en el estudio 25 conejos macho de edades comprendidas entre 10 y 12 semanas. El peso corporal medio de los conejos era de 2,3 kg en la línea base.

25 Los conejos dispusieron de libre acceso a agua para beber y alimentos en todo momento durante dicho ensayo.

El diseño del estudio incluyó los 5 grupos de estudio siguientes:

30 Grupo 1: 5 conejos, cada uno de los cuales recibió 50 µl de la composición farmacéutica que comprendía liposomas preformados y 0,05 mg de DSP, en el que los fosfolípidos totales de la composición farmacéutica eran aproximadamente 5 µmoles.

35 Grupos 2: 5 conejos, cada uno de los cuales recibió 50 µl de la composición farmacéutica que comprendía liposomas preformados y 0,2 mg de dexametasona fosfato sódico (DSP), en la que los fosfolípidos totales de la composición farmacéutica eran aproximadamente 5 µmoles.

40 Grupo 3: 5 conejos, cada uno de los cuales recibió 50 µl de la composición farmacéutica que comprendía liposomas preformados y 0,6 mg de DSP, en la que los fosfolípidos totales de la composición farmacéutica eran aproximadamente 5 µmoles.

45 Grupo 4: inicialmente se asignaron 5 conejos a este grupo pero 1 conejo murió bajo la anestesia antes de la inyección intravítrea. Por lo tanto, cada uno de los 4 conejos recibió 50 µl de la composición farmacéutica que comprendía liposomas preformados y 0,6 mg de DSP, en el que los fosfolípidos totales de la composición farmacéutica eran aproximadamente 2,5 µmoles.

50 Grupo 5: inicialmente se asignaron 5 conejos a este grupo pero 1 conejo murió bajo la anestesia antes de la inyección intravítrea. Por lo tanto, cada uno de los 4 conejos recibió 50 µl de la composición farmacéutica que comprendía liposomas preformados y 0,6 mg de DSP, en el que los fosfolípidos totales de la composición farmacéutica eran aproximadamente 1,25 µmoles.

Se administró la composición farmacéutica en los conejos mediante inyección intravítrea. La dosis de DSP y la cantidad total de fosfolípidos administrada en cada ojo, el número de ojos inyectados, la concentración de DSP y la concentración de fosfolípido de la composición farmacéutica, y el volumen de composición farmacéutica administrado en cada ojo se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de las composiciones farmacéuticas

Número de grupo	Dosis de DSP por cada ojo	Dosis de PL* por cada ojo	Nº de ojos (nº de conejos)	Conc. de DSP (mg/ml)	Conc. de PL* (mg/ml)	Volumen de dosis (µl/ojo)
Grupo 1	0,05 mg	5 µmoles	10 (5)	1	69,0	50
Grupo 2	0,2 mg	5 µmoles	10 (5)	4	69,0	50
Grupo 3	0,6 mg	5 µmoles	10 (5)	12	69,0	50
Grupo 4	0,6 mg	2,5 µmoles	8 (4)	12	34,5	50
Grupo 5	0,6 mg	1,25 µmoles	8 (4)	12	17,25	50

* PL = fosfolípido

5 Durante el periodo de ensayo de 180 días, los conejos fueron examinados a intervalos reguladores para los efectos siguientes:

- 10 • Signos oculares adversos, tales como edema corneal moderado, opacidad corneal, córnea reblandecida (definida como la pérdida de resiliencia corneal medida utilizando el tonómetro sobre la córnea) e hiperemia conjuntival. Se examinaron los ojos de los conejos los días siguientes: 0, 4, 7, 11, 14, 21, 25, 28, 32, 35, 39, 42, 46, 49, 53, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 77, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 103, 106, 110, 113, 117, 120, 124, 127, 131, 134, 138, 141, 145, 148, 152, 155, 159, 162, 166, 169, 173, 176 y 180.
- 15 • Presión intraocular (PIO) incrementada. Se midió la PIO utilizando el tonómetro Reichert Tono-Pen® XL (Reichert, Inc., 3362 Walden Avenue, Depew, NY, 14034 UA) antes de la administración intravítrea de la composición farmacéutica y en los siguientes posteriores a la administración intravítrea: 0, 4, 7, 11, 14, 18, 21, 25, 28, 32, 35, 39, 42, 46, 49, 53, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 77, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 103, 106, 110, 113, 117, 120, 124, 127, 131, 134, 138, 141, 145, 148, 152, 155, 159, 162, 166, 169, 173, 176 y 180. Se consideró que los ratones presentaban una PIO incrementada en el caso de que ésta fuese superior a 15 mmHg.
- 20 • Cambio en la claridad del humor vítreo. Es conocido que los liposomas afectan a la claridad del vítreo (B. Short, Safety Evaluation of Ocular Drug Delivery Formulations: Techniques and Practical Considerations, Toxicol. Pathol. 36(1):49-62 a 52, enero de 2008). Se evaluó la claridad del vítreo en los conejos mediante oftalmoscopia directa (oftalmoscopio PanOptic 118 series; modelo 11820: tipo 71000A; Welch Allyn Inc. 4341 State street road Skaneateles, NY 13153-0220). Se asignó una puntuación de 0 a 4 a la claridad del vítreo (0 indicaba una visión clara de los vasos retinianos; 1 indica que los vasos retinianos se visualizan fácilmente a través de la composición farmacéutica; 2 indica una visión difusa de los vasos retinianos, en la que los vasos no pueden identificarse con facilidad; 3 indica una visión más difusa en la que sólo pueden identificarse unos cuantos vasos retinianos, y 4 indica nebulosidad del vítreo causada por la composición farmacéutica).

Además, se evaluó utilizando un oftalmoscopio la distribución de la composición farmacéutica en el humor vítreo. Se asignó al fondo una puntuación entre 0 (fondo visualizado y no cubierto por la composición farmacéutica), 1 (un sexto del fondo cubierto por la composición farmacéutica), 2 (un tercio del fondo cubierto por la composición farmacéutica), 3 (una mitad del fondo cubierta por la composición farmacéutica), 4 (dos tercios del fondo cubiertos por la composición farmacéutica), 5 (cinco sextos del fondo cubiertos por la composición farmacéutica) y 6 (fondo no visualizado y totalmente cubierto por la composición farmacéutica).

40 Los resultados del estudio de 180 días se resumen en la Tabla 3. Estos resultados muestran que los conejos que recibían una composición farmacéutica que presentaba menos de aproximadamente 2,5 µmoles de fosfolípido (grupos 4 y 5) mostraban menos efectos secundarios oculares en comparación con los conejos que recibían una composición farmacéutica que presentaba por lo menos aproximadamente 5 µmoles de fosfolípidos (grupo 3).

45 Además, la composición farmacéutica que presentaba menos de aproximadamente 2,5 µmoles de fosfolípido (grupos 4 y 5) se encuentra mejor distribuida en el humor vítreo, debido a una eliminación más rápida en el humor vítreo de la composición farmacéutica que presenta por lo menos aproximadamente 5 µmoles de fosfolípido (grupo 3).

Tabla 3. Incidencia total de complicaciones oculares en los conejos de los grupos 1 a 5.

Complicación ocular	Grupo 1 0,05 mg de DSP y 5 μ moles de PL*	Grupo 2 0,2 mg de DSP y 5 μ moles de PL*	Grupo 3 0,6 mg de DSP y 5 μ moles de PL*	Grupo 4 0,6 mg de DSP y 2,5 μ moles de PL*	Grupo 5 0,6 mg de DSP y 1,25 μ moles de PL*
Edema corneal moderado	5/10	8/10	4/10	No detectado	4/8
Opacidad corneal	5/10	8/10	2/10	No detectado	No detectado
Córnea reblandecida	5/10	9/10	10/10	3/8	3/8
Hiperemia conjuntival	6/10	6/10	3/10	1/8	No detectado
PIO incrementada	6/10	8/10	4/10	No detectado	3/8
Claridad del vítreo reducida (puntuación de 3 o superior)	2/10	2/10	1/10	No	No
Puntuación del fondo de ojo (4 o superior)	4/10	2/10	2/10	No	No

*PL=Fosfolípido

5 A continuación se proporciona un resumen más detallado de los resultados, en la Tabla 3.

Edema corneal moderado

10 Los resultados muestran que la incidencia de edema corneal moderada en conejos de los grupos 1, 2 y 3 (estos conejos recibieron una composición farmacéutica con más de 2,5 μ moles de fosfolípido) eran de 50%, 80% y 40%, respectivamente. No se observó incidencia de edema corneal moderado en los conejos del grupo 4 y el 50% de los conejos del grupo 5 desarrollaron edema corneal moderado.

Opacidad corneal

15 El 50% de los conejos del grupo 1, el 80% de los conejos del grupo 2 y el 20% de los conejos del grupo 3 desarrollaron opacidad corneal, mientras que ningún conejo de los grupos 4 y 5 presentó opacidad corneal. En resumen, los conejos que recibieron una composición farmacéutica que presentaba menos de aproximadamente 2,5 μ moles de fosfolípido (grupos 4 y 5) mostraron menos opacidad corneal que los conejos que recibieron una composición farmacéutica que presentaba por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos (grupo 3).

Córnea reblandecida

25 La incidencia de córnea reblandecida fue superior al 50% en los conejos de los grupos 1, 2 y 3, mientras que la incidencia de córnea reblandecida fue inferior al 50% en los conejos de los grupos 4 y 5. En resumen, los conejos que recibieron una composición farmacéutica que presentaba menos de aproximadamente 2,5 μ moles de fosfolípido (grupos 4 y 5) mostraron menos córnea reblandecida que los conejos que recibieron una composición farmacéutica que presentaba por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos (grupo 3).

Hiperemia conjuntival

30 El 60% de los conejos de los grupos 1 y 2, y el 30% de los conejos del grupo 3 desarrollaron hiperemia conjuntival. Sólo el 12,5% de los conejos del grupo 4 y ninguno de los conejos del grupo 5 presentó hiperemia conjuntival. En resumen, los conejos que recibieron una composición farmacéutica que presentaba menos de aproximadamente 2,5 μ moles de fosfolípido (grupos 4 y 5) mostraron menos hiperemia conjuntival que los conejos que recibieron una composición farmacéutica que presentaba por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos (grupo 3).

PIO incrementada

40 La PIO incrementada es un efecto secundario conocido de la inyección de esteroides oculares. Los signos de la PIO incrementada se detectaron en el 60% de los conejos del grupo 1, en el 80% de los conejos del grupo 2 y en el 40% de los conejos del grupo 3, mientras que no se detectó PIO incrementada en los conejos del grupo 4 y se detectó en el 37,5% de los conejos del grupo 5. En resumen, los conejos que recibieron una composición farmacéutica que presentaba menos de aproximadamente 2,5 μ moles de fosfolípidos totales (grupos 4 y 5)

mostraron menos PIO incrementada que los conejos que recibieron una composición farmacéutica que presentaba por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos (grupo 3).

Claridad del humor vítreo reducida

5

El 20% de los conejos de los grupos 1 y 2, y el 10% de los conejos del grupo 3 presentó una claridad del vítreo reducida (una puntuación de 3 o superior). No se observó claridad del vítreo reducida (puntuación de 3 o superior) en los conejos de los grupos 4 y 5. En resumen, la composición farmacéutica que presentaba menos de aproximadamente 2,5 μ moles de fosfolípidos totales (grupos 4 y 5) era menos probable que deteriorase la claridad del vítreo que la composición farmacéutica que presentaba por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos (grupo 3).

10

Puntuación del fondo de ojo

15

El 40% de los conejos del grupo 1 y el 20% de los conejos de los grupos 2 y 3 presentó una puntuación del fondo superior a 4, mientras que ninguno de los conejos de los grupos 4 y 5 presentó una puntuación del fondo superior a 4. En resumen, la composición farmacéutica que presentaba menos de aproximadamente 2,5 μ moles de fosfolípidos (grupos 4 y 5) se distribuye mejor en el humor vítreo del conejo que la composición farmacéutica que presenta por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos (grupo 3).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica adecuada para el suministro ocular de un esteroide que comprende una combinación de:
- 5 (a) una mezcla de torta lipídica que comprende un fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos; y
- (b) una disolución de esteroide que comprende una cantidad eficaz de un esteroide ocular o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 10 en la que la cantidad total de fosfolípidos en dicha composición es de aproximadamente 0,1 μ moles a menos de aproximadamente 2,5 μ moles por 50 μ l de composición farmacéutica y en la que el perfil de efectos secundarios de dicha composición es reducido, con relación al efecto secundario de dicha composición que presenta por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos por 50 μ l de composición farmacéutica.
- 15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la mezcla de torta lipídica comprende además colesterol.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la proporción molar de colesterol es de 10% a 20 33%.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el esteroide ocular es un esteroide soluble en agua.
- 25 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el esteroide ocular se selecciona de entre el grupo que consiste en fosfato sódico de dexametasona, dexametasona, betametasona, fosfato sódico de betametasona y fluocortolona.
- 30 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la dosis de fosfato sódico de dexametasona es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,7 mg de dexametasona.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha mezcla de torta lipídica comprende además un crioprotector.
- 35 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el crioprotector es el manitol.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha mezcla de torta lipídica comprende además un amortiguador.
- 40 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que dicho amortiguador comprende fosfato sódico monobásico dihidrato y fosfato sódico dibásico anhidro.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la mezcla de torta lipídica comprende DOPC y DOPG.
- 45 12. Composición según la reivindicación 1 para su utilización en el tratamiento de una enfermedad oftálmica.
13. Composición según la reivindicación 12, en la que la enfermedad oftálmica se encuentra confinada en el segmento posterior del ojo.
- 50 14. Composición según la reivindicación 13, en la que la enfermedad oftálmica es el edema macular.
15. Composición según la reivindicación 13, en la que la enfermedad oftálmica es la uveítis.
- 55 16. Composición según la reivindicación 13, en la que la enfermedad oftálmica es la oclusión de rama venosa retiniana.
17. Composición según la reivindicación 13, en la que la enfermedad oftálmica es la oclusión de vena retiniana central.
- 60 18. Composición según la reivindicación 13, en la que la enfermedad oftálmica es la degeneración macular senil.
19. Composición según la reivindicación 12, en la que la composición farmacéutica se administra mediante inyección intravítrea.
- 65 20. Composición según la reivindicación 12, en la que la mezcla de torta lipídica comprende además colesterol.

21. Composición farmacéutica adecuada para el suministro ocular, que comprende:

5 (a) una mezcla de torta lipídica que comprende un fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos, y

(b) una disolución de esteroide que comprende una cantidad eficaz de aproximadamente 0,6 mg a aproximadamente 0,7 mg de fosfato sódico de dexametasona, dexametasona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

10 en la que la cantidad total de fosfolípidos en dicha composición es de aproximadamente 0,1 μ moles a menos de aproximadamente 2,5 μ moles por 50 μ l de composición farmacéutica y en la que el efecto secundario ocular de dicha composición es reducido, con relación al efecto secundario ocular de dicha composición que presenta por lo menos aproximadamente 5 μ moles de fosfolípidos por 50 μ l de composición farmacéutica.

15 22. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, en la que la mezcla de torta lipídica comprende además colesterol.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, en la que la mezcla de torta lipídica comprende por lo menos uno de entre DOPC y DOPG.

20 24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, en la que la proporción molar de DOPC, DOPG y colesterol es de 29,5% a 90%:3% a 37,5%:10% a 33%.