(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 675 043**

(51) Int. CI.:

A61K 9/10	(2006.01)	***A61K 47/69***	(2007.01)
A61K 38/13	(2006.01)	***A61P 27/02***	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)		
A61K 31/42	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/5513	(2006.01)		
A61K 31/565	(2006.01)		
A61K 31/573	(2006.01)		
A61K 31/58	(2006.01)		
B82Y 5/00	(2011.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2006 PCT/IB2006/002769**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2007 WO07012974**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2006 E 06808951 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 1909755**

(54) Título: **Nanotecnología de ciclodextrina para administración de fármaco oftálmico**

(30) Prioridad:

22.07.2005 US 701621 P
28.04.2006 US 795563 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2018

(73) Titular/es:

OCULIS EHF (100.0%)
FJAROARASI 13
110 REYKJAVIK, IS

(72) Inventor/es:

LOFTSSON, THORSTEINN y
STEFANSSON, EINAR

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Nanotecnología de ciclodextrina para administración de fármaco oftálmico

Campo de la invención

La invención se refiere a nanotecnología de ciclodextrina para administración de fármacos, más especialmente, a formulaciones de ciclodextrina que pueden administrar de manera eficaz cantidades de fármaco terapéuticamente eficaces a la sección posterior del ojo.

Antecedentes de la invención

Las *ciclodextrinas* son oligosacáridos cíclicos con una superficie exterior hidrófila y una cavidad central en cierto modo lipófila. En soluciones acuosas, las ciclodextrinas pueden formar complejos de inclusión con muchos fármacos al aceptar una molécula de fármaco, o más frecuentemente algún resto lipófilo de la molécula, en la cavidad central. Esta propiedad se ha utilizado con fines de formulación de fármacos y administración de fármacos. La formación de complejos de inclusión de fármaco/ciclodextrina, su efecto en las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y su uso en productos farmacéuticos se han revisado (Loftsson, Jarho *et al.,* 2005). Por una diversidad de razones, incluyendo coste, formulación en general y toxicología, la cantidad de ciclodextrina que se puede incluir en las formulaciones de fármacos es limitada. Esto se complica aún más por el hecho de que la eficacia de la formación de complejos de ciclodextrinas es, en general, muy baja y su peso molecular es bastante elevado. Previamente, se ha mostrado que la eficacia de la formación de complejos de ciclodextrina se puede mejorar de forma significativa incluyendo una pequeña cantidad de un polímero soluble en agua en el medio de acuoso de formación de complejos (Thorsteinn Loftsson, *Cyclodextrin complexation*, documento de Patente Europea N.º: 0579435 (17 de marzo de 1999); Thorsteinn Loftsson, *Cyclodextrin Complexation*, documento de patente de Estados Unidos N.º 5.472.954 (5 de diciembre de 1995). Los polímeros aumentan la constante de estabilidad aparente de los complejos de fármaco/ciclodextrina mediante la formación de complejos ternarios de fármaco/ciclodextrina/polímero. Por lo tanto se necesita un promedio de un 40 % a un 50 % menos de CD cuando está presente un polímero. Además, algunos estudios han demostrado que la biodisponibilidad del fármaco a partir de formulaciones que contienen un complejo ternario de fármaco/ciclodextrina/polímero es mayor que la de un complejo binario de fármaco/ciclodextrina comparable En general, los polímeros solubles en agua mejoran las propiedades farmacéuticas y biológicas de los complejos de fármaco/ciclodextrina. En general hasta hace poco por lo general se creía que la mayoría de los fármacos forman complejos de inclusión de fármaco/ciclodextrina a 1:1 o 1:2 sencillos. Sin embargo, recientemente se ha mostrado que ciclodextrinas y complejos de ciclodextrina se autoasocian para formar agregados y que esos agregados pueden actuar como agentes solubilizantes por sí mismos (Mele, Mendichi *et al.,* 1998; Gonzalez-Gaitano, Rodriguez *et al.,* 2002; Magnusdottir, Masson *et al.,* 2002; Loftsson, Masson *et al.,* 2004). Hay algunas indicaciones de que los polímeros solubles en agua y ciertas sales orgánicas e inorgánicas mejoran la eficacia de formación de complejos al estabilizar estos agregados formando complejos de no inclusión (Loftsson, Mattiasson *et al.*, 2003; Loftsson y Masson 2004; Loftsson, Masson *et al.,* 2004; Duan, Zhao *et al.,* 2005; Loftsson, Össurardóttir *et al.,* 2005). La concentración crítica de ciclodextrina en la formación de agregado es de aproximadamente un 5,4 % (p/v) (Duan, Zhao *et al.,* 2005; Loftsson, Össurardóttir *et al.,* 2005). La lisina, la polivinilpirrolidona y los iones de magnesio formaron complejos de no inclusión que dieron como resultado la formación de complejos ternarios, cuaternarios e incluso pentenarios en soluciones acuosas (Duan, Zhao *et al.,* 2005). Se ha calculado que el diámetro de estos agregados de autoensamblaje es de aproximadamente 6 nm (agregados de dos o tres complejos de fármaco/ciclodextrina).

El uso de de *ciclodextrinas en formulación oftálmica* se ha revisado (Loftsson y Järvinen 1999; Loftsson y Stefánsson 2002). Las ciclodextrinas hacen posible formular fármacos lipófilos en soluciones acuosas de gotas oculares. Esto puede ser útil para la formulación de una diversidad de fármacos lipófilos que no han estado disponibles como gotas oculares o solamente en formulaciones subóptimas. Los fármacos esteroideos, incluyendo los corticosteroides, son un buen ejemplo de los fármacos de ese tipo. Son lipófilos y solamente han estado disponibles en gotas oculares como profármacos o suspensiones con concentración y biodisponibilidad limitadas. De forma análoga, los inhibidores de anhidrasa carbónica solamente han estado disponibles como formulación oral o formulación acuosa de gotas oculares en la que el pH se tuvo que ajustar a valores no fisiológicos. Con las ciclodextrinas es posible aumentar la concentración de fármaco disuelto y aumentar la biodisponibilidad del fármaco y crear formaciones que ofrecen programas de tratamiento más eficaces y menos frecuentes.

Eliminación del fármaco de la zona pre-corneal. Después de instilación ocular, las gotas oculares acuosas se mezclarán con el fluido lagrimal y se dispersarán sobre la superficie de los. Sin embargo, diversos factores pre-corneales limitarán la absorción ocular reduciendo el tiempo de contacto corneal de los fármacos aplicados. Los factores más importantes son el drenaje de la solución instilada, absorción no corneal y lagrimación inducida. Estos factores, y la propia barrera corneal, limitarán la penetración de un fármaco oftálmico administrado por vía tópica. Como resultado, en los tejidos intraoculares solamente se administran porcentajes bajos de la dosis aplicada. La mayor parte (50-100 %) de la dosis administrada se absorberá en la circulación de fármaco sistémica que puede producir diversos efectos secundarios. Después de la instilación de una gota ocular aplicada (25-50 µl) en la zona pre-corneal del ojo, la mayor parte de la solución de fármaco se drena rápidamente de la superficie del ojo y el

volumen de solución vuelve al volumen de lágrima residente normal de aproximadamente 7 µl. A partir de ese momento, el volumen de la solución pre-ocular permanece constante, pero la concentración del fármaco disminuye debido a la dilución mediante recambio de lágrimas y absorción corneal y no corneal. El valor de la constante de la tasa de primer orden para el drenaje de gotas oculares de la zona pre-corneal por lo general es de aproximadamente 1,5 min^{-1} en seres humanos. El recambio normal de lágrimas es de aproximadamente 1,2 µl/min en seres humanos (Sugrue 1989). La semivida precorneal de los fármacos aplicados por vía tópica está entre 1 y 3 minutos.

Administración de fármaco a los segmentos posteriores del ojo. La administración del fármaco a la parte posterior del ojo (por ejemplo, a la retina, coroides, vítreo y nervio óptico) es importante para el tratamiento de varios trastornos tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, oclusiones de venas retinianas, oclusión de la arteria retiniana, edema macular, inflamación postoperatoria, uveítis retinitis, vitreorretinopatía proliferativa y glaucoma. Debido a las barreras de membrana anatómicas (es decir córnea, conjuntiva y esclerótica) y el drenaje lagrimal puede ser bastante desafiante obtener concentraciones terapéuticas de fármaco en las partes posteriores del ojo después de la administración tópica del fármaco. Alcanzar la parte posterior del ojo es una e incluso más desafiante debido a las barreras anatómicas y fisiológicas asociadas con esta parte del ojo. Dado que esas barreras no se pueden alterar con métodos no invasivos, las formulaciones oftálmicas se tienen que mejorar en cierto modo para aumentar la biodisponibilidad ocular. Hasta la fecha, no existe ningún sistema de administración del fármaco no invasivo, seguro y cómodo para el paciente que sea específico y eficaz para la parte posterior del ojo. En general, los fármacos pueden entrar en el ojo a través de tres vías distintas, es decir, a) a través de conjuntiva/esclerótica después de aplicación tópica, b) desde la parte anterior después de aplicación tópica, y c) desde la circulación sistémica después de aplicación tópica, parenteral, oral, e intranasal u otra vía de administración que administre el fármaco a la circulación sanguínea. Entonces los fármacos se pueden administrar al ojo a través de métodos invasivos tales como inyección directa del fármaco en el humor vítreo o inyecciones subconjuntivales. Los métodos invasivos pueden producir incomodidad al paciente y también pueden conducir a complicaciones que son incluso más serias que la enfermedad que se está tratando. La mayoría de los casos, la administración tópica o sistémica se usa para tratar enfermedades posteriores a pesar de la biodisponibilidad limitada de estas formulaciones.

Generalmente se acepta que las gotas oculares no son eficaces y tienen pocos beneficios para administrar fármacos en concentraciones terapéuticas al segmento posterior del ojo (Myles *et al.,* 2005; Raghava *et al.,* 2004; Yasukawa *et al.,* 2005). Por lo tanto se han desarrollado diversos enfoques en los que los fármacos se inyectan en la cavidad vítrea (Jonas 2005), se inyectan bajo la conjuntiva o cápsula de tenon y se han inventado diversos dispositivos que se pueden introducir anhelo (Yasukawa *et al.,* 2005). Todos estos enfoques se basan en la premisa de que no hay disponibilidad de métodos tópicos no invasivos para administrar fármacos, tales como corticosteroides, de forma eficaz al segmento posterior del ojo, y la única alternativa son los métodos invasivos (Myles *et al.,* 2005; Raghava *et al.,* 2004; Yasukawa *et al.,* 2005; Beeley *et al.,* 2005).

Microesferas y nano partículas son vehículos de fármaco coloidal en el intervalo micro- y submicrométrico. Estos sistemas se desarrollaron para superar los problemas de solubilidad de los fármacos poco solubles así como para formulaciones de deposición inyectables de larga actuación y opciones específicas de diana farmacológica. Estos vehículos (sin ciclodextrina) también se evaluaron para fines de administración de fármaco oftálmico durante los últimos 25 años (Zimmer y Kreuter 1995). Se han estudiado nanopartículas formadas por derivados de ciclodextrina de superficie activa pero no de forma específica para administración tópica del fármaco al ojo. Previamente, se han estudiado suspensiones acuosas de gotas oculares pero en estos estudios las partículas se obtuvieron por inclusión a las formulaciones de cantidades de ciclodextrina insuficientes, es decir, las partículas sólidas consistían en fármaco relativamente puro y no en complejos de fármaco/ciclodextrina (H.O. Ammar, S.A. El-Nahhas y R.M. Khalilo, Cyclodextrins in acetazolamide eye drop formulations, Pharmazie, 53, 559-562 (1998); T. Loftsson, H. Frifiriksdottir, E. Stefánsson, S. Thórisdóttir, Ö. Gufimundsson, y T. Sigthórsson, Topically effective ocular hypotensive acetazolamide and etoxizolamide formulations in rabbits, J. Pharm. Pharmacol., 46, 503-504 (1994)). En la presente invención, la α-, β- y γ-ciclodextrina precursora, y sus derivados para productos farmacéuticos aceptables en la actualidad, se usan para formar partículas que contienen fármaco para administración de fármaco oftálmico.

REFERENCIAS:

Myles ME, Neumann DM, Hill JM., 2005; Recent progress in ocular drug delivery for posterior segment disease: emphasis on transscleral iontophoresis. Adv Drug Deliv Rev. 57 (14): 2063-79.

Raghava S, Hammond M, Kompella UB (2004), Periocular routes for retinal drug delivery, Expert Opin Drug Deliv, 1 (1): 99-114.

Yasukawa T, Ogura Y, Sakurai E, Tabata Y, Kimura H. (2005), Intraocular sustained drug delivery using implantable polymeric devices, Adv Drug Deliv Rev. 13; 57 (14): 2033-46.

Jonas JB (2005), Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases, Acta Ophthalmol Scand. 83 (6): 645-63.

Beeley NR, Rossi JV, Mello-Filho PA, Mahmoud MI, Fujii GY, de Juan E Jr, Varner SE., (2005) Fabrication, implantation, elution, and retrieval of a steroid-loaded polycaprolactone subretinal implant, J Biomed Mater Res A. 15; 73 (4): 437-44.

Duan, M., N. Zhao, *et al.* (2005). "Cyclodextrin solubilization of the antibacterial agents triclosan and triclocarban: formation of aggregates and higher-order complexes." Int. J. Pharm. 297: 213-222.
Gonzalez-Gaitano, G., P. Rodriguez, *et al.* (2002). "The aggregation of cyclodextrins as studied by photon correlation spectroscopy." J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 44: 101-105.
Loftsson, T., P. Jarho, *et al.* (2005). "Cyclodextrins in drug delivery." Expert Opin. Drug Deliv. 2: 335-351.
Loftsson, T. y T. Järvinen (1999). "Cyclodextrins in ophthalmic drug delivery." Adv. Drug Deliv. Rev. 36: 59-79.
Loftsson, T., K. Matthiasson, *et al.* (2003). "The effects of organic salts on the cyclodextrin solubilization of drugs." Int. J. Pharm. 262: 101-107.
Loftsson, T. y M. Masson (2004). "The effects of water-soluble polymers on cyclodextrins and cyclodextrin solubilization of drugs."J. Drug Del. Sci. Tech. 14: 35-43.
Loftsson, T., M. Masson, *et al.* (2004). "Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes."J. Pharm. Sci. 93: 1091-1099.
Loftsson, T. y E. Stefánsson (2002). "Cyclodextrins in eye drop formulations: enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye." Acta Ophthalmol. Scand. 80: 144-150.
Loftsson, T., Í. B. Össurardóttir, *et al.* (2005). "Cyclodextrin solubilization of the antibacterial agents triclosan and triclocarban: effect of ionization and polymers." J. Incl. Phenom. Macroc. Chem. 52: 109-117.
Magnusdottir, A., M. Masson, *et al.* (2002). "Self association and cyclodextrin solubilization of NSAIDs." J. Incl. Phenom. Macroc. Chem. 44: 213-218.
Mele, A., R. Mendichi, *et al.* (1998). "Non-covalent associations of cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) with trans- β-carotene in water: evidence for the formation of large aggregates by light scattering and NMR spectroscopy." Carboh. Res. 310: 261-267.
Sugrue, M. F. (1989). "The pharmacology of antiglaucoma drugs." Pharm. Ther. 43: [0019] 91-138.
Zimmer, A. y J. Kreuter (1995). "Microspheres and nanoparticles used in ocular delivery systems." Adv. Drug Deliv. Rev. 16: 61-73.

Sumario

Los presentes inventores han encontrado que el dogma generalmente aceptable, que se ha detallado anteriormente en la sección titulada *Administración del fármaco a los segmentos posteriores del ojo*, es decir, que las gotas oculares no son eficaces para la administración de fármacos a los segmentos posteriores, en particular, a la retina, vítreo y nervio óptico, no es correcto. Por el contrario, los presentes mentores han intentado una plataforma de administración del fármaco que puede administrar de forma eficaz fármacos, tales como dexametasona, a los segmentos posteriores del ojo en concentraciones terapéuticamente eficaces mediante administración tópica al ojo. En consecuencia, las enfermedades retinianas Se pueden tratar de forma eficaz con fármacos administrados por vía tópica al ojo en forma de suspensiones de gotas oculares o en forma de partículas sólidas solubles en agua.

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Esta proporciona una composición oftálmica que es una suspensión acuosa que comprende fármaco, ciclodextrina y agua, composición que tiene una fase acuosa de aproximadamente un 5 % (p/v) a aproximadamente un 50 % (p/v) del fármaco en solución, como fármaco libre disuelto y como complejo(s) de fármaco/ciclodextrina disueltos y una fase sólida de aproximadamente un 50 % (p/v) a aproximadamente un 95 % (p/v) del fármaco como partículas sólidas de complejo de fármaco/ciclodextrina, suspendidas en la fase acuosa; el tamaño de las partículas sólidas siendo de aproximadamente 0,1 µm a aproximadamente 500 µm, las partículas del complejo de fármaco/ciclodextrina siendo capaces de disolverse en fluido lagrimal acuoso, la ciclodextrina comprendiendo al menos una ciclodextrina natural seleccionada entre el grupo que consiste en α-ciclodextrina, β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina. La concentración total del complejo de fármaco/ciclodextrina en la composición es superior a la solubilidad acuosa del complejo. La suspensión ocular acuosa se puede presentar en forma de gotas oculares, gel ocular o bruma ocular. Además, la invención proporciona el uso de ciclodextrina que comprende al menos una ciclodextrina natural seleccionada entre el grupo que consiste en α-ciclodextrina, β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina en la preparación de una composición de fármaco oftálmico como se ha definido anteriormente para el tratamiento de una afección del segmento posterior y/o el segmento anterior del ojo mediante aplicación tópica a la superficie del ojo.

Además, la invención proporciona una composición de fármaco oftálmico como se ha definido anteriormente para su uso en un método para el tratamiento de una afección del segmento posterior y/o el segmento anterior del ojo mediante aplicación tópica a la superficie del ojo. La invención también proporciona la composición oftálmica en forma de un polvo que es una forma liofilizada o secada por pulverización de la forma de suspensión oftálmica como se ha definido anteriormente. La forma de polvo de la composición oftálmica es útil en el tratamiento de las mismas afecciones oftálmicas tratadas con la forma de suspensión acuosa de la composición oftálmica.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es una representación de niveles en sangre de dexametasona, en ng/g, frente al tiempo después del tratamiento, en minutos, después de administración intranasal, intravenosa y oftálmica a conejos de un 0,5 % de solución de gotas oculares de dexametasona preparada como se describe en el Experimento 1 que sigue a continuación solución de β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria/dexametasona de la técnica anterior).

La FIG. 2 es un gráfico de barras que muestra absorción tópica y sistémica en conejos en diversos tejidos del ojo después de administración tópica al ojo de un 0,5 % de solución de gotas oculares de dexametasona preparará como se describe en INICIAL experimento 1 (solución de β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria/dexametasona de la técnica anterior).

La FIG. 3 es una representación de concentraciones de dexametasona en sangre (en ng/g, media + desviación estándar) frente al tiempo después del tratamiento, en minutos, después de administración tópica a los ojos de conejos de un 0,5 % de solución de gotas oculares de dexametasona/β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria (RMβCD) (solución de la técnica anterior) (●) o de un 1,5 % de solución ocular de dexametasona/γ-ciclodextrina (γCD) (suspensión de la invención) (o).

La FIG. 4 es un gráfico de barras que muestra cantidades relativas de dexametasona que alcanzan los diversos tejidos del ojo determinadas 2 horas después de la administración tópica al ojo de suspensión acuosa de gotas oculares de un 15 % de dexametasona/γ-ciclodextrina o solución acuosa de gotas oculares de un 1,5 % de dexametasona/β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria a conejos.

La FIG. 5 es un gráfico de barras que muestra la distribución del tamaño de partícula en suspensión acuosa de cuota ocular de un 15 % de dexametasona/γ-ciclodextrina (γCD) (suspensión de la invención), recién preparada, para una cantidad representativa de 50 partículas.

La FIG. 6 es un gráfico de barras que muestra la distribución del tamaño de partícula en suspensión acuosa de gotas oculares de un 1,5 % de dexametasona/γ-ciclodextrina (γCD) (suspensión de la invención), después de su almacenamiento durante 7 meses, para una cantidad representativa de 50 partículas.

La FIG. 7 es un diagrama de solubilidad de fases de hidrocortisona en solución o suspensión acuosa de β-ciclodextrina pura (dependiendo de la concentración) a temperatura ambiente.

Descripción detallada

Las siguientes definiciones y explicaciones se pueden aplicar la presente solicitud.

Una afección ocular es una enfermedad, dolencia u otra afección que afecta o implica al ojo o una de las partes o regiones del ojo. Hablando en un sentido amplio, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuo y recto) y la parte del nervio óptico que está dentro o es adyacente al globo ocular. Una afección anterior ocular es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o que implica una región o sitio popular anterior (es decir la parte frontal del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado del ojo o un tejido o fluido del globo ocular que está situado anterior con respecto a la pared posterior de la cápsula del cristalino o músculos ciliares. Por lo tanto, una afección arterial ocular afecta o implica principalmente a uno o más de los siguientes: la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, la cámara posterior (detrás de la retina pero enfrente de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cristalino, o la cápsula del cristalino, y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio anterior ocular. Una afección ocular posterior es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica principalmente una región o sitio ocular posterior tal como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir el disco óptico), y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

Por lo tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección tal como, por ejemplo, degeneración macular (tal como degeneración macular relacionada con la edad no exudativa y degeneración macular relacionada con la edad exudativa); neovascularización coroidea; neurorretinopatía macular aguda; edema macular (tal como edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos de la retina, retinopatía diabética (incluyendo retinopatía diabética proliferativa); enfermedad exclusiva de la arteria retiniana; oclusión de la vena retiniana central; enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; traumatismo ocular que afecta a un sitio o ubicación ocular posterior; una afección ocular posterior causada por o influenciada por un tratamiento con láser ocular; afecciones oculares posteriores causadas por un influenciadas por una terapia fotodinámica; o coagulación; retinopatía por radiación; trastornos de la membrana epirretiniana; oclusión de la rama de la vena retiniana; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética no retinopática, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma se puede considerar una afección ocular posterior porque el objeto terapéutico es prevenir la pérdida de o reducir la aparición de pérdida de visión debido a daño o pérdida de células de la retina o células del nervio óptico (es decir neuroprotección).

Una afección anterior ocular puede incluir una enfermedad, dolencia o afección tal como, por ejemplo, afaquia; pseudofaquia; astigmatismo; blefaroespasmo; catarata; enfermedades conjuntivales; conjuntivitis; enfermedades corneales; úlcera corneal; síndromes de ojo seco; enfermedades del párpado; enfermedades del aparato lagrimal; obstrucción del conducto lagrimal; miopía; presbicia; trastornos de la pupila; trastornos refractivos y estrabismo. El glaucoma también puede considerar una afección ocular anterior porque un objeto clínico del tratamiento del glaucoma puede ser reducir la hipertensión del fluido acuoso en la cámara anterior del ojo (es decir, reducir la presión intraocular).

La presente invención se refiere y se dirige a composiciones oftálmicas para administración tópica de fármaco al ojo(s) y a métodos para el tratamiento de una afección ocular, tal como una afección ocular anterior o una afección

ocular posterior o una afección ocular y se puede caracterizar tanto como una afección anterior ocular como una afección ocular posterior.

La degeneración macular, tal como degeneración macular relacionada con la edad ("AMD") es una causa principal de ceguera en el mundo. Se calcula que trece millones de Americanos tienen evidencia de degeneración macular. La degeneración macular da como resultado un colapso de la mácula, la parte de la retina sensible a la luz responsable de la visión aguda y directa necesaria para leer o conducir. La visión central se ve especialmente afectada. La degeneración macular se diagnostica como seca (atrófica) o húmeda (exudativa). La forma seca de la degeneración macular es más común que la forma húmeda de degeneración macular, con aproximadamente un 90 % de pacientes con AMD siendo diagnosticados con AMD seca. La forma húmeda de la enfermedad normalmente conduce a una pérdida de visión más grave. La degeneración macular puede producir una pérdida de visión lenta o repentina e indolora. La causa de la degeneración macular no está clara. La forma seca de AMD puede ser el resultado del envejecimiento y el adelgazamiento de los tejidos maculares, el depósito de pigmento en la mácula o una combinación de los dos procesos. Con la AMD húmeda, crecen nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina y filtran sangre y fluidos. Esta fuga provoca la muerte de las células de la retina y crea puntos ciegos en la visión central.

El edema macular ("ME") puede dar como resultado una hinchazón de la mácula. El edema está causado por la fuga de líquido de los vasos sanguíneos de la retina. La sangre se escapa de las paredes débiles de los vasos en una zona muy pequeña de la mácula que es rica en conos, las terminaciones nerviosas que detectan el color y de las que depende la visión diurna. A continuación se produce borrosidad en el medio o justo al lado del campo visual central. La pérdida visual puede progresar durante un periodo de meses. La obstrucción de los vasos sanguíneos de la retina, inflamación ocular y degeneración macular relacionada con la edad se han asociado todos con el edema macular. La mácula también se puede ver afectada por inflamación después de la extracción de cataratas. Los síntomas de ME incluyen visión borrosa central, visión distorsionada, visión teñida de color rosa y sensibilidad a la luz. Las causas de ME pueden incluir oclusión venosa retiniana, degeneración macular, filtración macular diabética, inflamación ocular, coriorretinopatía serosa central idiopática, uveítis anterior o posterior, pars plana, retinitis pigmentaria, retinopatía por radiación, desprendimiento vítreo posterior, formación de membrana epirretiniana, telangiectasia yuxtafoveal retiniana idiopática, capsulotomía Nd:YAG o iridotomía. Algunos pacientes con ME pueden tener una historia de uso de epinefrina o análogos de prostaglandinas por vía tópica para el glaucoma. La primera línea de tratamiento para ME es generalmente gotas antiinflamatorias aplicadas por vía tópica.

El edema macular es una respuesta no específica de la retina a una diversidad de lesiones. Se asocia con una serie de enfermedades, incluyendo uveítis, anomalías vasculares retinianas (retinopatía diabética y enfermedad de oclusiva de la vena retiniana), una secuela de cirugía por cataratas (edema macular cistoide después de cataratas), membranas epirretinianas vasculares, y degeneración retiniana heredada o adquirida. El edema macular implicada en la descomposición de la barrera de hematomarretiniana interna a nivel del epitelio capilar, dando como resultado una permeabilidad vascular retiniana anómala y fugas en los tejidos retiniana los adyacentes. La mácula se engrosa debido a la acumulación de fluido dando como resultado alteraciones significativas de la agudeza visual.

El edema macular se puede producir en pacientes que tienen enfermedades que causan lesión acumulativa durante muchos años, tales como retinopatía diabética, o como resultado de sucesos más agudos, tales como oclusión de la vena retiniana central o oclusión de la rama de la vena retiniana.

En algunos casos, el edema vascular se resuelve de forma espontánea o con tratamiento a corto plazo. Las elecciones terapéuticas para edema macular dependen de la causa y la gravedad de la afección. En la actualidad no existen terapias farmacológicas aprobadas para el edema macular.

Las técnicas tales como inyección intravítrea de un fármaco han mostrado resultados prometedores, pero debido a la semivida intraocular corta de los agentes activos, tales como glucocorticoides (aproximadamente 3 horas), las inyecciones intravítreas se deben repetir con frecuencia para mantener un nivel de fármaco terapéutico. A su vez, este proceso repetitivo aumenta el potencial de efectos secundarios tales como desprendimiento de retina, endoftalmitis, y cataratas.

Los corticosteroides potentes tales como dexametasona suprimen la inflamación mediante la inhibición de edema, deposición de fibrina, fuga capilar y migración fagocítica, todas características fundamentales de la respuesta inflamatoria. Los corticosteroides evitan la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales se han identificado como mediadores del edema macular cistoide. Además, se ha mostrado que los corticosteroides, incluyendo la dexametasona, inhiben la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una citoquina que es un promotor de la permeabilidad vascular potente.

El uso de dexametasona hasta la fecha, mediante vías de administración convencionales, ha proporcionado un éxito limitado en el tratamiento de los trastornos retinianos, incluyendo edema macular, debido en gran medida a la incapacidad para administrar y mantener cantidades adecuadas del fármaco al segmento posterior sin toxicidad resultante. Después de una administración tópica habitual de dexametasona, solamente un 1 % alcanza el segmento anterior, y solamente una fracción de esa cantidad se mueve en el segmento posterior. Aunque se han usado

inyecciones intravítreas de dexametasona, la exposición al fármaco es muy breve ya que la semivida del fármaco dentro del ojo es de aproximadamente 3 horas. Las inyecciones subTenonianas perioculares y posteriores de dexametasona también tienen un efecto de tratamiento a corto plazo.

"Glaucoma" se refiere a glaucoma primario, secundario y/o congénito. El glaucoma primario puede incluir glaucoma de ángulo abierto y de ángulo cerrado. El glaucoma secundario se puede producir como una complicación de una diversidad de de otras afecciones, tales como lesión, inflamación, enfermedad vascular y diabetes.

"Mediada por inflamación" en relación con una afección ocular se refiere a cualquier afección del ojo que se puede beneficiar del tratamiento con un agente antiinflamatorio, y pretende incluir, pero sin limitarse a, uveítis, edema macular, degeneración macular aguda, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, uveítis diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), optalmia del simpático, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, y difusión uveal.

"Lesión" o "daño" son intercambiables y se refieren a las manifestaciones celulares morfológicas y síntomas que resultan de una afección mediada por inflamación, tal como, por ejemplo, inflamación.

"Afección ocular posterior" se refiere a una enfermedad, dolencia o afección que afecta o implica una región o sitio ocular posterior tal como coroides o esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), vítreo, cámara vítrea, retina, nervio óptico (es decir el disco óptico), y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan una región o sitio ocular posterior.

En el presente documento "agente antiinflamatorio esteroideo" y "esteroide antiinflamatorio" y "glucocorticoide" se usan indistintamente, y pretenden incluir agentes, compuestos o fármacos esteroideos que reducen la inflamación cuando se administran a un nivel terapéuticamente eficaz.

"Niveles terapéuticos" o "cantidad terapéutica" o "cantidad eficaz" se refiere una cantidad o una concentración de un agente activo que se ha administrado en forma local a una región ocular que es apropiada para tratar de forma segura una afección ocular con el fin de reducir o inhibir o prevenir un síntoma de una afección ocular.

El agente activo para uso en las composiciones oftálmicas de la invención se puede seleccionar entre el grupo que consiste en inhibidores de ace, citoquinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueadores adrenérgicos, agonistas o bloqueadores colinérgicos, inhibidores de la aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios, esteroides (tales como agentes antiinflamatorios esteroideos), antihipertensivos, agentes vasopresores, antibacterianos, antivirales, antifúngicos, antiprotozoarios, agentes antiinfecciosos, agentes antitumorales, antimetabolitos, y agentes antiangiogénicos. Por lo tanto, el agente activo puede ser, por ejemplo, cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, o cualquier derivado antiinflamatorio de los mismos.

Las composiciones oftálmicas de la invención por lo general varían de acuerdo con el perfil de liberación del fármaco preferente, el agente activo usado en particular, la afección que se está tratando, y la historia médica del paciente. Los agentes activos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de ace, citoquinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de células endoteliales, agonistas o bloqueadores adrenérgicos, agonistas o bloqueadores colinérgicos, inhibidores de la aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, agentes antiinflamatorios, antihipertensivos, agentes vasopresores, antibacterianos, antivirales, antifúngicos, antiprotozoarios, agentes antiinfecciosos, agentes antitumorales, antimetabolitos, y agentes antiangiogénicos.

En una variación, el agente activo es metotrexato. En otra variación, el agente activo es ácido retinoico. En una variación preferente, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, aspirina, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketorolac, naproxeno, y suprofeno. En una variación más preferente, el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio esteroideo.

Agentes Antiinflamatorios Esteroideos

Los agentes antiinflamatorios esteroideos que se pueden usar en las composiciones oculares y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesónida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desónida, desoximatasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, dicloacetato de etiprednol, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona,

prednicarbato, prednisolona, prednisolona 25-dietilamino-acetato, fosfato de prednisolona y sodio, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, y cualquiera de sus derivados que tengan actividad antiinflamatoria.

En una variación, cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, y triamcinolona, y sus derivados, son agentes antiinflamatorios esteroideos preferentes. En otra variación, el agente antiinflamatorio esteroideo es dexametasona. En otra variación, la composición incluye una combinación de dos o más agentes antiinflamatorios esteroideos.

En la formulación se pueden usar otros agentes para una diversidad de fines. Por ejemplo, se pueden usar agentes de tamponamiento y conservantes. Los conservantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, bisulfito sódico, bisulfato sódico, tiosulfato sódico, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, alcohol de polivinilo y alcohol de feniletilo. Los ejemplos de agentes de tamponamiento que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, carbonato sódico, borato sódico, fosfato sódico, acetato sódico, bicarbonato sódico, y similares, tal como se aprueba la FDA para la vía de realización deseada. En la formulación también se pueden incluir electrolitos tales como cloruro sódico y cloruro potásico.

Los ejemplos de afecciones médicas del ojo que se pueden tratar con las composiciones y métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia del simpático, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal, y oclusión vascular. En una variación, las composiciones son particularmente útiles para tratar afecciones médicas tales como uveítis, edema macular, afecciones oclusivas vasculares, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), y otras diversas retinopatías. Véase también la discusión de fármacos y afecciones que se han mencionado anteriormente en el presente documento.

MICROPARTÍCULAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACO OFTÁLMICO

La presente invención se refiere a una mejora de la administración de fármaco por vía tópica en el ojo obtenida mediante el mantenimiento del fluido lagrimal saturado con el fármaco para aumentar el periodo de duración.

La fuerza impulsora para una visión unidimensional es el gradiente de potencial químico a lo largo de la dirección de fusión, es decir, flujo espontáneo desde una región de potencial químico mayor a una de potencial químico menor. El potencial químico máximo de un fármaco dado se obtiene cuando forma una solución saturada, por ejemplo cuando el fármaco forma una solución saturada en el fluido lagrimal. Cuando el fluido lagrimal se satura con el fármaco, entonces las moléculas de fármaco tienen una tendencia máxima al reparto del fluido en córnea, esclerótica y otros tejidos que están en contacto con el fluido lagrimal. Estos tejidos forman membranas hidrófilas o lipófilas. La difusión del fármaco a través de estas membranas también está dirigida por el gradiente de potencial clínico dentro de la membrana y, por lo tanto, una concentración elevada de fármaco en la superficie de la membrana aumentará la administración del fármaco a través de la membrana. En condiciones normales los fármacos que se administran al ojo en forma de soluciones acuosas de gotas oculares se diluirán rápidamente y se lavarán de la superficie del ojo mediante el flujo constante de fluido lagrimal. La dilución del fármaco en la superficie del ojo reduce el flujo de fármaco desde la superficie en el ojo. Muchos fármacos oftálmicos son compuestos lipófilos con una solubilidad acuosa limitada. Los fármacos de ese tipo en ocasiones se administran en forma de suspensiones acuosas de gotas oculares y esto dará como resultado concentraciones del fármaco sostenidas en cierto modo en una superficie de loco. Sin embargo, debido a su baja solubilidad en agua, su absorción desde la superficie del ojo en el ojo estará limitada por la tasa de disolución, es decir, la absorción del fármaco en el ojo estará dificultada por la disolución lenta del fármaco sólido. La administración de fármacos lipófilos de ese tipo como complejos de fármaco/ciclodextrina más solubles en agua aumentará la tasa de disolución del fármaco sólido en el fluido lagrimal evitando la absorción del fármaco limitada por la tasa de disolución. Las partículas en una suspensión acuosa de gotas oculares oftálmicas se lavan más lentamente que las moléculas de fármaco disueltas desde la superficie de los, debido en parte a la mucoadhesión inherente de las partículas. Las partículas se unen por sí mismas a la fracción de mucosa de la película lagrimal. Además, la cantidad de fármaco disuelto en el fluido lagrimal se puede controlar combinando ciclodextrinas naturales y derivados de ciclodextrina más solubles en agua en la formulación acuosa de gotas oculares. Las ciclodextrinas hidrófilas (tales como las α-, β- y γ-ciclodextrinas naturales y sus derivados de hidroxipropil y sulfobutil éter) aumentan la administración del fármaco desde vehículos acuosos a través de membranas biológicas lipófilas mediante una administración de forma constante de las moléculas de fármaco disuelto a la superficie de la membrana. Estas ciclodextrinas tienen un efecto insignificante en la composición química y estructura de las membranas lipófilas. El aumento de la absorción se obtiene a través de la introducción de condiciones fisicoquímicas más favorables para difusión pasiva del fármaco. La administración De las suspensiones acuosas de gotas oculares de fármaco/ciclodextrina, así como complejos sólidos de fármaco/ciclodextrina, aseguraran concentraciones elevadas constantes de fármaco disuelto en el fluido lagrimal acuoso (solución de fármaco saturada sostenida en el fluido lagrimal).

Explicación matemática para absorción de fármacos desde la superficie acuosa del ojo a través de la esclerótica o córnea en el ojo (o desde la mucosa nasal acuosa en la circulación sistémica)

Aunque muchas membranas biológicas, tiene sistemas de transporte especializados que ayudan al paso de algunos compuestos seleccionados, la mayoría de los fármacos atraviesan estas membranas, transcelulares o paracelulares, mediante difusión pasiva. La ecuación fundamental que describe transporte pasivo del fármaco a través de la membrana se basa en la primera ley de Fick:

$$J = P \cdot C_{Ac} \qquad (1)$$

en la que J es el flujo de fármaco a través de una membrana (masa/área/tiempo), P es el coeficiente de permeabilidad del fármaco a través de la membrana lipófila y C_{Ac} es la concentración de fármaco en el exterior acuoso exterior. El coeficiente de permeabilidad se define como:

$$P = \frac{D \cdot K}{h} \qquad (2)$$

en el que D es el coeficiente de difusión del fármaco dentro de la membrana, K es el coeficiente de reparto del fármaco del fluido lagrimal acuoso en la membrana y h es el grosor eficaz de la membrana. Las ecuaciones muestran que para que una molécula de fármaco se administre de forma satisfactoria a través de una membrana, el fármaco debe tener una solubilidad acuosa suficiente (o valor de C_{Ac} elevado) pero al mismo tiempo el fármaco debe tener una lipofilia suficiente para ser capaz de reparto desde el exterior acuoso en la membrana lipófila (o valor de K elevado). Por último, el coeficiente de difusión se puede calcular a partir de la ecuación de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{R \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot r \cdot N} \qquad (3)$$

en la que R es la constante gaseosa molar, T es la temperatura absoluta, η es la viscosidad aparente dentro de la fase acuosa sin agitar o la membrana lipófila, r es el radio de la molécula del fármaco de permeación, y N es el número de Avogadro.

La tasa de disolución (dM/dt) de partículas sólidas se describe con la ecuación de Noyes-Whitney:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S}{h_D}(C_S - C) \qquad (4)$$

en la que M es la masa de fármaco disuelto, D es el coeficiente de difusión del fármaco en el fluido lagrimal acuoso, S es el área superficial total de las partículas de fármaco sólidas, h_D es el grosor de la capa de difusión en la superficie de la partícula, C_S es la solubilidad de saturación del fármaco en el fluido acuoso, y C es la concentración de fármaco en el volumen de la solución en el tiempo t. La tasa de disolución es proporcional tanto a S como a C_S, y C_S está influida por la composición del medio acuoso de disolución.

Como se ha indicado anteriormente el presente documento en la sección ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN, diversos factores precorneales limitarán la absorción ocular reduciendo el tiempo de contacto de los fármacos aplicados en la córnea. Los factores más importantes son el drenaje de la solución instalada, absorción no corneal y lagrimación inducida. Estos factores, y la propia barrera corneal, limitarán la penetración de un fármaco oftálmico administrado por vía tópica. Como resultado, en los tejidos intraoculares solamente se administran unos pocos porcentajes de la dosis aplicada. La parte principal (50-100 %) de la dosis administrada se absorberá en la circulación sanguínea sistémica que puede causar diversos efectos secundarios. Después de la instilación de una gota popular aplicada (25-50 µl) en la zona pre-corneal del ojo, la mayor parte de la solución de fármaco se drena rápidamente desde la superficie del ojo y el volumen de solución vuelve al volumen de lágrima residente normal de aproximadamente 7 µl. A partir de ese momento, el volumen de solución pre-ocular permanece constante, pero la concentración del fármaco disminuye debido a la dilución mediante recambio de lágrimas y absorción corneal y no corneal. El valor de la constante de la tasa de primer orden para el drenaje de gotas oculares de la zona pre-corneal por lo general es de aproximadamente 1,5 min^{-1} en seres humanos. El recambio normal de lágrimas es de aproximadamente 1,2 µl/min en seres humanos (Sugrue 1989). La semivida precorneal de los fármacos aplicados por vía tópica está entre 1 y 3 minutos. La presente invención abordar estos problemas como sigue a continuación:

Debido a su tamaño, las micropartículas de fármaco/ciclodextrina solubles en agua no se eliminarán de la superficie del ojo mediante lavado pero se adherirán a la superficie y al tejido circundante. Las partículas se disolverán lo suficientemente rápido como para mantener el fluido lagrimal acuoso saturado con el fármaco, es decir, la C_{Ac} en la Ec. 1 no disminuirá durante el drenaje del ojo. Las partículas de fármacos lipófilos, con solubilidad limitada en agua (es decir, C_s baja en la Ec. 4), se disolverán y lentamente en el fluido lagrimal acuoso. Las suspensiones convencionales, incluso en forma micronizada, no tendrán tasas de disolución suficientemente rápidas (es decir *dM/dt* en la Ec. 4) para mantener la saturación de fármaco del fluido lagrimal acuoso. La formulación del fármaco en forma de complejos de fármaco/ciclodextrina más solubles en agua (es decir C_s elevada en la Ec. 4) en una micropartícula (es decir con una *S* grande en la Ec. 4) asegurara una rápida disolución del fármaco. Esto mantendrá la saturación del fármaco del fluido lagrimal acuoso (es decir C_{Ac} elevada en la Ec. 1). La formación de complejos de ciclodextrina no cambiará la lipofilia (es decir *K* en la Ec. 2) del fármaco y por lo tanto, la formación de complejos de ciclodextrina no influirá en la capacidad intrínseca de las moléculas de fármaco para atravesar la membrana lipófila (es decir la formación de complejos de ciclodextrina no cambiará *P* en la Ec. 1). En consecuencia, esta nueva tecnología de formulación solamente aumentará el flujo (*J*) del fármaco en el ojo y además reducirá la cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica a través de, por ejemplo, absorción nasal. *Esta nueva formulación oftálmica (o nasal) aumentará la administración tópica del fármaco en el ojo, es decir, aumentará la disponibilidad oftálmica (o nasal) del fármaco y al mismo tiempo reducirá la cantidad relativa de fármaco que alcanza la circulación sistémica (es decir, reducirá la disponibilidad sistémica del fármaco). El resultado es una administración del fármaco dirigida al ojo (o a la mucosa nasal).*

Para limitar o controlar la tasa de disolución del fármaco (es *decir dM/dt* en la Ec. 4), se usan ciclodextrinas naturales. Entonces las micropartículas consistirán en complejos de fármaco/α-ciclodextrina, fármaco/β-ciclodextrina o fármaco/γ-ciclodextrina. Los complejos de ese tipo son más solubles en agua que los fármacos lipófilos pero menos solubles que los correspondientes complejos de fármacos de los derivados de ciclodextrina, tales como complejos de fármacos de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-γ-ciclodextrina, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria y sulfobutiléter β-ciclodextrina. Estos derivados de ciclodextrina muy solubles en agua se usan para formar soluciones de gotas oculares acuosas de fármacos lipófilos. Sin embargo, en algunos casos, en el medio acuoso que contiene las partículas sólidas de fármaco/ciclodextrina se incluyen pequeñas cantidades de estos derivados de ciclodextrina muy solubles en agua para aumentar adicionalmente la concentración del fármaco disuelto (es decir C_{Ac} elevado en la Ec. 1) en el fluido lagrimal acuoso. Como alternativa, pequeñas cantidades de estos derivados de ciclodextrina muy solubles en agua están presentes en las partículas sólidas para aumentar adicionalmente la disolución del fármaco (es decir, para aumentar C_S y en consecuencia *dM/dt* en la Ec. 4).

De acuerdo con la Ec. 3, el coeficiente de difusión (*D*) de una molécula de permeación está relacionado con su tamaño (es decir su radio (*r*) en la Ec. 3). Las moléculas de ciclodextrina son grandes (es decir tienen un *r* grande) y son hidrófilas (es decir tienen una *K* pequeña en la Ec. 2) y, por lo tanto, no penetran fácilmente las membranas biológicas tales como córnea y esclerótica. Por lo tanto, las moléculas de ciclodextrina disueltas no penetran en el ojo, solamente las moléculas de fármaco lipófilo más pequeñas.

Por lo tanto los inventores usan micro- y nano-sistemas (micro- o nano-agregados o micro- o nanopartículas sólidas), que consisten en ciclodextrinas, fármacos y diversos excipientes, que debido a su tamaño y/o carga superficial, poseen propiedades mucoadhesivas que dan como resultado un aumento de la absorción del fármaco en el ojo. La formulación habitual de gotas oculares consistirá en una suspensión de fármaco acuosa que contiene complejos sólidos de fármaco/ciclodextrina, polímeros solubles en agua (tales como hidroxipropil metil-celulosa, y otros derivados de celulosa, y polivinilpirrolidona), iones metálicos (tales como iones de magnesio) y/o sales orgánicas (tales como acetato sódico y citrato sódico), en los que los aditivos de ese tipo se usan para estabilizar el sistema y prestarle un aumento de las propiedades mucoadhesivas. Se trata de complejos de inclusión y/o no inclusión de fármaco/ciclodextrina binarios, ternarios y cuaternarios. También es posible secar (por ejemplo, liofilizar) la suspensión de gotas oculares y administrar polvo de complejo sólido al ojo. La composición de los complejos puede ser la que sigue a continuación:

Fármaco, como se usa en el presente documento, se refiere a un ingrediente farmacológicamente activo/útil cuya solubilidad en agua es inferior a 20 mg/ml, por lo general inferior a 1 mg/ml a pH fisiológico. Los fármacos adecuados incluyen los que se han indicado anteriormente en el presente documento, en particular corticosteroides tales como dexametasona, hidrocortisona, acetato de acecortano, prednisolona, triamcinolona, fluorometolona, medrisona, rimexolona, etabonato de loteprednol, dicloacetato de etiprednol y acetónido de triamcinolona; otros esteroides tales como pregnanolona, testosterona y estradiol; inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, dorzolamida, metazolamida, etoxizolamida y brinzolamida; agentes antimicrobianos tales como trimetoprim y ciprofloxacina; fármacos GABAérgicos, por ejemplo benzodiazepinas tales como alprazolam, diazepam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepan, flumazenilo, furazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, medazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, timezepam, lorazolam y triazolam; y otros fármacos GABAérgicos tales como baclofeno, tiagabina, ácido valproico, progabida, muscimol, etomidato, propofol y vigabatrina; agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como naproxeno y otros muchos, incluyendo ketoprofeno, y otros diversos fármacos tales como ciclosporina A y prostaglandinas tales como latanoprost, así como otros fármacos para el tratamiento de las enfermedades que se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1. Trastornos que afectan al segmento posterior del ojo.

Clasificación	Ejemplos	Tejido diana y fármacos
Enfermedades degenerativas	degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular juvenil, retinitis pigmentosa y otras de generaciones tapetorretinianas	Retina, epitelio pigmentario retiniano y coroides Corticosteroides: por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, acetato de anecortavo (Alcon) Factores de crecimiento Inhibidores del factor de crecimiento (factores anti-crecimiento): por ejemplo, Macugen® (Pfizer), Avastin® , Lucentis®(Genentech)
Enfermedades vasculares	Retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana o arterial, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía de células falciformes	Retina, vasos sanguíneos retinianos, iris, coroides Inhibidores de anhidrasa carbónica: por ejemplo, dorzolamida, acetazolamida, etoxizolamida, metazolamida agonistas de GABA (agentes GABAérgicos): por ejemplo, benzodiazepinas tales como diazepam, vigabatrina y otros GABAérgicos
Enfermedades inflamatorias	Uveítis, retinitis, inflamación postoperatoria, inflamación famacogénica	Tejidos uveales, esclerótica, iris, retina, humor vítreo, cristalino y fragmentos de cristalino, cámara anterior Corticosteroides: por ejemplo, triamcinolona, dexametasona Antibióticos Ciclosporina Antiinflamatorios
Enfermedades proliferativas	Vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía del prematuro	Vítreo, retina Corticosteroides: por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, acetato de anecortavo (Alcon) Inhibidores del factor de crecimiento (factores anti-crecimiento): por ejemplo, AG013958 (Pfizer) y Macugen® (Pfizer), Avastin® , Lucentis® (Genentech) Fármacos antiproliferativos (cáncer): por ejemplo, daunorrubicina, mitomicina C, 5-fluorouracilo (5-FU)
Enfermedades infecciosas	Endoftalmitis, retinitis, uveítis	Vítreo, retina, úvea Antibióticos Antiinflamatorios Corticosteroides: por ejemplo, triamcinolona, dexametasona
Otros	Glaucoma, neuritis del nervio óptico	Nervio óptico, retina Inhibidores de anhidrasa carbónica: por ejemplo, dorzolamida, acetazolamida, etoxizolamida, metazolamida agonistas de GABA: por ejemplo, benzodiazepinas tales como diazepam, vigabatrina y otros GABAérgicos. Otros fármacos para glaucoma: por ejemplo, beta bloqueantes tales como timolol y betaxolol

Por lo tanto, los fármacos adecuados adicionales incluyen inhibidores del factor de crecimiento, tales como pegaptanib (Macugen®), un oligonucleótido antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, bevocizumab (Avastin®), un inhibidor de la angiogénesis, ranibizumab (Lucentis®), un fragmento de anticuerpo del factor de crecimiento endoteliales anti-vascular humanizado (VEGF) y AG013958, un inhibidor del factor de crecimiento que se somete a ensayos clínicos para ADM húmeda; y fármacos para el cáncer antiproliferativo, por ejemplo, daunorrubicina, mitomicina C y 5-fluorouracilo, que pueden prevenir o inhibir la formación de tejido cicatricial, por ejemplo, después de la cirugía de glaucoma; así como fármacos para el tratamiento de glaucoma, tales como beta-bloqueantes, por ejemplo timolol y betaxolol. Además otros fármacos adecuados incluyen antibióticos y agentes

antivirales. En particular para administración nasal, los fármacos útiles adicionales incluyen fármacos antimigraña, por ejemplo, pizotifeno, clonidina o sumatriptán; y analgésicos narcóticos, por ejemplo fentanilo o morfina. La cantidad de fármaco usada será una cantidad eficaz para tratar la afección para la que se administra el fármaco, por ejemplo, en el caso de un esteroide antiinflamatorio o AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), una cantidad eficaz antiinflamatoria; en el caso de un inhibidor de anhidrasa carbónica, una cantidad eficaz inhibitoria de anhidrasa carbónica; en el caso de un agente anti-glaucoma, una cantidad eficaz anti-glaucoma; en el caso de un fármaco administrado para inhibir el tejido cicatricial, una cantidad inhibitoria del tejido cicatricial eficaz; en el caso de un inhibidor del factor de crecimiento, una cantidad de antagonización del crecimiento eficaz, y así sucesivamente. Anteriormente en el presente documento se han discutido diversas afecciones a tratar.

La *Ciclodextrina* como se usa en el presente documento es normalmente de aproximadamente un 0,25 a aproximadamente un 40 % (p/v), por lo general de aproximadamente un 2 a aproximadamente 20 o aproximadamente un 25 % (p/v). Las adecuadas ciclodextrinas son las ciclodextrinas naturales, α-, β- y γ-ciclodextrina; también pueden estar incluidos sus derivados farmacéuticamente aceptables tales como los derivados de hidroxialquilo de α-, β- y γ-ciclodextrina (especialmente los derivados de hidroxietilo y hidroxipropilo de β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina), β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, sulfobutil éter β-ciclodextrina, sulfobutil éter γ-ciclodextrina, y los denominados derivados ramificados de β- y γ-ciclodextrina tales como glucosil-β-ciclodextrina y glucosil-γ-ciclodextrina. Las ciclodextrinas naturales se usan ya sean solas o en una mezcla de dos o más; a modo de ejemplo no limitante, una mezcla de la γ-ciclodextrina natural y la hidroxipropil γ-ciclodextrina más soluble en agua, o γ-ciclodextrina y sulfobutil éter γ-ciclodextrina, o β-ciclodextrina y hidroxipropil-β-ciclodextrina o β-ciclodextrina y sulfobutil éter β-ciclodextrina. La cantidad relativa de fármaco disuelto en las suspensiones oculares acuosas se pueden ajustar usando mezclas de ciclodextrinas que tienen una solubilidad en agua en cierta medida limitada y ciclodextrinas más solubles en agua. Por lo tanto, las ciclodextrinas se usan tanto como agentes solubilizantes como para obtener una administración sostenida del fármaco después de administración tópica.

El *polímero soluble en agua* tal como se usa en el presente documento es normalmente de un 0 a aproximadamente un 5 % (p/v), por lo general de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 % (p/v). Los polímeros adecuados son, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(metacrilato de metilo), policarbófilo, gelatina, alginato, poli(ácido acrílico), óxido de polietileno y quitosano o un derivado de uno de los mencionados anteriormente. La finalidad de los polímeros es, por ejemplo, estabilizar las nano- y micropartículas en el entorno acuoso, aumentar la eficacia de formación de complejos de fármaco, aumentar la viscosidad de la formulación acuosa, obtener o aumentar la mucoadhesión, y aumentar la sostenibilidad de la administración del fármaco en el ojo. Las formulaciones de gel de la invención contendrán cantidades más grandes de polímeros de este tipo.

Los *iones metálicos*, o sales metálicas tal como se usa en el presente documento son normalmente de un 0 a aproximadamente un 5 % (p/v), por lo general de un 0 a aproximadamente un 2 % (p/v). Los iones metálicos adecuados son cationes de magnesio divalente (por ejemplo, en forma de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) y otros cationes di- y trivalentes tales como calcio, cobre y hierro. Los iones metálicos forman complejos con diversos fármacos así como con ciclodextrinas. Los iones/sales metálicos se usan, por ejemplo, para solubiliza ciclodextrinas, fármacos y complejos de fármaco/ciclodextrina, para dar carga superficial a las nano- y micropartículas, y para estabilizar las partículas.

Las *sales orgánicas* tal como se usa en el presente documento son normalmente de un 0 a aproximadamente un 5 % (p/v), por lo general de un 0 a aproximadamente un 3 % (p/v). Las sales orgánicas adecuadas son, por ejemplo, sales de sodio o de potasio de ácido acético, ácido glutárico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido ascórbico y ácido cítrico, así como aminoácidos tales como lisina. Las sales se usan, por ejemplo, para aumentar la solubilización de fármacos en ciclodextrina, para estabilizar las partículas y para dar carga superficial a las nano- y micropartículas. Con respecto a la cantidad de agua en las presentes formulaciones, se pueden dar las siguientes directrices generales:

1. Suspensiones de gotas oculares acuosas de flujo libre:

   Estas comprenden generalmente de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 20 % (p/v) de partículas sólidas dispersas en un vehículo que contiene de aproximadamente un 80 a aproximadamente un 99,5 % (p/v) de agua. La viscosidad es inferior a 50 centiPoise (0,05 N s m^{-2}), por lo general entre 2 y 15 centiPoise (de 0,002 a 0,015 N s m^{-2}).

2. Suspensiones acuosas semisólidas (por ejemplo, pasta y gel):

   En general, las formulaciones de este tipo comprenden de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 50 % (p/v) de partículas sólidas dispersas en un vehículo que contiene de aproximadamente un 50 a aproximadamente un 80 % (p/v) de agua.

3. Partículas sólidas

El polvo de partículas sólidas en general contiene menos de aproximadamente un 20 % (p/v) de agua, por lo general menos de aproximadamente un 7 % (p/v) de agua. Las ciclodextrinas y los complejos de ciclodextrina son higroscópicos y por lo tanto las partículas sólidas absorberán fácilmente una pequeña cantidad de agua del entorno. Cuando se almacenan en el laboratorio en un recipiente abierto, las ciclodextrinas contienen entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 10 % (p/v) de agua.

En lo que se refiere al tamaño de partícula, las formulaciones de gotas oculares de ciclodextrina previas eran soluciones acuosas transparentes cristalinas. La presente invención proporciona suspensiones no transparentes o suspensiones que de forma evidente no son totalmente transparentes. En general, se recomienda que las partículas en suspensiones oftálmicas deberían tener menos de 10 µm de diámetro para minimizar la irritación del ojo (Remington. The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Lippincott Williams & Winkins, Philadelphia 2006, p. 856). Sin embargo, en la presente invención el tamaño de partícula es hasta 100 µm pero las partículas producen una irritación insignificante ya que se disuelven de una forma relativamente rápida en el fluido lagrimal acuoso. La información adicional con respecto al tamaño de partícula se muestra en el Experimento 5 que se muestra a continuación el presente documento.

Las composiciones pueden comprender adicionalmente al menos una sal tampón y/o al menos un conservante. Las gotas oculares, bruma ocular o gel ocular, es decir, la composición oftálmica, es una suspensión acuosa que comprende fármaco, ciclodextrina y agua, composición que tiene una fase acuosa de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 50 %, del fármaco en solución, como fármaco libre y complejo(s) de fármaco/ciclodextrina disueltos, y de aproximadamente un 50 a aproximadamente un 95 %, del fármaco como partículas sólidas de fármaco/ciclodextrina. La cantidad de fármaco disuelto se puede controlar mediante la proporción de ciclodextrina natural y su derivado soluble en agua en la formulación. El tamaño de las partículas en la fase sólida es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 µm. Las partículas de fármaco/ciclodextrina son capaces de disolverse en el fluido lagrimal acuoso, generalmente en 24 horas, por lo generalmente en 10 a 600 minutos, de administración a la superficie del ojo. Las partículas se retendrán en la superficie del ojo y su disolución asegurará una concentración constante elevada del fármaco disuelto en el fluido lagrimal acuoso. La actividad termodinámica elevada resultante del fármaco en el fluido lagrimal aumentará la penetración del fármaco en el ojo. Además, dado que la administración del sistema de administración de ciclodextrina dará como resultado una concentración del fármaco elevadas sostenida en el fluido lagrimal, la cantidad de fármaco absorbida después de cada administración aumentará. En consecuencia, dado que por ejemplo un 59 % del fármaco que alcanza la retina en conejos llega ahí a través de la vía tópica (Experimento 1 que sigue a continuación), entonces un aumento de la administración de fármaco en el ojo después de administración tópica aumentará de forma significativa la administración del fármaco a la retina y otros segmentos posteriores del ojo. Este sistema de administración del fármaco a base de ciclodextrina también aumentará la administración de fármaco al segmento anterior del ojo para administración de, por ejemplo, fármacos al humor acuoso dando como resultado concentraciones del fármaco elevadas sostenidas en el humor acuoso y en el segmento anterior. Existen algunas ventajas adicionales de esta formulación cuando una fracción grande del fármaco se encuentra en un estado sólido, incluyendo aumento de la estabilidad química y física del fármaco (que puede dar como resultado un aumento de la semivida) y una reducción de la inactivación de ciclodextrina de conservantes añadidos.

El Experimento 2 que sigue a continuación muestra que la administración tópica de partículas solubles en agua al ojo produce una irritación insignificante.

El Experimento 3 que sigue a continuación muestra que es posible aumentar la administración tópica del fármaco al ojo mediante el aumento de la concentración de fármaco disuelto en la solución de cuota ocular acuosa. Sin embargo, esto conducirá a un aumento proporcional en la concentración en sangre (Tabla 5) y, en consecuencia, un aumento de la posibilidad (frecuencia) de efectos secundarios sistémicos.

El Experimento 4 que sigue a continuación muestra que aunque solo aproximadamente un 5 % del fármaco está en solución, en la suspensión de gotas oculares acuosa, hay cantidades significativas del fármaco que están alcanzando el segmento posterior del ojo. Además, la concentración del fármaco en sangre permanecerá baja (FIG. 3) lo que reduce la probabilidad de efectos secundarios sistémicos.

La Tabla 6 muestra que la especificidad del sitio de la suspensión de gotas oculares del fármaco/ciclodextrina acuosa es significativamente mayor que la de una solución de gotas oculares de fármaco/ciclodextrina acuosa.

El Experimento 5 que sigue a continuación se refiere a estudios microscópicos de tamaño de partícula.

El Experimento 6 que sigue a continuación muestra los efectos de solubilización de ciclodextrinas en algunos f.

SOPORTE EXPERIMENTAL

EXPERIMENTOS PRELIMINARES

Las dos causas más comunes de ceguera en países desarrollados son la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética. El número de pacientes con otras enfermedades está aumentando rápidamente a medida que el número de personas de edad avanzada y personas con diabetes está aumentando en los países en desarrollo. Tanto la retinopatía diabética como la degeneración macular relacionada con la edad son enfermedades de la retina y el segmento posterior del ojo. Los fármacos antiguos, tales como corticosteroides (por ejemplo, triamcinolona y dexametasona) y los fármacos nuevos, tales como fármacos dirigidos contra factores de crecimiento

o endoteliales vascular y otros, se muestran prometedores en la gestión de estas enfermedades pero su administración es muy difícil. Las gotas oculares tradicionales son inadecuadas para la administración de fármacos al segmento posterior del ojo. En la actualidad se usan comúnmente inyecciones intravítreas. Sin embargo, éstas se tienen que realizar en una sala de operaciones, implican un cierto riesgo para el paciente y son de coste bastante elevado e incómodas para una administración repetida del fármaco. Incluso cuando se inyectan en el vítreo, es posible que los fármacos no tengan una vía directa a través de la retina al espacio subretiniano. Las mismas limitaciones se aplican a dispositivos implantados en la pared ocular para liberación de fármacos sostenida. En este caso los fármacos fluyen en la cavidad vítrea pero tendrán que cruzar la retina para alcanzar esta subretiniano. Se usan inyecciones subtenonianas o extra escleróticas y a continuación los fármacos tienen que penetrar la esclerótica y la coroides para alcanzar el espacio subretiniano y la retina. Por último, la administración sistémica es posible cuando los fármacos se distribuyen a todos los tejidos en el organismo incluyendo la retina y el nervio óptico. Los mismos obstáculos se encuentran cuando los fármacos para glaucoma se usan para tratar enfermedades en el nervio óptico y en la retina. Estos incluyen, por ejemplo, inhibidores de anhidrasa carbónica. En la actualidad, no hay disponibilidad de sistemas de administración de fármacos por vía tópica seguros y cómodos para el paciente para una administración eficaz del fármaco a los segmentos posteriores del ojo. En el Experimento 1 se usó una solución tradicional de gotas oculares que contenía ciclodextrina. La β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, con un grado de sustitución de 1,8, no posee actividad superficial y actúa como un potenciador de la penetración convencional que aumenta el flujo de fármacos desde la superficie en el ojo mediante la reducción de la función de la barrera de membrana (es decir, córnea y esclerótica).

EXPERIMENTO 1 (no de acuerdo con la invención):

La solución acuosa isotónica contenía un 0,5 % de [1,2,4,6,7-^{3}H]-dexametasona, 5,3 % de β-ciclodextrina DS 1.8 metilada de forma aleatoria, cloruro de benzalconio (0,02 %), EDTA (0,10 %), hidroxipropil metilcelulosa (0,10 % p/v) y cloruro sódico (0,72 %), todos en % en p/v. Esta solución (50 µl) se administró a tres grupos de conejos (336 conejos) como gotas oculares solamente al ojo izquierdo, como pulverización nasal y como inyección intravenosa. Las muestras de sangre se recogieron cada 30 minutos después de la administración del fármaco y los conejos se sacrificaron después de 2 horas. A continuación se retiraron ambos ojos y la concentración de dexametasona se determinó en sangre, córnea, esclerótica anterior, humor acuoso, cristalino, iris-cuerpo ciliar, humor vítreo, retina, nervio óptico y orina, usando un contador de centelleo líquido. La contribución relativa determinación tópica con respecto a la administración sistémica se determinó mediante comparación de las concentraciones de dexametasona concentraciones en los ojos izquierdo y derecho para diferentes vías de administración de fármaco.

Resultados y conclusiones: la biodisponibilidad sistémica después de administración tópica al ojo (de 0 a 120 min) era de aproximadamente un 60 %. El fármaco llegó a la córnea (98 %), esclerótica anterior (93 %), humor acuoso (97 %) iris-cuerpo ciliar (86 %) y cristalino (80 %) principalmente a través de permeación de la superficie del ojo. Parecía que aproximadamente la mitad del fármaco encontrado en vítreo (54 %) y retina (59 %) alcanzaba estos segmentos a través de permeación tópica, pero solo aproximadamente un 17 % del fármaco se encontraba en el nervio óptico. La administración nasal y la inyección intravenosa no mostraban ninguna ventaja con respecto a la administración tópica del fármaco.

EXPERIMENTO 2 (no de acuerdo con la invención)

La finalidad de este estudio era investigar la irritación ocular en conejos después de administración de polvo.

Métodos: se administró maleato de timolol en polvo a un ojo de cada conejo y el otro ojo se usó como control. Tanto el maleato de timolol en polvo puro como el liofilizado con polímero de PVP (2,4 % de masa) se sometieron a ensayo en dosis de 1,0 mg (n = 3) y 0,1 mg (n = 6). Además, cuatro conejos recibieron 0,1 mg del polvo puro 3 veces al día durante 8 días. El enrojecimiento de la conjuntiva bulbar y la cantidad de descarga se clasificaron a partir de fotografías (evaluación de 0-3 puntos, clasificada al azar y enmascarada). También se realizó examen con lámpara de hendidura. Las secciones teñidas con hematoxilina-eosina (H&E) de los ojos se examinaron con un microscopio de luz después del experimento de 8 días.

Resultados: No se observaron signos de irritación serios o irreversibles. No había una diferencia detectable entre irritaciones por el polvo puro o el liofilizado. La tabla muestra resultados para polvo puro (mediana e intervalo) (Tabla 2). El examen con lámpara de hendidura, fotografías de superficie e histología mostraban diferencias insignificantes entre ojos un fármaco y de control después de experimento de 8 días.

Conclusiones: Los resultados sugieren que 0,1 mg de timolol en polvo producen una irritación ocular insignificante.

Tabla 2. Irritación tópica por partículas sólidas (solubles en agua)

	Enrojecimiento bulbar (puntos)		Descarga (puntos)	
	Fármaco	Control	Fármaco	Control
1 h después de 1,0 mg (n = 3)	1,0 (1,0-1,5)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (0,0-2.0)	0,3 (0,0-0,3)

	Enrojecimiento bulbar (puntos)		Descarga (puntos)	
	Fármaco	Control	Fármaco	Control
24 h después de 1,0 mg (n = 3)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (0,3-1,0)	0,3 (0,0-0,8)	0,0 (0,0-0,0)
1 h después de 0,1 mg (n = 6)	1,5 (1,0-2.0)	1,3 (1,0-1,5)	0,0 (0,0-1,5)	0,0 (0,0-0,0)
24 h después de 0,1 mg (n = 6)	1,0 (0,0-2.0)	1,0 (0,3-1,5)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
0,1 mg x 24 (8 días, n = 4)	0,8 (0,0-1,5)	0,3 (0,0-1,3)	0,0 (0,0-0.5)	0,0 (0,0-0,0)

Experimento 3 (no de acuerdo con la invención)

La finalidad de este estudio era investigar la concentración de dexametasona en diversos tejidos de ojo después de administración tópica de un 0,5 y un 1,5 % (p/v) de soluciones de dexametasona que contenían β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria como agente solubilizante.

Materiales: [1,2,4,6,7-^{3}H]-dexametasona en solución de etanol con una actividad específica de 88 Ci/mmol se adquirió en Amersham Biosciences. La dexametasona se adquirió en Sigma (Alemania) and Bufa (Países Bajos). La β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria con un grado de sustitución de 1,8 (RMβCD) se adquirió en Wacker-Chemie GmbH (Alemania). El dihidrato de edetato disódico (EDTA) de calidad analítica se adquirió en Merck (Alemania). La hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) se obtuvo en Mecobenzon (Dinamarca). El cloruro de benzalconio se adquirió en Sigma (USA). El agente solubilizante Soluene®-350, y los cócteles de centelleo líquido Hionic Fluor™ y Ultima Gold™ se adquirieron en Perkin Elmer (Reino Unido). Todos los otros reactivos químicos usados en el presente estudio eran compuestos disponibles en el mercado de calidad reactiva o analítica especial.

Estudios de solubilidad: el estudio de solubilidad de fase se realizó para determinar la cantidad exacta de RMβCD necesaria para solubilizar la dexametasona en el medio de las gotas oculares. Una cantidad en exceso de dexametasona se añadió a una solución acuosa que contenía de un 0 % a un 25 % (p/v) de RMβCD, cloruro de benzalconio (0,02 % p/v), EDTA (0,1 % p/v), NaCl (de un 0,00 % a un 0,72 % p/v) y HPMC (0,1 %). Las suspensiones formadas se calentaron en un autoclave (Midmark M7 SpeedClave) en recipientes cerrados herméticamente a 121 ºC durante 20 min. Se permitió que las suspensiones se enfriaran a temperatura ambiente (22-23 ºC) y se equilibraran durante 7 días. Después de alcanzar el equilibrio, la suspensión se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 µm, se diluyó y se analizó por HPLC. El diagrama de solubilidad de fases de dexametasona se determinó en las soluciones acuosas de gotas oculares de RMβCD (0,25 % en p/v). Se determinó que la solubilidad de fases era de tipo A_L y por lo tanto la dexametasona aparece para formar un complejo de dexametasona/RMβCD a 1:1 en la formulación acuosa de gotas oculares.

Formulación de las gotas oculares: *a) Solución fría*: la solución acuosa de gotas oculares de dexametasona de un 0,5 % y de un 1,5 % (p/v) se preparó disolviendo 250 o 750 mg de dexametasona en 45 ml de solución acuosa que contenía cloruro de benzalconio (10 mg), EDTA (50 mg), HPMC (50 mg), NaCl (0 o 360 mg) y RMβCD (2,65 o 9,0 g) y a continuación se rellenó hasta 50 ml. La solución se calentó en un autoclave (Midmark M7 SpeedClave) en recipientes cerrados herméticamente a 121 ºC durante 20 min. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente (22-23 ºC) y se equilibró durante 7 días. Para evitar la precipitación del fármaco durante el almacenamiento, en la formulación acuosa de gotas oculares se incluyó un 10 % de exceso de RMβCD. La osmolaridad de las soluciones se midió con el método de disminución del punto de congelación usando un Osmómetro Automático de Knauer (Países Bajos). La viscosidad se determinó con el modelo DV-1+ de viscosímetro digital de Brookfield (U.S.A.) funcionando a temperatura ambiente. Se determinó que la osmolaridad de las gotas oculares era 284 mOsm/kg. La viscosidad era aproximadamente 2,5 cps (0,0025 N s m^{-2}). *b) Solución de dosificación (marcada):* El volumen requerido de solución etanólica de dexametasona radiactiva se pipeteó en un vial y se permitió que se evaporara tanta cantidad de etanol como fuera posible casi hasta sequedad sin precipitar la dexametasona. A continuación, se añadió una cantidad requerida de solución de gotas oculares de dexametasona y esa solución se agitó durante al menos 2 horas.

Estudios in vivo: Se usaron conejos albinos hembra sin anestesiar, jóvenes (HB Lidköbings Kaninfarm, Suecia). Los conejos se alimentaron con una dieta regular y pesaban aproximadamente 3 kg. El estudio se unió a la declaración de ARVO para el uso de animales de laboratorio en investigación. Se administraron 50 µl de la solución de fármaco a través de tres días diferentes a tres grupos diferentes de conejos (n = 6). El fármaco se administró a un grupo como una gota ocular (vía tópica), por vía intranasal al segundo grupo y por vía intravenosa al tercer grupo. Las gotas oculares gotas se instilaron usando una micropipeta dentro del centro del fondo inferior. Durante la instilación, el párpado inferior se dobló hacia fuera ligeramente con respecto al globo ocular y se devolvió a su posición normal inmediatamente después de la instilación. Se tuvo mucho cuidado para no irritar el ojo o para no tocar la superficie de la córnea. La micropipeta se usó para administrar la dosis al orificio nasal izquierdo del segundo grupo. Las muestras de sangre se tomaron en intervalos de 30 minutos. Después de dos horas, los conejos se sacrificaron mediante inyección intravenosa de pentobarbital sódico y ambos ojos se protuyeron y se enuclearon inmediatamente

y se aclararon con una solución salina isotónica. Todas las soluciones fueron bien toleradas por los conejos y no se observaron signos macroscópicos de irritación, enrojecimiento u otro efecto tóxico.

Preparación de la muestra: el humor acuoso se retiró del ojo usando una jeringa de 1 ml unida a una aguja de calibre 26 y se colocó en un vial de polietileno (centelleo). Se realizó una incisión lateral en la esclerótica (centro del globo ocular) y el ojo se abrió totalmente (parte anterior y parte posterior). Desde la parte anterior, el cristalino y el iris-cuerpo ciliar se retiraron y la córnea se separó de la esclerótica anterior restante. Desde la parte posterior, el humor vítreo se vacío en un vial, la retina se rascó extrajo suavemente mediante raspado y el nervio óptico (aproximadamente 2 mm) se separó mediante corte. A la vez que se diseccionaban los ojos, todas las muestras se pusieron inmediatamente en viales de centelleo secos y se pesaron. Se tuvo mucho cuidado para evitar la contaminación cruzada entre muestras de tejido individuales y fluidos oculares. Todo el proceso llevó menos de 15 minutos por ojo de modo que cualquier error debido a la redistribución del fármaco se minimizó.

Determinación cuantitativa de dexametasona: a) Humor acuoso: se añadieron 10 ml de Ultima gold a muestras de humor acuoso (aproximadamente 0,2 g), los viales se taparon, se agitaron y se mantuvieron en la oscuridad durante al menos 12 horas antes de realizar el recuento en un contador de centelleo líquido. *b) Muestras de sangre*: Las muestras de sangre se prepararon mediante la adición de 1 ml de mezcla de Soluene®-350:isopropanol a 0,1-0,2 ml de la sangre y se incubaron a 50 ºC durante 60 minutos. A continuación se permitió que los viales se enfriaran de nuevo a temperatura ambiente y a continuación se añadió gota a gota una solución de 0,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % con agitación a cada vial para decoloración. Se permitió que las soluciones permanecieran a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación los viales se incubaron de nuevo a 50 ºC durante 30 minutos para retirar el exceso de peróxido de hidrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de Hionic fluor™ a cada vial y los viales se cerraron, se agitaron y se mantuvieron en la oscuridad durante al menos 12 horas antes del recuento en un contador de centelleo líquido. *c) Otras muestras de tejido ocular*: Otras muestras de tejido se manipularon la misma manera que las muestras de sangre excepto porque se añadieron 0,5-2,0 ml de Soluene®-350 a las muestras dependiendo del tamaño de la muestra de tejido. No se usó isopropanol o peróxido de hidrógeno y las muestras se incubaron durante 240 minutos a 50 ºC antes de añadir el Hionic Fluor™ (5-20 ml dependiendo del tamaño de la muestra). La dexametasona se detectó en todas las muestras de sangre y en todas las muestras de tejidos de los ojos después de las tres vías de administración diferentes. Las muestras de tejido de blanco se añadieron con adiciones con diversas cantidades de dexametasona marcada a partir de la solución de dosificación y se usaron como un patrón.

RESULTADOS: la Tabla 3 presenta la concentración de dexametasona después de aplicación tópica de un un 0,5 % de dexametasona en el ojo izquierdo (estudio) y el ojo derecho (ojo de control) así como después de aplicación intravenosa o intranasal de la misma dosis de fármaco. Después de aplicación tópica, la concentración de fármaco en el ojo de estudio izquierdo en comparación con el ojo de control derecho es de 1187 ± 112 ng/g con respecto a 20 ± 9 ng/g para la córnea, 448 ± 142 ng/g con respecto a 35 ± 14 ng/g para la esclerótica anterior, 170 ± 76 ng/g con respecto a 6 ± 2 ng/g para el humor acuoso, 136 ± 42 ng/g con respecto a 19 ± 7 ng/g para el iris cuerpo ciliar y 11 ± 3 ng/g con respecto a 2 ± 0 ng/g para el cristalino lo que indica que la absorción tópica es muy importante en el segmento anterior del ojo. En el segmento posterior la diferencia entre las concentraciones de fármaco concentraciones en el ojo del estudio izquierdo y el ojo de control derecho son menos pronunciadas: 11 ± 3 ng/g con respecto a 5 ± 1 ng/g para el humor vítreo, 33 ± 7 ng/g con respecto a 14 ± 3 ng/g para la retina y 41 ± 12 ng/g con respecto a 34 ± 13 ng/g para el nervio óptico (media ± desviación estándar, n = 6). El aumento de la concentración de fármaco en la solución de gotas oculares de un 0,5 % a un 1,5 % dio como resultado un aumento de más de dos veces de la concentración de fármaco en el segmento posterior del ojo, y un aumento de tres a cuatro veces tanto en el humor acuoso como en el iris cuerpo ciliar.

La absorción sistémica es similar después de aplicación intravenosa, intranasal y tópica de una solución de un 0,5 % del fármaco. Los niveles de fármaco en los diversos tejidos oculares son similares en el ojo de control derecho después de aplicación tópica al ojo izquierdo, al igual que en cada ojo después de la aplicación intravenosa o intranasal de la misma dosis del fármaco. La FIG. 1 muestra la concentración de dexametasona en sangre. Aunque la farmacocinética es diferente entre la aplicación tópica, intravenosa e intranasal, la concentración de dexametasona en sangre es similar 2 horas después de la aplicación.

Discusión: El diseño experimental permite la comparación de la contribución de la absorción tópica y la absorción sistémica a los diversos tejidos oculares mediante la comparación de los niveles en el ojo de estudio y el ojo de control. La FIG. 2 muestra el porcentaje de concentración de fármaco en cada tejido que se administra mediante absorción tópica o mediante absorción sistémica. Tal como se esperaba, la absorción tópica domina en la parte anterior del ojo. La absorción tópica tamiles importante para la administración del fármaco o al segmento posterior y es responsable de más de la mitad de los niveles de fármaco en el vítreo y en la retina después de la aplicación de gotas oculares en el modelo de los inventores. La absorción sistémica representa aproximadamente un 40 % del fármaco que alcanza la parte posterior del ojo en este modelo y la absorción tópica representa un 60 %. Esto es un hallazgo significativo y en línea con los resultados de Salminen y Urtti para disposición de timolol en el ojo tratado y sin tratar (SALMINEN, L., URTTI, A. (1984) Disposition of ophthalmic timolol in treated and untreated rabbit eyes. A multiple and single dose study. Experimental Eye Research 38: 203).

La absorción sistémica es aproximadamente la misma con administración tópica de una gota ocular y administración intranasal e intravenosa de la misma dosis (Tabla 3). Esto indica que la gran mayoría de la gota ocular se absorbe en la circulación sanguínea. El hecho de que no haya diferencia significativa en la concentración de dexametasona se observó entre el ojo izquierdo o derecho de los conejos que recibieron dexametasona ya fuera mediante inyección intranasal o mediante inyección intravenosa indica que el método de preparación de muestras y la precisión de las mediciones son muy buenos. Los resultados de este estudio también están en línea con otros estudios, que informan que un 50-100 % de la dosis instilada se absorbe en la circulación sistémica. La biodisponibilidad sistémica de la dexametasona después de administración tópica al ojo, determinará a partir de las concentraciones en sangre de dexametasona de 0 a 120 min después de la administración del fármaco, era de aproximadamente un 60 %. Probablemente este número es cercano a un 70-80 % cuando se determina a partir de las concentraciones de dexametasona en sangre de 0 a 480 min después de la administración del fármaco, tal como se puede predecir a partir de la FIG. 1. Por supuesto, el vertido durante la administración tópica siempre afectará a esos números. En general, los niveles en sangre deberían ser útiles para predecir la concentración en la parte posterior del ojo. Sin embargo, muchos factores tales como unión de proteína plasmática y la capacidad del fármaco para atravesar la barrera hemato retiniana, influirán en esas predicciones.

Es importante indicar que este experimento se realizó en conejos albinos y no en seres humanos. La contribución el retorno del fármaco sistémico a los tejidos oculares probablemente podría ser menor en seres humanos ya que el volumen aparente de distribución del fármaco es mucho mayor en seres humanos de 70 kg que en conejos de 2 kg. El ojo del conejo es más pequeño que el del ser humano y por lo tanto la dexametasona absorbida por vía tópica alcanza el segmento posterior con más facilidad en el conejo que en el ser humano. De volumen de la gota ocular también puede influir en la contribución de la absorción sistémica en el ojo.

Los inventores han demostrado previamente, en pacientes humanos, que las gotas oculares a base de ciclodextrina con una concentración relativamente elevada de dexametasona penetran en el ojo mejor que las formulaciones de gotas oculares disponibles en el mercado (KRISTINSSON, J. K., FRIDRIKSDOTTIR, H., THORISDOTTIR, S., SIGURDARDOTTIR, A. M., STEFANSSON, E., LOFTSSON, T. (1996) Dexamethasone-cyclodextrin-polymer co-complexes in aqueous eye drops. Aqueous humor pharmacokinetics in humans. Investigative Ophthalmology & Visual Science 37: 1199). La gota ocular de un 0,5 % de dexametasona a base de ciclodextrina suministra niveles significativos de dexametasona a la retina y el vítreo tanto a través de absorción tópica como sistémica. Los niveles de fármaco pueden aumentar adicionalmente aumentando la concentración a un 1,5 % de dexametasona y una aplicación más frecuente y puede presentar una plataforma de administración de fármacos potencial para el tratamiento de enfermedades retinianas con esteroides y otros fármacos, a través de una vía no invasiva. Sin embargo, parece que el aumento de los niveles de fármaco en el segmento posterior del ojo se debe principalmente a un aumento de la administración a través de la vía sistémica (desde la cavidad nasal).

Tabla 3 - Concentración (ng/g) de dexametasona en sangre y diversos tejidos oculares 120 minutos después de administración de una solución de gotas oculares de dexametasona al 0,5 % por vía tópica como gota ocular, mediante inyección intravenosa o mediante aplicación intranasal de una dosis idéntica en el conejo, y administración tópica de una solución de gotas oculares de dexametasona al 1,5 % (media ± desviación estándar; n = 6).

Tejido	1,5 % en p/v de Dexametasona		0,5 % en p/v de Dexametasona					
	Tópica		Tópica		Intravenosa		Intranasal	
	Ojo izquierdo	Ojo derecho	Ojo izquierdo	Ojo derecho	Ojo izquierdo	Ojo derecho	Ojo izquierdo	Ojo derecho
Córnea	1668 ± 633	44 ± 44	1187 ± 112	20 ± 9	21 ± 4	20 ± 3	16 ± 5	18 ± 6
Esclerótica	231 ± 121	31 ± 20	448 ± 142	35 ± 14	28 ± 5	26 ± 4	21 ± 10	25 ± 8
Humor Acuoso	576 ± 226	9 ± 4	170 ± 76	6 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	9 ± 2	10 ± 3
Iris-Cuerpo ciliar	548 + 290	43 ± 36	136 ± 42	19 ± 7	15 ± 4	19 ± 6	19 ± 5	19 ± 6
Cristalino	19 ± 9	5 ± 3	11 ± 3	2 ± 0	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1
Vítreo	22 ± 9	6 ± 3	11 ± 3	5 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	6 ± 2	6 ± 1
Retina	66 ± 49	57 ± 41	33 ± 7	14 ± 3	16 ± 5	17 ± 4	19 ± 6	20 ± 6
Nervio óptico	131 ± 51	85 ± 63	41 ± 12	34 ± 13	28 ± 7	27 ± 9	28 ± 14	28 ± 11
Sangre	45 + 24		26 ± 5		27 ± 4		36 ± 1	

Lo siguiente ilustra, pero no limita, la invención. Un fármaco representativo se eligió para ilustrar la especificidad del sitio mejorada de una suspensión acuosa del fármaco ciclodextrina en comparación con una solución acuosa del

fármaco ciclodextrina para dirigir la administración al vítreo, retina y nervio óptico después de su administración a la superficie del ojo.

EXPERIMENTOS QUE ILUSTRAN LA INVENCIÓN

Los siguientes experimentos se detallan solamente a modo de ilustración y no se debe interpretar que limitan la invención de modo que muchas modificaciones a los experimentos tanto en materiales como en métodos serán evidentes para las personas con experiencia en la materia.

Experimento 4

La finalidad de este estudio era investigar la concentración de dexametasona en diversos tejidos oculares después de administración tópica de una suspensión de dexametasona que contenía γ-ciclodextrina.

Materiales: [1,2,4,6,7-^{3}H]-dexametasona en solución de etanol con una actividad específica de 88 Ci/mmol se adquirió en Amersham Biosciences. La dexametasona se adquirió en Sigma (Alemania). La γ-ciclodextrina (γCD) se adquirió en Wacker-Chemie GmbH (Alemania). El dihidrato de edetato disódico (EDTA) de calidad analítica se adquirió en Norsk Medisinaldepot (Alemania). La hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) se obtuvo en Mecobenzon (Dinamarca). El cloruro de benzalconio se adquirió en Sigma (USA). El agente solubilizante Soluene®-350, y los cócteles de centelleo líquido Hionic Fluor™ y Ultima Gold™ se adquirieron en Perkin Elmer (Reino Unido). Todos los otros reactivos químicos usados en el presente estudio eran compuestos disponibles en el mercado de calidad reactiva o analítica especial.

Estudios de solubilidad: el estudio de solubilidad de fase se realizó para determinar la cantidad exacta de γCD necesaria para solubilizar la dexametasona. Una cantidad en exceso de dexametasona se añadió a una solución o suspensión acuosa que contenía de un 0 % a un 10 % (p/v) de γCD. Las suspensiones de dexametasona formadas se calentaron en un autoclave (Midmark M7 SpeedClave) en recipientes cerrados herméticamente a 121 ºC durante 20 min. Se permitió que las suspensiones se enfriaran a temperatura ambiente (22-23 ºC) y se equilibraran durante 7 días. Después de alcanzar el equilibrio, la suspensión se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 µm, y el filtrado se diluyó y se analizó por HPLC. Se determinó que el diagrama de solubilidad de fases en agua pura era de tipo B_S con una solubilidad máxima de la dexametasona de 5.3 mg/ml a una concentración de un 5 % (p/v) de γCD.

Formulación de las gotas oculares: *a) Suspensión fría*: la suspensión acuosa de gotas oculares de dexametasona de un 1,5 % (p/v) se preparó suspendiendo 750 mg de dexametasona en 50 ml de solución acuosa que contenía cloruro de benzalconio (10 mg), EDTA (50 mg), HPMC (50 mg), NaCl (100 mg) y γCD (9,0 g). La suspensión se calentó en un autoclave (Midmark M7 SpeedClave) en recipientes cerrados herméticamente a 121 ºC durante 20 min. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente (22-23 ºC) y se equilibró durante 7 días. La osmolaridad de las soluciones se midió con el método de disminución del punto de congelación usando un Osmómetro Automático de Knauer (Países Bajos). La viscosidad se determinó con el modelo DV-1+ de viscosímetro digital de Brookfield (U.S.A.) funcionando a temperatura ambiente. Se determinó que la osmolaridad de la suspensión de gotas oculares era de aproximadamente 300 mOsm/kg (o miliosmolalidad/kg). La viscosidad era aproximadamente 2,3 cps. Se determinó que la cantidad de dexametasona disuelta en la suspensión acuosa de gotas oculares estaba entre 0,7 y 0,9 mg/ml o solamente aproximadamente un 5 % de la cantidad total de dexametasona en la formación de gotas oculares. *b) Suspensión de dosificación (marcada):* El volumen requerido de solución etanólica de dexametasona radiactiva se pipeteó en un vial y se permitió que se evaporara tanta cantidad de etanol como fuera posible casi hasta sequedad sin precipitar la dexametasona. A continuación, se añadió una cantidad requerida de suspensión de gotas oculares de dexametasona y esa solución se sonicó durante 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante al menos 24 horas.

Estudios in vivo: Se usaron ocho conejos albinos hembra sin anestesiar, jóvenes (HB Lidköbings Kaninfarm, Suecia). Los conejos se alimentaron con una dieta regular y pesaban aproximadamente 3 kg. El estudio se unió a la declaración de ARVO para el uso de animales de laboratorio en investigación. Se instilaron gotas oculares (50 µl) por vía tópica usando una micropipeta dentro del centro del fondo popular inferior (n = 8). Durante la instilación, el párpado inferior se dobló hacia fuera ligeramente con respecto al globo ocular y se devolvió a su posición normal inmediatamente después de la instilación. Se tuvo mucho cuidado para no irritar el ojo o para no tocar la superficie de la córnea. Las muestras de sangre se tomaron en intervalos de 30 minutos. Después de dos horas, los conejos se sacrificaron mediante inyección intravenosa de pentobarbital sódico y ambos ojos se protuyeron y se enuclearon inmediatamente y se aclararon con una solución salina isotónica. Todas las soluciones fueron bien toleradas por los conejos y no se observaron signos macroscópicos de irritación, enrojecimiento u otro efecto tóxico.

Preparación de la muestra: el humor acuoso se retiró del ojo usando una jeringa de 1 ml unida a una aguja de calibre 26 y se colocó en un vial de polietileno (centelleo). Se realizó una incisión lateral en la esclerótica (centro del globo ocular) y el ojo se abrió totalmente (parte anterior y parte posterior). Desde la parte anterior, el cristalino y el iris-cuerpo ciliar se retiraron y la córnea se separó de la esclerótica anterior restante. Desde la parte posterior, el humor vítreo se vacío en un vial. La retina se rascó extrajo suavemente mediante raspado y el nervio óptico (aproximadamente 2 mm) se separó mediante corte. A la vez que se diseccionaban los ojos, todas las muestras se

pusieron inmediatamente en viales de centelleo secos y se pesaron. Se tuvo mucho cuidado para evitar la contaminación cruzada entre muestras de tejido individuales y fluidos oculares. Todo el proceso llevó menos de 15 minutos por ojo de modo que cualquier error debido a la redistribución del fármaco se minimizó.

Determinación cuantitativa de dexametasona: a) Humor acuoso: se añadieron 10 ml de Ultima gold a muestras de humor acuoso (aproximadamente 0,2 g), los viales se taparon, se agitaron y se mantuvieron en la oscuridad durante al menos 12 horas antes de realizar el recuento en un contador de centelleo líquido. *b) Muestras de sangre*: Las muestras de sangre se prepararon mediante la adición de 1 ml de mezcla de Soluene®-350:isopropanol a 0,1-0,2 ml de la sangre y se incubaron a 50 ºC durante 60 minutos. A continuación se permitió que los viales se enfriaran de nuevo a temperatura ambiente y a continuación se añadió gota a gota una solución de 0,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % con agitación a cada vial para decoloración. Se permitió que las soluciones permanecieran a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación los viales se incubaron de nuevo a 50 ºC durante 30 minutos para retirar el exceso de peróxido de hidrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de Hionic fluor™ a cada vial y los viales se cerraron, se agitaron y se mantuvieron en la oscuridad durante al menos 12 horas antes del recuento en un contador de centelleo líquido. *c) Otras muestras de tejido ocular*: Otras muestras de tejido se manipularon la misma manera que las muestras de sangre excepto porque se añadieron 0,5-2,0 ml de Soluene®-350 a las muestras dependiendo del tamaño de la muestra de tejido. No se usó isopropanol o peróxido de hidrógeno y las muestras se incubaron durante 240 minutos a 50 ºC antes de añadir el Hionic Fluor™ (5-20 ml dependiendo del tamaño de la muestra). La dexametasona se detectó en todas las muestras de sangre y en todas las muestras de tejidos de los ojos. Las muestras de tejido de blanco se añadieron con adiciones con diversas cantidades de dexametasona marcada a partir de la solución de dosificación y se usaron como un patrón.

Resultados: Los resultados se muestran en la Tabla 4. Aunque la cantidad de dexametasona disuelta en la suspensión acuosa de gotas oculares estaba entre 0,7 y 0,9 mg/ml, o solo aproximadamente un 5 % de la cantidad total de dexametasona en la formulación de gotas oculares, la cantidad de dexametasona en los diversos tejidos se es comparable o incluso más elevada que después de la administración de la misma cantidad (es decir un 1,5 % de solución de dexametasona RMβCD) tal como se muestra en la Tabla 5. Además, la administración de la suspensión de dexametasona/γ-ciclodextrina aumenta la cantidad relativa de fármaco que alcanza el segmento posterior del ojo a través de la vía tópica y disminuye la concentración de dexametasona en sangre (FIGs. 3 y 4).

En seres humanos (70 kg) la contribución de la vía sistémica será inferior a un 10 % de lo que es en el conejo que es mucho más pequeño (3 kg), incluso cuando se corrige para el tamaño relativo de los ojos en las dos especies. La cantidad de fármaco que alcanza los diversos tejidos a través de la vía tópica en el conejo se puede calcular restando la cantidad de fármaco en el ojo derecho de la cantidad de fármaco en el ojo izquierdo (Tabla 6). Las cantidades que se muestran en la Tabla 6 son más próximas a las que se podrían esperar en seres humanos. La Tabla 6 y otros datos presentados muestran claramente que la administración tópica de suspensión acuosa de gotas oculares de dexametasona/γ-ciclodextrina conduce a una administración del fármaco al segmento posterior del ojo más específica del sitio en comparación con la administración tópica de solución acuosa de gotas oculares de dexametasona/RMβCD. Por lo tanto, este tipo de formulación no solamente mejora la administración del fármaco en el ojo después de administración tópica del fármaco sino que también disminuye los efectos secundarios sistémicos.

Tabla 4 - Concentración (ng/g) de dexametasona en sangre y diversos tejidos oculares 120 minutos después de administración de una suspensión de gotas oculares de un 1,5 % de dexametasona/γ-ciclodextrina por vía tópica como gota ocular (media ± desviación estándar; n = 8).

Tejido	Ojo izquierdo	Ojo derecho
Córnea	1155 ± 324	18 ± 12
Esclerótica	404 ± 300	23 ± 12
Humor Acuoso	236 ± 67	4 ± 2
Iris-Cuerpo ciliar	290 ± 101	27 ± 23
Cristalino	11 ± 6	5 ± 5
Vítreo	29 ± y seis	4 ± 4
Retina	57 ± 22	29 ± 15
Nervio óptico	237 ± 152	59 ± 40
Sangre	10 ± 7	

Tabla 5. Concentración de dexametasona en ng/g, media ± desviación estándar) después de administración tópica a conejos

Tejido	Suspensión de Dexametasona γCD al 1,5 %		Solución de Dexametasona RMβCD al 1,5 %		Solución de Dexametasona RMβCD al 0,5 %	
	Ojo izquierdo	Ojo derecho	Ojo izquierdo	Ojo derecho	Ojo izquierdo	Ojo derecho
Córnea	1155 ± 324	18 ± 12	1668 ± 633	44 ± 44	1187 ± 112	20 ± 9
Esclerótica	404:1:300	23 ± 12	231 ± 121	31 ± 20	448 ± 142	35 ± 14
Humor Acuoso	236 ± 67	4 ± 2	576 ± 226	9 ± 4	170 ± 76	6 ± 2
Iris-Cuerpo ciliar	290 ± 101	27 ± 23	542 ± 290	43 ± 36	136 ± 42	19 ± 7
Cristalino	11 ± 6	5 ± 5	19 ± 9	5 ± 3	11 ± 3	2 ± 0
Vítreo	29 ± 16	4 ± 4	22 ± 9	6 ± 3	11 ± 3	5 ± 1
Retina	57 ± 22	29 ± 15	66 ± 49	57 ± 41	33 ± 7	14 ± 3
Nervio óptico	237 ± 152	59 ± 40	131 ± 51	85 ± 63	41 ± 12	34 ± 13
Sangre	10 ± 7		45 ± 24		26 ± 5	

Tabla 6 - Concentración de dexametasona (ng/g, media ± desviación estándar) que alcanza los diversos tejidos oculares de la vía tópica después de administración tópica.

	Concentración de dexametasona que alcanza el tejido ocular (izquierdo) a través de la vía tópica (ng/g)	
Tejido	1,5 % en suspensión de γCD	1,5 % en solución de RMβCD
Córnea	1137	1624
Esclerótica	381	200
Humor Acuoso	232	567
Iris-Cuerpo ciliar	263	505
Cristalino	6	14
Vítreo	25	16
Retina	28	9
Nervio óptico	178	46

Experimento 5

La finalidad de este estudio era determinar el tamaño de las partículas en suspensiones acuosas de gotas oculares de la invención representativas y comparar los resultados con un estudio similar de soluciones acuosas de gotas oculares de la técnica anterior.

Materiales: suspensión acuosa de gotas oculares de dexametasona/γCD que contiene un 1,5 % (p/v) de dexametasona recién preparada como se ha descrito en el EXPERIMENTO 4 mencionado anteriormente; soluciones acuosas de gotas oculares de dexametasona/RMβCD que contienen un 0,5 % (p/v) y que un 1,5 % (p/v) de dexametasona, respectivamente, preparadas como se ha descrito en el EXPERIMENTO 3 mencionado anteriormente, recién preparadas; suspensión acuosa de gotas oculares de dexametasona/γCD que contienen un 1,5 % (p/v) de dexametasona, preparada como se ha descrito en el EXPERIMENTO 4 mencionado anteriormente, almacenada a continuación a temperatura ambiente durante 7 meses; y soluciones acuosas de gotas oculares de dexametasona/RMβCD que contienen un 0,5 % y un 1,5 % (p/v) de dexametasona, respectivamente, preparadas como se ha descrito en el EXPERIMENTO 3 mencionado anteriormente, almacenadas a continuación a temperatura ambiente durante 7 meses.

Estudio microscópico de partículas: se usó el método que se describe en la Farmacopea Europea, Edición 5.3, Sección 2.9.37, Microscopía Óptica (01/2006: 20937). En resumen, las muestras se examinaron en un microscopio BH-2 de Olympus con un aumento de 40 veces. Las formulaciones acuosas de gotas oculares se agitaron y a continuación una gota pequeña de cada una se puso en un portaobjetos de microscopio de vidrio y la gota se cubrió con un cubreobjetos de vidrio. A continuación se midieron 50 partículas de forma aleatoria midiendo el diámetro

máximo de las partículas colocadas en líneas rectas a través de la muestra. En otras palabras, el tamaño de las partículas se informa como la dimensión más larga de borde a borde cuando la partícula se orienta paralela a la escala ocular (as tal como se describe en la Farmacopea Europea). Las partículas de mayor tamaño observadas en la suspensión acuosa de gotas oculares de dexametasona/γCD recién tenían un tamaño de aproximadamente 60 µm (es decir, el diámetro más largo), pero el tamaño más común era de aproximadamente 15 µm de diámetro; N = 50, media ± desviación estándar = 20,35 + 10,31 µm; véanse los resultados que se muestran en la FIG. 5. Una suspensión acuosa de dexametasona/γCD que se había almacenado durante 7 meses a temperatura ambiente, las partículas de mayor tamaño tenían un diámetro de aproximadamente 50 µm, con el tamaño más común siendo de aproximadamente 12 µm de diámetro; N = 50, media ± desviación estándar = 17,35 + 8,65 µm. Véanse los resultados que se muestran en la FIG. 6. Por el contrario, no se observaron partículas en las mismas condiciones en las soluciones de gotas oculares de dexametasona/RMβCD.

Experimento 6

La solubilidad de diversos fármacos se determinó en soluciones acuosas puras que contenían las ciclodextrinas naturales o sus derivados solubles en agua a temperatura ambiente (22-23 ºC). Las concentraciones de ciclodextrina, dadas entre paréntesis, se proporcionan en % en peso/volumen y las solubilidades del fármaco se proporcionan en mg/ml. El método usado para determinar la solubilidad de ha descrito (véase T. Loftsson, D. Hreinsdóttir y M. Masson, "Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs", Int. J. Pharm" 302, 18-28, 2005). Las solubilidades de fases de fármacos en soluciones acuosas que contienen las -, β- y γ-ciclodextrinas naturales son, en general, de tipo B_s, lo que significa que el complejo de fármaco/ciclodextrina tiene una solubilidad limitada en agua. A concentraciones por encima de la solubilidad del complejo de fármaco/ciclodextrina, solamente una fracción del fármaco estará en solución como complejo de fármaco/ciclodextrina y una fracción del fármaco estará presente como partículas sólidas de fármaco/ciclodextrina en suspensión. Las tres ciclodextrinas naturales, es decir α-, β- y γ-ciclodextrina, forman diagramas de solubilidad de fases de tipo B_s mientras que los derivados de ciclodextrina más solubles en agua, tales como 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina y sulfobutil éter β-ciclodextrina, en general forman complejos solubles en agua o complejos que tienen una solubilidad en agua mucho mayor que los complejos de los mismos fármacos con α-, β- y γ-ciclodextrina. La FIG. 7 muestra la solubilidad de fases de hidrocortisona en agua que contienen la β-ciclodextrina natural. La solubilidad máxima de la hidrocortisona obtenida es 2,2 mg/ml y no aumentará con el aumento de la cantidad de ciclodextrina. Por el contrario, a cierta concentración de ciclodextrina, disminuirá con el aumento de la cantidad de β-ciclodextrina (que es característica para perfiles de solubilidad de fases de tipo B_s). En el caso de dexametasona en agua pura que contiene γ-ciclodextrina se determinó que la solubilidad máxima era 5,3 mg/ml. Se determinó que la solubilidad de la dexametasona en formulación acuosa de gotas oculares que contienen un 18 % de γ-ciclodextrina era de 0,7 a 0,9 mg/ml (véase el EXPERIMENTO 4). El medio acuoso de formación de complejos para la hidrocortisona es una solución a concentraciones de β-ciclodextrina por debajo de aproximadamente un 1,8 % pero una suspensión a concentraciones más elevadas de β-ciclodextrina.

Resultados:

AG013958 (inhibidor de VEGFR/PDGFR):

γ-ciclodextrina: 0,01 mg/ml (7,5 %), 0,02 mg/ml (15 %).
β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria: 0,2 mg/ml (10 %)
Sulfobutil éter β-ciclodextrina: 0,05 mg/ml (10 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 0,04 mg/ml (10 %)

Carvedilol (beta bloqueador):

α-ciclodextrina: 0,10 mg/ml (10 %), 0,13 mg/ml (20 %).
β-ciclodextrina: 0,45 mg/ml (10 %), 0,9 mg/ml (20 %).
γ-ciclodextrina: 0,85 mg/ml (10 %), 0,9 mg/ml (20 %).
β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria: 0,5 mg/ml (5 %)
Sulfobutil éter β-ciclodextrina: 0,4 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 0,3 mg/ml (5 %)

Ciclosporina A (inmunosupresor):

α-ciclodextrina: 0,2 mg/ml (5 %), 0,9 mg/ml (10 %).
2-Hidroxipropil-α-ciclodextrina: 0,5 mg/ml (15 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 0,2 mg/ml (10 %)
β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria: 0,4 mg/ml (10 %)

Dexametasona (corticosteroide):

γ-ciclodextrina: 3 mg/ml (5 %)
β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria: 5 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 4 mg/ml (5 %)

17β-Estradiol (estrógeno);

γ-ciclodextrina: 0,4 mg/ml (5 %)
β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria: 4 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil- γ-ciclodextrina: 2,5 mg/ml (10 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 2,4 mg/ml (5 %), 4,6 mg/ml (10 %), 9,6 mg/ml (20 %)

Hidrocortisona (corticosteroide):

γ-ciclodextrina: 3,6 mg/ml (5 %)
β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria: 11 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil-α-ciclodextrina: 2,4 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 6,7 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil- γ-ciclodextrina: 7,7 mg/ml (5 %)

Oxazepam (benzodiazepina):

γ-ciclodextrina: 0,3 mg/ml (5 %)
β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria: 0,9 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 1 mg/ml (5 %)

Sulfametoxazol (sulfonamida):

γ-ciclodextrina: 2,2 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 6,8 mg/ml (5 %)

Acetónido de triamcinolona (corticosteroide):

γ-ciclodextrina: 4,4 mg/ml (5 %)
β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria: 2,0 mg/ml (5 %)
Sulfobutil éter β-ciclodextrina: 1,1 mg/ml (5 %)
2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina: 1,0 mg/ml (5 %)

Debido al tipo B_s de más de solubilidad de fases de las ciclodextrinas naturales, los fármacos formarán suspensiones de fármaco/ciclodextrina en las formulaciones acuosas de gotas oculares. Las suspensiones se disolverán parcialmente después de administración tópica al ojo formando una solución saturada de fármaco en el fluido lagrimal acuoso, maximizando la cantidad de reparto de fármaco en córnea, esclerótica y otros tejidos superficiales. El potencial químico elevado del fármaco en una solución saturada aumentará el gradiente de potencial químico que es la fuerza impulsora de la difusión pasiva.

La solubilidad del fármaco en la formulación acuosa de gotas oculares y/o el fluido lagrimal se puede ajustar mediante el uso simultáneo de una ciclodextrina natural y un derivado de ciclodextrina más soluble en agua.

EXPERIMENTO 7:

Se planifica un estudio en seres humanos para encontrar el nivel de dexametasona suministrada a la parte posterior del ojo humano mediante una suspensión de gotas oculares que contiene partículas de dexametasona-ciclodextrina preparada de acuerdo con la invención. Los pacientes que están planeando someterse a cirugía del vítreo se reclutarán para el estudio mediante consentimiento informado. Estos recibirán una gota de la suspensión de gotas oculares a 1, 2 y 4 horas antes de la cirugía. Durante la cirugía, se obtendrá una pequeña muestra del gel del vítreo (que se retira de forma rutinaria en cirugía del vítreo) y se almacenará para medición de dexametasona.

REALIZACIONES

Lo que sigue a continuación representa realizaciones particulares de la invención que se describen en el presente documento.

1. Una composición oftálmica que es una suspensión acuosa que comprende fármaco, ciclodextrina y agua, composición que tiene una fase acuosa de aproximadamente un 5 % (p/v) a aproximadamente un 50 % (p/v) del fármaco en solución, como fármaco libre disuelto y como complejo(s) de fármaco/ciclodextrina disueltos, y una

fase sólida de aproximadamente un 50 % (p/v) a aproximadamente un 95 % (p/v) del fármaco como partículas sólidas de complejo de fármaco/ciclodextrina, siendo el tamaño de las partículas en la fase sólida de aproximadamente 0,1 µm a aproximadamente 500 µm, siendo las partículas del complejo de fármaco/ciclodextrina capaces de disolverse en fluido lagrimal, la ciclodextrina comprendiendo al menos una ciclodextrina natural seleccionada entre el grupo que consiste en α-ciclodextrina, β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina, siendo la concentración total del complejo de fármaco/ciclodextrina en la composición superior a la solubilidad acuosa del complejo.

2. La composición de acuerdo con la realización 1, en forma de gotas oculares.

3. La composición de acuerdo con la realización 1, en forma de una bruma ocular o un gel ocular.

4. La composición de acuerdo con la realización 1, 2 o 3, que comprende aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 40 % de ciclodextrina.

5. La composición de acuerdo con la realización 4, que comprende aproximadamente un 2 % (p/v) a aproximadamente un 20 % (p/v) de ciclodextrina.

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, que comprende adicionalmente hasta aproximadamente un 5 % (p/v) de polímero soluble en agua.

7. La composición de acuerdo con la realización 6, que comprende aproximadamente un 0,1 % (p/v) a aproximadamente un 1 % (p/v) de polímero soluble en agua.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, que comprende adicionalmente hasta aproximadamente un 5 % (p/v) de sales metálicas.

9. La composición de acuerdo con la realización 8, que comprende hasta aproximadamente un 2 % (p/v) de sales metálicas.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, que comprende adicionalmente hasta aproximadamente un 5 % (p/v) de sales orgánicas.

11. La composición de acuerdo con la realización 10, que comprende hasta aproximadamente un 3 % (p/v) de sales orgánicas.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, que comprende adicionalmente al menos una sal tampón y/o al menos un conservante.

13. [La realización 13 se ha suprimido.]

14. [La realización 14 se ha suprimido.]

15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, en la que las partículas de fármaco/ciclodextrina se disuelven dentro de aproximadamente 10 a aproximadamente 600 minutos después de su administración a la superficie del ojo.

16. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, en la que la ciclodextrina comprende al menos una ciclodextrina natural seleccionada entre el grupo que consiste en α-ciclodextrina, β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina.

17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-15, que comprende al menos un derivado farmacéuticamente aceptable de α-, β- o γ-ciclodextrina.

18. La composición de acuerdo con la realización 17, en la que el al menos un derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxialquil-β-ciclodextrinas, hidroxialquil-γ-ciclodextrinas, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, β-ciclodextrina sulfobutil éter, γ-ciclodextrina sulfobutil éter, β-ciclodextrinas ramificadas y γ-ciclodextrinas ramificadas.

19. La composición de acuerdo con la realización 18, en la que el al menos un derivado farmacéuticamente aceptable es hidroxipropil- β-ciclodextrina, hidroxipropil-γ-ciclodextrina, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, β-ciclodextrina sulfobutil éter, γ-ciclodextrina sulfobutil éter o glucosil- β-ciclodextrina.

20. La composición de acuerdo con la realización 16, en la que la ciclodextrina comprende al menos γ-ciclodextrina.

21. La composición de acuerdo con la realización 17, en la que la ciclodextrina comprende al menos hidroxipropil- γ-ciclodextrina.

22. La composición de acuerdo con la realización 6, en la que dicho polímero es un derivado de celulosa.

23. La composición de acuerdo con la realización 6, en la que dicho polímero es un polímero soluble en agua mucoadhesivo.

24. La composición de acuerdo con la realización 6, en la que dicho polímero es metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol de polivinilo, poli(metacrilato de metilo), policarbófilo, gelatina, alginato, poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, óxido de polietileno o quitosano, o un derivado de uno de los mencionados anteriormente.

25. La composición de acuerdo con la realización 8, en la que dicha sal metálica tiene un catión divalente o trivalente.

26. La composición de acuerdo con la realización 25, en la que dicha sal metálica es una sal de magnesio.

27. La composición de acuerdo con la realización 26, en la que dicha sal de magnesio es cloruro de magnesio.

28. La composición de acuerdo con la realización 10, en la que dicha sal orgánica es una sal de o la forma ionizada de ácido acético, ácido glutárico, un hidroxiácido o un aminoácido.

29. La composición de acuerdo con la realización 28, en la que dicha sal orgánica es una sal de o la forma ionizada de ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido tartárico o lisina.

30. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicho fármaco es un inhibidor de anhidrasa carbónica.

31. La composición de acuerdo con la realización 30, en la que dicho inhibidor de anhidrasa carbónica es dorzolamida, acetazolamida, metazolamida, etoxizolamida o brinzolamida.

32. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicho fármaco es un esteroide.

33. La composición de acuerdo con la realización 32, en la que dicho esteroide es dexametasona, hidrocortisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, prednisolona, fluorometolona, medrisona, rimexolona, pregnanolona, etabonato de loteprednol o dicloacetato de etiprednol.

34. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicho fármaco es un fármaco GABAérgico.

35. La composición de acuerdo con la realización 34, en la que dicho fármaco GABAérgico es baclofeno, tiagabina, ácido valproico, progabida, muscimol, etomidato o propofol.

36. La composición de acuerdo con la realización 34, en la que dicho fármaco GABAérgico es una benzodiazepina.

37. La composición de acuerdo con la realización 36, en la que la benzodiazepina es diazepam, alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, medazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temezepam o lorazolam.

38. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicho fármaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

39. La composición de acuerdo con la realización 38, en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo es naproxeno o ketoprofeno.

40. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicho fármaco es un antibiótico.

41. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicho fármaco es un agente antiviral.

42. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicho fármaco es ciclosporina A.

43. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicho fármaco es una prostaglandina.

44. La composición de acuerdo con la realización 43, en la que una prostaglandina es latanoprost.

45. [Las realizaciones 45-84 se han suprimido].

85. Una composición oftálmica que es un polvo, obtenido por liofilización o secado mediante pulverización de una suspensión acuosa tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, y 4-44.

86. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que dicha ciclodextrina es una mezcla de una α-, β- o γ-ciclodextrina natural y el correspondiente derivado de α-, β- o γ-ciclodextrina soluble en agua.

87. La composición de acuerdo con la realización 86, en la que dicho derivado soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxialquil-β-ciclodextrinas, hidroxialquil-γ-ciclodextrinas, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, el sulfobutil éter de β-ciclodextrina, el sulfobutil éter de γ-ciclodextrina, β-ciclodextrinas ramificadas y γ-ciclodextrinas ramificadas.

88. La composición de acuerdo con la realización 87, en la que dicho derivado soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxipropil-β-ciclodextrina, hidroxipropil-γ-ciclodextrina, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, el sulfobutil éter de β-ciclodextrina, el sulfobutil éter de γ-ciclodextrina, glucosil β-ciclodextrina y glucosil γ-ciclodextrina.

89. La composición de acuerdo con la realización 86, en la que dicha ciclodextrina es una mezcla de γ-ciclodextrina y 2-hidroxipropil-γ-ciclodextrina.

90. La composición de acuerdo con la realización 86, en la que dicha ciclodextrina es una mezcla de γ-ciclodextrina y el sulfobutil éter de γ-ciclodextrina.

91. La composición de acuerdo con la realización 86, en la que dicha ciclodextrina es una mezcla de β-ciclodextrina y 2-hidroxipropil-|3-ciclodextrina.

92. La composición de acuerdo con la realización 86, en la que dicha ciclodextrina es una mezcla de β-ciclodextrina and el sulfobutil éter de β-ciclodextrina.

93. La composición de acuerdo con la realización 86, en la que dicha ciclodextrina es una mezcla de β-ciclodextrina and β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria.

94. Una composición para uso en un método para el tratamiento de una afección del segmento posterior y/o el segmento anterior del ojo que comprende la aplicación por vía tópica a la superficie del ojo de un sujeto con necesidad de tratamiento de ese tipo, en una cantidad que administra a dicho segmento o segmentos una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco adecuado para el tratamiento de dicha afección.

95. Una composición para uso en un método de acuerdo con la realización 94, en la que el fármaco es un corticosteroide y la afección es una enfermedad de la retina y/o nervio óptico que es sensible al tratamiento con un corticosteroide.

96. Una composición para uso en un método de acuerdo con la realización 94, en la que el fármaco es un inhibidor de anhidrasa carbónica y la afección es una enfermedad de la retina y/o nervio óptico que es sensible al tratamiento con un inhibidor de anhidrasa carbónica.

97. Una composición para uso en un método de acuerdo con la realización 94, en la que el fármaco es un agonista de GABA y la afección es una enfermedad de la retina que es sensible al tratamiento con un agonista de GABA.

98. Una composición para uso en un método de acuerdo con la realización 94, en la que la afección es degeneración macular relacionada con la edad y el fármaco es AG013958, acetónido de triamcinolona, ranibizumab, macugen o placebo.

99. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que el fármaco es AG013958, acetónido de triamcinolona, ranibizumab, macugen o placebo.

100. La composición de acuerdo con la realización 99, en forma de gotas oculares.

101. La formulación oftálmica sólida de acuerdo con la realización 84, en la que dicho fármaco es AG013958, acetónido de triamcinolona, ranibizumab, macugen o placebo.

Aunque la invención se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y experimentos y realizaciones preferentes, con fines de claridad de comprensión, alguien con una experiencia habitual en la materia observará que en las ilustraciones, experimentos y realizaciones preferentes se pueden realizar diversas modificaciones, sustituciones, omisiones y adiciones. El alcance de la presente invención está limitado solamente por el alcance de las reivindicaciones que siguen a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que es una suspensión acuosa que comprende fármaco, ciclodextrina y agua, composición que tiene una fase acuosa de un 5 % (p/v) a un 50 % (p/v) del fármaco en solución, como fármaco libre disuelto y como complejo(s) de fármaco/ciclodextrina disueltos, y una fase sólida de un 50 % (p/v) a un 95 % (p/v) del fármaco como partículas sólidas de complejo de fármaco/ciclodextrina, siendo el tamaño de las partículas en la fase sólida de 0,1 µm a 500 µm, siendo las partículas del complejo de fármaco/ciclodextrina capaces de disolverse en fluido lagrimal, la ciclodextrina comprendiendo al menos una ciclodextrina natural seleccionada entre el grupo que consiste en α-ciclodextrina, β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina, siendo la concentración total del complejo de fármaco/ciclodextrina en la composición superior a la solubilidad acuosa del complejo.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de gotas oculares, una bruma ocular o un gel ocular.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende de un 0,25 % (p/v) a un 40 % (p/v) de ciclodextrina, y que comprende adicionalmente hasta un 5 % (p/v) de polímero soluble en agua, hasta un 5 % (p/v) de sales metálicas y hasta un 5 % (p/v) de sales orgánicas, y que además comprende opcionalmente al menos una sal tampón y/o al menos un conservante.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende de un 2 % (p/v) a un 20 % (p/v) de ciclodextrina, y que comprende adicionalmente de un 0,1 % (p/v) a un 1 % (p/v) de polímero soluble en agua, hasta un 2 % (p/v) de sales metálicas y hasta un 3 % (p/v) de sales orgánicas, y que además comprende opcionalmente al menos una sal tampón y/o al menos un conservante.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en la que dicha sal metálica tiene un catión divalente o trivalente y/o en la que dicha sal orgánica es una sal de o una forma ionizada de ácido acético, ácido glutárico, un hidroxiácido o un aminoácido.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en la que dicha sal metálica es una sal de magnesio y/o en la que dicha sal orgánica es una sal de o la forma ionizada de ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido tartárico o lisina.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que dicha sal de magnesio es cloruro de magnesio.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina.

9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las partículas de fármaco/ciclodextrina se disuelven en 10 a 24 horas después de su administración a la superficie del ojo.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la ciclodextrina comprende además al menos un derivado de ciclodextrina farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxialquil-β-ciclodextrinas, hidroxialquil-γ-ciclodextrinas, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, β-ciclodextrina sulfobutil éter, γ-ciclodextrina sulfobutil éter, β-ciclodextrinas ramificadas y γ-ciclodextrinas ramificadas.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el al menos un derivado de ciclodextrina farmacéuticamente aceptable es hidroxipropil-β-ciclodextrina, hidroxipropil- γ-ciclodextrina, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, β-ciclodextrina sulfobutil éter, γ-ciclodextrina sulfobutil éter o glucosil-β-ciclodextrina.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la ciclodextrina comprende al menos γ-ciclodextrina y/o en la que la ciclodextrina comprende además al menos hidroxipropil- γ-ciclodextrina.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en la que dicho polímero es metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil etilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol de polivinilo, poli(metacrilato de metilo), policarbófilo, gelatina, alginato, poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, óxido de polietileno o quitosano, o un derivado de uno de los mencionados anteriormente.

14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho fármaco es un inhibidor de anhidrasa carbónica, un esteroide, un fármaco GABAérgico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un antibiótico, un agente antiviral o una prostaglandina.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que dicho fármaco GABAérgico es una benzodiazepina.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que dicho inhibidor de anhidrasa carbónica es dorzolamida, acetazolamida, metazolamida, etoxizolamida o brinzolamida; o en la que dicho esteroide es dexametasona, hidrocortisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, prednisolona, fluorometolona, medrisona, rimexolona, pregnanolona, etabonato de loteprednol o dicloacetato de etiprednol; o en la que dicho fármaco GABAérgico es baclofeno, tiagabina, ácido valproico, progabida, muscimol, etomidato, propofol, diazepam, alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, medazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temezepam o lorazolam; o en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo es naproxeno o ketoprofeno; o en la que la prostaglandina es latanoprost.

17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que dicho fármaco es ciclosporina A.

18. Una composición oftálmica que es un polvo obtenido por liofilización o secado mediante pulverización de una suspensión acuosa tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1, y 3-17.

19. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 8 o 13-17, en la que dicha ciclodextrina es una mezcla de una α-, β- o γ-ciclodextrina natural y el derivado correspondiente de α-, β- o γ-ciclodextrina soluble en agua.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dicho derivado soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxialquil-R-ciclodextrinas, hidroxialquil-γ-ciclodextrinas, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, el sulfobutil éter de β-ciclodextrina, el sulfobutil éter de γ-ciclodextrina, β-ciclodextrinas ramificadas y γ-ciclodextrinas ramificadas.

21. La composición de acuerdo con la reivindicación 20, en la que dicho derivado soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxipropil-β-ciclodextrina, hidroxipropil-γ-ciclodextrina, β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria, el sulfobutil éter de β-ciclodextrina, el sulfobutil éter de γ-ciclodextrina, glucosil β-ciclodextrina y glucosil γ-ciclodextrina.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que dicha ciclodextrina es una mezcla de γ-ciclodextrina y 2-hidroxipropil-γ-ciclodextrina, o una mezcla de γ-ciclodextrina y el sulfobutil éter de γ-ciclodextrina, o una mezcla de β-ciclodextrina y 2-hidroxipropil- β-ciclodextrina, o una mezcla de β-ciclodextrina y el sulfobutil éter de β-ciclodextrina, o una mezcla de β-ciclodextrina y β-ciclodextrina metilada de forma aleatoria.

23. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o 19-22, en la que el fármaco es AG013958, acetónido de triamcinolona, ranibizumab, macugen o placebo, dicha composición estando en forma de gotas oculares.

24. La formulación oftálmica sólida de acuerdo con la reivindicación 18, en la que dicho fármaco es AG013958, acetónido de triamcinolona, ranibizumab, macugen o placebo.

25. Uso de ciclodextrina que comprende al menos una ciclodextrina natural seleccionada entre el grupo que consiste en α-ciclodextrina, β-ciclodextrina y γ-ciclodextrina en la preparación de una composición de fármaco oftálmico tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o 18-22 para el tratamiento de una afección del segmento posterior y/o el segmento anterior del ojo mediante aplicación tópica a la superficie del ojo.

26. La composición de fármaco oftálmico tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o 18-22 para uso en un método para el tratamiento de una afección del segmento posterior y/o el segmento anterior del ojo mediante aplicación tópica a la superficie del ojo.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el fármaco es un corticosteroide y la afección es una enfermedad de la retina y/o nervio óptico que es sensible al tratamiento con un corticosteroide; o en la que el fármaco es un inhibidor de anhidrasa carbónica y la afección es una enfermedad de la retina y/o nervio óptico que es sensible al tratamiento con un inhibidor de anhidrasa carbónica; o en la que el fármaco es un agonista de GABA y la afección es una enfermedad de la retina que es sensible al tratamiento con un agonista de GABA; o en la que la afección es degeneración macular relacionada con la edad y el fármaco es AG013958, acetónido de triamcinolona, ranibizumab, macugen o placebo.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el fármaco es un antibiótico y la afección es una infección ocular bacteriana; o en la que el fármaco es un agente antiviral y la afección es una infección ocular vírica.

29. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el fármaco es un corticosteroide y la afección es una enfermedad de la retina y/o nervio óptico que es sensible al tratamiento con un corticosteroide; o en la que el fármaco es un inhibidor de anhidrasa carbónica y la afección es una enfermedad de la retina y/o nervio óptico que es sensible al tratamiento con un inhibidor de anhidrasa carbónica; o en la que el fármaco es un agonista

de GABA y la afección es una enfermedad de la retina que es sensible al tratamiento con un agonista de GABA; o en la que la afección es degeneración macular relacionada con la edad y el fármaco es AG013958, acetónido de triamcinolona, ranibizumab, macugen o placebo.

30. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 26, en la que el fármaco es un antibiótico y la afección es una infección ocular bacteriana; o en la que el fármaco es un agente antiviral y la afección es una infección ocular vírica.

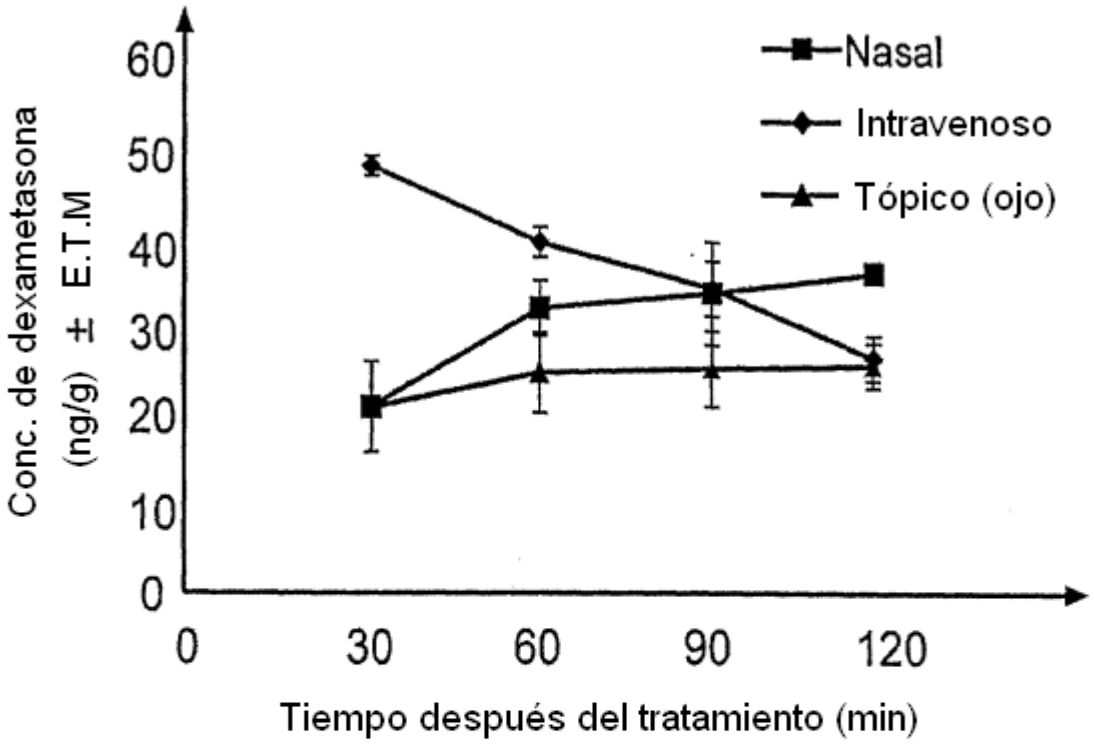
Nasal
Intravenoso
Tópico (ojo)
Conc. de dexametasona (ng/g) ± E.T.M
60
50
40
30
20
10
0
0
30
60
90
120
Tiempo después del tratamiento (min)

FIG. 1

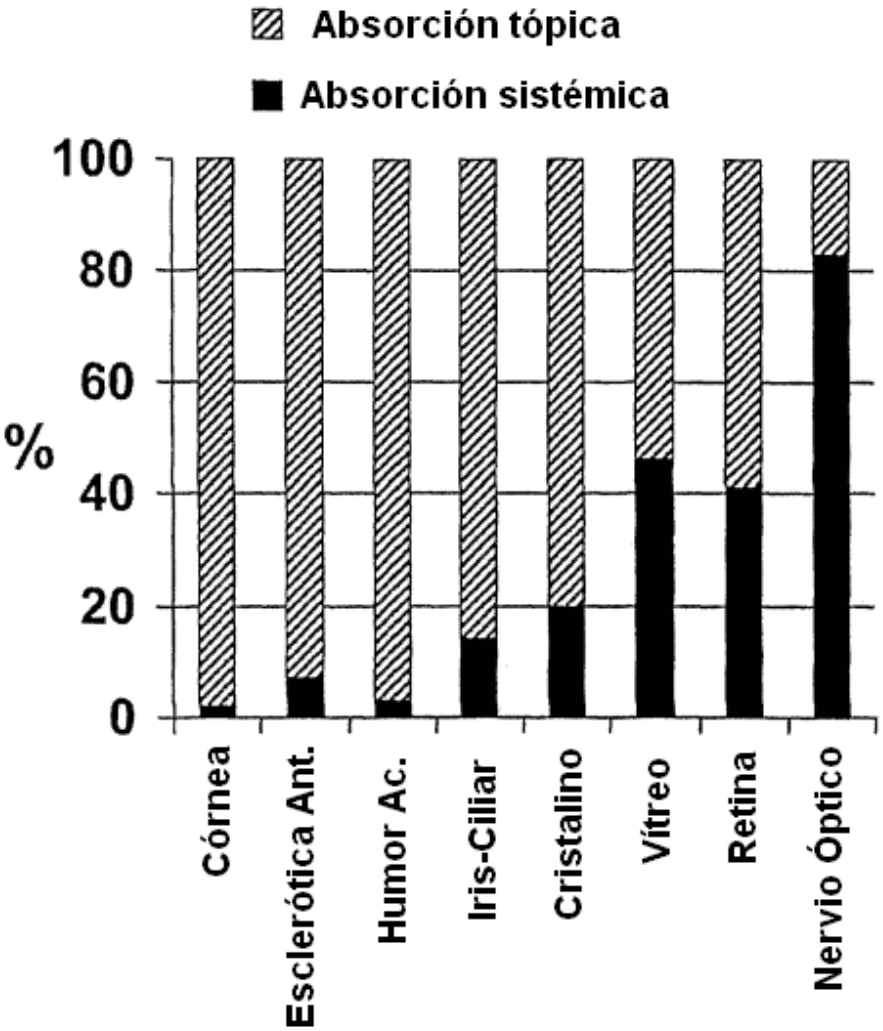
Absorción tópica
Absorción sistémica
100
80
60
%
40
20
0
Córnea
Esclerótica Ant.
Humor Ac.
Iris-Ciliar
Cristalino
Vítreo
Retina
Nervio Óptico

FIG. 2

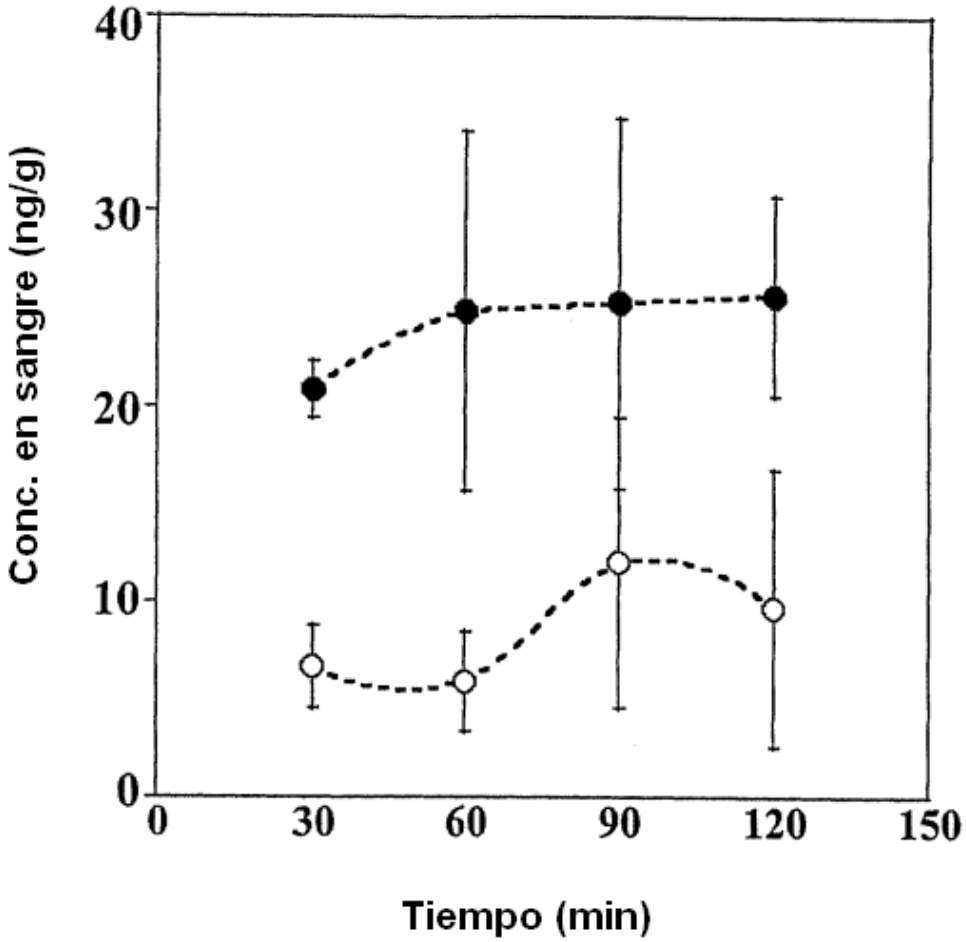

FIG. 3

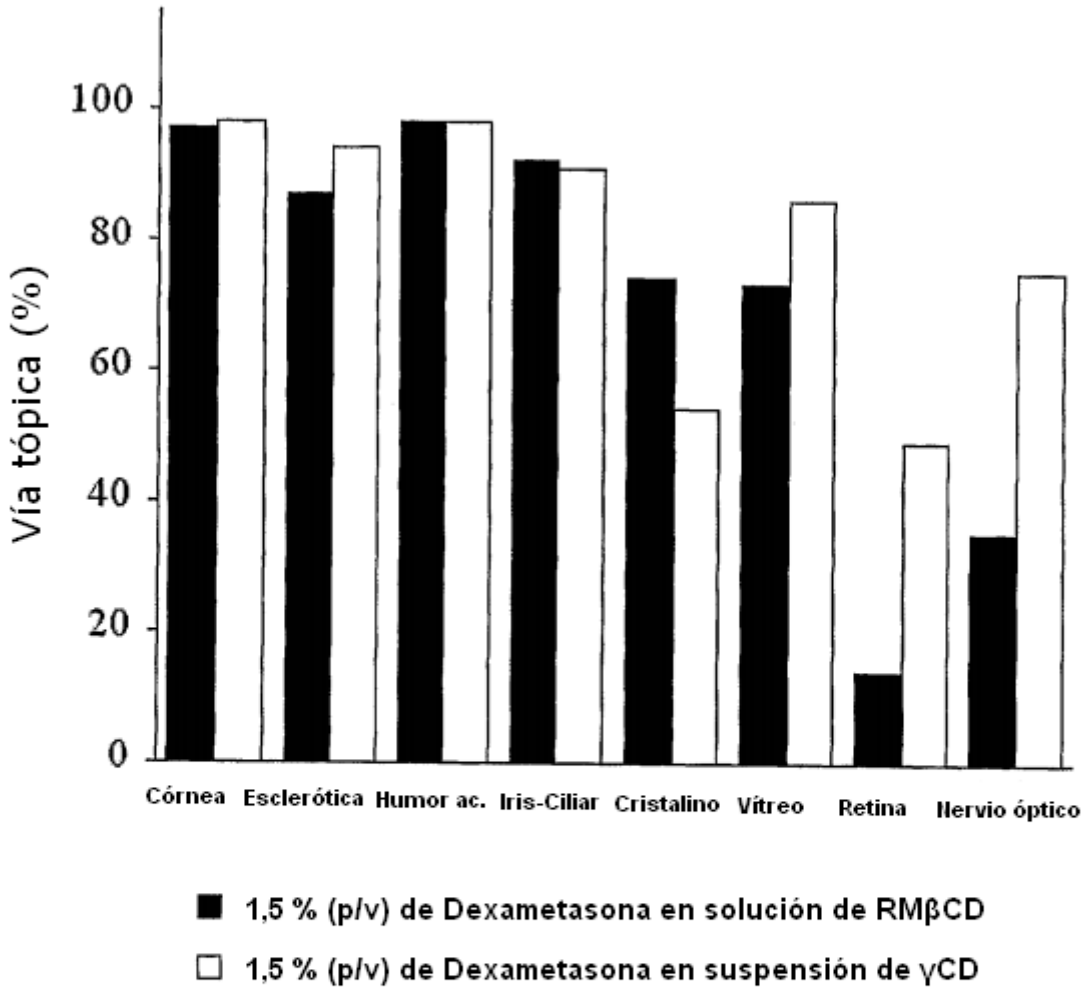
Vía tópica (%)
100
80
60
40
20
0
Córnea
Esclerótica
Humor ac.
Iris-Ciliar
Cristalino
Vítreo
Retina
Nervio óptico
1,5 % (p/v) de Dexametasona en solución de RMβCD
1,5 % (p/v) de Dexametasona en suspensión de γCD

FIG. 4

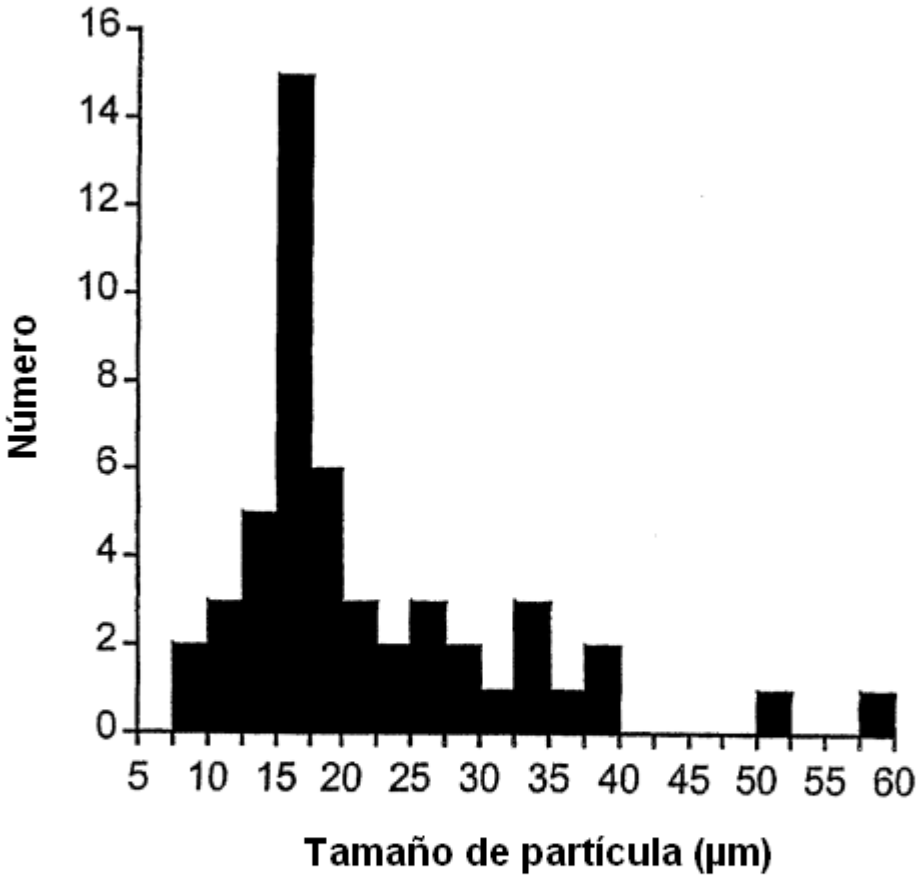
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Número
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
Tamaño de partícula (µm)

FIG. 5

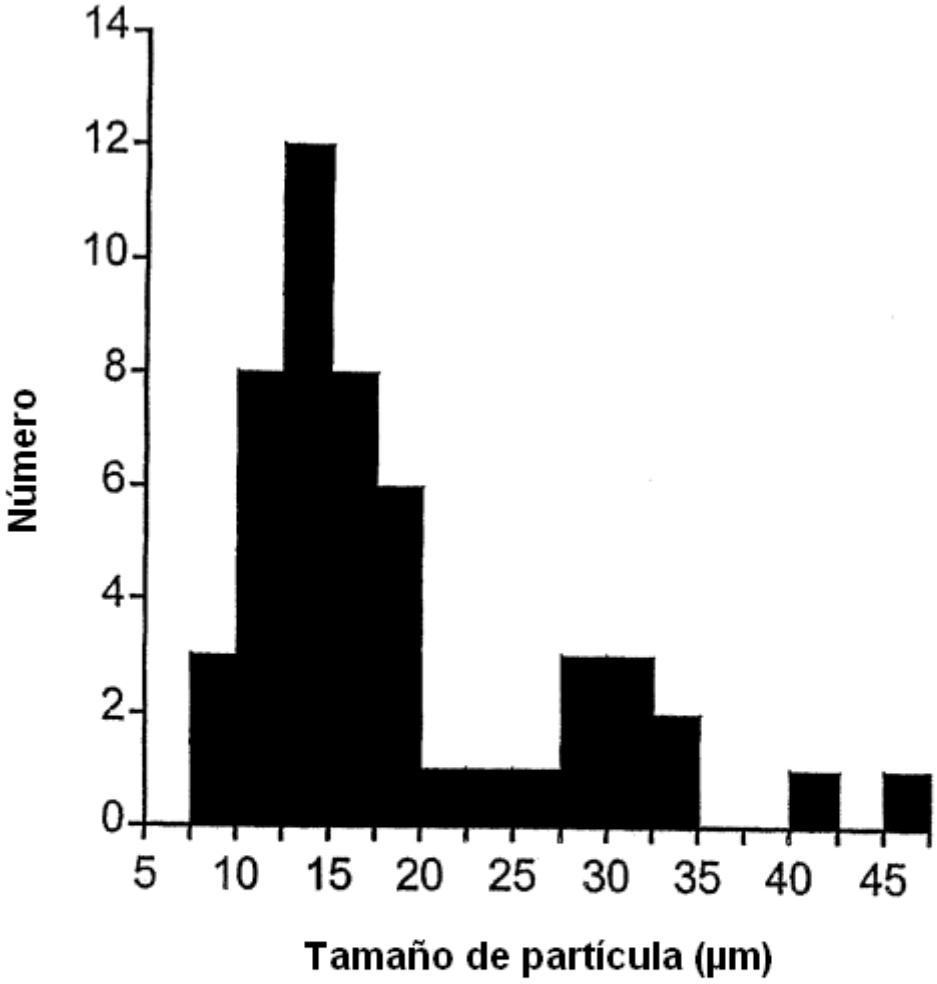
14
12
10
8
6
4
2
0
Número
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Tamaño de partícula (µm)

FIG. 6

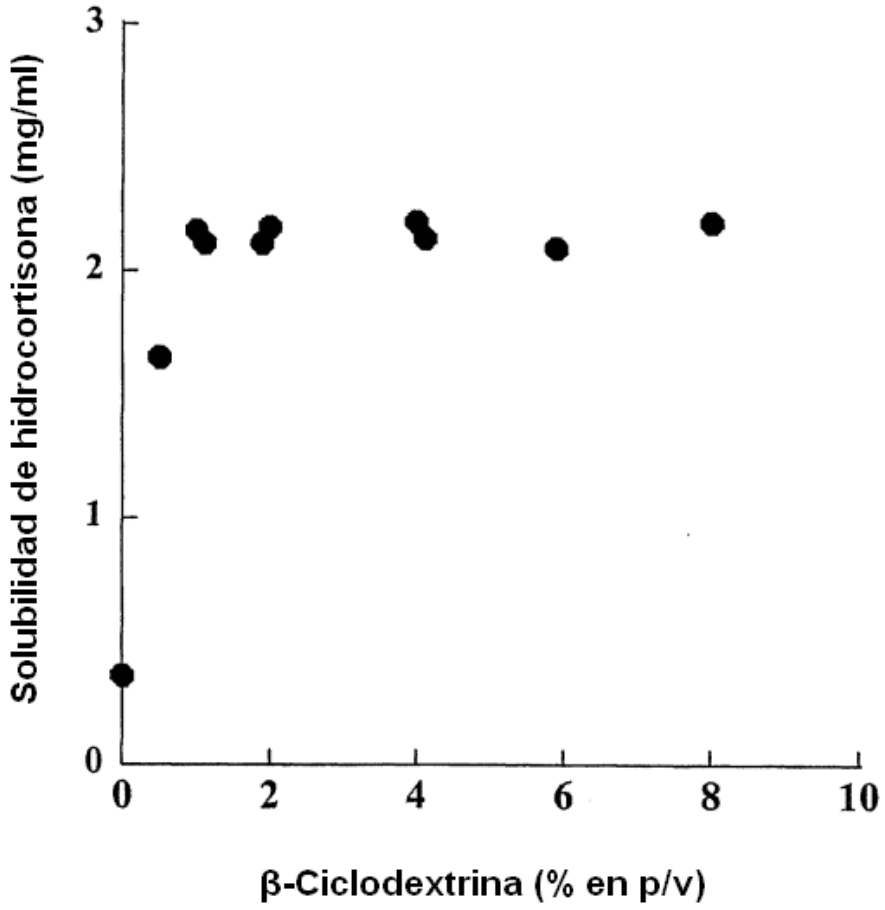
Solubilidad de hidrocortisona (mg/ml)
3
2
1
0
0
2
4
6
8
10
β-Ciclodextrina (% en p/v)

FIG. 7