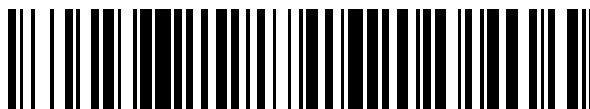


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 152**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/027589**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14152661**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14724204 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019** **EP 2968650**

54 Título: **Formulaciones oculares para el suministro de fármaco al segmento posterior del ojo**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361784681 P

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

23.04.2019

73 Titular/es:

PANOPTICA, INC. (100.0%)
150 Morristown Road Suite 205
Bernardsville, NJ 07924-2626, US

72 Inventor/es:

BINGAMAN, DAVID, P.;
CHANEY, PAUL, G. y
WAX, MARTIN, B.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 710 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones oculares para el suministro de fármaco al segmento posterior del ojo

Campo de la invención

Las realizaciones divulgadas en este documento se dirigen en general a la administración tópica de un compuesto farmacéutico o una sal del mismo para tratar enfermedades o afecciones oculares. Las realizaciones divulgadas incluyen formulaciones oculares de un compuesto farmacéutico o sal del mismo, en el que la formulación es una suspensión.

Antecedentes

El tratamiento de enfermedades o trastornos del segmento posterior del ojo con agentes activos aplicados tópicamente no ha sido efectivo debido al suministro ineficiente del agente activo al sitio objetivo. La gran mayoría de los fármacos tópicos penetran a través de la córnea. Sin embargo, la córnea no es igualmente permeable a todos los agentes activos aplicados tópicamente, ya que la estructura básica de la córnea determina la penetración relativa del agente activo. Efectivamente, la mayor barrera para la penetración del agente activo es el epitelio de córnea, que es rico en membranas celulares y, por lo tanto, es más susceptible a la penetración por agentes activos que son lipófilos. En contraste, como el estroma de córnea está constituido en gran parte por agua, los agentes activos pasan más fácilmente a través de este componente más grueso de la córnea si son hidrófilos. El endotelio representa una monocapa que, una vez más, es lipófila. Los agentes activos que son lipófilos o anfifílicos, en el sentido de que pueden comportarse como cargados o no cargados, penetran mejor en la córnea. Similar a la córnea, el epitelio conjuntival y los vasos sanguíneos dentro o debajo del epitelio conjuntival pueden ser penetrados por el mismo tipo de agentes lipófilos o bifásicos. Sin embargo, debido a la naturaleza de las membranas lipófilas en la conjuntiva y su vasculatura inherente, la mayoría de los agentes activos típicamente no penetran a través de la conjuntiva y hacia el ojo. Los agentes con penetración limitada en los tejidos vasculares en las regiones conjuntival y subconjuntival se drenan en la circulación sistémica.

Si un agente activo obtiene acceso a través de la córnea hacia la cámara anterior, aún existen barreras para el suministro de fármacos exitoso a los tejidos del segmento posterior, tales como retina y coroides. Estas barreras consisten, por lo menos en parte, en barreras pasivas tales como la dinámica del flujo del humor acuoso, cristalino y zónulas de cristalino, y un gran volumen vítreo, así como barreras activas, tales como transportadores celulares o bombas ubicadas en el epitelio ciliar o en gradientes iónicos establecidos en el ojo.

A pesar de los desafíos en el suministro de fármacos por vía tópica al segmento posterior del ojo, existen varias ventajas de esta ruta de administración sobre el suministro sistémico y sobre el suministro intravítreo o subconjuntivo. Las inyecciones intravítreas y subconjuntivales normalmente se basan en el uso de una aguja colocada en una jeringa para penetrar en la pared del ojo o el tejido conjuntival para suministrar agentes farmacológicos acuosos o suspensiones acuosas de agentes (por ejemplo, esteroides) para tratamiento agudo. Sin embargo, también se debe tener en cuenta que un número creciente de modalidades puede suministrar una carga útil sostenida a través de dispositivos de vehículos tales como polímeros, células orgánicas o nanopartículas para suministrar el agente terapéutico del agente activo durante un período de tiempo sostenido o prolongado. El suministro tópico permite la aplicación directa al órgano objetivo: el ojo, con una relativa facilidad de aplicación para la mayoría de los pacientes, y debido a la aplicación específica, la necesidad de dosis más pequeñas del agente activo asociado con el inicio de la acción, a menudo resulta en una exposición sistémica reducida o inexistente. Las desventajas de la administración tópica incluyen: la contaminación de las gotas tópicas, los requisitos potenciales para los conservantes, la toxicidad potencial del fármaco o el conservante para la superficie ocular, la limitación de la penetración de la mayoría de los agentes activos tópicos a través de la conjuntiva, la córnea y la cámara anterior y el riesgo, aunque significativamente menor en comparación con el suministro sistémico, de la absorción sistémica de fármacos que pueden actuar en otros órganos, tales como el corazón y los pulmones. Las complicaciones bien conocidas de la inyección intravítrea incluyen infección, desprendimiento de retina, hemorragia y cicatrización. Las complicaciones de la inyección subconjuntival también incluyen infección, cicatrización, hemorragia y penetración inadvertida del globo.

Debido a la limitada permeabilidad de muchas gotas tópicas a las barreras de la córnea y la conjuntiva, una desventaja importante de las gotas tópicas puede ser la necesidad de una alta concentración de agentes activos en la formulación tópica para lograr niveles significativos de fármacos terapéuticos en el ojo. Dependiendo del agente activo, la concentración en la formulación tópica puede ser altamente tóxica para el segmento anterior del ojo, que incluyen la córnea y el cristalino. Por lo tanto, el tratamiento de enfermedades o trastornos del segmento posterior del ojo se beneficiaría de las formulaciones que permiten una baja biodisponibilidad del agente activo en el segmento anterior, al tiempo que proporciona la disponibilidad de una concentración efectiva del activo en el segmento posterior.

Las realizaciones actuales proporcionan formulaciones novedosas que evitan los problemas encontrados en el suministro ocular de agentes terapéuticos tópicos existentes. La presente invención logra los efectos combinados de la disminución de la exposición al fármaco del segmento anterior y la córnea, al tiempo que aumenta la biodisponibilidad

del segmento posterior. Al disminuir la exposición de la córnea y aumentar la biodisponibilidad del segmento posterior, la formulación de la presente invención mejora la tolerabilidad ocular y aumenta el índice terapéutico del agente activo.

El documento US-A-2005/074497 divulga hidrogeles utilizados para suministrar medicamentos al ojo para el tratamiento de enfermedades del segmento posterior.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en forma de una suspensión, que reduce la exposición al agente activo en el segmento anterior del ojo, por ejemplo, la córnea, mientras que aumenta la biodisponibilidad del agente el segmento posterior del ojo, por ejemplo en la coroides central y/o en la retina central.

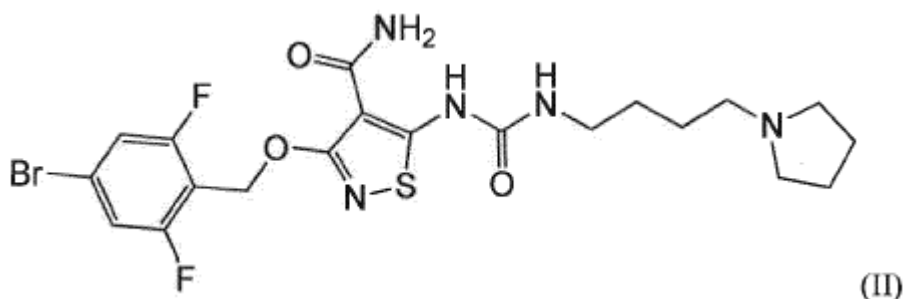
Dos formas distintas de formulación que comprenden el agente activo se describen en este documento - una solución (no de acuerdo con la presente invención) y una suspensión (de acuerdo con la presente invención) - con características superiores en comparación con otra composición formada como un gel. El agente activo formulado como una suspensión es superior en comparación a cuando el mismo ingrediente activo se formula como una forma en gel para suministrar el activo en el segmento posterior del ojo, al reducir la exposición en la parte delantera del ojo. Los niveles en aumento del agente activo en la parte delantera del ojo limitan la tolerabilidad ocular de gotas tópicas que contienen el activo. Por lo tanto, se reduce la biodisponibilidad del agente activo en la superficie de la córnea o la conjuntiva, mientras se mantienen las concentraciones adecuadas necesarias para unir los receptores relevantes en los tejidos objetivo y conferir un efecto terapéutico en el segmento posterior del ojo, tal como coroides y retina, son altamente deseables y son los resultados obtenidos a partir de las realizaciones específicas descritas en este documento.

La presente invención se refiere a formulaciones y métodos útiles para tratar estados patológicos que surgen o se exacerban por angiogénesis ocular y fuga vascular, por ejemplo, en retinopatía diabética (que incluye retinopatía diabética de fondo, retinopatía diabética proliferativa y edema macular diabético); degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (que incluye AMD neovascular (húmeda/exudativa), AMD seca, y Atrofia geográfica); neovascularización corioidea patológica (CNV) de cualquier mecanismo (es decir alta miopía, trauma, enfermedad de célula falciforme; histoplasmosis ocular, estrías angioides, rotura corioidea traumática, drusas del nervio óptico, y algunas distrofias retinales); neovascularización retiniana patológica de cualquier mecanismo (es decir, retinopatía de células falciformes, enfermedad de Eales, síndrome isquémico ocular, fistula cavernosa carótida, vitreoretinopatía exudativa familiar, síndrome de hiperviscosidad, arteriolitis oclusiva idiopática, retinocoroidopatía de aves, vasculitis retiniana, sarcoidosis, o toxoplasmosis); uveítis; oclusión de la vena retiniana (central o ramificación); trauma ocular; edema inducido por cirugía; neovascularización inducida por cirugía; edema macular cistoide; isquemia ocular; retinopatía de prematuridad; enfermedad de Coat; retinopatía de células falciformes y/o glaucoma neovascular. La formulación de la presente invención tiene, por lo menos, un agente antiangiogénico, agente antiinflamatorio, o agente de permeabilidad antivascular para uso en el tratamiento de trastornos oculares angiogénicos.

De acuerdo con las realizaciones de la invención, el agente activo es un inhibidor de quinasa de la Fórmula II.

La presente invención proporciona una formulación ocular tópica, que comprende:

a. un agente activo de la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b. excipientes farmacéuticamente aceptables;

en la que el agente activo o la sal farmacéuticamente aceptable está presente en aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2.0% p/v de tal manera que la formulación forma una suspensión.

En algunas realizaciones de la presente invención, la formulación comprende aproximadamente 0.2% a aproximadamente 1% de trometamina.

En algunas realizaciones de la presente invención, la formulación comprende un polímero líquido no iónico del tipo de alcohol de poliéter de alquilo arilo.

En algunas realizaciones de la presente invención, el polímero líquido no iónico del tipo de alcohol de poliéter de alquilarilo es tiloxapol.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, la formulación comprende una superficie no iónica hidrofílica.

En algunas realizaciones de la presente invención, la superficie no iónica hidrofílica es poloxámero.

10 En algunas realizaciones de la presente invención, la formulación comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 2% de glicerina.

En algunas realizaciones de la presente invención, la formulación comprende aproximadamente 0.6% de trometamina y aproximadamente 1% a aproximadamente 2% de glicerina.

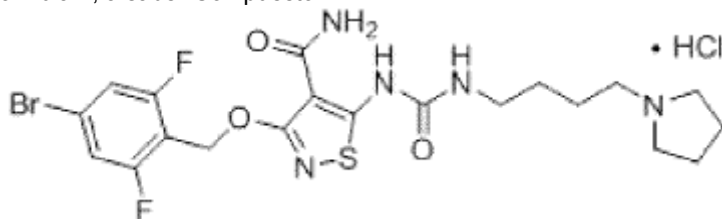
15 En algunas realizaciones de la presente invención, la formulación comprende adicionalmente un agente espesante.

En algunas realizaciones de la presente invención, el agente espesante es hidroxietil celulosa (HEC) o hidroxipropil metil celulosa (HPMC).

20 En algunas realizaciones de la presente invención, el agente espesante es HPMC o una sal del mismo.

En algunas realizaciones de la presente invención, el agente espesante es carboximetil celulosa o una sal del mismo.

25 En algunas realizaciones de la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato del compuesto de la Fórmula II, a saber Compuesto-I:



(Compuesto-I)

30 Las realizaciones de la presente invención proporcionan formulaciones de 0.1% a aproximadamente 2.0% p/v del agente activo de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el Compuesto-I. En algunas realizaciones, la concentración del Compuesto-I o su base libre (fórmula II) en la formulación es 0.1% - aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.2% - aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.3% - aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.4% - aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.5% - aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.6% - aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.7% - aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.8% - aproximadamente 0.9%, aproximadamente 0.9% - aproximadamente 1.0%, o aproximadamente 1.1 - 2.0% p/v para administración tópica. En algunas realizaciones, la formulación comprende 0.1% a aproximadamente 1.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 1.0% a 2.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones las formulaciones incluyen 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o 2.0% p/v de Compuesto-I o su base libre (fórmula II). En algunas realizaciones, la formulación comprende 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o 2.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y aproximadamente 0.6% p/v trometamina.

45 La formulación puede incluir uno o más agentes de solubilización.

50 La formulación que comprende 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o 2.0% p/v de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el Compuesto-I, puede incluir un agente de solubilización. El agente de solubilización en la formulación puede ser ciclodextrina, por ejemplo, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, metil-β-ciclodextrina, β-ciclodextrina metilada aleatoriamente, β-ciclodextrina etilada aleatoriamente, triacetil-β-ciclodextrina, β-ciclodextrina peracetilada, carboximetil-β-ciclodextrina, hidroxietil-β-ciclodextrina, 2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil-β-ciclodextrina, glucosil-β-ciclodextrina, maltosil-β-ciclodextrina, éter de sulfobutilo-β-ciclodextrina, β-ciclodextrina ramificada, hidroxipropil-γ-ciclodextrina, γ-ciclodextrina metilada aleatoriamente, trimetil-γ-ciclodextrina, o combinaciones de las mismas.

En realizaciones adicionales, la formulación que comprende 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente

- 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o 2.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede incluir a buffer, por ejemplo, trometamina. En una realización, la formulación que comprende 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o 2.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede incluir aproximadamente 0.3% - aproximadamente 1.0% p/v trometamina, y opcionalmente puede incluir adicionalmente aproximadamente 0.005% p/v de cloruro de benzalconio (BAK).
- La formulación puede tener un valor de pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 7.5 a o por debajo de aproximadamente 40°C. En algunas realizaciones, el valor de pH de la formulación está entre aproximadamente pH 5.0 a aproximadamente 7.0 a o por debajo de aproximadamente 40°C. En una realización el valor de pH de la formulación es aproximadamente 6.0 a o por debajo de aproximadamente 40°C.
- Las realizaciones actuales proporcionan una formulación del Compuesto-I o su base libre (fórmula II) para uso en el acceso al segmento posterior del ojo y/o para tratar y/o mejorar una enfermedad del segmento posterior enfermedad vasculopática o inflamatoria del ojo, seleccionada de retinopatía diabética (que incluye retinopatía diabética de fondo, retinopatía diabética proliferativa y edema macular diabético); degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (que incluye AMD neovascular (húmeda/exudativa), AMD seca, y Atrofia geográfica); neovascularización coroidea patológica (CNV) de cualquier mecanismo (es decir alta miopía, trauma, enfermedad de célula falciforme; histoplasmosis ocular, estrías angioides, rotura coroidea traumática, drusas del nervio óptico, y algunas distrofias retinales); neovascularización retiniana patológica de cualquier mecanismo (es decir, retinopatía de células falciformes, enfermedad de Eales, síndrome isquémico ocular, fistula cavernosa carótida, vitreorretinopatía exudativa familiar, síndrome de hiperviscosidad, arteriolitis oclusiva idiopática; retinocoroidopatía de aves, vasculitis retiniana, sarcoidosis y toxoplasmosis); uveítis; oclusión de la vena retiniana (central o ramificación); trauma ocular; edema inducido por cirugía; neovascularización inducida por cirugía; edema macular cistoide; isquemia ocular; retinopatía de prematuridad; enfermedad de Coat; retinopatía de células falciformes y/o glaucoma neovascular.
- En algunas realizaciones, el tiempo de exposición del Compuesto-I está entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones, el régimen de dosificación implica diversos cursos de administración ocular tópica de una formulación que comprende el Compuesto-I a un sujeto durante entre 1 y 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día de administración de la formulación durante entre 1 y 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica la administración de la formulación una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en días alternativos (es decir, en el día 1, 3, 5, 7 etc.) para un máximo de 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez en el día 1, una vez o dos veces en el día 2 - día 90. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en el día 1, seguido por una vez al día durante 2-90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces en el día 1, seguido por una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en días alternativos (es decir, en el día 1, 3, 5, 7 etc.) para un máximo de 90 días. Por ejemplo, un régimen de dosificación implica una vez por día o dos veces por día durante 1, 2, 3, 4, o 5 días consecutivos. Para el régimen de dosificación de dos veces o tres veces al día, los sujetos reciben dosis ocular tópica de una formulación del Compuesto-I en los días 1 y 4 aproximadamente alrededor de 4, 6, o 8 horas aparte. En otra realización, los sujetos reciben dosis oculares tópicas de una formulación del Compuesto-I aproximadamente alrededor de 4, 6, o 8 horas aparte durante cuatro días consecutivos. En algunas realizaciones, los sujetos reciben una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I por día durante 5 días consecutivos. En aún otras realizaciones, los sujetos reciben una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I durante 5-90 días consecutivos. En algunas realizaciones, los sujetos reciben una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I durante por lo menos 25 días consecutivos. En una realización, los sujetos reciben una o dos dosis oculares tópicas durante por lo menos 90 días consecutivos o más. En una realización, la formulación se administra 1, 2, 3, o 4 veces al día en días consecutivos o en días alternativos. En una realización, la formulación se administra una vez o dos veces al día en días consecutivos o en días alternativos. En una realización, la formulación que contiene aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o aproximadamente 2.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día en días consecutivos o en días alternativos. En una realización, la formulación se administra a un ojo o ambos ojos.
- Por ejemplo, una formulación que comprende aproximadamente 2 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 3 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 3 mg/mL QD del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 4 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 4 mg/mL QD del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 5 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 5 mg/mL QD del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas

realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 6 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 6 mg/mL QD del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. El régimen de dosificación durante entre 1 y 90 días puede ser cualquiera de los regímenes que implican los días consecutivos o alternativos descritos en el párrafo anterior.

En algunas realizaciones, la formulación de la Fórmula (II) o Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto. Por ejemplo, aproximadamente 0.2% - aproximadamente 0.6% (p/v) del compuesto de la Fórmula (II) o aproximadamente 0.1% - 0.7% (p/v) del Compuesto-I que comprende la formulación de la divulgación actual se administra una vez al día (QD) o dos veces al día (BID) a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones, el compuesto o Compuesto-I de la Fórmula (II) forma complejo con un agente complejante, por ejemplo, ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD, KLEPTOSE® HPB) (%)) en relación de aproximadamente 1:8, en la que aproximadamente 2% - 13% (p/v) de ciclodextrina (por ejemplo, KLEPTOSE® HPB (%)) se agrega a la formulación. La formulación comprende adicionalmente aproximadamente 0.1% - aproximadamente 0.2% de tampón, por ejemplo, tampón de fosfato 10 mM. La osmolalidad deseada de la formulación es aproximadamente 200 - aproximadamente 300 mOsm, lograda al agregar cantidad suficiente para alcanzar la osmolalidad con una sal, por ejemplo, cloruro de sodio. El pH de la formulación es aproximadamente 6.0.

Descripción detallada de la invención

Los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos descritos en el presente documento se pueden entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de aspectos específicos de la materia objeto divulgada y los ejemplos incluidos en la misma. Antes de que se describan y describan los presentes materiales, compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y métodos, se debe entender que los aspectos descritos a continuación no se limitan a métodos sintéticos específicos o reactivos específicos, ya que los mismos pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir solo aspectos particulares y no pretende ser limitante.

La presente invención proporciona composiciones o formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1 que contienen un agente activo para uso en el tratamiento de trastornos oculares provocados por la proliferación de células endoteliales, la permeabilidad vascular aumentada, la inflamación o la angiogénesis. Las formulaciones de la invención son útiles para prevenir o inhibir la neovascularización y la fuga vascular asociada con dichos trastornos oculares. En algunos casos, las formulaciones de la invención provocan la regresión de la neovascularización.

Definiciones generales

En esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, se hace referencia a una serie de términos, que se definirán para que tengan los siguientes significados: Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en este documento son en peso, a menos que se especifique lo contrario. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se especifique lo contrario.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, es decir, el material se puede administrar a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o interactuar de forma perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica o formulación en la que está contenida.

Un porcentaje en peso de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

Por "cantidad efectiva" como se utiliza en este documento significa "una cantidad de uno o más de los compuestos divulgados, efectivos en las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico". Una cantidad efectiva puede variar de acuerdo con los factores conocidos en la técnica, tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del humano o animal que se está tratando. Aunque los regímenes de dosificación particulares se pueden describir en los ejemplos en el presente documento, un experto en la técnica apreciará que el régimen de dosificación puede alterarse para proporcionar una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, varias dosis divididas se pueden administrar diariamente o la dosis se puede reducir proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Adicionalmente, las formulaciones de esta divulgación se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario para lograr una cantidad terapéutica.

"Excipiente" se utiliza en el presente documento para incluir cualquier otro compuesto que pueda estar contenido en o combinado con uno o más de los inhibidores divulgados que no sea un compuesto terapéutico o biológicamente activo. Como tal, un excipiente debe ser farmacéuticamente o biológicamente aceptable o relevante (por ejemplo, un excipiente generalmente no debe ser tóxico para el sujeto). "Excipiente" incluye solo dicho compuesto y también pretende incluir una pluralidad de excipientes. Para los propósitos de la presente divulgación, el término "excipiente" y "portador" se utilizan indistintamente a lo largo de la descripción de la presente divulgación y dichos términos se definen en este

documento como "ingredientes que se utilizan en la práctica de formular una composición farmacéutica segura y efectiva".

5 Como se utiliza en el presente documento, por un "sujeto" se entiende un individuo. Por lo tanto, el "sujeto" puede incluir animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, conejillo de indias, etc.), y aves. "Sujeto" también puede incluir un primate o un humano.

10 Por "reduce" u otras formas de la palabra, como "reducir" o "reducción", se entiende la reducción de un evento o característica (por ejemplo, fuga vascular o hinchazón del tejido). Se entiende que esto está normalmente en relación con algún valor estándar o esperado, en otras palabras, es relativo, pero que no siempre es necesario que se haga referencia al valor estándar o relativo.

15 El término "tratar" u otras formas de la palabra tal como "tratado" o "tratamiento" se utiliza en el presente documento para indicar que la administración de un compuesto de la presente invención mitiga y/o reduce una enfermedad o un trastorno en un anfitrión, inhibe, o elimina una característica o evento particular asociado con un trastorno (p. ej., fuga vascular).

20 En la medida en que los métodos de la presente invención se dirigen a prevenir trastornos, se entiende que el término "prevenir" no requiere que el estado de la enfermedad se vea completamente frustrado. Más bien, como se utiliza en el presente documento, el término prevención se refiere a la capacidad del experto para identificar una población que es susceptible a trastornos, de tal manera que la administración de los compuestos de la presente invención puede ocurrir antes del inicio de una enfermedad. El término no implica que el estado de la enfermedad sea completamente evitado.

25 El término "mejorar" u otras formas de la palabra tal como "mejora" se utilizan en este documento para indicar que la administración de un agente terapéutico de la presente invención mitiga y/o reduce uno o más síntomas de una enfermedad o un trastorno en un anfitrión, inhibe, o elimina un síntoma particular asociado con la enfermedad o trastorno antes y/o posterior a la administración del agente terapéutico.

30 Los compuestos divulgados afectan la fuga vascular o neovascularización patológica por inhibición de un receptor tirosina quinasa.

35 A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta especificación la palabra "comprender" y otras formas de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", significa que incluyen, entre otros, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos o componentes.

Como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

40 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde ocurre el evento o circunstancia e instancias donde no ocurre.

45 El término "aproximadamente" se refiere a cualquier alteración mínima en la concentración o cantidad de un agente terapéutico que no cambia la eficacia del agente en la preparación de una formulación y en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, sin ser limitante, la concentración de un agente terapéutico sería efectiva si la concentración varía entre el 0.005% y el 5.0% ($\pm 0.0005\%$). El término "aproximadamente" con respecto al rango de concentración de los agentes terapéuticos/activos de la presente invención también se refiere a cualquier variación de una cantidad o rango establecido que sería una cantidad o rango efectivo.

50 El término "halo", como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo.

55 El término "alquilo", como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, se entiende que alquilo C₁₋₆ incluye grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena recta o cadena ramificada tiene seis o pocos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₁-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada), y en otra realización, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene cuatro o pocos átomos de carbono. Del mismo modo, los cicloalquilos tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en otras realizaciones, los cicloalquilos tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El alquilo se puede sustituir al reemplazar el hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido),

amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilosulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los cicloalquilos se pueden sustituir adicionalmente, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Una fracción "alquilarilo" o una fracción "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)).

5

El término "alquenilo", como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen por lo menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (por ejemplo, alicíclico) (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos por alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos por cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o pocos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada). Del mismo modo, los grupos cicloalquenilo pueden tener desde tres hasta ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en algunas realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El término "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen tres a seis átomos de carbono. El alquenilo se puede sustituir al reemplazar hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilosulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

25

El término "alquinilo", como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen por lo menos un enlace triple. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquinilo de cadena ramificada, y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o pocos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen tres a seis átomos de carbono. Alquinilo se puede sustituir al reemplazar hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilosulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

45

El término "alcoxi," como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se definió anteriormente.

El término "arilo", como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos aromáticos de 5 y 6 miembros "no conjugados" o de un solo anillo que pueden incluir desde cero hasta cuatro heteroátomos, así como también sistemas "conjugados", o multicíclicos con por lo menos un anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilenodioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también se pueden mencionar como "heterociclos de arilo", "heterociclos," "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático se puede sustituir en una o más posiciones del anillo con dichos sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilosulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo se pueden fusionar o puentear con anillos alicíclico o heterocíclico, que no son aromáticos con el fin de formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilenodioxifenilo).

65

El término "heterocíclico de 4 a 10 miembros" como se utiliza en este documento, a menos que se indique lo contrario, incluye gripes heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos cada uno seleccionado de O, S y N, en los que cada grupo heterocíclico tiene desde 4-10 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 4 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener por lo menos 5 átomos en su sistema de anillos. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tioxanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizininilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolinilo, indolizininilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y fuopiridinilo. Los grupos anteriores que se derivan de los compuestos enumerados anteriormente, pueden ser unidos a C o unidos a N en los que dichos sean posibles. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Se puede sustituir la fracción " heterocíclica de 4-10 miembros".

La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de Fórmula (I) o (II). Los compuestos de Fórmula (I) o (II) que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos de Fórmula (I) o (II) son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, carbonato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Aquellos compuestos de Fórmula (I) que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales dichas incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, en particular, las sales de sodio y potasio. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido, por ejemplo, sal de HCl.

Ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos. Los compuestos de Fórmula (I) también pueden existir como isómeros geométricos E/Z o tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos estos isómeros geométricos y tautómeros y mezclas de los mismos.

La invención objeto también incluye compuestos marcados con isótopos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son idénticas a aquellos enumerados en la Fórmula (I), pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, conjugados de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos conjugados que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y el carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de los requisitos de vida media in vivo o de dosificación reducida y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmulas (I) de esta invención y ésteres o conjugados lipídicos de los mismos se pueden preparar generalmente al realizar los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

El término "quinasa" se refiere a cualquier enzima que cataliza la adición de grupos fosfato a un residuo de proteína; por ejemplo, la serina y treonina quinasas catalizan la adición de grupos fosfato a los residuos de serina y treonina.

Los términos "quinasa VEGFR", "VEGFR" se refieren a cualquiera de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular.

5 Los términos "señalización VEGF" y "cascada VEGF" se refieren a los componentes en dirección ascendente y descendente de la cascada de señalización VEGF.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere al hecho de que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

10 Los términos "administración de un compuesto" o "administrar un compuesto" se refieren al acto de proporcionar un compuesto de la invención o formulación farmacéutica al sujeto en necesidad del tratamiento.

15 El término "vasculostasis" se refiere al mantenimiento del funcionamiento vascular homeostático que conduce al funcionamiento fisiológico normal.

El término "agentes vasculostáticos" se refiere a los agentes que buscan abordar las condiciones en que la vasculostasis se ve comprometida al prevenir la pérdida o restaurar o mantener la vasculostasis.

20 En la presente divulgación se utilizan "composición" y "formulación" indistintamente y se refieren a la comprensión convencional, como se conoce en la técnica, de una composición o formulación.

La presente invención se refiere a una formulación oftálmica. En algunas realizaciones, la formulación oftálmica de la presente invención es una formulación de gel o una formulación de semigel, o ambas.

25 "Gel" de acuerdo con la presente invención es una forma de dosificación semisólida de la presente invención, que contiene partículas suspendidas. Un semisólido no es vertible; no fluye ni se ajusta a su recipiente a temperatura ambiente. Un semisólido no fluye con un esfuerzo de corte bajo y generalmente muestra un comportamiento de flujo plástico. Una dispersión coloidal es un sistema en el que las partículas de dimensión coloidal (es decir, normalmente entre 1 nm y 1 µm) se distribuyen uniformemente a través del líquido.

30 En algunas realizaciones, "gel" es un sistema semisólido que consiste en suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas o en moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Los "geles" se clasifican como sistemas monofásicos o bifásicos. Los "geles" también consisten en una mesofase, o estado de materia intermedia entre un líquido y un sólido que representa una estructura parcialmente ordenada, que es el estado de los agentes activos en la "Gota de gel" de las realizaciones actuales. Un gel de dos fases consiste en una red de pequeñas partículas discretas. En un sistema de dos fases, la masa de gel a veces se denomina magma (por ejemplo, magma de bentonita) si el tamaño de partícula del material suspendido es grande. Tanto los geles como los magmas son tixotrópicos, formando semisólidos en reposo y se vuelven líquidos en la agitación. Las formulaciones semisólidas se deben agitar antes de la administración para garantizar la homogeneidad y se deben marcar (véase Suspensiones). Los geles monofásicos consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente a través del líquido de tal manera que no existen límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Los geles monofásicos también pueden consistir en moléculas orgánicas de bajo peso molecular (LMW) en las que el componente responsable de la gelificación es el ingrediente activo real. Estos llamados "hidrogeles LMW" son diferentes de los gelatores tradicionales de agua tales como los polímeros sintéticos de alto peso molecular, los polisacáridos y las proteínas. Los gelatores de alto peso molecular son altamente ordenados y unidireccionales debido a los enlaces de hidrógeno, mientras que las fuerzas que gobiernan los hidrogeles LMW son interacciones en gran parte no direccionales de las fuerzas de van der Waals (hidrófobas). En la práctica, los hidrogeles LMW se observan como estructuras altamente anisotrópicas (normalmente fibrilares) que se propagan a lo largo del líquido produciendo una red físicamente ramificada o enredada. Por lo tanto, los geles pueden estar no ordenados o ligeramente ordenados, mostrando algo de birrefringencia, el carácter del cristal líquido. Los geles se administran por vía tópica o, después de agitar, en forma de hidrogel como gota para los ojos.

55 El "gel" semisólido de acuerdo con la presente invención es un semisólido según las definiciones de la USP y la literatura que se referencia en este documento. La viscosidad aparente de la formulación semisólida aumenta con la concentración. La concentración de la dosis clínica de la formulación actual varía desde una concentración baja de ≤ 1 mg/mL (0.1%) hasta una concentración alta de ≤ 6 mg/mL (0.6%). Las dosis de baja intensidad son las menos viscosas y caen dentro de la categoría de "solución", mientras que las concentraciones más altas son más viscosas y se ajustan a la definición de un gel.

60 La "gelatina" de acuerdo con la presente invención es una clase de geles, que son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones compuestas por pequeñas partículas inorgánicas o grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido, en la cual la matriz coherente estructural contiene una porción alta de líquido, generalmente agua

65 La "solución" es una forma de dosificación líquida clara y homogénea que contiene una o más sustancias químicas disueltas en un solvente o mezcla de solventes mutuamente miscibles. Una solución es una preparación líquida que contiene una o más sustancias químicas disueltas en un solvente adecuado o mezcla de solventes mutuamente miscibles. Debido a que las moléculas de una sustancia de fármaco en solución se dispersan uniformemente, el uso de

soluciones como formas de dosificación generalmente garantiza la administración uniforme y una buena precisión cuando la solución se diluye o se mezcla de otra manera.

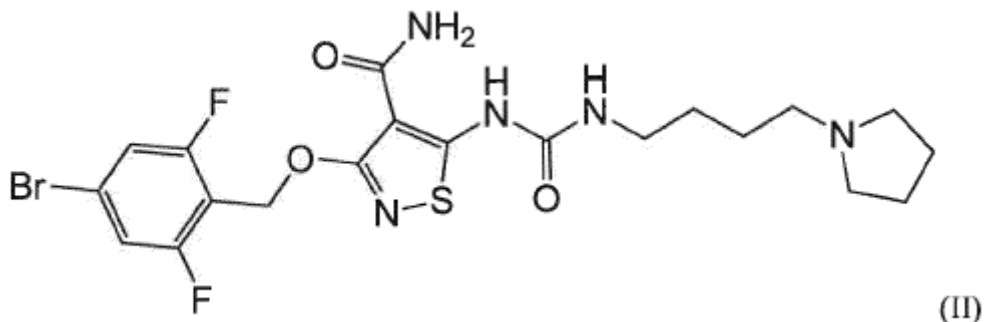
El "líquido" es una forma de dosificación que consiste en un producto químico puro en su estado líquido. Un líquido es vertible; fluye y se adapta a su recipiente a temperatura ambiente. Los líquidos muestran un comportamiento de flujo newtoniano o pseudoplástico.

La "suspensión" de acuerdo con la presente invención es una forma de dosificación líquida que contiene partículas sólidas dispersadas en un vehículo líquido.

Los compuestos de la invención se formulan en formulaciones terapéuticas como formas naturales o de sal. Las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de base (formadas con grupos carboxilo libres u otros grupos aniónicos) que se derivan de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hierro, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaina y similares. Dichas sales se forman como sales de adición de ácido con cualquier grupo catiónico libre y generalmente se forman con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales de la invención incluyen sales de aminas formadas por la protonación de un grupo amino con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Las sales de la invención también incluyen sales de amina formadas por la protonación de un grupo amino con ácidos orgánicos adecuados, tales como ácido p-toluensulfónico, ácido acético y similares. Los excipientes adicionales que se contemplan para uso en la práctica de la presente invención son aquellos disponibles para aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, aquellos que se encuentran en la Farmacopea de Estados Unidos Vol. XXII y Convención de Farmacopea de los Estados Unidos, Inc. Formulario Nacional vol. XVII, Rockville, Md. (1989).

La presente invención proporciona una formulación ocular tópica, que comprende:

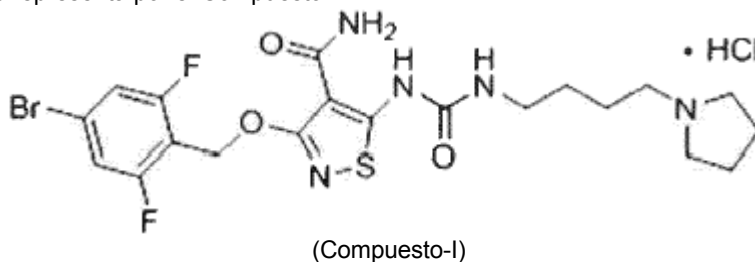
a. un agente activo de la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
b. excipientes farmacéuticamente aceptables;

en la que el agente activo o la sal farmacéuticamente aceptable está presente en aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2.0% p/v de tal manera que la formulación forma una suspensión.

Un compuesto de la presente invención es clorhidrato de 3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida, de fórmula molecular: $C_{20}H_{24}BrF_2N_5O_3S \cdot HCl$, peso molecular: 568.86 g/mol, y con la propiedad de que la molécula no contiene un centro asimétrico y no es quiral. Un compuesto de la presente invención se representa por el Compuesto-I:



El Compuesto I de la presente invención es un inhibidor de la actividad tirosina quinasa de VEGFR-2, que bloquea la autofosforilación de este receptor estimulada por VEGF, así como la proliferación de células endoteliales. Es selectivo (>500x) en relación con la concentración requerida para inhibir las tirosina quinasas del receptor del factor de

crecimiento epidérmico (EGFR) y del receptor de insulina (IR). El Compuesto I se describe en la Patente de Estados Unidos 6,235,764.

Propiedades generales

- 5 El Compuesto I de la presente invención tiene las características que se muestran en la Tabla 1. Las realizaciones proporcionan tres formulaciones de Compuesto I o su base libre: el compuesto de Fórmula II.

Tabla 1A: Propiedades generales de la sustancia de fármaco del compuesto I

Propiedad	Resultados
Nombre químico [CAS No] Códigos: Compuesto-I	clorhidrato de 3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida [252003-71-7]
Apariencia (color, forma física)	Sólido cristalino blanco
Rango de fusión	222.2 -224.8°C
pKa (agua)	10.5
Solubilidad (mg/mL)	Metanol: 4.3
	Etanol: 0.7
	Acetonitrilo: 0.04
	Tetrahidrofurano: 0.02
	Hexanos: < 0.01
	NaOH 0.1 N: 0.05
	pH 9.0 (Na ₂ HPO ₄ 0.05 m): 0.7
	pH 7.5 (NaH ₂ PO ₄ 0.05 M): 1.0
	HCl 0.1 N: 0.04
	Agua desionizada 0.5-1.2 ^b

10 La composición de las formulaciones del Compuesto I se enumera en la Tabla 1B. Los materiales de formulación se enumeran en la Tabla 1C.

Tabla 1B: Formulaciones del Compuesto I: Gota de Gel, la suspensión y solución.

Formas de Formulación	Composición
Gotas oftálmicas en gel (no de acuerdo con la presente invención)	Fosfato de sodio al 0.05%, monobásico, monohidrato Glicerina al 1.0-2.0% ^o con o sin 0.005% de cloruro de benzalconio, NF (BAK) pH ~6,0-7.0
Suspensiones a base de tris	Trometamina al 0.6%, USP (Tris) Glicerina al 1.0-2.0%, USP con o sin cloruro de benzalconio al 0.005%, NF (BAK) pH ~6,0-7.0
Soluciones a base de ciclodextrina (no de acuerdo con la presente invención)	hidroxipropil-β-ciclodextrina al 1% a 20% (HP-β-CD, KLEPTOSE® HPB) Cloruro de sodio al 0.1% al 0.9% pH ~6.0-7.0 o 1% a 20% de sulfobutiléter-β-ciclodextrina (SBE-β-CD, CAPTISOL®) con o sin trometamina al 0.122% (Tris) Fosfato de sodio al 0.1-0.2%, dibásico, anhidro Cloruro de sodio al 0%-0.6% pH ~6.0-7.0 o HP-β-CD al 1% a 20% (KLEPTOSE® HPB o KLEPTOSE® HP) fosfato de sodio al 0.1- 0.2%, dibásico, anhidro cloruro de sodio al 0.50%-0.6% pH ~6.0-7.0

Tabla 1C: Materiales de formulación.

Material	Función
Compuesto-I	Sustancia de fármaco activa
Cloruro de sodio	Modificador de tonicidad
Éter de sulfobutil -β-ciclodextrina (CAPTISOL®, SβECD)	Agentes solubilizantes
2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (KLEPTOSE® HPB Grado Original , HPβ	Tampón
Trometamol (Tris)	
Fosfato dibásico	

NaOH 2.0 N	Ajusta el pH
HCl 0.1 N	

Soluciones oftalmológicas (no de acuerdo con la presente invención)

- 5 Las formulaciones de Compuesto I y/o su base libre (compuesto de Fórmula II), se pueden formar como una solución con una viscosidad similar a la del agua. La solución incluye agentes/excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sin limitación, ciclodextrina. La solución formada de esta manera es una solución clara e incolora, adecuada para la administración tópica en el ojo.
- 10 Las soluciones reducen la exposición del segmento anterior del agente activo; por lo tanto, permiten una mayor concentración del agente activo en la solución y una mayor frecuencia de suministro, promoviendo de esta manera una alta concentración mantenida del agente activo en el segmento posterior del ojo.
- 15 Las soluciones comprenden aproximadamente 0.005% a aproximadamente 5.0% p/v del agente activo de la Fórmulas I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el Compuesto-I. La concentración de Compuesto-I o su base libre (fórmula II) en las soluciones puede ser aproximadamente 0.005% - aproximadamente 0.01%, aproximadamente 0.01% - aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.05% - aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.1% - aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.2% - aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.3% - aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.4% - aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.5% - aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.6% - aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.7% - aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.8% - aproximadamente 0.9%, aproximadamente 0.9% - aproximadamente 1.0%, aproximadamente 1.0 - aproximadamente 2.0%, aproximadamente 2.0 - aproximadamente 3.0%, aproximadamente 3.0 - aproximadamente 4.0%, o aproximadamente 4.0 - aproximadamente 5.0% p/v para administración tópica. En algunas realizaciones, las soluciones incluyen aproximadamente 0.005%, aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, aproximadamente 2.0%, aproximadamente 3.0%, aproximadamente 4.0%, o aproximadamente 5.0% p/v de Compuesto-I o su base libre (fórmula II).
- 30 La formulación puede comprender ciclodextrina para mejorar la solubilidad del Compuesto-I. La ciclodextrina, un oligosacárido compuesto por seis a ocho unidades de dextrosa unidas a través de uno o cuatro enlaces, aumenta la solubilidad de los agentes activos que tienen una solubilidad pobre o baja en agua o soluciones acuosas (por ejemplo, en tampón PBS). Las ciclodextrinas forman complejos hidrófilos con agentes activos hidrófobos.
- 35 Se pueden utilizar una o más ciclodextrinas en la solución. Ejemplos no limitantes de ciclodextrinas para uso en la formulación son, por ejemplo: 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, metil-β-ciclodextrina, β-ciclodextrina metilada aleatoriamente, β-ciclodextrina etilada aleatoriamente, triacetil-β-ciclodextrina, β-ciclodextrina peracetilada, carboximetil-β-ciclodextrina, hidroxietil -β-ciclodextrina, 2-hidroxi-3-(trimetilamonio)propil-β-ciclodextrina, glucosil -β-ciclodextrina, maltosil-β- ciclodextrina, éter de sulfobutilo-β-ciclodextrina, β-ciclodextrina ramificada, hidroxipropil-γ-ciclodextrina, γ-ciclodextrina metiladas aleatoriamente, trimetil-γ-ciclodextrina, o combinaciones de las mismas.
- 40 La solución del compuesto o Compuesto I de Fórmula II que comprende ciclodextrina es una solución clara e incolora y tiene una viscosidad similar al agua. Una solución que comprende el Compuesto I y una o más ciclodextrinas para aplicación tópica y se aplica tópicamente al ojo.
- 45 La solución oftálmica que comprende ciclodextrina puede incluir excipientes farmacéuticos seleccionados en o a bajas concentraciones óptimas para la solución oftálmica. Los excipientes son, por ejemplo, cloruro de benzalconio (BAK) y NaCl. La solución oftálmica puede comprender aproximadamente 0.001 - aproximadamente 0.005% p/v de cloruro de benzalconio (BAK). La cantidad de BAK varía dependiendo de la necesidad de la invención.
- 50 La solución oftálmica comprende, por ejemplo, sin ser limitante, aproximadamente 0.005% - 5.0% del Compuesto-I o su base libre, aproximadamente 2 - aproximadamente 25% de ciclodextrina, por ejemplo, sin ser limitante, Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) o metilciclodextrina (KLEPTOSE® HPB), y/o éter de sulfobutilo-β-ciclodextrina (CAPTISOL®), aproximadamente 0.1 - aproximadamente 0.7% de sal, por ejemplo, sin ser limitante, NaCl, y/o aproximadamente 0.005% de un agente antimicrobiano, por ejemplo, sin ser limitante, cloruro de benzalconio (BAK). La formulación comprende la relación del Compuesto-I o su base libre con ciclodextrina 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, o entre 1:10 y 1:20. La solución oftálmica que comprende ciclodextrina puede comprender adicionalmente trometamina (también conocida como Tris, Tris(Hidroximetil)aminometano, o tampón Tris). La solución oftálmica puede comprender aproximadamente 1% de Tris.
- 60 Soluciones oftálmicas incluyen, por ejemplo, sin ser limitante: aproximadamente 0.3% - aproximadamente 5.0% del Compuesto-I (aproximadamente 3 mg/mL - aproximadamente 50.0 mg/mL), aproximadamente 0.05% de monohidrato monobásico de sulfato de sodio, aproximadamente 2% de glicerina; aproximadamente 0.4% del Compuesto-I, aproximadamente 7% de HPβCD, aproximadamente 0.7% de NaCl, aproximadamente 0.005% de BAK; aproximadamente 0.4% del Compuesto-I, aproximadamente 4% de HPβCD, aproximadamente 0.7% de NaCl,

aproximadamente 0.005% de BAK; aproximadamente 0.4% del Compuesto-I, aproximadamente 7% de HP β CD, aproximadamente 1% de trometamina, aproximadamente 0.4% de NaCl, aproximadamente 0.005% de BAK; y aproximadamente 0.6% del Compuesto-I, aproximadamente 7% de HP β CD, aproximadamente 0.7% de NaCl, aproximadamente 0.005% de BAK. Para el Compuesto-I de entre aproximadamente concentraciones de 0.005% a aproximadamente 5.0%, la ciclodextrina está presente en una relación molar correspondiente.

Las soluciones oftálmicas adicionales incluyen, por ejemplo, sin ser limitante: aproximadamente 0.4% del compuesto de la Fórmula II (base libre), aproximadamente 7.15% de HP β CD, aproximadamente 0.7% de NaCl; aproximadamente 0.1% del compuesto de la Fórmula II (base libre), aproximadamente 1.79% de HP β CD, aproximadamente 0.85% de NaCl; aproximadamente 0.2% del compuesto de la Fórmula II (base libre), aproximadamente 3.57% de HP β CD, aproximadamente 0.8% de NaCl; aproximadamente 0.6% del compuesto de la Fórmula II (base libre), aproximadamente 10.72% de HP β CD, aproximadamente 0.6% de NaCl; aproximadamente 0.4% del compuesto de la Fórmula II (base libre), aproximadamente 8.41% de HP β CD, aproximadamente 0.65% de NaCl; aproximadamente 0.4% del Compuesto-I, aproximadamente 10.51 de HP β CD, aproximadamente 0.65% de NaCl; aproximadamente 0.4% del compuesto de la Fórmula II (base libre), aproximadamente 10.51% de HP β CD, aproximadamente 0.15% de NaCl, aproximadamente 1.0% de trometamina (Tris); y/o aproximadamente 0.1% del compuesto de la Fórmula II (base libre), aproximadamente 2.63% de HP β CD, aproximadamente 0.8% de NaCl; aproximadamente 0.6% del Compuesto-I (como base libre), aproximadamente 15.77% de HP β CD, aproximadamente 0.37% de NaCl. Para la Fórmula II de entre aproximadamente 0.005% a aproximadamente 5.0% concentraciones, ciclodextrina está presente en una relación molar correspondiente.

Las soluciones oftálmicas del Compuesto-I pueden incluir entre aproximadamente 1.0% - aproximadamente 25% de ciclodextrina. Por ejemplo, sin ser limitante, las formulaciones del Compuesto I incluyen aproximadamente 2.0% - aproximadamente 3.0% de HP β CD, aproximadamente 3.0% - aproximadamente 5.0% de HP β CD, aproximadamente 5.0% - aproximadamente 10% de HP β CD, o aproximadamente 10% - aproximadamente 25% de HP β CD.

Las soluciones oftálmicas del Compuesto-I o su base libre se pueden formular como, por ejemplo, sin ser limitante: aproximadamente 8.41% de KLEPTOSE® HPB y aproximadamente 0.142% de fosfato; aproximadamente 8.9% de KLEPTOSE® HPB y aproximadamente 0.142% de fosfato; aproximadamente 4.88% de CAPTISOL® y aproximadamente 0.142 de fosfato; y/o aproximadamente 4.88% de CAPTISOL® y aproximadamente 0.122% de fosfato.

Las soluciones oftálmicas que comprenden ciclodextrinas pueden ser claras e incoloras y pueden ser extremadamente viscosas, moderadamente viscosas, o tener una viscosidad similar a la del agua.

La solución oftálmica puede tener un valor de pH de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 7.5 a o por debajo de aproximadamente 40°C.

Por ejemplo, la solución oftálmica tiene un valor de pH de aproximadamente 6.0 a o por debajo de aproximadamente 40°C.

La solución oftálmica puede tener un valor de pH de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 7.0 a o por debajo de aproximadamente 40°C.

Las soluciones oftálmicas de la presente divulgación contienen diversos aditivos incorporados normalmente, tales como agentes de tamponamiento (por ejemplo, tampones de fosfato, tampones de borato, tampones de citrato, tampones de tartrato, tampones de acetato, aminoácidos, acetato de sodio, citrato de sodio y similares), agentes de tonicidad (por ejemplo, sacáridos tales como sorbitol, glucosa y manitol, alcoholes polihídricos tales como glicerina, glicerina concentrada, PEG y propilenglicol, sales tales como cloruro de sodio, etc.), conservantes o antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzonio, p-oxibenzoato de metilo o p-oxibenzoato de etilo, alcohol bencilico, alcohol fenilico, ácido sórbico o su sal, timerosal, clorobutanol, etc.), auxiliares de solubilización o agentes estabilizadores (por ejemplo, polímeros hidrosolubles, tales como polivinilpirrolidona, surfactantes tales como tiloxapol, polisorbato, etc.), modificadores del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio y similares), agentes espesantes (por ejemplo, HEC, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, HPMC, carboximetilcelulosa y sus sales), agentes quelantes (por ejemplo, edetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio condensado, etc.).

Las soluciones oftálmicas que comprenden ciclodextrina adicionalmente comprenden excipientes adicionales, por ejemplo, sin ser limitante, aproximadamente 0.5% - aproximadamente 3% de surfactante y emulsionante, por ejemplo, sin ser limitante, polisorbato 80 o excipientes equivalentes de los mismos; aproximadamente 0.05 - aproximadamente 0.4% de polímero líquido no iónico del tipo de alcohol de poliéter de alquil arilo, por ejemplo, sin ser limitante tiloxapol; y/o aproximadamente 0.05% - aproximadamente 0.6% de superficie no iónica hidrofílica, por ejemplo, sin ser limitante, poloxámero, tal como poloxámero 407.

Concentración en varios tejidos oculares suministrada como una solución oftálmica (no de acuerdo con la presente invención)

La solución ocular que comprende ciclodextrina mejora la biodisponibilidad de los agentes activos de la presente invención en el segmento posterior del ojo. Sin estar limitado por la teoría, la formulación que comprende ciclodextrina puede formar una solución transparente e incolora, que reduce la exposición a la córnea del agente activo, por ejemplo, la exposición del Compuesto I, en aproximadamente 5 a 15 veces en comparación con la exposición a la córnea con una formulación equimolar de Gota de Gel.

Sin estar limitado por la teoría, una solución oftálmica que comprende ciclodextrina puede aumentar el índice terapéutico del Compuesto I durante la administración ocular tópica. Tras la administración, el complejo hidrofílico de ciclodextrina-Compuesto-I es farmacológicamente inerte en la córnea. Sin estar limitado por la teoría, el complejo ciclodextrina-Compuesto-I puede aumentar la tolerabilidad de córnea del Compuesto-I. Sin estar limitado por la teoría, la disociación espontánea de ciclodextrina del Compuesto I en la vasculatura periférica puede aumentar la biodisponibilidad en el tejido objetivo, por ejemplo, en la coroides o la retina.

A diferencia de otras formulaciones del Compuesto I, que pueden contribuir a la toxicidad de córnea, la solución oftálmica a base de ciclodextrina comprende una concentración similar del Compuesto I reduce las exposiciones de las corneas y, por lo tanto, aumenta el índice terapéutico y los beneficios correspondientes para los pacientes. El uso de una solución a base de ciclodextrina del Compuesto I proporciona una reducción de aproximadamente 10x en la exposición de la córnea, en comparación con las concentraciones equimolares de Gota de gel. La solución a base de ciclodextrina del Compuesto-I reduce la exposición de la córnea del Compuesto-I en 5x, 20x, 30x, 40x o 50x. Por ejemplo, 1-90 días o 3-9 meses de dosificación ocular tópica de aproximadamente 0.005% - aproximadamente 5.0% del Compuesto-I como una solución a base de ciclodextrina que no tiene ningún efecto adverso o tóxico en la córnea, coroides, y/o la retina. Por ejemplo, 1-90 días de dosificación ocular tópica de aproximadamente 0.6% - aproximadamente 5.0% del Compuesto-I ya que una solución a base de ciclodextrina no tiene ningún efecto adverso o tóxico en la córnea, coroides, y/o la retina.

La reducción de la exposición de la córnea se correlaciona con el aumento de biodisponibilidad e índice terapéutico del agente activo en el segmento posterior, por ejemplo, en la retina o coroides, del ojo. Por ejemplo, no se observa efecto tóxico atribuible con el agente activo o un portador adecuado a la córnea u otras partes del ojo cuando se administra por vía tópica aproximadamente 0.1% - aproximadamente 5.0% de formulación del Compuesto-I que comprende ciclodextrina administrada al ojo durante por lo menos 30 días o más de 60 días.

Cuando se administra por vía tópica una formulación que comprende aproximadamente 0.4% (aproximadamente 4 mg/mL) de Compuesto-I o su base libre, y ciclodextrina, al ojo, la concentración en la coroides central puede estar entre aproximadamente 0.2 μ M - aproximadamente 0.9 μ M, concentración en la retina central del agente activo puede estar entre aproximadamente 0.02 μ M - aproximadamente 0.4 μ M, concentración en el humor acuoso del agente activo puede ser aproximadamente 0.003 μ M - aproximadamente 0.009 μ M, y concentración de la córnea del agente activo puede estar entre 6 μ M - 30 μ M. La ciclodextrina utilizada en la formulación es, por ejemplo, sin ser limitante ejemplo, KLEPTOSE® HPB o CAPTISOL®.

Una solución a base de ciclodextrina del Compuesto-I o su base libre puede aumentar la biodisponibilidad del agente activo en la coroides central y la retina central, mientras que reduce la concentración en la córnea. El suministro tópico del Compuesto-I o su base libre formulado en presencia de ciclodextrina puede reducir la concentración de la córnea en aproximadamente 5 - aproximadamente 15 veces sobre la concentración de la córnea de Gota de Gel equimolar.

Sin estar limitado por la teoría, los efectos combinados disminuyen la exposición a los fármacos de la córnea para evitar una mala tolerabilidad ocular mientras que al aumentar la biodisponibilidad en el segmento posterior puede aumentar el índice terapéutico y los beneficios correspondientes a los pacientes.

El tiempo de exposición del Compuesto-I puede estar entre 1 y 90 días. El régimen de dosificación puede implicar diversos cursos de administración ocular tópica de una formulación que comprende el Compuesto-I a un sujeto durante entre 1 y 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día de administración de la formulación durante entre 1 y 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica la administración de la formulación una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en días alternativos (es decir, en el día 1, 3, 5, 7 etc.) para un máximo de 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez en el día 1, una vez o dos veces en el día 2 - día 90. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en el día 1, seguido por una vez al día durante 2-90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces en el día 1, seguido por una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en días alternativos (es decir, en el día 1, 3, 5, 7 etc.) para un máximo de 90 días. Por ejemplo, un régimen de dosificación implica una vez por día o dos veces por día durante 1, 2, 3, 4, o 5 días consecutivos. Para el régimen de dosificación de dos veces o tres veces al día, los sujetos reciben dosis ocular tópica de una formulación del Compuesto-I en los días 1 y 4 aproximadamente alrededor de 4, 6, o 8 horas aparte. En un ejemplo, los sujetos reciben dosis oculares tópicas de una formulación del Compuesto-I aproximadamente alrededor de 4, 6, o 8 horas aparte durante cuatro días consecutivos. En un ejemplo, los sujetos reciben una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I por día durante 5 días consecutivos. En aún otros ejemplos, los sujetos reciben una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I durante 5-90 días consecutivos. Los sujetos pueden recibir una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I

durante por lo menos 25 días consecutivos. Los sujetos pueden recibir una o dos dosis oculares tópicas durante por lo menos 90 días consecutivos o más.

Por ejemplo, una formulación que comprende aproximadamente 2 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. Una formulación que comprende aproximadamente 3 mg/mL BID del Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. Una formulación que comprende aproximadamente 3 mg/mL QD del Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. Una formulación que comprende aproximadamente 4 mg/mL BID del Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. Una formulación que comprende aproximadamente 4 mg/mL QD del Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. Una formulación que comprende aproximadamente 5 mg/mL BID del Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. Una formulación que comprende aproximadamente 5 mg/mL QD del Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. Una formulación que comprende aproximadamente 6 mg/mL BID del Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. Una formulación que comprende aproximadamente 6 mg/mL QD del Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. El régimen de dosificación durante entre 1 y 90 días puede ser cualquiera de los regímenes que implican los días consecutivos o alternativos descritos en el párrafo anterior.

Las soluciones a base de ciclodextrina que contienen hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- β -CD, KLEPTOSE® HPB) o CAPTISOL® que son bien toleradas cuando se administran por vía tópica durante 30 - 90 días o durante 4 - 6 meses. En algunos ejemplos, una vez o dos veces al día de administración de en aproximadamente 0.005% - aproximadamente 5.0% p/v del Compuesto-I o su base libre en una solución que contiene aproximadamente 1.0% - aproximadamente 25% de HP- β -CD o CAPTISOL® se tolera bien por el sujeto.

La formulación de la Fórmula (II) o Compuesto-I se puede administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto. Por ejemplo, aproximadamente 0.2% - aproximadamente 0.6% (p/v) del compuesto de la Fórmula (II) o aproximadamente 0.1% - 0.7% (p/v) del Compuesto-I que comprende la formulación de la divulgación actual se administra una vez al día (QD) o dos veces al día (BID) a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. El compuesto o Compuesto-I de la Fórmula (II) puede formar complejo con un agente complejante, por ejemplo, ciclodextrina (por ejemplo, KLEPTOSE® HPB (%)) en relación de aproximadamente 1:8, en el que aproximadamente 2% - 13% (p/v) de ciclodextrina (por ejemplo, KLEPTOSE® HPB (%)) se agrega a la formulación. La formulación comprende adicionalmente aproximadamente 0.1% - aproximadamente 0.2% de tampón, por ejemplo, tampón de fosfato 10 mM. La osmolalidad deseada de la formulación es aproximadamente 200 - aproximadamente 300 mOsm, lograda al agregar cantidad suficiente para alcanzar la osmolalidad con una sal, por ejemplo, cloruro de sodio. El pH de la formulación es aproximadamente 6.0 a o por debajo de aproximadamente 40°C. El régimen de dosificación durante entre 1 y 90 días puede ser cualquiera de los regímenes que implican los días consecutivos o alternativos descritos en el párrafo anterior.

Suspensiones oftálmicas

Las realizaciones actuales proporcionan las suspensiones del Compuesto-I que incluyen el compuesto y excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las suspensiones del Compuesto-I incluyen, sin ser limitantes, agentes de tamponamiento, ácidos y bases, por ejemplo, sin ser limitante, HCl y NaOH. En una realización, las suspensiones del Compuesto-I o su base libre incluyen agente de tamponamiento, por ejemplo, sin ser limitante, trometamina (Tris). La suspensión con base en trometamina del compuesto de la Fórmula II o Compuesto-I es útil para administración tópica al ojo.

Las suspensiones de la invención comprenden 0.1 % a 2.0% p/v de un agente activo de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el Compuesto-I. La concentración de Compuesto-I o su base libre (fórmula II) en las suspensiones es 0.1% - aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.2% - aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.3% - aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.4% - aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.5% - aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.6% - aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.7% - aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.8% - aproximadamente 0.9%, aproximadamente 0.9% - aproximadamente 1.0%, o aproximadamente 1.0 - 2.0% p/v para administración tópica. En algunas realizaciones, las suspensiones incluyen 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o 2.0% p/v de Compuesto-I o su base libre (fórmula II).

Las suspensiones oftálmicas pueden contener diversos aditivos incorporados normalmente, tales como agentes tamponadores (por ejemplo, tampones de fosfato, tampones de borato, tampones de citrato, tampones de tartrato, tampones de acetato, aminoácidos, acetato de sodio, citrato de sodio y similares), agentes de tonicidad (por ejemplo, sacáridos tales como sorbitol, glucosa y manitol, alcoholes polihídricos tales como glicerina, glicerina concentrada, PEG y propilenglicol, sales tales como cloruro de sodio), conservantes o antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de benzatónio, p-oxibenzoatos tales como p-oxibenzoato de metilo o p-oxibenzoato de etilo, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido sórbico o su sal, timerosal, clorobutanol y similares, auxiliares solubilizantes o agentes estabilizantes (por ejemplo, ciclodextrinas y sus derivados, polímeros solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona,

surfactantes) tales como tiloxapol, polisorbatos), modificadores del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio y similares), agentes espesantes (por ejemplo, HEC, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, HPMC, carboximetilcelulosa y sus sales), agentes quelantes (por ejemplo, edetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio condensado) y similares.

La suspensión oftálmica de la presente invención incluye excipientes farmacéuticos escogidos en o por debajo de concentraciones óptimas para solución oftálmica. Los excipientes de la presente invención incluyen, por ejemplo, sin ser limitante, monohidrato de fosfato de sodio, glicerina, y cloruro de benzalconio (BAK).

En algunas realizaciones, 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o 2.0% p/v de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el Compuesto-I, está en una solución de trometamina acuosa. La suspensión con base en trometamina del Compuesto-I o su base libre incluye tampones y excipientes adicionales, por ejemplo, sin ser limitante, tampón de fosfato. Las suspensiones preparadas en aproximadamente 0.2% - aproximadamente 1.0% de Tris puede comprender adicionalmente uno o más del surfactante y emulsionante, por ejemplo, sin ser limitante, polisorbato 80 o excipientes equivalentes de los mismos; uno o más polímeros líquidos no iónicos del tipo de alcohol de poliéter de alquil arilo, por ejemplo, sin ser limitante tiloxapol; y/o una o más superficies no iónicas hidrofílicas, por ejemplo, sin ser limitante, poloxámero, tal como poloxámero 407.

La presente divulgación proporciona suspensiones de los agentes de la presente invención formulados en presencia de excipientes tales como, sin ser limitante, Povidona, polisorbato 80 (PS80), polietilenglicol (PEG) 400, tiloxapol, poloxámero, glicerina, y BAK en un tampón Tris.

En una realización la suspensión del Compuesto-I o su base libre comprende aproximadamente 0.1 - 0.5% de tampón de fosfato. En algunas realizaciones, el pH de la suspensión con base en trometamina está entre pH 4-7, por ejemplo, pH 6.0. En algunas realizaciones, las suspensiones preparadas en Tris comprenden adicionalmente aproximadamente 0.5% - aproximadamente 2% de polisorbato 80; aproximadamente 0.05 - aproximadamente 0.2% de tiloxapol; y/o aproximadamente 0.05% - aproximadamente 0.4% de poloxámero 407.

En algunas de dichas realizaciones, las suspensiones de la invención comprenden adicionalmente aproximadamente 0.01 - aproximadamente 1%, o aproximadamente 1 - aproximadamente 2.0% p/v glicerina. En una realización específica, las suspensiones comprenden aproximadamente 2% p/v glicerina.

En algunas realizaciones, las suspensiones de la invención adicionalmente comprenden aproximadamente 0.001- aproximadamente 0.005% p/v de cloruro de benzalconio (BAK). La cantidad de BAK se puede variar dependiendo de cualquier efecto adverso observado. El BAK puede ser perjudicial para las células en la superficie ocular y, por lo tanto, la cantidad en la formulación puede variar para lograr un nivel óptimo de penetración ocular del Compuesto I, sin comprometer la integridad de la capa de células oculares y aumentar la toxicidad.

En algunas realizaciones, la suspensión opcionalmente comprende tampones. Cuando se utilizan tampones, por ejemplo, pueden ser monofosfato de sodio básico, ácido fosfórico y tampón Tris. La concentración del Compuesto-I en suspensión es aproximadamente 0.005% - aproximadamente 5.0% p/v. La suspensión preparada sin tampón adicional comprende adicionalmente aproximadamente 0.005% de BAK y aproximadamente 2% de glicerina y con un pH 6.0. En otra realización la suspensión preparada sin tampón adicional comprende aproximadamente 1% de polisorbato 80, aproximadamente 0.1% de tiloxapol, aproximadamente 0.2% de Poloxámero 407, aproximadamente 0.005% de BAK, aproximadamente 2.0% de glicerina, y con un pH 6.0.

En las suspensiones preparadas en ácido fosfórico/Tris, la suspensión comprende aproximadamente 0.14% de ácido fosfórico, aproximadamente 0.2% de base de Tris, aproximadamente 1.0% de polisorbato 80, aproximadamente 0.005% de BAK, aproximadamente 2.0% de glicerina y con un pH 6.0. En una realización, la suspensión comprende adicionalmente aproximadamente 0.2% de tiloxapol. El pH de la suspensión varía entre aproximadamente pH 6.0 y 7.2.

Las suspensiones preparadas en solo trometamina (Tris) comprenden aproximadamente 1% de polisorbato 80, aproximadamente 0.1% de tiloxapol, aproximadamente 0.2% de Poloxámero 407, aproximadamente 0.6% de Tris, aproximadamente 0.005% de BAK, y aproximadamente 2.0% de glicerina con pH 6.0. En otra realización, una suspensión preparada en Tris comprende, aproximadamente 1% de Tris, aproximadamente 0.45% de NaCl, aproximadamente 0.025% de EDTA, aproximadamente 0.2% de HPMC, aproximadamente 0.1% de polisorbato 80, aproximadamente 0.005% de BAK, con un pH 6.0. En estas suspensiones se utilizan HCl 1 N y/o NaOH 1N para titulación a pH apropiado.

La suspensión de la invención comprende aproximadamente 0.005%, aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, aproximadamente 2.0%, aproximadamente 3.0%, aproximadamente 4.0%, o aproximadamente 5.0% de un agente activo de la Fórmulas (I), (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el Compuesto-I, y

- aproximadamente 0.01% - aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.05 - aproximadamente 0.09%, o aproximadamente 0.09 - aproximadamente 0.2% p/v de monohidrato monobásico de fosfato de amonio y/o aproximadamente 0.3% - aproximadamente 1.0% de Tris. En una realización específica, la suspensión comprende aproximadamente 0.14% o aproximadamente 0.2% p/v de tampón de Tris. En realizaciones adicionales, las suspensiones se preparan en aproximadamente 0.6% de Tris o aproximadamente 1.0% de Tris. Otros sistemas de tamponamiento equivalentes bien conocidos en la técnica también se utilizan en las suspensiones de la presente invención. En una realización, el compuesto de la Fórmula II o Compuesto-I se formula como aproximadamente 0.4% de agente activo, aproximadamente 5% de Cremophor RH40, aproximadamente 2.0% de glicerina, y aproximadamente 0.005% de BAK.
- En algunas realizaciones, la suspensión de la invención tiene un valor de pH de aproximadamente 4.0 a 7.5 a o por debajo de aproximadamente 40°C.
- Por ejemplo, la suspensión de la invención tiene un valor de pH de aproximadamente 6.0 a o por debajo de aproximadamente 40°C.
- En algunas realizaciones, la suspensión de la invención tiene un valor de pH de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 7.0 a o por debajo de aproximadamente 40°C.
- Concentración en varios tejidos oculares suministrados como una Suspensión oftálmica
- En algunas realizaciones, la suspensión del Compuesto-I o su base libre proporciona concentración similar del agente activo en la coroides central y la retina central en comparación con la concentración del agente activo suministrado en forma de Gota de Gel (se discute infra).
- En algunas realizaciones, la suspensión con base en Tris de Compuesto-I o su base libre aumenta la biodisponibilidad del agente activo en la coroides central y la retina central, mientras que reduce la concentración en la córnea. En algunas realizaciones, el suministro tópico del Compuesto-I o su base libre formulada en base de Tris reduce la concentración de la córnea en aproximadamente 5-10x, 10-20x, 20-30x, 30-40x, o aproximadamente 50-100x en comparación con la concentración de la córnea del Compuesto-I equimolar o su base libre suministrada como una Gota de Gel.
- Los efectos combinados de la disminución de la exposición a los fármacos a la córnea para evitar una mala tolerabilidad ocular al tiempo que mantienen o aumentan la biodisponibilidad del segmento posterior con el fin de aumentar la inhibición del receptor tirosina quinasa (RTK), por ejemplo, VEGF, aumentan significativamente el índice terapéutico y los beneficios correspondientes para los pacientes.
- Una vez o dos veces al día de administración de aproximadamente 0.005% - aproximadamente 5.0% p/v de la suspensión del Compuesto-I de la presente invención durante 30-90 días o 4 - 6 meses se tolera bien en el ojo.
- Gota de Gel (no de acuerdo con la presente invención)
- La composición o formulación oftálmica se puede formular como una Gota de Gel. La formulación de Gota de Gel incluye no más de aproximadamente 0.05% de monohidrato monobásico de fosfato de amonio para proporcionar la capacidad de tamponamiento requerida y flujo libre, formulaciones filtrables en aproximadamente 0.005% - aproximadamente 2.0% del Compuesto-I sin la necesidad de aditivos surfactantes.
- La formulación de Gota de Gel comprende aproximadamente 0.005% a aproximadamente 2.0% p/v del agente activo de la Fórmulas (I), (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el Compuesto-I. La concentración de Compuesto-I o su base libre (fórmula II) en la Gota de Gel puede ser aproximadamente 0.005% - aproximadamente 0.01%, aproximadamente 0.01% - aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.05% - aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.1% - aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.2% - aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.3% - aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.4% - aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.5% - aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.6% - aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.7% - aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.8% - aproximadamente 0.9%, aproximadamente 0.9% - aproximadamente 1.0%, o aproximadamente 1.0% - aproximadamente 2.0% p/v para administración tópica. La Gota de Gel puede incluir aproximadamente 0.005%, aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o aproximadamente 2% p/v de Compuesto-I o su base libre (fórmula II).
- La composición oftálmica de Gota de Gel puede incluir glicerina como un agente de tonicidad. En algunos ejemplos la composición oftálmica incluye manitol. El contenido de glicerina o manitol en una cantidad para evitar cualesquier cambios en la solubilidad del Compuesto-I, y a un nivel de aproximadamente 2.0 - aproximadamente 2.5%, la glicerina proporciona una osmolalidad de aproximadamente 225 - aproximadamente 300 mOsm/kg dependiendo de la concentración de fosfato. La glicerina puede ser aproximadamente 2% y el fosfato puede ser aproximadamente 0.05%

de la composición oftálmica de Gota de Gel. Las concentraciones de glicerina y fosfato están en una cantidad que el nivel de toxicidad de la composición oftálmica es aproximadamente 240 mOsm/kg.

5 La composición oftálmica de Gota de Gel incluye Cloruro de benzalconio (BAK). En algunos ejemplos, el contenido de BAK es aproximadamente 0.005%, suficiente para conservación de la composición oftálmica contra combinación microbiana. En algunos ejemplos, BAK no se requiere para uso de composición oftálmica en un producto de un solo uso, estéril.

10 La formulación oftálmica de Gota de Gel del Compuesto-I incluye: aproximadamente 0.005% - aproximadamente 2.0%, el Compuesto-I o su base libre, aproximadamente 0.05% de fosfato de sodio, aproximadamente 2% de glicerina como el agente que ajusta la tonicidad, aproximadamente 0.005% de BAK como un conservante, agua (purificada, es decir, destilada, o desionizada) como un vehículo, y hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.0. En una realización, se agregan otros excipientes.

15 La Gota de Gel comprende aproximadamente 0.005% - aproximadamente 2.0% del agente activo de la Fórmulas (I), (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el Compuesto-I, y aproximadamente 0.01% - aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.05 - aproximadamente 0.09%, o aproximadamente 0.09 - aproximadamente 0.2% p/v de monohidrato monobásico de fosfato de amonio. En un ejemplo, la Gota de Gel comprende aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.2%, o aproximadamente 0.2% p/v de tampón de monohidrato monobásico de fosfato de amonio. Otros sistemas de tamponamiento equivalentes bien conocidos en la técnica también se utilizan en la Gota de Gel. El Compuesto-I o su base libre se puede formular como aproximadamente 0.4% - aproximadamente 2.0% de agente activo, aproximadamente 5% de Cremophor RH40, aproximadamente 2.0% de glicerina, y aproximadamente 0.005% de BAK.

25 La Gota de Gel de Compuesto-I puede incluir aproximadamente 0.3% - aproximadamente 2.0% (3-20 mg/mL) del Compuesto-I, aproximadamente 0.05% - aproximadamente 0.2% de fosfato de sodio, y aproximadamente 2% de glicerina. El pH de la composición está entre pH 5.0 - 7.0.

30 La presente divulgación proporciona una formulación de Gota de Gel en presencia de excipientes tales como, sin ser limitante ejemplo, Povidona, polisorbato 80 (PS80), polietilenglicol (PEG) 400, tiloxapol, poloxámero, glicerina, y BAK en un tampón de fosfato.

Gotas para los ojos

35 En el presente documento se divulga una formulación que comprende los compuestos descritos como gotas oculares, una forma de suministro de fármacos que es farmacéuticamente aceptable para los pacientes, conveniente, segura, con un inicio de acción de varios minutos. Una gota de ojo estándar utilizada en la terapia de acuerdo con la práctica reguladora federal de EE.UU. es estéril, tiene un pH de aproximadamente 6.0 a 7.4 y, si se utiliza más de una vez, contiene un conservante pero tiene una vida útil limitada después de la apertura, generalmente un mes. Si las gotas para los ojos se empaquetan en un dispensador de dosis unitaria, estéril y de un solo uso, se puede omitir el conservante.

45 Un método de formulación de gotas oculares comprende la forma más pura del compuesto divulgado (por ejemplo, más del 99% de pureza) y mezcla el compuesto con reguladores de tonicidad y tampón, para ajustar el pH fisiológico y la osmolaridad. Los ejemplos de agentes de tamponamiento para mantener o ajustar el pH incluyen, pero no se limitan a, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Ejemplos de ajustadores de tonicidad son cloruro de sodio, manitol y glicerina. En algunas realizaciones, también se agregan otros ingredientes farmacéuticamente aceptables.

50 La solución formulada luego se divide en alícuotas ya sea en una pluralidad de cartuchos desechables, estériles y discretos, cada uno de los cuales es adecuado para la dosificación unitaria, o un cartucho único para la dosificación unitaria. Un solo cartucho desechable de este tipo es, por ejemplo, un dispensador de volumen específico cónico o cilíndrico, con un contenedor que tiene paredes laterales que se pueden apretar en una dirección radial a un eje longitudinal para dispensar el contenido del contenedor desde un extremo del contenedor.

55 La presente divulgación proporciona suspensiones oftálmicas para gotas oculares empacadas en forma de dosis múltiples o en forma de dosis única, por ejemplo, como una botella de plástico con un cuentagotas. En formulaciones de dosis múltiples, se requieren conservantes para prevenir la contaminación microbiana después de abrir el recipiente. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a: cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato de disodio, ácido sórbico, policuaternato-1, u otros agentes conocidos por aquellos expertos en la técnica, y todos los que se contemplan para uso en la presente invención. Dichos conservantes se emplean normalmente a un nivel de 0.001 a aproximadamente 1.0% en peso/volumen.

65 Sin desear estar limitado por la teoría, la formulación de la presente invención en una gota ocular proporciona una entrada de pulso del fármaco. La ruta por la cual el compuesto I obtiene acceso al segmento posterior no es por difusión directa a través de la córnea, con difusión subsiguiente a través del humor acuoso, el humor vítreo, la retina y, en última

instancia, la coroides. Por el contrario, el compuesto del Compuesto-I logra notable biodisponibilidad posterior a la instilación tópica utilizando una ruta circunferencial alrededor del globo.

En ciertas condiciones clínicas, las suspensiones para gotas oculares se pueden formular con otros agentes farmacéuticos, con el fin de atenuar la irritación del otro ingrediente y facilitar la respuesta clínica. Dichos agentes incluyen, pero no se limitan a, un vasoconstrictor tal como fenilefrina, oximetazolina, naftazolina o tetrahidrozolina; un estabilizador de mastocitos tales como la olopatadina; un antihistamínico tal como azelastina; un antibiótico tal como la tetraciclina; un medicamento antiinflamatorio esteroide tal como la betametasona; un medicamento antiinflamatorio no esteroide tal como el diclofenaco; un inmunomodulador tal como imiquimod o interferones; y agentes antivirales tales como valaciclovir, cidofovir y trifluridina. Las dosis utilizadas para los propósitos descritos anteriormente varían, pero se encuentran en una cantidad efectiva para eliminar el malestar, la picazón, la irritación o el dolor en el ojo. Cuando las composiciones se dosifican por vía tópica, la "cantidad farmacéuticamente efectiva" del compuesto generalmente puede estar en un rango de concentración de 0.05 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL, con 1 a 4 gotas administradas como una dosis unitaria de 1 a 4 veces por día. El método más común de suministro de fármacos oculares es la instilación de gotas en la córnea (es decir, "gotas para los ojos").

Un requisito clave es que la formulación sea estéril y se produzca en un entorno estéril. Un compuesto ideal descrito para uso en suspensiones oftálmicas debe ser soluble y/o miscible en medios acuosos a pH y tonicidad ocular normal. Más aún, los compuestos descritos deben ser estables, no tóxicos, de acción prolongada y suficientemente potentes para contrarrestar la dilución de la concentración del fármaco mediante parpadeo y lagrimeo.

Formas de dosificación

La formulación de la presente invención puede ser adecuada para uso oftálmico. La solución como se describe en este documento puede ser una preparación líquida de flujo libre, transparente, incolora, estéril, isotónica, acuosa y tamponada. El producto de fármaco tiene un pH de aproximadamente 6,0 y puede almacenarse a +5°C. El producto de fármaco se puede proporcionar en un sistema de cierre de recipiente que consiste en un frasco dispensador oftálmico semitransparente con una punta de gotero y una tapa.

En algunas realizaciones, la concentración clínica de la suspensión oftálmica del Compuesto-I es 1.0 - aproximadamente 2.0 mg/mL, aproximadamente 2.0 - aproximadamente 3.0 mg/mL, aproximadamente 3.0 - aproximadamente 4.0 mg/mL, aproximadamente 4.0 - aproximadamente 5.0 mg/mL, aproximadamente 5.0 - aproximadamente 6.0 mg/mL, aproximadamente 5.0 - aproximadamente 10.0 mg/mL, aproximadamente 10 - 20 mg/mL.

La concentración del compuesto es 0.1% - 2.0% (1 mg/mL - 20 mg/mL). Una actividad farmacológica deseada (o concentración) de la formulación de la presente invención contra neovascularización patológica coroidea y retiniana se logra luego de administración ocular de formulaciones que contienen 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1.0%, o 2.0% p/v de Compuesto-I. La presente invención que proporciona luego de administración ocular tópica con una dosis óptima (por ejemplo, entre 0.1% y 2.0%) la concentración farmacológicamente activa se logra y mantiene en el tejido objetivo de coroides central. En una realización el agente activo (Fórmula II o Compuesto-I) se formula como 0.1 - 2.0% p/v de concentración y se dosifica una vez o dos veces al día por ojo durante más de 60 días consecutivos. Las concentraciones en plasma observadas luego de la administración tópica están sustancialmente por debajo del nivel esperado para producir toxicidad sistémica.

Tabla 2: Resumen in vitro de propiedades farmacológicas para el Compuesto-I

Ensayo in Vitro	IC ₅₀ = nM (ng/mL)
Inhibición de tirosina quinasa del VEGFR-2 recombinante utilizando sustrato exógeno	10.55 (6)
Inhibición de tirosina quinasa del recombinante utilizando sustrato exógeno	8.79 (5)
Inhibición de tirosina quinasa del PDGFR recombinante utilizando sustrato exógeno	2636.67 (1500)
Inhibición de tirosina quinasa de EGFR recombinante utilizando sustrato exógeno	5853.40 (3330)
Inhibición de tirosina quinasa de IR recombinante utilizando sustrato exógeno	10283.00 (5850)
Inhibición de autofosforilación de VEGFR-2 estimulada por VEGF en células intactas	5.27 (3)
Inhibición de mitogénesis estimulada por VEGF en HUVECs	14.06 (8)

En algunas realizaciones, el Compuesto-I exhibe actividad de inhibición de tirosina quinasa potente para varios receptores proangiogénicos del factor de crecimiento, con IC₅₀ de menos de aproximadamente 100 nM (véase Tabla 3). El Compuesto-I también bloquea los receptores VEGF de alta afinidad, por ejemplo, VEGFR-1/Flt-1, pero con baja potencia (con IC₅₀ de aproximadamente 122 nM (69.41 ng/mL)).

Tabla 3: Inhibición in vitro de tirosina quinasas utilizando una Curva de Titulación de 10 puntos (257 nM – 5000 nM) para el Compuesto-I

Quinasa	IC ₅₀ = nM (ng/mL) para el Compuesto-I
AURKB (Aurora B)	207 (117.76)
FGFR-1	8.50 (4.84)
FGFR-2	3.08 (1.75)
FGFR-3	33.9 (19.29)
FGFR4	500 (284.45)
FLT1 (VEGFR-1)	122 (69.41)
FLT3	419 (238.37)
FLT4 (VEGFR-3)	54.2 (30.83)
FYN	161 (91.59)
KDR (VEGFR-2)	1.27 (0.72)
PDGFRA (PDGFR alfa)	3120 (1774.97)
PDGFRB (PDGFR beta)	1860 (1058.16)
TEK (Tie2)	10.1 (5.75)
RET	11.1 (6.31)

5

Aunque la inhibición de VEGFR parece ser esencial para reducir la permeabilidad vascular y prevenir el crecimiento neovascular, la inhibición simultánea de la señalización de VEGF con la inhibición de otras rutas de señalización del factor de crecimiento (por ejemplo, PDGF y angiopoyetinas/Tie2) se pueden vincular a los resultados terapéuticos únicos. Los resultados terapéuticos de una inhibición más amplia de las rutas de señalización pueden contribuir a la regresión de los vasos patológicos recientemente establecidos en el segmento posterior del ojo.

10

En algunas realizaciones, aproximadamente 300 nM (aproximadamente 170.67 ng/mL) del Compuesto I inhibe la función de la quinasa VEGFR-2 (véase Tabla 4). También se observa un bloqueo sustancial de un conjunto similar de receptores proangiogénicos del factor de crecimiento, que incluyen los FGFRs1-3, Tie-2 y EphB-4. Un hallazgo inesperado es que aproximadamente 300 nM de la concentración del Compuesto I inhibe la función de la quinasa VEGFR-2, que se encuentra dentro del rango típico encontrado en la coroides central y la retina después de cinco días de administración ocular tópica.

15

Tabla 4: Inhibición in vitro de tirosina quinasas por 300 nM (170.67 ng/mL) del Compuesto I

20

quinasa	% medio de inhibición a 300 nM del Compuesto-I
EPHB-4	87
FGFR-1	96
FGFR-2	103
FGFR-3 (variante K650E)	104
FLT4 (VEGFR-3)	86
KDR (VEGFR-2)	104
RET	98
RET (mutación de Y791F)	97
TEK (Tie2)	96

Tabla 5: Inhibición in vitro de tirosina quinasas por 1 μ M (568.9 ng/mL) del Compuesto I

Quinasa	% medio de inhibición a 1 μ M del Compuesto-I
ABL1	92
ABL1 E255K	90
ABL1 G250E	89
ABL1 T315I	101
ABL1 Y253F	93
ACVR1B (ALK4)	98
AURKB (Aurora B)	82
BRAF V599E	85
EPHA-1	81
EPHA-8	85
EPHB-1	83
EPHB-4	80
FGFR-1	98
FGFR-2	99

Quinasa	% medio de inhibición a 1 μ M del Compuesto-I
FGFR-3	96
FGFR-3 K650E	100
FGR	91
FLT-1 (VEGFR-1)	86
FLT-4 (VEGFR-3)	95
KDR (VEGFR-2)	98
LCK	97
LYN A	81
LYN B	91
MAP4K4 (HGK)	100
MAP4K5 (KHS1)	94
MAPK14 (p38 alfa)	86
MINK1	100
PDGFRA T674I	86
PTK6 (Brk)	88
RET	98
RET Y791F	94
SNF1LK2	82
SRC	91
SRC N1	83
TEK (Tie2)	99
YES1	98

Descripción general de la sustancia de fármaco y producto de fármaco

5 Producto de fármaco: Las formulaciones oftálmicas del Compuesto-I para estudios clínicos se fabrican en concentraciones de dosificación entre 0.05% - 1.0% (como Compuesto-I). En algunas realizaciones, la dosificación del Compuesto-I en la formulación es 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.6%, 0.8%, o 1.0%. Las formulaciones oftálmicas del Compuesto-I (soluciones o suspensiones) son para uso diario único, la administración tópica al ojo en un entorno clínico. Además del ingrediente activo, en algunas realizaciones el producto de fármaco contiene aproximadamente 0.005% de BAK como un conservante, agua purificada como vehículo, y se ajusta el pH con hidróxido de sodio a pH 6.0.

Gota de Gel basada en fosfato de sodio (no de acuerdo con la presente invención)

15 Los beneficios oftálmicos del Compuesto I en una formulación a base de fosfato de sodio (enumerados en la Tabla 6) resultan de las propiedades de auto-gelificación del API en los tampones, tales como fosfato de sodio. La formación espontánea de gel tixotrópico autoformante del Compuesto I a partir de una solución transparente se forma al aumentar la concentración de agente activo en fosfato de sodio. Una vez que la concentración de agente activo en el tampón fosfato alcanza un estado supersaturado, se observan partículas insolubles del Compuesto I dentro del gel.

20 El estado actual de la técnica predice que la aplicación de un gel con mayor viscosidad a la superficie del ojo aumentaría el tiempo de residencia de córnea. El aumento del tiempo de residencia de córnea a su vez facilita la absorción ocular del fármaco. Como resultado, las concentraciones de fármaco intraocular de los geles viscosos se aumentarían en comparación con formulaciones no viscosas, tales como las soluciones tipo agua. Una forma de aumentar la viscosidad es utilizar varios excipientes que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa, que en efecto logra una mayor absorción intraocular de diferentes sustancias farmacológicas después de la administración ocular tópica. La presente divulgación proporciona un gel tixotrópico del Compuesto-I formado en ausencia de cualquier excipiente potenciador de la viscosidad. Por ejemplo, cuando el Compuesto I se disuelve en un simple tampón, tal como el fosfato de sodio, se forma un gel tixotrópico. El gel tixotrópico, que se forma sin excipientes que aumentan la viscosidad, se formula como una gota de gel.

30 La presente divulgación proporciona suministro dependiente de dosis y dependiente de frecuencia de dosis del Compuesto I a los tejidos oculares del segmento posterior.

35 Las formulaciones de la Gota de Gel de la presente divulgación (enumeradas en la Tabla 6) difieren entre sí en varios aspectos, como agentes de concentración activa, concentración de fosfato de sodio, presencia o ausencia de tonicidad (glicerina) o agentes conservantes (cloruro de benzalconio/BAK), surfactantes solubilizantes (polisorbato 80, tiloxapol y/o poloxámero) y pH.

40 Suspensión a base de trometamina

- La presente divulgación proporciona una suspensión del Compuesto I en una formulación a base de trometamina. En algunas realizaciones, la suspensión del Compuesto I en una formulación a base de trometamina tiene igual o más del 95% de la sustancia activa del fármaco en una forma insoluble. Esta característica se distingue del estado soluble o semisoluble del Compuesto I en la Gota de gel (Gota de Gel (gel), que no es un estado totalmente soluble a medida que aumenta la concentración del agente activo) o en una formulación a base de ciclodextrina. Las formulaciones a base de trometamina del Compuesto I muestran un aumento de la turbidez al aumentar la concentración de agente activo. La administración de una gota tópica de suspensión del Compuesto I al ojo, que es una combinación de componentes de agente activo solubles e insolubles, es beneficiosa con respecto tanto a la seguridad/tolerabilidad como la eficacia.
- 5
- 10 La presente divulgación proporciona el Compuesto I en la suspensión a base de trometamina, suministrada en concentraciones a los tejidos objetivo entre 10-1000x de la IC₅₀ celular para los diversos RTK pro-angiogénicos. Véase, por ejemplo, la Tabla 7.
- 15 La seguridad y tolerabilidad de la córnea del Compuesto I tópico es una consecuencia directa de la cantidad de agente activo soluble (en oposición al insoluble) aplicado a la superficie de la córnea y la concentración de tejido de córnea resultante. En algunas realizaciones, los sujetos que reciben administración ocular tópica de la suspensión a base de trometamina pueden tolerar hasta un nivel más alto de la concentración de agente activo en la formulación, en comparación con las formulaciones equimolares de la Gota de gel a base de fosfato de sodio.

Tabla 6: Resultados de la PK con la formulación ocular tópica del Compuesto I en una gota de gel a base de fosfato de sod

CD* mg/ml	pH	Phos %	BAK %	Gly %	PS80 %	Tylox %	Polox %	Osmo	Días de dosifica ción	Dosis x [coroide] [retina] [plasma]	MEDIA [SD [coroide] [retina] [plasma]	Media [SD [retina] [plasma]	Media [SD [retina] [plasma]	Media [SD [retina] [plasma]	Media [SD [retina] [plasma]
6	5.9	0.05	0.005	2	1	0.1	0.2	270	4	3x	22.40		222		15.6
5	6	0.2	0.005	2				273	5	3x	1160				
6	5.9	0.15						80	4	3x	823		50.9		12.5
6	6.1	0.05	0.005	2	1	0.1		248	5	3x	779				
6	5.9	0.1	0.005	2			0.2	257	4	3x	768		55.4		8.43
4	6.0	2	0.005	2	1	0.2			5	3x	760	97.6	21.1	8.24	8.06
2	6.1	0.05	0.005	2	1	0.1		239	5	3x	660				
5	6	0.2	0.005	2	1		0.2	288	5	3x	612				
2	6.0	0.02	0.005	2	1	0.2			5	3x	599	92.9	13.8	3.04	4.46
4	6.0	0.2	0.005	2					5	3x	596	68.3	25	5.4	5.84
2	6		0.005	2				232	5	3x	589	<LLoQ	30		5.41
2	6	0.05	0.005	2	1			261	5	3x	559	126	25.5		4.15
1	6.1		0.005	2				230	5	3x	537				
2	6.0	0.2	0.005	2					5	3x	532	238*	14.8	1.81	4.47
2	6.0	0.05	0.005	2					5	3x	528	106	32.2	11.3	5.79
2	6.0	0.1	0.005	2					5	3x	525	51.3	18.9	5.69	5.71
1	6.0	0.2	0.005	2					5	3x	519	44.4	20.6	4.16	3.97
2	6.1	0.15						34	4	3x	466		13.7		4.81
2	6.1		0.005	2				229	5	3x	462				
1	6.0	0.2	0.005	2	1	0.2%			5	3x	423	34.1	6.27	1.06	2.89
2	6	0.05	0.005	2				244	5	3x	422	121	27.8		5.92
1	6	0.05	0.005	2					5	3x	398	81.6	16.4	6.08	4.45
2	5.9	0.05	0.005	2				233	5	3x	362				
1	6		0.005	2				234	5	3x	359		17.1		

CD* mg/ml	pH	Phos %	BAK % Gly %	PS80 %	Tylox %	Polox %	Osmo	Días de dosificac ción	Dosis x [coroid e] nM	MEDIA 5D [coroid e] nM	Media [retina] nM	SD [retina] nM	Media [AH] nM	[plasma] nM
2	6	0.2	0.005	2	1		281	5	3x	357	102		19.7	4.94
2	6.1	0.15					22	5	3x	356				
2	6.0	0.05	0.005	2	1	0.2		5	3x	349	85.7	19.6	18.2	4.36
1	6		0.005	2	1	0.1	237	5	3x	339				
2	6	2	0.005	2			257	5	3x	316	<LLOQ		29.5	5.26
1	6.0	0.05	0.005	2	0.01	0.2		5	3x	295	46.8	54.1	9.09	3.49
1	6	0.05	0.005	2	1		254	5	3x					
* CD: Compuesto 1														

Tabla 7: Resultados de la PK con Compuesto I ocular tópico en suspensión a base de trometamin

CD* mg/m L L	pH	Phos %	Tris	BAK %	Gly %	PS80 %	Tylox %	Polox %	Osmo	Días de dosifica ción	MEDIA SD [coroides] [nM]	Media [retina] [nM]	SD [AH] [nM]	[plasma] nM
10	6	0.14	1	0.005	2				414	5	1520		410	
5	6.0	0.14	-0.2 0	0.005	2	1	0.2			5	1190	210	195	13.3
4	6.0	0.1 4	-0,2 0	0.005	2	1	0.2			5	1040	151	30.2	9.2
6	6		0.6	0.005	2				366	4	928		68 4	8.31
4	5.0	0.14%	-0.2 0	0.005	2					5	915	139	40.4	8.18
4	7.0	0.14%	-0.2 0	0.005	2					5	770	169	27.3	5.4
5	6	0.14	1	0.005	2				380	5	758		34.9	
6	6		1	0.005	2				214	4	701		22	5.68
4	6.0	0.14%	-0.2 0	0.005	2					5	680	129	55.3	10.2
5	6.0	0.14%	-0.2 0	0.005	2					5	574	113	50.5	7.87
2	6.0	0.14%	-0.2 0	0.005	2	1	0.2			5	456	79.8	14.1	4.99
2	6.1		0.6	0.005	2	1	0.1	0.2	321	5	416			
2	6.0	0.14%	-0.2 0	0.005	2					5	405	51.5	12.9	3.39
2	6	0.14	-0.2 0	0.005	2				276	5	352	<LLOQ	19.9	5.4
2	6		0.6	0.005	2				312	5	321			
1	6.0	0.14%	-0.2 0	0.005	2					5	286	31.5	15.7	2.61

CD* mg/mL L	pH	Phos %	Tris	BAK %	Gly %	PS80 %	Tylox %	Polox %	Osmo	Días de dosifica ción	Dosis por	MEDIA [coroid e] nM	SD [coroid e] nM	Media [retina] nM	SD [retina] nM	Media [AH] nM	SD [AH] nM	[plasm a] nM
1	6.0	0.14%	-0.2	0	0.005	2	0.2			5	3x	202	27.8	18.5	36.9	3.07	0.41	1.91
* CD: Compuesto 1																		

La presente divulgación proporciona biodisponibilidad ocular del Compuesto I en el segmento posterior tras la administración de una suspensión a base de trometamina. La biodisponibilidad ocular del Compuesto I en el segmento posterior es directamente proporcional a la cantidad total de fármaco administrado (insoluble más soluble, véase Tabla 7). Aunque las partículas de fármaco insoluble no están fácilmente disponibles para los tejidos del segmento anterior;

5 Las propiedades fisicoquímicas inherentes y únicas del Compuesto I permiten que tanto los componentes insolubles como los solubles entren en los tejidos del segmento posterior, como la coroides y la retina. En consecuencia, con la suspensión a base de trometamina se alcanzan concentraciones de fármaco incluso más altas que las logradas con formulaciones de Gota de Gel que contienen cantidades equivalentes del agente activo. Por lo tanto, la suspensión a base de trometamina proporciona: a) mejor tolerabilidad de la córnea y b) mayor biodisponibilidad en el segmento

10 posterior, particularmente en la coroides, el tejido objetivo principal para el tratamiento de la DMS neovascular (húmeda).

Solución a base de ciclodextrina (no de acuerdo con la presente invención)

15 Las ciclodextrinas, que son oligosacáridos cíclicos formados por seis a ocho unidades de dextrosa (α , β y γ -CD) unidas por uno a cuatro enlaces, son bien conocidos por su capacidad para actuar como agente solubilizante para fármacos relativamente insolubles. Véase Stella & He, Cyclodextrins, Toxicol. Pathol, 36: 30-42 (2008).

20 La 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD, también conocida como KLEPTOSE® HPB) a una relación molar igual o mayor a 1:6 o Sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBE-P-CD, también conocida como CAPTISOL®) con una relación β igual o superior a 1:2 en la formulación clínica propuesta, el Compuesto-I o su solución oftálmica de base libre, pueden proporcionar una solubilidad que cumple con las concentraciones de dosis clínicas de 0.1-1.0% del Compuesto-I.

25 Las soluciones a base de ciclodextrina del Compuesto I o su base libre no solo tienen una solubilidad mejorada del agente activo en una solución uniforme, sino que, después de la administración ocular tópica, también tienen una característica nueva y no observada previamente de un índice terapéutico significativamente mayor del agente activo en el segmento posterior del ojo. Las soluciones del Compuesto I de la presente divulgación reducen la exposición del segmento anterior, por lo tanto, aumentan la concentración del activo en la solución y aumentan la frecuencia de su suministro con el fin de mantener altas concentraciones del segmento posterior. Estas dos características beneficiosas

30 están relacionadas con la propiedad conocida de la ciclodextrina para formar complejos hidrófilos con fármacos hidrófobos. Véase Stella & He, Cyclodextrins, Toxicol. Pathol, 36: 30-42 (2008). Cuando se formuló con el Compuesto I o su base libre, la ciclodextrina formó una solución transparente e incolora que exhibió una viscosidad similar al agua. Después de la administración ocular tópica, el complejo de Compuesto I/ciclodextrina tiene la apariencia de ser farmacológicamente inactivo y metabólicamente inerte. El complejo de Compuesto-I/ciclodextrina confiere tolerabilidad a

35 la córnea hasta que la ciclodextrina se disocia espontáneamente del agente activo, lo que hace disponible una alta concentración de Compuesto I en su sitio de acción en el segmento posterior del ojo, por ejemplo, coroides y retina.

En algunos ejemplos, las soluciones a base de ciclodextrina del Compuesto-I reducen las exposiciones de córnea del Compuesto-I en comparación con formulaciones de Gota de Gel en concentraciones de fármaco similares. El uso de

40 soluciones a base de ciclodextrina del Compuesto-I proporciona aproximadamente reducción 10x en las concentraciones de córnea, como en comparación con dosificación con formulaciones equimolares de la Gota de Gel. En algunos ejemplos, después de 20 - 30 días de dosificación ocular tópica de aproximadamente 0.2 - 2.0%, por ejemplo, aproximadamente 0.6%, el Compuesto- I como una solución a base de ciclodextrina, no se atribuyen hallazgos adversos al artículo de prueba o vehículo. La presente divulgación proporciona mayores concentraciones del

45 Compuesto-I dentro de los tejidos objetivo del segmento posterior, tal como en la coroides central y la retina central, cuando se aplica por vía tópica solución a base de ciclodextrina del Compuesto-I. En algunos ejemplos, los efectos combinados de reducir la exposición del fármaco a la córnea con el fin de evitar pobre tolerabilidad ocular, mientras que aumenta la biodisponibilidad del segmento posterior con el fin de aumentar la inhibición de RTK, aumenta significativamente el índice terapéutico y los beneficios correspondientes a los sujetos tratados.

50 La presente divulgación proporciona la expansión de la ventana terapéutica para ambas formulaciones con base en suspensión (véase Ejemplo 3) y las formulaciones de ciclodextrina debido a una exposición significativamente reducida (aproximadamente 10-100 o 1-2 reducción logarítmica). La exposición reducida mejora la seguridad/tolerabilidad de la córnea, lo que permite que se administren tópicamente concentraciones más altas o frecuencia de dosificación del

55 Compuesto-I. La concentración más alta permite que el Compuesto-I consiga una mayor concentración de tejido objetivo en la parte posterior del ojo, lo que mejora la eficacia terapéutica del Compuesto-I.

La dosificación ocular tópica de gotas de gel oftálmico se asocia con una exposición elevada al tejido de córnea (> 100 μ M) y las correspondientes observaciones desfavorables en el segmento anterior, tal como molestias, inflamación de

60 córnea y conjuntival, erosión epitelial de córnea y/o adelgazamiento y degeneración. En contraste, la dosificación ocular tópica repetida de la solución oftálmica del Compuesto I produce una exposición de la córnea que es aproximadamente de 5 a 10 veces menor que una dosis equimolar de gotas de gel oftálmico y está libre de hallazgos clínicos o histopatológicos adversos. La dosificación ocular tópica con solución oftálmica del Compuesto I también alcanza una exposición terapéutica objetivo igual o mayor en la coroides central en comparación con una dosis equimolar de la gota de gel oftálmico. En general, la combinación de una menor exposición a la córnea y la correspondiente mejor

65 tolerabilidad ocular, al mismo tiempo que mantiene o promueve el suministro del fármaco a los tejidos objetivo del

segmento posterior, junto con una estabilidad fisicoquímica mejorada, proporciona un mayor beneficio a los sujetos en comparación con la formulación de la gota de gel oftálmica.

Resultados de PK de 1- 5 días con el Compuesto I ocular tópico en soluciones a base de ciclodextrina

La presente divulgación proporciona farmacocinética ocular de diversas formulaciones y regímenes de dosis del Compuesto I después de la administración de dosis ocular tópica. Se utilizan tres concentraciones de dosificación en nueve (9) formulaciones oculares tópicas diferentes del Compuesto I para una dosis una vez al día (q.d.) o dos veces al día (b.i.d.) durante 1, 2, 3, 4 o 5 días consecutivos. Cada sujeto recibe aproximadamente 30 µL de dosis ocular tópica bilateral de una de tres (3) formulaciones de Compuesto I, o formulación de vehículo, utilizando una pipeta de desplazamiento positivo.

La composición de cada formulación del Compuesto-I se describe en la Tabla 8A. Todas las dosis se administraron dentro de ± 1 horas del tiempo de dosis programado. En el día 1, los Grupos 1, 2, 4-6, 8, 10, 11, 13, 15, y 17 reciben una dosis (q.d.) para ya sea (1) o cuatro (4) días. En los días 1 a 4, los Grupos 3, 7, 9, 12, 14, y 16 reciben dosificación b.i.d. aproximadamente 8 horas aparte a 7:00 AM y 3:00 PM durante cuatro (4) días. Algunos sujetos reciben dosificación b.i.d de vehículo solo formulaciones para cinco (5) días consecutivos.

En algunos ejemplos, se realiza muestreo ocular a aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, o aproximadamente 24 horas posterior a dosis con relación al día de 1 dosis. El humor acuoso, la córnea, la retina central y periférica y las muestras de coroides central y periférica se recolectan para monitorizar los efectos del tratamiento. Se ensayan muestras de humor acuoso, córnea, retina central y coroides central.

La Tabla 8A-C enumera los resultados de PK de 1- a 5 días con el Compuesto-I ocular tópico en soluciones a base de ciclodextrina.

Tabla 8A: Formulaciones oculares

Composición:	0.3% del Compuesto-I (3 mg/mL Compuesto-I)
	0.05% de fosfato de sodio, monohidrato monobásico, USP 2.0% de glicerina, USP pH 6
Descripción física:	Transparente e incolora, extremadamente viscosa
Composición:	0.3% del Compuesto-I (3 mg/mL Compuesto-I)
	0.05% de fosfato de sodio, monohidrato monobásico, USP 2.0% de glicerina, USP pH 5.5
Descripción física:	Transparente e incolora
Composición:	0.4% del Compuesto-I (4 mg/mL Compuesto-I)
	7% de Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), 0.7% de cloruro de sodio, USP, 0.005% de cloruro de benzalconio (BAK), NF pH 7.0
Descripción física:	Transparente e incolora, viscosa
Composición:	0.4% del Compuesto-I (4 mg/mL Compuesto-I)
	4% de Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), 0.7% de cloruro de sodio, USP, 0.005% de cloruro de benzalconio (BAK), NF pH 7.0
Descripción física:	Transparente e incolora, viscosa
Composición:	0.4% del Compuesto-I (4 mg/mL Compuesto-I)
	4% de Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), 0.7% de cloruro de sodio, USP, 0.005% de cloruro de benzalconio (BAK), NF pH 6
Número de lote:	BCL532-052(5) ALG-001
Descripción física:	Transparente e incolora, extremadamente viscosa
Composición:	0.4% del Compuesto-I (4 mg/mL Compuesto-I)
	7% de Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), 1% de trometamina, USP, 0.4% de cloruro de sodio, USP, 0.005% de cloruro de benzalconio (BAK), NF, pH 7.0
Descripción física:	Transparente e incolora
Composición:	0.6% del Compuesto-I (6 mg/mL Compuesto-I)
	7% de Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), 0.7% de cloruro de sodio, USP, 0.005% de cloruro de benzalconio (BAK), NF pH 7.0

Descripción física:	Transparente e incolora, viscosa
Composición:	0.6% del Compuesto-I (6 mg/mL Compuesto-I)
	7% de Hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), 0.7% de cloruro de sodio, USP, 0.005% de cloruro de benzalconio (BAK), NF, pH 6.0
Descripción física:	Transparente e incolora, viscosa
Composición:	0.4% del Compuesto-I (4 mg/mL Compuesto-I)
	5% de Cremophor RH40, 2.0% de glicerina, USP, 0.005% de cloruro de benzalconio (BAK), NF, pH 6.0
Descripción física:	Transparente e incolora

La Tabla 8B enumera las concentraciones de Compuesto I promedio en humor acuoso, retina, coroides y córnea (LLOQ: Límite inferior de cuantificación; el LLOQ es la concentración de analito más baja que se puede cuantificar con precisión y precisión aceptables).

Tabla 8B

Grupo	Punto de tiempo	Concentración promedio del Compuesto-1 (μM)					
		Humor acuoso	Retina central	Retina periférica	Coroides central	Coroides periférica	Córnea
1	0.5 hr	0.00162	0.0404	0.0291	<LLOQ	<LLOQ	57.6
	1 hr	0.00206	<LLOQ	0.0548	<LLOQ	*0.0856	33.7
	2 hr	0.0103	0.0368	0.0779	<LLOQ	0.0575	44.5
	8 hr	0.0128	0.0340	0.0356	<LLOQ	0.134	29.2
	24 hr	0.00303	<LLOQ	0.0151	<LLOQ	0.0880	6.94
2	1 hr	0.00996	0.0363	0.0961	*0.207	0.737	112
	8 hr	0.0165	0.0380	0.0508	*0.237	0.687	32.7
	24 hr	0.00336	<LLOQ	0.380	*0.205	1.14	29.2
3	1 hr	0.0142	0.0407	0.108	0.255	0.765	151
	24 hr	0.00774	0.0292	0.0597	0.283	0.892	82.1
4	1 hr	0.00996	0.0431	0.0883	0.196	0.629	78.7
5	0.5 hr	<LLOQ	<LLOQ	0.0227	<LLOQ	<LLOQ	21.0
	1 hr	0.00108	0.0211	0.0253	<LLOQ	0.0473	16.9
	2 hr	0.00862	0.0354	0.0253	<LLOQ	0.0509	28.1
	4 hr	0.00911	0.0299	0.0312	<LLOQ	0.0775	14.1
	8 hr	0.00667	0.0304	0.0333	<LLOQ	0.0874	7.74
	24 hr	0.00228	<LLOQ	*0.0103	<LLOQ	0.116	2.43
6	1 hr	0.00323	0.0463	0.0634	0.319	0.311	21.8
	8 hr	0.00742	0.0537	0.0349	<LLOQ	0.257	9.10
	24 hr	0.00122	0.0241	0.0533	<LLOQ	0.343	2.33
7	1 hr	0.00648	0.0469	0.0819	0.514	0.744	35.3
	24 hr	0.00260	0.0313	0.0293	0.439	0.653	13.0
8	1 hr	0.00978	0.0490	0.0497	0.367	0.797	63.2
	24 hr	0.00483	0.0193	0.0177	0.218	1.20	37.4
9	1 hr	0.0246	0.0633	N/A	0.456	N/A	237
10	1 hr	0.00867	0.0667	N/A	0.251	N/A	93.9
LLOQ DE AH = 0.000903 μM LLOQ de Retina central = 0.0181 μM LLOQ de Retina periférica = 0.00873 μM (Grps 1-8); LLOQ = 0.00898 μM (Grps 12-16) LLOQ de Coroides central = 0.175 μM LLOQ de Coroides periférica = 0.0349 μM (Grps 1-8); LLOQ = 0.0359 μM (Grp 12-16) LLOQ de Córnea = 0.0181 μM (Grp 1-5); LLOQ = 0.0453 μM (Grp 6-8, 10-13, 15, 16A17); LLOQ = 0.0873 μM (Grp 4, 9, 16B) N/A = No aplicable; Muestras no ensayadas por protocolo de estudio. *Promedio con base en n=1.							

La Tabla 8C enumera el resumen de las concentraciones promedio en el tejido ocular del Compuesto I en humor acuoso, retina central y periférica, coroides central y periférica, y córnea para los Grupos del 1 al 10. Cualquier valor <LLOQ se excluyó de los cálculos estadísticos. Cuando todos los valores son <LLOQ para un punto de tiempo determinado, <LLOQ se reporta como el promedio.

Tabla 8C

Grupo	Punto de tiempo	Concentración promedio del Compuesto-I (μM)					
		Humor acuoso	Retina central	Retina periférica	Coroides central	Coroides periférica	Córnea
11	1 hr	0.00284	0.0397	N/A	0.193	N/A	20.7
	24 hr	*0.00205	*0.0185	N/A	*0.179	N/A	0.487
12	1 hr	0.00651	0.0521	0.0842	0.528	0.560	27.4
13	1 hr	0.0102	0.0934	N/A	0.372	N/A	123
	24 hr	0.00518	0.0246	N/A	0.319	N/A	39.1
14	1 hr	0.0209	0.0817	0.151	7.19	1.00	236
15	1 hr	0.0114	0.0527	N/A	0.319	N/A	82.9
16	1 hr	0.0179	0.0480	0.169	0.495	0.868	169
17	1 hr	0.00445	0.0468	N/A	0.297	N/A	32.0
LLOQ DE AH = 0.000903 μM LLOQ de Retina central = 0.0181 μM LLOQ de Retina periférica = 0.00873 μM (Grps 1-8); LLOQ = 0.00898 μM (Grps 12-16) LLOQ de Coroides central = 0.175 μM LLOQ de Coroides periférica = 0.0349 μM (Grps 1-8); LLOQ = 0.0359 μM (Grp 12-16) LLOQ de Córnea = 0.0181 μM (Grp 1-5); LLOQ = 0.0453 μM (Grp 6-8, 10-13, 15, 16A17); LLOQ = 0.0873 μM (Grp 4, 9, 16B) N/A = No aplicable; Muestras no ensayadas por protocolo de estudio. *Promedio con base en n=1.							

10 Resultados de PK de 5 días con Compuesto-I ocular tópico en soluciones a base de ciclodextrina (no de acuerdo con la presente invención)

15 La presente divulgación proporciona farmacocinética ocular de diversos regímenes de dosis de soluciones oculares tópicas del Compuesto I que contienen hidroxipropil- β -ciclodextrina ("HD β CD") después de la administración de la dosis ocular. Se administran diferentes soluciones oculares tópicas del Compuesto I una vez al día (q.d.) o dos veces al día (b.i.d.) durante 4 o 5 días consecutivos. Cada uno de los sujetos recibe una dosis ocular tópica bilateral de 30 μL de una de las cuatro concentraciones de dosificaciones del Compuesto-I.

20 Todas las dosis se administraron con $\pm$ 1 hora del tiempo de dosis programada, excepto algunos sujetos que recibieron el día 1. El muestreo ocular después de la administración del Compuesto I se realiza una hora después de la primera dosis diaria en el día 5 para los sujetos, excepto en unos pocos, en los que el muestreo ocular se realiza 24 horas después de la primera dosis diaria en el día 4.

25 Se recogen muestras de humor acuoso, córnea, retina central y periférica, y coroides central y periférica. Se analizan muestras de córnea, retina central y coroides centrales; El humor acuoso, la retina periférica y las muestras de coroides periféricas no se analizan.

30 La Tabla 9 (A-B) enumera los resultados de la PK a 5 días con el Compuesto I ocular tópico en soluciones a base de ciclodextrina.

Tabla 9A: Formulaciones oculares

Formulación 1 (A)	Composición:	0.4% del Compuesto-I (como base libre)
		7.15% de Hidroxipropil-P-ciclodextrina 0.7% de cloruro de sodio pH 6.5
	Descripción física:	Transparente e incolora
Formulación 2 (B)	Composición:	0.1% del Compuesto-I (como base libre)

		1.79% de Hidroxipropil- β -ciclodextrina 0.85% de cloruro de sodio pH 6.5
	Descripción física:	Transparente e incolora
Formulación 3 (C)	Composición:	0.2% del Compuesto-I (como base libre)
		3.57% de Hidroxipropil- β -ciclodextrina 0.8% de cloruro de sodio pH 6.5
Formulación 4 (D)	Descripción física:	Transparente e incolora
	Composición:	0.6% del Compuesto-I (como base libre)
		10.72% de Hidroxipropil- β -ciclodextrina 0.6% de cloruro de sodio pH 6.5
	Descripción física:	Transparente e incolora
Formulación 5 (E)	Composición:	0.4% del Compuesto-I (como base libre)
		8.41% de Hidroxipropil- β -ciclodextrina 0.65% de cloruro de sodio pH 6.5
	Descripción física:	Transparente e incolora
Formulación 6 (F)	Composición:	0.4% del Compuesto-I (como base libre)
		10.51% de Hidroxipropil- β -ciclodextrina 0.65% de cloruro de sodio pH 6.5
	Descripción física:	Transparente e incolora
Formulación 7 (G)	Composición:	0.4% del Compuesto-I (como base libre)
		10.51% de Hidroxipropil- β -ciclodextrina 0.15% de cloruro de sodio 1.0% de trometamina (Tris) pH 6.5
	Descripción física:	Transparente e incolora
Formulación 8 (H)	Composición:	0.1% del Compuesto-I (como base libre)
		2.63% de Hidroxipropil- β -ciclodextrina 0.8% de cloruro de sodio pH 6.5
	Descripción física:	Transparente e incolora
Formulación 9 (I)	Composición:	0.6% del Compuesto-I (como base libre)
		15.77% de Hidroxipropil- β -ciclodextrina 0.37% de cloruro de sodio pH 6.5
	Descripción física:	Transparente e incolora

La Tabla 9B enumera un resumen de las concentraciones promedio en el tejido ocular del Compuesto I en la retina central, la coroides central y la córnea. Cualquier valor <LLOQ se excluyó de los cálculos estadísticos. Cuando todos los valores fueron <LLOQ para un punto de tiempo dado, <LLOQ se reportó como el promedio.

5

Tabla 9B: Concentraciones de Compuesto I promedio en la retina, coroides y córnea.

Grupo	Punto de tiempo	Concentración promedio (μ M)		
		Retina Central	Coroides Central	Córnea
1	1 hr	0.0670	0.308	35.1
2	1 hr	0.0636	0.329	21.8
3	1 hr	0.0579	0.313	18.2
4	1 hr	0.0481	0.203	12.9
5a	1 hr	0.0403	*0.199	12.8
5b	24 hr	<LLOQ	0.194	0.772
6a	1 hr	0.0469	0.309	10.6
6b	24 hr	<LLOQ	*0.218	0.371
7	1 hr	0.0332	<LLOQ	7.60
8	1 hr	0.0376	*0.210	5.41
9	1 hr	0.0261	*0.287	8.53
10	1 hr	0.0534	0.264	16.7
11	1 hr	0.0418	0.371	29.6

12	1 hr	0.0464	0.210	16.3
LLOQ de Retina Central = 0.0218 µM LLOQ de coroides central = 0.174 µM LLOQ de córnea = 0.0174 µM *promedio con base en n=1				

Concentraciones de Compuesto-I (en µM) en diversos fluidos y tejidos oculares

- En algunas realizaciones, la concentración el agente activo en diversos fluidos y tejidos oculares se mide luego de administración ocular tópica de una solución de aproximadamente 0.4% (aproximadamente 4 mg/mL) del Compuesto-I y ciclodextrina. La concentración promedio del Compuesto-I se mide en la coroides central, retina central, humor acuoso, y córnea. El Compuesto-I está en una solución (0.4% o 4 mg/mL) con 8.41% de KLEPTOSE® y 0.142% de tampón de fosfato; 8.9% de KLEPTOSE® HPB y 0.142% de fosfato; 4.88% de CAPTISOL® y 0.142% de fosfato; o 4.88% de CAPTISOL® y 0.122% de fosfato. Véase Tabla 10A-B.
- En algunas realizaciones, luego de administración ocular tópica de una solución de aproximadamente 0.4% (aproximadamente 4 mg/mL) del Compuesto-I y ciclodextrina, la concentración del Compuesto-I en la coroides central está entre aproximadamente 0.2 µM y aproximadamente 0.8 µM. La concentración del Compuesto-I en la retina central está entre aproximadamente 0.05 µM - aproximadamente 0.15 µM. En algunas realizaciones, luego de administración ocular tópica de una solución de aproximadamente 0.4% (aproximadamente 4 mg/mL) del Compuesto-I y ciclodextrina, la concentración del Compuesto-I en el humor acuoso está entre aproximadamente 0.003 µM - aproximadamente 0.008 µM. y la concentración del Compuesto-I en la córnea es aproximadamente 6.0 µM - aproximadamente 40 µM. Se utiliza KLEPTOSE® HPB o CAPTISOL® en la solución de Compuesto-I administrada por vía tópica al ojo.
- En algunas realizaciones, las concentraciones medias del Compuesto-I en el tejido ocular luego de dosificación tópica dos veces al día con 0.3% de las formulaciones oftálmicas de Gota de Gel del Compuesto-I con y sin cloruro de benzalconio sin mayores en la córnea con entre aproximadamente 200 µM - aproximadamente 350 µM en la córnea, entre aproximadamente 2.0 µM - aproximadamente 5.0 en la coroides periférica, entre aproximadamente 0.2 µM - aproximadamente 0.7 µM en la coroides central, entre aproximadamente 0.05 µM - aproximadamente 0.5 µM en la retina periférica, y entre aproximadamente 0.01 µM - aproximadamente 0.05 µM en el humor acuoso.
- En algunas realizaciones, las formulaciones en suspensión con base en Tris del Compuesto-I se tolera bien, sin hallazgos en la córnea, y solo con algunas incidencias esporádicas de conjuntivitis leve. En algunas realizaciones, las concentraciones medias del Compuesto-I en el tejido ocular, se evalúan a 1 hora ± 15 minutos después de la primera dosis diaria ocular tópica en el día 30 durante la dosificación tópica de dos veces al día con 0.3% de las suspensiones con base en Tris del Compuesto-I con y sin cloruro de benzalconio, son más altas en la córnea, por ejemplo, entre aproximadamente 2.00 µM - aproximadamente 4.0 µM. La concentración en la coroides periférica de la misma dosis está entre aproximadamente 0.7 µM - aproximadamente 1.5 µM; la concentración en la coroides central está entre aproximadamente 0.3 µM - aproximadamente 0.4 µM; la concentración en la retina periférica está entre aproximadamente 0.08 µM - aproximadamente 0.09 µM; la concentración en la retina central está entre aproximadamente 0.04 µM - aproximadamente 0.07 µM; y la concentración en el humor acuoso es aproximadamente 0.001 µM - aproximadamente 0.002 µM.
- La presente divulgación proporciona soluciones a base de ciclodextrina (por ejemplo, soluciones que comprenden hidroxipropil-betaciclodextrina (HP-β-CD, KLEPTOSE® HPB)) del Compuesto-I que se toleraron bien cuando se administraron por vía tópica para un máximo de 30 días, dos veces al día en aproximadamente 0.1% del Compuesto-I (en una solución con aproximadamente 2.0% - aproximadamente 2.5% de HP-β-CD), dos veces al día en aproximadamente 0.2% del Compuesto-I (en una solución con aproximadamente 4.0% - aproximadamente 4.5% de HP-β-CD), una vez o dos veces al día en aproximadamente 0.4% del Compuesto-I (en una solución con aproximadamente 8.0% - aproximadamente 8.5% de HP-β-CD), y una vez o dos veces al día en aproximadamente 0.6% del Compuesto-I (en solución con hasta aproximadamente 14% de HP-β-CD) en sujetos. Más aún, en ejemplos adicionales, las soluciones a base de ciclodextrina de aproximadamente 0.4% p/v del Compuesto-I en KLEPTOSE® HPB, KLEPTOSE® HP, o CAPTISOL® se toleran bien cuando se dosifican dos veces al día para un máximo de 24 días.
- La presente divulgación proporciona toxicidad en córnea limitante de dosis observada con las formulaciones oftálmicas de Gota de Gel del Compuesto-I. En algunos ejemplos, la Gota de Gel oftálmica hace aproximadamente cinco veces a aproximadamente quince veces más altas las concentraciones del Compuesto-I en córnea en comparación con la solución a base de ciclodextrina, y aproximadamente cincuenta veces a aproximadamente cien veces más altas las concentraciones del Compuesto-I en la córnea en comparación con las suspensiones con base en Tris. Las suspensiones con base en Tris del Compuesto-I y soluciones a base de ciclodextrina de la presente divulgación se toleran bien con sin evidencia de toxicidad ocular manifiesta. En algunas realizaciones, una vez o dos veces al día de administración durante por lo menos 30 días de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 5.0% p/v de una solución a base de ciclodextrina o una suspensión con base en Tris de Compuesto-I se tolera bien en sujetos. La presente divulgación proporciona más altas concentraciones de Compuesto-I en la coroides central utilizando soluciones a base de ciclodextrina en comparación con dosis equimolares de los geles y/o formulaciones a base de Tris.

Tabla 10A: Concentración promedio del Compuesto-I en μM en diversos fluidos y tejidos oculares

Grupo	Coroides Central	Retina Central	Humor acuoso	Córnea
8	0.769	0.124	0.00656	12.3
9	0.259	0.0741	0.00313	8.05
10	0.212	0.0531	0.00184	6.49
11	0.345	0.101	0.00403	30.0
Los valores <LLOQ se excluyeron de los cálculos estadísticos LLOQ de coroides= 0.184 μM LLOQ de Retina = 0.0229 μM LLOQ de AH = 0.000918 μM LLOQ de Córnea = 0.0918 μM				

Tabla 10B: Diseño de estudio

Grupo	Dosis diaria total* (mg/día)	Conc.* (%de p/v)	Volumen de dosis (mL/dosis)	Número de dosis por día	Volumen de dosis total (mL/día)	Número de animales machos
Grupo 8. Compuesto-I en 8.41% de KLEPTOSE® HPB**, 0.142% de fosfato	0.48	0.4	30/ojo	2	120	2
Grupo 9. Compuesto-I en 8.90% de KLEPTOSE® HPB, 0.142% de fosfato	0.48	0.4	30/ojo	2	120	2
°Grupo 10. Compuesto-I en 4.88% de CAPTISOL®***, 0.142% de fosfato	0.48	0.4	30/ojo	2	120	2
Grupo 11. Compuesto-I en 4.88% de CAPTISOL®, 0.122% de fosfato	0.48	0.4	30/ojo	2	120	2
* La dosis diaria total y la concentración se expresan como la base libre equivalente del Compuesto I (Fórmula II). ** Hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) de Roquette. *** CAPTISOL® es un derivado de β -ciclodextrina polianiónico con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipofílica por un grupo espaciador de éter de butilo, o éter de sulfobutilo (SBE).						

5 La Tabla 11 muestra las concentraciones de las formulaciones del Compuesto-I en córnea y coroides central.

Compuesto -I w/v %	Tipo de formulación	Frecuencia y duración de la dosificación	Córnea [Compuesto I] (μM)	Coroides Central [Compuesto I] (μM)
0.3%	Gota de Gel oftálmica	Dos veces al día 29 días	236.00	0.340
0.3%	Suspensión Tris	Dos veces al día 30 días	2.69	0.319
0.4%	Solución oftálmica (CAPTISOL®)	Dos veces al día 24 días	6.49	0.212
0.4%	Solución oftálmica (KLEPTOSE® HP)	Dos veces al día 24 días	8.05	0.259
0.4%	Solución oftálmica (KLEPTOSE® HPB)	Dos veces al día 24 días	12.30	0.769

Protocolo de fase I para el estudio de escalado de dosis en pacientes con AMD neovascular

10 La presente divulgación proporciona un estudio de Fase I que incluye un ensayo multicéntrico de doce semanas, de marca abierta, de escalado de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética después de la administración ocular tópica del Compuesto I en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular (AMD). Hasta 60 pacientes en total se tratan una a dos veces al día con dosificaciones oculares tópicas de solución oftálmica del Compuesto I durante tres meses, en las que se planean tres grupos de monoterapia con dosis en

aumento y un grupo de terapia adjunta que utiliza una sola inyección intravítrea de LUCENTIS® más la dosis de monoterapia tolerada al máximo (15 pacientes por grupo de tratamiento). Los pacientes que cumplen con los criterios de visión y lesión por CNV previamente confirmados por un centro de lectura independiente pueden suspender simultáneamente la dosificación ocular tópica y recibir tratamiento con un estándar de atención.

La presente divulgación proporciona 3 concentraciones de dosificación, que varían desde 0.1% a 1.0% (p/v) (como Compuesto-I) de solución oftálmica para estudios clínicos. Las concentraciones con aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.6%, y aproximadamente 1.0% (p/v) del Compuesto-I HCl.

Preparación de la formulación

Ejemplos no limitantes de formulaciones de la presente divulgación se representan en la Tabla 12.

Tabla 12: Resumen de las composiciones de productos probadas en estudios de selección de productos

Tipo y rango de relación de ciclodextrina ^a	Rango de Conc. de ciclodextrina	Conc. del Compuesto-I	pH	Tipo y nivel de tampón
HPβCD ^b 1:4, 1:8, 1:10, 1:12	6.3 a 18.9%	0.6%	7	Ninguno y Tris
HPβCD 1:6, 1:8, 1:10	1.58 a 15.6%	0.1 y 0.6%	6	Ninguno y Tris
HPPβD 1:6, 1:10	1.58 a 2.63%	0.1%	6.5, 7	Ninguno y Tris
SBECD 1:2, 1:3, 1:4, 1:6, 1:8, 1:10	0.81 a 19.5%	0.1 y 0.6%	6	Fosfato
SBECD ^c	1:3	0.1, 0.4%	5.5,	Fosfato, Tris
HPβCD	1:8	0.1, 0.4%	6.5 5.5, 6.5	Fosfato, Tris
^a Relación molar del Compuesto-I : ciclodextrina.				
^b KLEPTOSE® HPB				
^c CAPTISOL®				

Dosis de tratamiento

La formulación de la presente invención es efectiva en el tratamiento prevención (es decir, regresión) de la neovascularización (NV) coroidea y retiniana en el ojo de un sujeto mamífero. El Compuesto I de la presente invención, a una dosis específica, inhibe un receptor tirosina quinasa. En algunas realizaciones, la formulación del Compuesto I, a una dosis específica, inhibe el receptor tirosina quinasa, que incluye VEGFR, FGFR, Tie2 y EphB-4. La inhibición de varios RTK por la formulación de la presente invención, a una dosis específica, simultánea tiene un efecto sinérgico, y es efectiva en el tratamiento o regresión de NV en el segmento posterior del ojo.

En una realización adicional, la formulación de la presente invención es efectiva en el tratamiento de la NV cuando se administra una, dos, tres y cuatro veces al día mediante suministro ocular tópico de 0.1% - 2.0% 1 mg/mL – 20 mg/mL) del Compuesto-I. La formulación del Compuesto I o su base libre (Fórmula II), para el tratamiento o la regresión de NV, es una solución que comprende ciclodextrina o en una suspensión que comprende Tris. La solución o suspensión cuando se administra a un sujeto expuesto a oxígeno atmosférico para inducir la retinopatía inducida por oxígeno (OIR) o NV, por ejemplo, puede reducir efectivamente el área media de NV prerretinal por retina. La prevención o el tratamiento de la NV mediante la formulación y/o suspensión del Compuesto I se logra mediante la inhibición de diversos receptores tirosina quinasa (RTK), que incluyen el VEGFR-2.

Cualquiera de las enfermedades o afecciones divulgadas en el presente documento se pueden tratar o prevenir logrando una concentración en el tejido objetivo de aproximadamente 200 nM - aproximadamente 2 μM de los compuestos divulgados o sales, formulaciones y/o suspensiones farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización la formulación de la invención es para uso en el tratamiento de la angiogénesis patológica en el segmento posterior del ojo, logrando una concentración en el tejido objetivo de aproximadamente 200 nM - aproximadamente 2 μM de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otra iteración de esta realización se refiere al logro de una concentración en el tejido objetivo de aproximadamente 300 nM, aproximadamente 2 μM de uno o más de los compuestos divulgados o sales, y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización de la presente invención, aproximadamente 0.2 - aproximadamente 1.0% (aproximadamente 2 - aproximadamente 10 mg/ml) del Compuesto I formulado como una suspensión, tras la administración, puede inhibir efectivamente la función quinasa VEGFR-2 y proporcionar un bloqueo sustancial de un conjunto de receptores de factores de crecimiento proangiogénicos, que incluyen FGFRs1-3, Tie-2 y EphB-4. La concentración de 2 a 10 mg/mL del Compuesto I en la formulación proporciona concentraciones farmacológicamente efectivas del fármaco en la coroides central y la retina después de 1 a 5 días de suministro ocular tópico.

En algunas realizaciones, el tiempo de exposición del Compuesto-I está entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones, el régimen de dosificación implica diversos cursos de administración ocular tópica de una formulación que comprende el Compuesto-I a un sujeto durante entre 1 y 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica una vez al día, dos

veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día de administración de la formulación durante entre 1 y 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica la administración de la formulación una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en días alternos (es decir, en el día 1, 3, 5, 7 etc.) para un máximo de 90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez en el día 1, una vez o dos veces en el día 2 - día 90. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en el día 1, seguido por una vez al día durante 2-90 días. Por ejemplo, el régimen de dosificación implica administrar una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces en el día 1, seguido por una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces en días alternos (es decir, en el día 1, 3, 5, 7 etc.) para un máximo de 90 días. Por ejemplo, un régimen de dosificación implica una vez por día o dos veces por día durante 1, 2, 3, 4, o 5 días consecutivos. Para el régimen de dosificación de dos veces o tres veces al día, los sujetos reciben dosis ocular tópica de una formulación del Compuesto-I en los días 1 y 4 aproximadamente alrededor de 4, 6, o 8 horas aparte. En otra realización, los sujetos reciben dosis oculares tópicas de una formulación del Compuesto-I aproximadamente alrededor de 4, 6, o 8 horas aparte durante cuatro días consecutivos. En algunas realizaciones, los sujetos reciben una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I por día durante 5 días consecutivos. En aún otras realizaciones, los sujetos reciben una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I durante 5-90 días consecutivos. En algunas realizaciones, los sujetos reciben una o dos dosis de la dosis ocular tópica de formulación del Compuesto-I durante por lo menos 25 días consecutivos. En una realización, los sujetos reciben una o dos dosis oculares tópicas durante por lo menos 90 días consecutivos o más.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación del Compuesto-I o su base libre administrada por vía tópica al segmento anterior del ojo del sujeto a tratar por AMD, CNV patológica, y/o NV patológica. Por ejemplo, la formulación se administra al ojo de un sujeto 1, 2, 3, o 4 veces al día. En realizaciones específicas, la formulación se administra al ojo de un sujeto 2 o 3 veces al día. Por ejemplo, la formulación se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto. Por ejemplo, aproximadamente 1 mg/ml de un agente activo que comprende la formulación de la divulgación actual se administra dos veces al día (BID) a un ojo o ambos ojos de un sujeto. En algunas realizaciones, aproximadamente 2 mg/mL BID, aproximadamente 3 mg/mL una vez al día (QD) o BID, aproximadamente 4 mg/mL QD o BID, aproximadamente 5 mg/mL QD o BID, o aproximadamente 6 mg/mL QD o BID de se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto.

Por ejemplo, una formulación que comprende aproximadamente 2 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 3 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 3 mg/mL QD del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 4 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 4 mg/mL QD del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 5 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 5 mg/mL QD del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 6 mg/mL BID del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones una formulación que comprende aproximadamente 6 mg/mL QD del Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. El régimen de dosificación durante entre 1 y 90 días puede ser cualquiera de los regímenes que implican los días consecutivos o alternativos descritos en el párrafo anterior.

La presente divulgación proporciona formulaciones como se muestra en la Tabla 13 para administrar a un ojo o ambos ojos de un sujeto.

Tabla 13

Dosis/ día	Fórmula II (%)	Compuesto-I (%)	Fórmula II/Compuesto- I: CD	KLEPTOSE ® HPB (%)	Fosfato 10 mM (%)	Cloruro de sodio(%)*	pH
QD	0.40	0.427	1:8	8.411	0.142	QS a aproximadamente 285 mOsm	6
QD	0.60	0.641	1:8	12.626	0.142	QS a aproximadamente 285 mOsm	6
BID	0.10	0.107	1:8	2.103	0.142	QS a aproximadamente 285 mOsm	6
BID	0.20	0.214	1:8	4.205	0.142	QS a aproximadamente 285 mOsm	6

Dosis/ día	Fórmula II (%)	Compuesto-I (%)	Fórmula II/Compuesto- I: CD	KLEPTOSE ® HPB (%)	Fosfato 10 mM (%)	Cloruro de sodio(%)*	pH
BID	0.30	0.321	1:8	6.308	0.142	QS a aproximadamente 285 mOsm	6
BID	0.40	0.427	1:8	8.411	0.142	QS a aproximadamente 285 mOsm	6
*QS = Cantidad suficiente para lograr la osmolalidad.							

En algunas realizaciones, la formulación de la Fórmula (II) o Compuesto-I se administra a un ojo o a ambos ojos de un sujeto. Por ejemplo, aproximadamente 0.2% - aproximadamente 0.6% (p/v) del compuesto de la Fórmula (II) o aproximadamente 0.1% - 0.7% (p/v) del Compuesto-I que comprende la formulación de la divulgación actual se administra una vez al día (QD) o dos veces al día (BID) a un ojo o ambos ojos de un sujeto durante entre 1 y 90 días. En algunas realizaciones, el compuesto o Compuesto-I de la Fórmula (II) forma complejo con un agente complejante, por ejemplo, ciclodextrina (por ejemplo, KLEPTOSE® HPB (%)) en relación de aproximadamente 1:8, en el que aproximadamente 2% - 13% (p/v) de ciclodextrina (por ejemplo, KLEPTOSE® HPB (%)) se agrega a la formulación. La formulación comprende adicionalmente aproximadamente 0.1% - aproximadamente 0.2% de tampón, por ejemplo, tampón de fosfato 10 mM. La osmolalidad deseada de la formulación es aproximadamente 200 - aproximadamente 300 mOsm, lograda al agregar cantidad suficiente para alcanzar la osmolalidad con una sal, por ejemplo, cloruro de sodio. El pH de la formulación es aproximadamente 6.0 a o por debajo de aproximadamente 40°C. El régimen de dosificación durante entre 1 y 90 días puede ser cualquiera de los regímenes que implican los días consecutivos o alternativos descritos en el párrafo anterior.

Los métodos de la presente divulgación se combinan con el estándar de atención, que incluye, pero no se limita a, el tratamiento con láser y el tratamiento con agentes antineovasculares inyectables. Formulaciones para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones del ojo.

Se divulgan formulaciones para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones oculares. Las formulaciones divulgadas se utilizan para tratar, prevenir o controlar la neovascularización ocular (NV), o para tratar una enfermedad o afección relacionada con el inicio de la NV mediante la administración a un sujeto de uno o más de los compuestos divulgados y formulaciones de los mismos.

Un aspecto del uso divulgado de la formulación se refiere al tratamiento o prevención de la NV mediante la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este aspecto se refiere a un método para tratar NV al administrar a un sujeto de una composición de: a) una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente b) uno o más portadores o excipientes compatibles.

Los usos divulgados se refieren a la prevención o el control de la neovascularización ocular patológica (NV), o al tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con el inicio de la NV al administrar a un sujeto uno o más de los compuestos divulgados y formulaciones de los mismos.

Las realizaciones actuales proporcionan una formulación del Compuesto-I o su base libre (fórmula II) para uso en un método para tratar un sujeto con una enfermedad del segmento posterior enfermedad vasculopática o inflamatoria del ojo. Estas incluyen por ejemplo, retinopatía diabética (que incluye retinopatía diabética de fondo, retinopatía diabética proliferativa y edema macular diabético); degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (que incluye AMD neovascular (húmeda/exudativa), AMD seca, y Atrofia geográfica); neovascularización coroidea patológica (CNV) de cualquier mecanismo (es decir alta miopía, trauma, enfermedad de célula falciforme; histoplasmosis ocular, estrías angioides, rotura coroidea traumática, drusas del nervio óptico, y algunas distrofias retinales); neovascularización retiniana patológica de cualquier mecanismo (es decir, retinopatía de células falciformes, enfermedad de Eales, síndrome isquémico ocular, fístula cavernosa carótida, vitreoretinopatía exudativa familiar, síndrome de hiperviscosidad, arteriolitis oclusiva idiopática; retinocoroidopatía de aves, vasculitis retiniana, sarcoidosis, o toxoplasmosis); uveítis; oclusión de la vena retiniana (central o ramificación); trauma ocular; edema inducido por cirugía; neovascularización inducida por cirugía; edema macular cistoide; isquemia ocular; retinopatía de prematuridad; enfermedad de Coat; retinopatía de células falciformes y/o glaucoma neovascular.

En un aspecto de la presente invención la formulación es para uso en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (que incluye AMD neovascular (húmeda/exudativa), AMD seca, y Atrofia geográfica). Las soluciones o suspensiones pueden ser para uso en el tratamiento de AMD neovascular (exudativa o húmeda). En otra realización, las soluciones o suspensiones son para uso en tratar AMD seca. En aún otra realización, las soluciones o suspensiones son para uso en tratar Atrofia geográfica.

La formulación de la presente invención previene, retarda o trátale inicio de neovascularización coroidea patológica (CNV) de cualquier mecanismo (es decir alta miopía, trauma, enfermedad de célula falciforme; histoplasmosis ocular, estrías angioides, rotura coroidea traumática, drusas del nervio óptico, y algunas distrofias retinales) en sujetos.

- 5 La formulación de la presente invención retrasa la aparición, previene la progresión, o trata la formación de neovascularización coroidea patológica (CNV) debajo de la retina neurosensorial. La formulación de la presente invención es efectiva en el tratamiento de CNV.

10 La formulación en un aspecto es para uso en el método para tratar o prevenir neovascularización ocular al administrar a un sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este aspecto se refiere a un método para tratar edema ocular y neovascularización al administrar a un sujeto una composición de: a) una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente b) uno o más portadores o excipientes compatibles.

15 La formulación en un aspecto es también para uso en el método de prevenir o controlar edema ocular o tratar una enfermedad o afección que se refiere a la aparición de edema ocular al administrar a un sujeto uno o más de los compuestos divulgados.

20 La formulación en un aspecto es para uso en el método para tratar o prevenir edema ocular al administrar a un sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este aspecto se refiere a un método para tratar edema ocular al administrar a un sujeto una composición de: a) una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente b) uno o más portadores o excipientes compatibles.

25 La formulación en un aspecto es para uso en el método de prevenir o controlar edema retiniano o neovascularización retiniana o tratar una enfermedad o afección que se refiere a la aparición de edema retiniano o neovascularización retiniana al administrar a un sujeto uno o más de los compuestos divulgados. Un aspecto de este método se refiere a tratar o prevenir edema retiniano o neovascularización retiniana al administrar a un sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este aspecto se refiere a un método para tratar edema retiniano o neovascularización retiniana al administrar a un sujeto una composición de: a) una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente b) uno o más portadores o excipientes compatibles.

30 Otra realización de este aspecto se refiere a una formulación para uso en retrasar o prevenir el progreso de retinopatía no proliferativa a retinopatía proliferativa al administrar a un sujeto una composición de: a) una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente b) uno o más portadores o excipientes compatibles.

40 La formulación en un aspecto es para uso en el tratamiento de enfermedades que son un resultado directo o indirecto de diabetes, entre otras, el edema macular diabético y la retinopatía diabética. La vasculatura ocular del diabético se vuelve inestable con el tiempo, lo que conduce a afecciones tales como retinopatía no proliferativa, edema macular y retinopatía proliferativa. A medida que el líquido se filtra hacia el centro de la mácula, la parte del ojo en la que se produce una visión aguda y recta, la acumulación de líquido y la proteína asociada comienzan a depositarse sobre o debajo de la mácula. Esto resulta en una inflamación que provoca que la visión central del sujeto se distorsione gradualmente. Esta afección se conoce como "edema macular". Otra afección que puede ocurrir es la retinopatía no proliferativa en la que se pueden observar cambios vasculares, tales como microaneurismas, fuera de la región macular del ojo. Durante la RD proliferativa, los nuevos vasos sanguíneos patológicos crecen dentro y hacia arriba desde la retina hasta el cuerpo vítreo, en el que estos vasos anormales pueden alterar la morfología retiniana en la mácula y/o la hemorragia en el vítreo y ocultar el eje visual.

50 La formulación en un aspecto es adicionalmente para uso en el método de tratar, prevenir o controlar retinopatía diabética o tratar una enfermedad o afección que se refiere a la aparición de retinopatía diabética al administrar a un sujeto uno o más de los compuestos divulgados.

55 La formulación en un aspecto es para uso en el método para tratar o prevenir retinopatía diabética al administrar a un sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este aspecto se refiere a un método para tratar retinopatía diabética al administrar a un sujeto una composición de: a) una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, y opcionalmente b) uno o más portadores o excipientes compatibles.

60 La retinopatía proliferativa diabética se caracteriza por la neovascularización. Los nuevos vasos sanguíneos son frágiles y son susceptibles a sangrar. El resultado es la cicatrización de la retina, así como la oclusión o el bloqueo total de la ruta de la luz a través del ojo debido a la formación anormal de nuevos vasos sanguíneos. Normalmente los sujetos que

tienen edema macular diabético sufren de la etapa no proliferativa de la retinopatía diabética; sin embargo, no es raro que los sujetos solo comiencen a manifestar un edema macular al inicio de la etapa proliferativa.

5 Aún adicionalmente la formulación en un aspecto es para uso en el método de prevenir o controlar edema macular diabético o tratar una enfermedad o afección que se refiere a la aparición de edema macular diabético al administrar a un sujeto uno o más de los compuestos divulgados.

10 La formulación en un aspecto es para uso en el método para tratar o prevenir edema macular diabético al administrar a un sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales farmacéuticamente aceptables, o formulaciones de los mismos. Una realización de este aspecto se refiere a un método para tratar edema macular diabético al administrar a un sujeto una composición de: a) una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados o sales y/o formulaciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, y b) uno o más portadores o excipientes compatibles.

15 Kits

20 También se divulgan kits de los compuestos y composiciones divulgados para el suministro de fármacos en un humano, mamífero o célula. Los kits pueden comprender una o más dosis unitarias empacadas de una composición que comprende uno o más compuestos para ser suministrados en un humano, mamífero o célula. Las ampollas de dosificación unitaria o los recipientes de dosis múltiples, en los cuales los compuestos que se administrarán se empacan antes de su uso, pueden comprender un recipiente herméticamente cerrado que contiene una cantidad del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable, o una formulación de los mismos, adecuada para una dosis farmacéuticamente efectiva de los mismos, o múltiples dosis efectivas. Los compuestos se pueden empacar como una formulación estéril, y el recipiente herméticamente sellado está diseñado para preservar la esterilidad de la formulación hasta uso.

25 El kit de la presente invención tiene una botella dispensadora de gotas oculares de un solo uso para el suministro de formulación oftálmica. En una realización alternativa, el kit de la presente invención tiene una botella dispensadora de gotas para los ojos de uso múltiple. La botella dispensadora de dosis múltiples tiene una cantidad adecuada de agente antiinfeccioso y/o conservante, por ejemplo, sin limitarse a un 0.005% de BAK. El dispensador oftálmico de la presente invención tiene un cierre y una tapa. El empaque de la presente invención tiene una botella dispensadora oftálmica de LDPE semitransparente con una punta de gotero de LDPE y una tapa de HDPE. El recipiente puede ser de otro tipo y forma según sea necesario y/o como se utiliza en la técnica.

30 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de los métodos y composiciones de la presente invención.

35 Ejemplos

40 El Compuesto I es un inhibidor de molécula pequeña potente y selectivo de VEGFR-2, junto con otros RTK proangiogénicos tales como los receptores de FGF (FGFR-1-3), Tie-2 y el receptor de efrina B4 (EPHB-4). Se mostró que el Compuesto I inhibe la fosforilación de RTK específico, la proliferación de células endoteliales y la angiogénesis patológica después de la administración sistémica en modelos de placa de crecimiento de rata y córnea murina, así como el crecimiento de xenografías de tumores humanos en ratones atímicos. Con respecto a las posibles indicaciones oftálmicas, los Ejemplos de la presente invención descritos a continuación demostraron que el suministro ocular tópico del Compuesto I proporcionó una inhibición significativa de la neovascularización patológica retiniana y corioidea en modelos de roedores clínicamente relevantes. A continuación, se presenta un resumen de estos datos.

Los siguientes estudios se realizaron para medir el efecto de los compuestos divulgados sobre la fuga vascular y la neovascularización del tejido de la retina.

50 Ejemplo 1

Farmacodinámica primaria

55 Farmacología de eficacia in vitro del Compuesto-I. El Compuesto I inhibe potentemente la actividad tirosina quinasa del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-2), así como un subconjunto selecto de otros RTK proangiogénicos, durante varios ensayos in vitro. Específicamente, el compuesto del Compuesto I bloqueó la fosforilación de VEGFR-2 estimulada con VEGF en células enteras junto con la proliferación de células endoteliales cultivadas. El Compuesto I inhibió la actividad tirosina quinasa recombinante de VEGFR-2 y FGFR-2 con una concentración inhibidora del 50% (IC₅₀) de 10.55 nM (6 ng/mL) y 8.79 nM (5 ng/mL), respectivamente; e inhibió la autofosforilación de VEGFR-2 en células intactas con un IC₅₀ = 5.27 nM (3 ng/mL). Esta inhibición fue selectiva frente a muchas otras tirosina quinasas, por ejemplo, el VEGFR-2 IC₅₀ fue aproximadamente 500x y 1000x más bajo que para las tirosina quinasas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del receptor de insulina (IR), respectivamente (véase Tabla 2).

65 Al utilizar una curva de titulación de 10 puntos que varió entre 257 y 5000 nM (146 - 2845 ng/mL), el Compuesto I mostró una potente inhibición de la actividad de la tirosina quinasa para varios receptores proangiogénicos del factor de

crecimiento, según lo evidenciado por un $IC_{50} < 100$ nM (56.89 ng/mL) (véase Tabla 3). Los IC_{50} para este grupo selecto de quinasas fueron los siguientes: KDR recombinante (isoforma humana de VEGFR-2) = 1.27 nM (0.72 ng/mL), Tie-2 = 10.10 nM (5.75 ng/mL), y FGFRs 1-3 = 8.50 nM (4.84 ng/mL), 3.08 nM (1.75 ng/mL), y 33.9 nM (19.29 ng/mL), respectivamente. El compuesto también bloqueó el otro receptor de VEGF de alta afinidad, VEGFR-1/Flt-1, pero con una potencia más baja: $IC_{50} = 122$ nM (69.41 ng/mL).

Aunque la inhibición de VEGFR parece ser esencial para reducir la permeabilidad vascular y prevenir un crecimiento neovascular adicional, la inhibición simultánea de la señalización de VEGF con la inhibición de otras rutas de señalización del factor de crecimiento (por ejemplo, PDGF y angiopoyetinas/Tie2) se puede vincular a resultados terapéuticos únicos. Los resultados terapéuticos de una inhibición más amplia de las rutas de señalización pueden contribuir a la regresión de los vasos patológicos recientemente establecidos en el segmento posterior del ojo.

300 nM (170.67 ng/mL) del Compuesto I inhibieron completamente la función de la quinasa VEGFR-2 (véase Tabla 4) y proporcionaron un bloqueo sustancial de un conjunto similar de receptores de factores de crecimiento proangiogénicos, que incluyen FGFRs 1-3, Tie-2 y EphB -4. Un hallazgo inesperado fue que la concentración de 300 nM fue capaz de inhibir completamente la función de quinasa VEGFR-2. Esta concentración se encuentra dentro del rango típico encontrado en la coroides central y la retina después de cinco días de administración ocular tópica en conejos y perros.

Descripción general de la sustancia de fármaco y el producto farmacéutico

Sustancia de fármaco: El ingrediente farmacéutico activo (API), clorhidrato de fórmula II (compuesto I, CP-547,632-01), es una pequeña molécula de un solo polimorfo. La sustancia API se fabrica consistentemente con una pureza superior al 99.7%. Cualquier impureza en la sustancia del fármaco $\geq 0.15\%$ está adecuadamente calificada en estudios de toxicología y la especificación actual para nuevas impurezas individuales desconocidas se establece en NMT 0.2%. La sustancia de fármaco final y el producto de fármaco se analizan utilizando métodos estándar.

Producto de fármaco: Se fabrican formulaciones oftálmicas del Compuesto-I para estudios clínicos en concentraciones de dosificación entre 0.05% - 1.0% (como Compuesto-I). Las concentraciones utilizadas para las tandas GLP son 0% (placebo), 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.6%, 0.8%, y 1.0% del Compuesto-I. Las formulaciones oftálmicas del Compuesto-I (soluciones o suspensiones) se utilizan para administración tópica diariamente, de único uso al ojo en el ensayo clínico. Además del ingrediente activo, el producto de fármaco contiene 0.005% de BAK como un conservante, agua purificada vehículo, y se ajusta el pH- con hidróxido de sodio a pH 6.0.

Ejemplo 2

Gota de Gel a base de Fosfato de sodio (no de acuerdo con la presente invención)

Los beneficios oftálmicos del Compuesto I en una formulación a base de fosfato de sodio (enumerados en la Tabla 6) resultan de las propiedades de auto-gelificación de la API en los tampones, tales como el fosfato de sodio. La formación espontánea de un gel tixotrópico autoformante de Compuesto I a partir de una solución transparente se formó al aumentar la concentración de API en fosfato de sodio. Este gel apareció inicialmente transparente y luego demostró un aumento de espesor/viscosidad a concentraciones de API más altas, además de volverse cada vez más opacos, es decir, turbios. Una vez que la concentración de API en el tampón fosfato alcanzó un estado supersaturado, también se observaron partículas insolubles del Compuesto I dentro del gel.

La aplicación de un gel con viscosidad aumentada a la superficie del ojo aumenta el tiempo de residencia de córnea. El aumento del tiempo de residencia de córnea a su vez facilita la absorción ocular del fármaco. Como resultado, las concentraciones de fármaco intraocular de los geles viscosos aumentan en comparación con las formulaciones no viscosas, tales como las soluciones similares al agua. Una forma de aumentar la viscosidad es utilizar varios excipientes que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboximetilcelulosa, que en efecto logra una mayor absorción intraocular de diferentes sustancias de fármaco después de la administración ocular tópica. En este estudio, sin embargo, inesperadamente se formó un gel tixotrópico de Compuesto-I en ausencia de cualquier excipiente que aumentara la viscosidad. Por ejemplo, cuando el Compuesto I se disolvió en un simple tampón, tal como el fosfato de sodio, se formó un gel tixotrópico. El gel tixotrópico, que se formó sin excipientes que aumentan la viscosidad, se formuló como una gota de gel en este Ejemplo.

La Gota de Gel del Compuesto-I se aplicó en ojos de conejos pigmentados holandeses. Las gotas de gel del Compuesto I se administraron a conejos pigmentados holandeses durante 4 o 5 días consecutivos, con una dosificación de tres veces al día. Las concentraciones de Compuesto I en los tejidos objetivo se midieron a la hora siguiente a la última dosis administrada. El suministro de Compuesto I a los tejidos del segmento posterior fue dependiente de la dosis y dependiente de la dosis-frecuencia.

Las formulaciones de Gota de Gel (enumeradas en la Tabla 6) diferían en varios aspectos, tales como la concentración de API, la concentración de fosfato de sodio, la presencia o ausencia de tonicidad (glicerina) o agentes conservantes (cloruro de benzalconio/BAK), surfactantes solubilizantes (polisorbato 80, tiloxapol, y/o poloxámero), y pH.

Ejemplo 3

Suspensión a base de trometamina

- 5 El compuesto I (aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL) en una formulación a base de trometamina formó una suspensión. La suspensión del Compuesto I en una formulación a base de trometamina tenía >95% de la sustancia de fármaco activa en una forma insoluble. Esta característica es distinguible del estado soluble o semisoluble del Compuesto I en la Gota de Gel (la Gota de Gel (gel) no es un estado completamente soluble a medida que aumenta la concentración del agente activo) o en una formulación a base de Ciclodextrina. Las formulaciones a base de trometamina del Compuesto I mostraron un aumento de la turbidez al aumentar la concentración de agente activo. Se esperaba que la administración de una gota tópica de la suspensión del Compuesto I al ojo (que es una combinación de componentes de agente activo solubles e insolubles) proporcione beneficios únicos relevantes tanto para la seguridad/tolerabilidad como para la eficacia.
- 10
- 15 La suspensión a base de trometamina del Compuesto I se administró a conejos pigmentados holandeses durante 4 o 5 días consecutivos con una dosificación de tres veces al día. Las concentraciones de tejido ocular y plasma del Compuesto I se midieron a la hora después de la última dosis administrada. El Compuesto I en la suspensión a base de trometamina suministró concentraciones a los tejidos objetivo entre 10 y 1000x de su IC₅₀ celular para los diversos RTK proangiogénicos. Véase tabla 7.
- 20
- 25 La seguridad y tolerabilidad de la córnea del Compuesto I tópico fue una consecuencia directa de la cantidad de agente activo soluble (en oposición al insoluble) aplicado a la superficie de la córnea y la concentración de tejido de córnea resultante. Los animales que recibieron administración ocular tópica de la suspensión a base de trometamina fueron capaces de tolerar hasta un nivel más alto de la concentración de agente activo en la formulación, en comparación con las formulaciones equimolares de la gota de gel a base de fosfato de sodio. Los resultados obtenidos tanto de los conejos pigmentados holandeses como de los perros beagle sugirieron que los efectos secundarios oculares, tales como molestias e inflamación y, en algunos casos, adelgazamiento de la córnea, se observaron de manera más constante cuando la concentración en córnea del Compuesto I superó los 100 µM.
- 30
- 35 La administración de la suspensión a base de trometamina tuvo un efecto inesperado sobre la biodisponibilidad ocular del Compuesto I en el segmento posterior. Se observó que la biodisponibilidad ocular del Compuesto I en el segmento posterior es directamente proporcional a la cantidad total de fármaco administrado (insoluble más soluble, véase Tabla 7). Aunque las partículas del fármaco insoluble no estaban fácilmente disponibles para los tejidos del segmento anterior; Las propiedades fisicoquímicas inherentes y únicas del Compuesto I permitieron que tanto los componentes insolubles como los solubles ingresaran a los tejidos del segmento posterior, como la coroides y la retina. En consecuencia, se lograron concentraciones de fármaco incluso más altas que aquellas logradas con formulaciones de Gota de Gel que contenían cantidades equivalentes del agente activo con la suspensión a base de trometamina. Por lo tanto, la suspensión a base de trometamina proporcionó: a) una mejor tolerabilidad de la córnea y b) mayor biodisponibilidad en el segmento posterior, particularmente en la coroides, el tejido objetivo principal para el tratamiento de la DMS neovascular (húmeda).
- 40

Ejemplo 4

Solución a base de ciclodextrina (no de acuerdo con la presente invención)

- 45
- Las ciclodextrinas, que son oligosacáridos cíclicos formados por seis a ocho unidades de dextrosa (α-, β- y γ-CD) unidas por uno a cuatro enlaces, son bien conocidas por su capacidad para actuar como un agente solubilizante para fármacos relativamente insolubles. Véase Stella & He, Cyclodextrins, Toxicol. Pathol, 36: 30-42 (2008).
- 50
- Una formulación clínica del Compuesto I o su solución oftálmica de base libre en 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD, KLEPTOSE® HPB) con una relación molar igual o superior a 1:6 o Sulfobutiléter-β-ciclodextrina (SBE-β-CD, CAPTISOL®) en β en una proporción igual o superior a 1:2 proporcionó solubilidad con concentraciones de dosis clínicas de 0.1-1.0% del Compuesto-I.
- 55
- [Las soluciones a base de ciclodextrina del Compuesto I o su base libre no solo mejoraron la solubilidad del agente activo en una solución uniforme, pero luego de la administración ocular tópica también tenía una característica nueva y no observada previamente de un índice terapéutico significativamente mayor del agente activo en el segmento posterior del ojo. La solución redujo la exposición del segmento anterior, proporcionando de esta manera una mayor concentración del activo en la solución y una mayor frecuencia de suministro, lo que mantuvo altas concentraciones del segmento posterior. Ambas características beneficiosas están relacionadas con la propiedad conocida de la ciclodextrina para formar complejos hidrófilos con fármacos hidrófobos. Véase Stella & He, Cyclodextrins, Toxicol. Pathol, 36: 30-42 (2008). Cuando se formuló con el Compuesto I o su base libre, la ciclodextrina formó una solución transparente e incolora y mostró una viscosidad similar al agua. Tras la administración ocular tópica, el complejo Compuesto I/ciclodextrina tenía la apariencia de ser farmacológicamente inactivo y metabólicamente inerte. El complejo del Compuesto-I/ciclodextrina confirió tolerabilidad a la córnea hasta que la ciclodextrina se disoció espontáneamente
- 60
- 65

del agente activo, por lo que ofrece una alta concentración de Compuesto-I en su sitio de acción en el segmento posterior del ojo, por ejemplo, la coroides y retina.

Durante los estudios de dosificación ocular tópica que duraron de 1 a 30 días en conejos pigmentados holandeses, las soluciones a base de ciclodextrina del Compuesto I demostraron una exposición a la córnea dramáticamente reducida en comparación con las formulaciones de Gota Gel (véase Ejemplo 2) en concentraciones similares de fármaco. El uso de soluciones a base de ciclodextrina del Compuesto I proporcionó una reducción aproximada de 10x en las concentraciones en córneas, en comparación con la dosificación con formulaciones equimolares de Gota de Gel. En consecuencia, después de 30 días de dosificación ocular tópica de 0.6% del Compuesto I como una solución a base de ciclodextrina, no se atribuyeron hallazgos adversos al artículo o vehículo de prueba. La solución a base de ciclodextrina del Compuesto I también logró concentraciones iguales o significativamente mayores de fármaco dentro de los tejidos objetivo del segmento posterior, tales como en la coroides central y la retina central. Los efectos combinados de la disminución de la exposición a los fármacos en las córneas con el fin de evitar una mala tolerabilidad ocular, mientras aumentan la biodisponibilidad del segmento posterior para aumentar la inhibición del RTK, pueden aumentar significativamente el índice terapéutico y los beneficios correspondientes que experimentan los pacientes.

Tanto para las formulaciones con base en suspensión (véase Ejemplo 3) como para las formulaciones de ciclodextrina, la ventana terapéutica se expande debido a una exposición significativamente reducida (10-100X o reducción logarítmica de 1-2). La exposición reducida mejora la seguridad/tolerabilidad de la córnea, lo que permite mayores concentraciones o frecuencia de dosificación del Compuesto-I para ser administrado por vía tópica. Las concentraciones más altas permiten que el fármaco alcance las concentraciones de tejido objetivo más altas en la parte posterior del ojo, lo que mejora la eficacia terapéutica del Compuesto-I.

Este estudio demostró que, en conejos y perros, la dosificación ocular tópica de gotas de gel oftálmico se asoció con una alta exposición del tejido de córnea (≥ 100 uM) y las correspondientes observaciones desfavorables en el segmento anterior, tales como molestias, inflamación de córnea y conjuntival, erosión epitelial de córnea y/o adelgazamiento y degeneración. En contraste, la dosificación ocular tópica repetida de la solución oftálmica del Compuesto I produjo una exposición de la córnea que es aproximadamente de 5 a 10 veces más baja que una dosis equimolar de gotas de gel oftálmico y está libre de hallazgos clínicos o histopatológicos adversos. Adicionalmente, la dosificación ocular tópica con solución oftálmica del Compuesto I logró una exposición terapéutica objetivo igual o mayor en la coroides central en comparación con una dosis equimolar de la gota de gel oftálmico. En general, la combinación de una menor exposición a la córnea y la correspondiente mejor tolerabilidad ocular, al mismo tiempo que mantiene o promueve el suministro del fármaco a los tejidos objetivo del segmento posterior, junto con una estabilidad fisicoquímica mejorada, proporcionará un mayor beneficio a los pacientes en comparación con la formulación de la gota de gel oftálmica.

Ejemplo 5

Resultados de PK de 1 a 5 días con Compuesto I ocular tópico en soluciones a base de ciclodextrina (no de acuerdo con la presente invención)

Después de la administración de dosis oculares tópicas de diversas formulaciones y regímenes de dosificación del Compuesto I en conejos pigmentados holandeses, se investigó la farmacocinética ocular. Nueve (9) formulaciones oculares tópicas diferentes que tienen tres dosis del Compuesto I se administraron una vez al día (q.d.) o dos veces al día (b.i.d.) durante 1, 4 o 5 días consecutivos. El diseño del estudio (véase Tablas 10A-C) consistió en setenta y dos (72) conejos, cada uno de los cuales recibió una dosis ocular tópica bilateral de 30 μ L de una de tres (3) formulaciones de Compuesto-I, o formulación de vehículo, utilizando una pipeta de desplazamiento positivo.

La composición de cada formulación del Compuesto I se describe en la Tabla 8A. Todas las dosis se administraron dentro de ± 1 hora del tiempo de la dosis programada. En el día 1, los Grupos 1, 2, 4-6, 8, 10, 11, 13, 15 y 17 recibieron una dosis (q.d.) durante uno (1) o cuatro (4) días. En los días 1 a 4, los grupos 3, 7, 9, 12, 14 y 16 recibieron dosificación de b.i.d. de aproximadamente 8 horas a las 7:00 AM y 3: 00 PM durante cuatro (4) días. Los animales de los Grupos 18 y 19 recibieron dosificación de b.i.d de formulaciones de solo vehículo durante cinco (5) días consecutivos.

Se produjo un muestreo ocular para el Grupo 1 a las 0.5, 1, 2, 4, 8 o 24 horas después de la dosis en relación con la dosis del día 1. Se produjo un muestreo ocular para los Grupos 2 y 6 a las 1, 8 y 24 horas después de la dosis en relación con la dosis del día 5 por la mañana. Se realizó muestreo ocular para los grupos 3, 7, 8, 11, y 13 a la 1 y 24 horas después de la dosis en relación con la dosis del día 5 por la mañana. Se realizó el muestreo ocular para los Grupos 4, 9, 10, 12, 14, 15, 16 y 17 1 hora después de la dosis en relación con la dosis del día 5 por la mañana. El muestreo del grupo 5 ocular se realizó a las 0.5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis en relación con la dosis del día 1. Los animales de los Grupos 18 y 19 fueron seguidos solo por observaciones clínicas durante cinco (5) días.

Se recogieron muestras de humor acuoso, córnea, retina central y periférica, y coroides central y periférica. Luego se analizaron muestras de humor acuoso, córnea, retina central y coroides centrales. Las muestras de retina periférica y de coroides periféricas se analizaron solo para los grupos 1-8, 12, 14 y 16 por protocolo de estudio.

Se analizaron muestras de humor acuoso, córnea, retina central y periférica, y coroides central y periférica de conejo. Las curvas de calibración se prepararon en la matriz de control para determinar la concentración del Compuesto I en los diversos tejidos.

5 Ejemplo 6

Resultados de PK de 5 días con el Compuesto I ocular tópico en soluciones a base de ciclodextrina (no de acuerdo con la presente invención)

10 Después de la administración de dosis oculares de diversos regímenes de dosis de soluciones oculares tópicas de Compuesto I que contienen hidroxipropil-β-ciclodextrina ("HDβCD") en conejos pigmentados holandeses, se calculó la farmacocinética ocular. Se administraron nueve (9) soluciones oculares tópicas diferentes que tenían cuatro dosis diferentes de Compuesto I una vez al día (q.d.) o dos veces al día (b.i.d.) durante 4 o 5 días consecutivos. El diseño del estudio consistió en cuarenta (40) conejos, cada uno de los cuales recibió una dosis ocular tópica bilateral de 30 µL de
15 una de las cuatro (4) concentraciones de dosificación del Compuesto I, utilizando una pipeta de desplazamiento positivo.

Todas las dosis se administraron con ± 1 hora del tiempo de dosis programada, excepto el día 1 para los Grupos 1, 4 y 10. La primera dosis en el día 1 se administró a las 12:00 PM, y la segunda dosis (para los Grupos 1 y 10) se administró aproximadamente 4 horas después. Esto se debió al retraso en la llegada de formulaciones. Todas las demás
20 dosificaciones para estos grupos fueron según lo programado. En el día 1, los grupos 4-8 y 11-12 recibieron una dosis (q.d.) durante cuatro (4) días. En los días 1 a 4, los grupos 1-3 y 9-10 recibieron dosificación b.i.d. de aproximadamente 8 horas de diferencia durante cuatro (4) días.

El muestreo ocular se produjo una hora después de la primera dosis diaria en el día 5 para todos los grupos, excepto los
25 Grupos 5b y 6b, en los que el muestreo ocular ocurrió 24 horas después de la primera dosis diaria en el día 4.

Las muestras de sangre para la recolección de plasma se obtuvieron justo antes de la eutanasia programada para todos los animales. Se recogieron muestras de humor acuoso, córnea, retina central y periférica, y coroides central y periférica. Se analizaron muestras de córnea, retina central y coroides centrales de los grupos 1-12. No se analizaron el
30 humor acuoso, la retina periférica y las muestras de coroides periféricas.

Ejemplo 7

Concentraciones de compuesto I (en µM) en diversos fluidos y tejidos oculares

35 La solución ocular del Compuesto I que comprende ciclodextrina se preparó y probó en diferentes grupos de animales. Tras la administración ocular tópica de una solución de 0.4% (4 mg/mL) de Compuesto I y ciclodextrina, se midió la concentración del agente activo en varios tejidos y líquidos del ojo. La concentración promedio del Compuesto I se midió en la coroides central, la retina central, el humor acuoso y la córnea. El Compuesto I estaba en una solución (0.4% o 4 mg/mL) con 8.41% de KLEPTOSE® y 0.142% de tampón de fosfato; 8.9% de KLEPTOSE® HPB y 0.142% de fosfato;
40 4.88% de CAPTISOL® y 0.142% de fosfato; o 4.88% de CAPTISOL® y 0.122% de fosfato. Véase la Tabla 10A-B.

La concentración de coroides central del Compuesto I estuvo entre 0.259 µM y 0.769 µM. Véase Tabla 10A. La concentración central de retina del Compuesto I estaba entre 0.0531 µM - 0.124 µM. Véase Tabla 10A. La
45 concentración de humor acuoso del Compuesto I estaba entre 0.00313 µM - 0.00656 µM. Véase Tabla 10A. Y la concentración en córnea del Compuesto I fue de 6.49 µM - 30 µM. Véase Tabla 10A. Las ciclodextrinas utilizadas para preparar las soluciones fueron KLEPTOSE® HPB o CAPTISOL®. Véase Tabla 10B.

Ejemplo 8

50 Estudios de toxicología ocular

La toxicidad ocular limitante de la dosis se caracterizó por hallazgos en córneas y conjuntivales en conejos pigmentados holandeses y perros beagle. Estos hallazgos oculares de estudios de toxicología a dosis repetidas con gotas de gel
55 oftálmico del Compuesto I se basaron en evaluaciones clínicas oftalmológicas e histopatológicas y se limitaron a hiperemia conjuntival, quemosis, congestión y secreción, opacificación de córnea y erosión epitelial, y queratoconjuntivitis. No se observaron alteraciones adversas que involucren estructuras más profundas del ojo (iris, cristalino, cuerpo ciliar, retina, coroides, esclera) o el nervio óptico. La función de la retina fue normal en todos los artículos de prueba y en los grupos tratados con vehículo durante los electroretinogramas de campo completo
60 realizados en conejos.

Los objetivos de los estudios exploratorios de toxicología ocular fueron identificar: a) una formulación ocular tópica que fuera bien tolerada y b) una que pudiera alcanzar las concentraciones terapéuticas objetivo del Compuesto I en la coroides central.

65

La concentración media en el tejido ocular del Compuesto I después de la administración tópica dos veces al día con un 0.3% de formulaciones de gotas de gel oftálmico del Compuesto I con y sin cloruro de bencilalconio fueron más altas en la córnea (236-260 μM) >> coroides periféricas (2.79-4.10) coroides centrales (0.340-0.496 μM), retina periférica (0.150-0.309 μM) y humor acuoso (0.0197-0.0395 μM) en conejos pigmentados holandeses.

Las formulaciones de suspensión con base en Tris fueron bien toleradas, en las que los exámenes oftalmológicos clínicos revelaron una notable ausencia de hallazgos de córneas con solo unas pocas incidencias esporádicas de conjuntivitis leve en conejos pigmentados holandeses. Más aún, los ojos de animales que habían recibido un 0.3% p/v de suspensión a base de Tris del Compuesto I dos veces al día durante 30 días se consideraron normales durante las evaluaciones microscópicas. Las concentraciones medias del Compuesto I en el tejido ocular, evaluadas a 1 hora $\pm$ 15 minutos después de la primera dosis ocular tópica diaria en el día 30 para la dosificación tópica dos veces al día con 0.3% de suspensiones con base en Tris del Compuesto-I con y sin cloruro de bencilalconio, fueron las más altas en La córnea (2.69- 3.10 μM) »coroides periféricas (0.781-1.21 μM), coroides centrales (0.303-0.319 μM), retina periférica (0.0819-0.0868 μM), retina central (0.0495-0.0592 μM) y humor acuoso (0.00127-0.00145 μM).

Las soluciones a base de ciclodextrina, que utilizan hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- β -CD, KLEPTOSE® HPB), fueron bien toleradas cuando se administraron por vía tópica durante 30 días, dos veces al día a 0.1% del Compuesto I (2.1% de HP- β -CD) , dos veces al día a 0.2% del Compuesto I (4.21% de HP- β -CD), una o dos veces al día a 0.4% del Compuesto I (8.41% HP de- β -CD), y una o dos veces al día a 0.6% de Compuesto-I (hasta el 12,62% de HP- β -CD) en conejos pigmentados holandeses. Más aún, en un estudio de dosificaciones repetidas similares, las soluciones a base de ciclodextrina de 0.4% p/v del Compuesto-I en KLEPTOSE® HPB, KLEPTOSE® HP o CAPTISOL® fueron bien toleradas cuando se administraron dos veces al día durante 24 días. No se encontró toxicidad ocular manifiesta relacionada con el tratamiento con compuesto I o vehículo durante los exámenes clínicos oftálmicos o microscópicos en cualquiera de los estudios.

En el estudio de 24 días, las concentraciones de tejido ocular de los ojos tratados con soluciones a base de ciclodextrina del Compuesto I se evaluaron en 1 hora $\pm$ 15 minutos después de que la primera dosis ocular tópica diaria en el día 24 estuviera en el orden descendente más alto en la córnea (6.49 -30 μM) >>coroides de punción central (0.212-0.769 μM)> retina de punción central (0.0531-0.124)> humor acuoso (0.002-0.007).

En resumen, la toxicidad de córnea limitante de la dosis se observó con las formulaciones de gotas de gel oftálmicas del Compuesto I. La gota de gel oftálmico produce concentraciones en córneas de Compuesto I de cinco a quince veces más altas en comparación con la solución a base de ciclodextrina, y concentraciones en córneas de Compuesto I de cincuenta a cien veces más altas en comparación con suspensiones con base en Tris. Las suspensiones a base de Tris del Compuesto I y las soluciones a base de ciclodextrina fueron bien toleradas sin evidencia de toxicidad ocular manifiesta. Los niveles de dosis que fueron bien tolerados para las soluciones a base de ciclodextrina o las suspensiones con base en Tris del Compuesto I cuando se administraron una o dos veces al día variaron entre aproximadamente el 0.005% y aproximadamente el 5,0% p/v durante por lo menos 30 días. Las soluciones a base de ciclodextrina también proporcionaron las concentraciones de coroides centrales más altas del Compuesto I cuando se utilizaron dosis equimolares de las tres formulaciones, y cumplieron o excedieron las concentraciones terapéuticas objetivo.

Ejemplo 9

Protocolo de fase I para el estudio de escalado de dosis en pacientes con AMD neovascular

El estudio de Fase I es un ensayo multicéntrico, abierto, de dos semanas y escalado, diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética después de la administración ocular tópica del Compuesto I en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular (AMD). Hasta 60 pacientes en total se tratan de una a dos veces al día con dosificaciones oculares tópicas de solución oftálmica del Compuesto I durante tres meses, en el que se planean tres grupos de monoterapia de dosis aumentada y un grupo de terapia adjunta con una sola inyección intravítrea de LUCENTIS® más la dosis de monoterapia tolerada al máximo (15 pacientes por grupo de tratamiento). Los pacientes que cumplan con los criterios de visión y lesión por CNV previamente especificados confirmados por un centro de lectura independiente pueden interrumpir simultáneamente la dosificación ocular tópica y recibir tratamiento con el estándar de atención.

La solución oftálmica del Compuesto-I para estudios clínicos se fabrica en por lo menos 3 concentraciones de dosificación, que varían desde 0.1% al 1.0% (como el Compuesto-I). Los puntos fuertes de los lotes de GLP son 0% (placebo), 0.1%, 0.3%, 0.6% y 1.0% del Compuesto-I-HCl. Se administran hasta 2 a 3 dosis incrementales (aproximadamente etapas de unidad de registro de 1/2) a cohortes sucesivas.

Ejemplo 10

Se preparó una formulación tópica de solución oftálmica homogénea "no gel", "no viscosa" que es física y químicamente estable sobre las concentraciones de fármaco de 0.1 a 1.0% (1 a 10 mg/mL) se preparó al medir la concentración del Compuesto-I, concentración de agente formador de ciclodextrina, pH y tonicidad, en solubilidad y estabilidad del

Compuesto-I. Un sistema de tamponamiento adecuado previene la desviación del pH en la estabilidad a concentraciones inferiores a 1 mg/mL. Tanto el fosfato como el trometamol (Tris) se evaluaron como agentes tamponantes. Se utilizó cloruro de sodio para ajustar la tonicidad.

- 5 Los atributos de calidad del producto se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Atributos de calidad del producto

Solvente	Solubilidad (mg/mL)
Apariencia de color de formula	Claro incoloro no visualmente aparente
pH	5.5 -7.0
Turbiedad	Transparente
Viscosidad	Flujo libre, parecido al agua y filtrable.
Tonicidad	Isotónico
Sedimentación	Ninguna
Solubilidad de punto final de mezcla	Claro incoloro no visualmente aparente
	Solubilidad ≥ 6 mg/ml

Preparación de la formulación

10

Las formulaciones resumidas en las Tablas 12 y 13 se prepararon utilizando el procedimiento general enumerado.

15

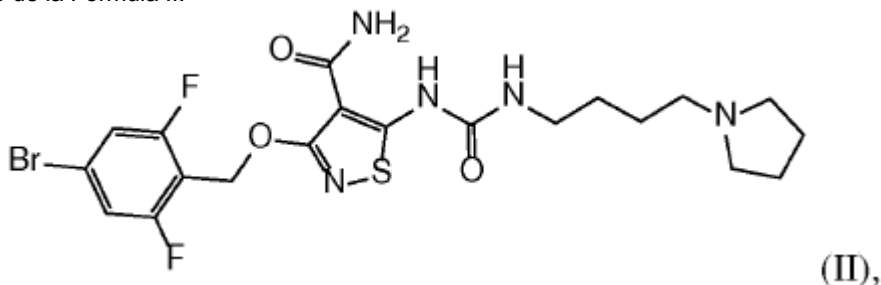
La formulación se completó a volumen con agua para inyección y se agitó durante 30 minutos a 500 rpm. El pH final se verificó y se ajustó con NaOH o HCl al rango objetivo. Aproximadamente 5 ml de alícuotas se filtran directamente en botellas de LDPE de 5 ml semitransparentes mientras se agitan continuamente a velocidad constante con la ayuda de la tubería Watson Marlow Pumpsil D, que se ajusta a un relleno Flexicon y se une a un filtro de cápsula de PVDF de 0.2 micras. Las muestras se almacenan a 2-8°C hasta que se completa toda la preparación de la muestra. Todas las muestras luego se enviarán a análisis para su almacenamiento y prueba.

20

REIVINDICACIONES

1. Una formulación ocular tópica, que comprende:

5 a. un agente activo de la Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

10 b. excipientes farmacéuticamente aceptables;

en la que el agente activo o la sal farmacéuticamente aceptable está presente en 0.1% a 2.0% p/v de tal manera que la formulación forma una suspensión.

15 2. La formulación de la reivindicación 1, que comprende 0.2% a 1% de trometamina.

3. La formulación de la reivindicación 2, que comprende un polímero líquido no iónico del tipo de alcohol de poliéter de alquil arilo.

20 4. La formulación de la reivindicación 3, en la que el polímero líquido no iónico del tipo de alcohol de poliéter de alquil arilo es tiloxapol.

5. La formulación de la reivindicación 2, que comprende una superficie no iónica hidrofílica.

25 6. La formulación de la reivindicación 5, en la que la superficie no iónica hidrofílica es poloxámero.

7. La formulación de la reivindicación 1, que comprende 1% a 2% de glicerina.

8. La formulación de la reivindicación 1, que comprende 0.6% de trometamina y 1% a 2% de glicerina.

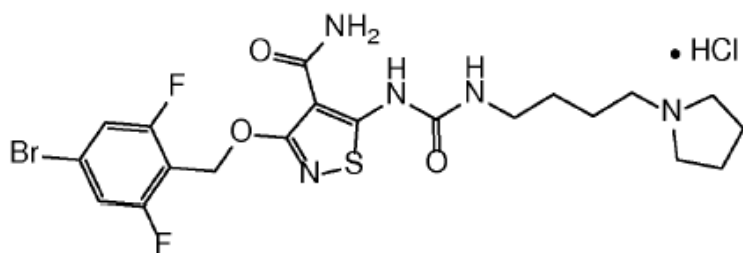
30 9. La formulación de la reivindicación 1, que comprende un agente espesante.

10. La formulación de la reivindicación 9, en la que el agente espesante es hidroxietil celulosa (HEC) o hidroxipropil metil celulosa (HPMC).

35 11. La formulación de la reivindicación 9, en la que el agente espesante es HPMC o una sal del mismo.

12. La formulación de la reivindicación 9, en la que el agente espesante es carboximetil celulosa o una sal del mismo.

40 13. La formulación de la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato de la fórmula:



45 14. La formulación de la reivindicación 1, que comprende 0.1% a 1.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. La formulación de la reivindicación 1, que comprende 1.0% a 2.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. La formulación de la reivindicación 1, que comprende uno o más de un agente de tamponamiento, un agente de tonicidad, un conservante, un agente de solubilización, un modificador de pH, un agente espesante, y un agente quelante.
17. La formulación de la reivindicación 16, en la que el agente de tamponamiento es un tampón de citrato.
18. La formulación de la reivindicación 1, que comprende 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, o 2.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0.6% p/v trometamina.
19. La formulación de la reivindicación 1, que tiene un valor de pH de 4.5 a 7.5 a o bajo 40°C, o un valor de pH de 5.0 a 7.0 a o bajo 40°C, preferiblemente un valor de pH de 6.0 a o bajo 40°C.
20. La formulación de la reivindicación 1 para uso en acceder al segmento posterior del ojo y/o para uso en tratar y/o mejorar una enfermedad del segmento posterior del ojo, seleccionada del grupo que consiste de: retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea patológica (CNV), neovascularización retiniana patológica, uveítis, oclusión de la vena retiniana, trauma ocular, edema inducido por cirugía, neovascularización inducida por cirugía, edema macular cistoide, isquemia ocular, retinopatía de prematuridad, enfermedad de Coat, retinopatía de células falciformes, y glaucoma neovascular,
- preferiblemente en la que la retinopatía diabética es el antecedente de retinopatía diabética, retinopatía diabética proliferativa, o edema macular diabético, o
- preferiblemente en la que la AMD es AMD neovascular, AMD seca, o Atrofia geográfica, más preferiblemente en la que la AMD neovascular es húmeda o AMD exudativa, o
- preferiblemente en la que la CNV se refiere a alta miopía, trauma, enfermedad de célula falciforme, histoplasmosis ocular, estrías angioides, rotura coroidea traumática, drusas del nervio óptico, o algunas distrofias retinales,
- preferiblemente en el que la neovascularización retiniana patológica se refiere a retinopatía de células falciformes, enfermedad de Eales, síndrome isquémico ocular, fístula cavernosa carótida, vitreorretinopatía exudativa familiar, síndrome de hiperviscosidad, arteriolitis oclusiva idiopática, retinocoroidopatía de aves, vasculitis retiniana, sarcoidosis, o toxoplasmosis,
- preferiblemente en la que la oclusión de la vena retiniana es oclusión central o de rama.
21. La formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende administrar la formulación 1, 2, 3, o 4 veces al día en días consecutivos o en días alternativos, preferiblemente administrar la formulación una vez o dos veces al día en días consecutivos o en días alternativos.
22. La formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende administrar dos veces al día en días consecutivos o en días alternativos la formulación que contiene 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, o 2.0% p/v del agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. La formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 22, en la que la formulación se administra a un ojo o ambos ojos.