

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 226**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 38/13** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2008** **E 12193075 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 2564853**

54 Título: **Composiciones que comprenden profármacos de corticosteroides tales como palmitato de dexametasona para el tratamiento de trastornos oculares**

30 Prioridad:

**04.12.2007 US 992160 P**

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

**09.07.2019**

73 Titular/es:

**SANTEN SAS (100.0%)**  
**1, rue Pierre Fontaine, Bâtiment Genavenir IV**  
**91000 Evry, FR**

72 Inventor/es:

**RABINOVICH-GUILATT, LAURA;**  
**LAMBERT, GRÉGORY;**  
**LALLEMAND, FRÉDÉRIC y**  
**PHILIPS, BETTY**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

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

**ES 2 719 226 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden profármacos de corticosteroides tales como palmitato de dexametasona para el tratamiento de trastornos oculares

5

### Antecedentes de la invención

En los últimos 50 años más o menos, los corticosteroides se han usado en un amplio espectro de afecciones inflamatorias del ojo. De hecho, los corticosteroides pertenecen a la clase de productos terapéuticos más prescritos en oftalmología. En particular, los corticosteroides tópicos han revolucionado la práctica de la oftalmología y la atención oftalmológica cuando se trata de prevenir o tratar una inflamación ocular debida a traumatismos, sustancias químicas, infecciones, alergias u otras causas. Los corticosteroides más utilizados para la administración ocular tópica son prednisolona, fluorometolona, dexametasona, rimexolona y medrisona.

Los corticosteroides son fármacos sintéticos que imitan a las hormonas esteroides producidas naturalmente por el cuerpo. Estas hormonas esteroideas tienen una amplia diversidad de acciones y funciones de control y están implicadas en varios sistemas fisiológicos importantes que incluyen la respuesta al estrés, la respuesta inmunitaria y la regulación de la inflamación, el metabolismo de los carbohidratos, el catabolismo de las proteínas y los niveles de electrolitos en la sangre. Además de regular la inflamación, los corticosteroides también tienen la capacidad de afectar estos otros sistemas fisiológicos, lo que genera muchos riesgos y efectos secundarios potenciales.

Como con la mayoría de los fármacos terapéuticos, la mayoría de los efectos secundarios de los corticosteroides son más pronunciados con la terapia sistémica. Sin embargo, pueden ocurrir con todas las vías de administración. Por ejemplo, hay varios efectos secundarios oculares potencialmente graves que ser resultado del uso tópico de corticosteroides. En particular, la terapia con corticosteroides tópicos puede causar un aumento en la presión intraocular (PIO). Si la PIO permanece elevada durante un periodo de tiempo, puede aparecer glaucoma con el daño correspondiente al nervio óptico y la pérdida del campo visual. La elevación de la PIO generalmente puede revertirse al interrumpir el tratamiento. Otro efecto secundario potencial que puede ser resultado del uso de corticosteroides tópicos es el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores, que pueden ser visualmente debilitantes y requieren extirpación quirúrgica. El uso de corticosteroides tópicos también puede conducir a un aumento del grosor de la córnea, midriasis (una dilatación excesiva de la pupila) y ptosis (caída del párpado superior).

Los efectos secundarios de la terapia con corticosteroides tópicos están generalmente relacionados directamente con la dosis y la duración del tratamiento y se observan más a menudo con el uso de corticosteroides potentes, tal como dexametasona. Se cree que estos efectos secundarios son resultado, al menos en parte, de la penetración del corticosteroide en los tejidos oculares internos, tal como el humor acuoso. La eficacia de la terapia con corticosteroides tópicos está, por lo tanto, gravemente limitada por estos efectos no deseados, ya que a menudo se administra durante un periodo de tiempo más corto del necesario y/o utiliza un agente menos potente de lo necesario.

El documento WO 99/11270 describe composiciones farmacéuticas que comprenden palmitato de dexametasona para el tratamiento tópico de inflamaciones oculares. Sin embargo, esta invención no proporciona una estrategia mejorada para la administración oftálmica dirigida de corticosteroides ni un enfoque que conduzca a la limitación de sus efectos secundarios.

Por lo tanto, todavía existe la necesidad en la técnica de enfoques mejorados para eliminar o reducir los efectos secundarios asociados con la administración tópica de corticosteroides en el tratamiento de enfermedades o afecciones oculares.

### Resumen de la invención

50

La presente invención proporciona una estrategia mejorada para la administración de corticosteroides al ojo que no da como resultado efectos secundarios no deseados generalmente observados en la terapia con corticosteroides tópicos. El enfoque de la invención es particularmente útil en el tratamiento de enfermedades oculares y afecciones que afectan la superficie del ojo, tales como afecciones inflamatorias oculares.

55

En particular, la presente invención proporciona métodos y composiciones que incluyen la administración ocular tópica de un profármaco de corticosteroide, es decir, un compuesto farmacéuticamente inactivo que se convierte y/o libera un corticosteroide farmacéuticamente activo a través de un proceso químico o fisiológico en la superficie del ojo. Los profármacos de corticosteroides preferidos de acuerdo con la presente invención son compuestos que no penetran significativamente en los tejidos oculares internos después de la administración a la superficie del ojo, en particular

60

que no atraviesan el estroma, por lo que no alcanzan el humor acuoso. Por lo tanto, los sistemas de la presente invención limitan o reducen el riesgo de aumento de la PIO, la formación de glaucoma, la formación de cataratas y otros efectos secundarios no deseados que pueden ser resultado de la presencia de corticosteroides en el interior del ojo. En consecuencia, los métodos terapéuticos de acuerdo con la presente invención no tienen las limitaciones generalmente asociadas con la administración tópica de corticosteroides, ya que pueden administrarse durante periodos de tiempo más prolongados y pueden emplear profármacos de cualquier corticosteroide adecuado, incluidos los corticosteroides más potentes.

Más específicamente, en un aspecto, la presente invención proporciona emulsiones farmacéuticas de aceite en agua catiónicas de profármacos de corticosteroides que se formulan para administración tópica a la superficie del ojo. Una composición farmacéutica de la invención comprende generalmente una cantidad eficaz de al menos un profármaco de corticosteroide, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los corticosteroides que pueden liberarse a partir de profármacos de corticosteroides pueden ser cualquier corticosteroide adecuado para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección ocular, en particular afecciones inflamatorias del ojo. En ciertas realizaciones, un profármaco se puede convertir y/o liberar un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en prednisolona, fluorometolona, dexametasona, rimexolona, medrisona, sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, un profármaco se convierte y/o libera dexametasona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma. Más preferiblemente, un profármaco de acuerdo con la presente invención se convierte y/o libera dexametasona.

En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la liberación de un corticosteroide de un profármaco se produce a través de un proceso enzimático en la superficie del ojo. Por lo tanto, preferiblemente, un profármaco de corticosteroide comprende un grupo o función química que puede escindirse por una enzima presente en la superficie del ojo. Dichas enzimas incluyen cualquiera de una amplia diversidad de enzimas que incluyen, pero sin limitación, esterasas (por ejemplo, pseudocolinesterasa, acetilcolina esterasa), oxidorreductasas, transferasas, liasas, isomerasas, ligasas, hidrolasas, fosfatasas, proteasas y peptidasas. En ciertas realizaciones preferidas, la liberación de un corticosteroide a partir de un profármaco se produce a través de la acción de una o más esterasas.

En particular, la presente invención se refiere al uso de ésteres lipófilos de cadena larga de corticosteroides. Las cadenas largas lipófilas pueden seleccionarse del grupo que consiste en alquilos lineales, alquenos lineales, alquilos ramificados y alquenos ramificados, donde los grupos alquilo y alqueno comprenden 12, 14, 16, 18 o más de 18 átomos de carbono.

En ciertas realizaciones preferidas, una emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con la presente invención comprende una cantidad eficaz de palmitato de dexametasona, miristato de dexametasona, laurato de dexametasona o caprato de dexametasona.

Las emulsiones catiónicas de aceite en agua de la presente invención se formulan utilizando cualquier vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración tópica en la superficie del ojo. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la invención puede formularse en una solución que contiene polietilenglicoles, en una solución oleosa, en una emulsión catiónica.

Las emulsiones catiónicas de aceite en agua de la presente invención pueden comprender además opcionalmente al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional, que puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en un analgésico, un anestésico, un agente hemostático, un agente antimicrobiano, un agente antibacteriano, un agente antiviral, un agente antimicótico, un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un antioxidante, un agente antiséptico, un agente antihistamínico, un agente antiprurítico, un agente antipirético, un agente inmunoestimulador, un agente dermatológico un agente anticanceroso, y cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona emulsiones catiónicas de aceite en agua para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades y afecciones oculares, en particular enfermedades oculares y afecciones que afectan a la superficie del ojo, tales como afecciones inflamatorias. Dichos métodos generalmente comprenden una etapa de: administrar por vía tópica a la superficie ocular de un sujeto, una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la invención.

En realizaciones preferidas, la administración de una emulsión de aceite en agua catiónica de acuerdo con un método de tratamiento de la invención da como resultado una penetración insignificante del profármaco de corticosteroides y/o corticosteroides liberados dentro del ojo.

Los métodos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades o afecciones oculares, en particular enfermedades o afecciones oculares que afectan a la superficie ocular, tales como afecciones inflamatorias oculares. Las afecciones inflamatorias del ojo pueden tener cualquiera de una amplia diversidad de causas, incluidos traumatismos (por ejemplo, cirugía, procedimiento con láser, acción mecánica accidental), y causas químicas, infecciosas, alérgicas u otras. Como alternativa, la inflamación del ojo puede ser una manifestación de una enfermedad o afección ocular, o una manifestación de una enfermedad o afección sistémica.

En ciertas realizaciones, un método de acuerdo con la presente invención comprende además una etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente terapéutico. La administración de tal agente terapéutico puede realizarse antes, junto con y/o después de la administración de la composición farmacéutica del profármaco de corticosteroide. El agente terapéutico puede administrarse por vía sistémica. Como alternativa, el agente terapéutico puede administrarse por vía tópica, por ejemplo, a la superficie del ojo.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico tiene un efecto terapéutico o beneficioso sobre la enfermedad o afección ocular que se trata mediante el método de la invención. En otras realizaciones, la administración del agente terapéutico causa efectos secundarios oculares tal como inflamación del ojo. En dichas realizaciones, la composición farmacéutica se administra para prevenir o reducir estos efectos secundarios. Este enfoque puede ser particularmente útil en el caso de la ciclosporina, que está indicada para el tratamiento tópico del ojo seco y se asocia con efectos secundarios tales como visión borrosa, ardor o escozor ocular, secreción ocular, picazón ocular, lagrimeo excesivo, malestar o dolor en el ojo, e hinchazón alrededor del ojo.

Estos y otros objetos, ventajas y características de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción.

## Definiciones

A efectos de conveniencia, a continuación se presentan las definiciones de una diversidad de términos usados a lo largo de la memoria descriptiva.

El término "corticosteroide", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de una amplia diversidad de fármacos que están estrechamente relacionados con el cortisol, una hormona que se produce naturalmente en la corteza suprarrenal. Los ejemplos de corticosteroides incluyen, pero sin limitación, betametasona, budenosida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, los corticosteroides son eficaces en el tratamiento de una enfermedad o afección ocular a través de administración tópica.

El término "profármaco" tiene en el presente documento su significado comprendido y se refiere a un compuesto farmacéuticamente inactivo que actúa como un fármaco precursor que, después de la administración, se convierte y/o libera el fármaco farmacéuticamente activo. La conversión o liberación puede producirse a través de un proceso químico o fisiológico (por ejemplo, tras ser llevado a un pH fisiológico o a través de la actividad enzimática). La conversión o liberación puede producirse antes, durante o después de la absorción, o en un sitio específico del cuerpo.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco de corticosteroide" se refiere a un profármaco que se metaboliza in vivo y se convierte y/o libera un corticosteroide farmacéuticamente activo mediante un proceso químico o fisiológico.

El término "lipófilo", cuando se usa en el presente documento para caracterizar un compuesto, se refiere a un compuesto que se disuelve más fácilmente en grasas, aceites, lípidos y disolventes no polares que en el agua.

Como se usa en el presente documento, el término "éster lipófilo de cadena larga de un corticosteroide" se refiere a una entidad química que comprende una función éster, -COO-, donde uno de los átomos de carbono y oxígeno está unido covalentemente a una cadena alquilo o alqueno lineal o ramificada que comprende más de 10 átomos de carbono, tal como 12 átomos de carbono, 14 átomos de carbono, 16 o más, y donde el otro de los átomos de carbono y oxígeno está unido covalentemente a un grupo funcional del resto corticosteroide.

El término "alquilo" tiene en el presente documento su significado entendido en la técnica y se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado.

El término "alqueno" tiene en el presente documento su significado entendido en la técnica y se refiere a un

hidrocarburo insaturado lineal o ramificado.

Los términos "sujeto" e "individuo" se usan en el presente documento de manera intercambiable. Se refieren a un ser humano u otro mamífero (por ejemplo, un ratón, una rata, un conejo, un perro, un gato, un bovino, un cerdo, una oveja, un caballo o un primate) que pueden padecer o son susceptibles a una enfermedad o afección ocular, pero pueden o no tener la enfermedad o afección. En muchas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Los términos "individuo" y "sujeto" no representan una edad en particular y, por lo tanto, abarcan a adultos, niños y recién nacidos.

El término "enfermedad o afección ocular" se refiere a cualquiera de una amplia diversidad de afecciones oculares tales como glaucoma, afecciones inflamatorias oculares tales como queratitis, uveítis, inflamación ocular, alergia e infecciones oculares del síndrome del ojo seco, alergias oculares, infecciones oculares, crecimiento canceroso, crecimiento de neovasos originados en la córnea, edema retiniano, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, enfermedades degenerativas de la retina (degeneración macular, distrofias retinianas), enfermedades de la retina asociadas con la proliferación glial, y similares.

El término "tratamiento" se usa en el presente documento para caracterizar un método o proceso que tiene como objetivo (1) retrasar o prevenir la aparición de una enfermedad o afección (en particular una afección o afección ocular); (2) ralentizar o detener el avance, el empeoramiento o el deterioro de los síntomas de la enfermedad o afección; (3) lograr una mejoría de los síntomas de la enfermedad o afección; o (4) curar la enfermedad o afección. Se puede administrar un tratamiento antes de la aparición de la enfermedad o afección, para una acción profiláctica o preventiva. Como alternativa o adicionalmente, se puede administrar un tratamiento después del inicio de la enfermedad o afección, para una acción terapéutica.

Una "composición farmacéutica" se define en el presente documento como que comprende una cantidad eficaz de un profármaco de corticosteroide, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo o medio farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz", se refiere a cualquier cantidad de un compuesto, agente o composición que sea suficiente para cumplir su propósito o propósitos previstos, por ejemplo, una respuesta biológica o medicinal deseada en un tejido, sistema o sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de la presente invención, el propósito o propósitos pueden ser: ralentizar o detener el avance, empeoramiento o deterioro de los síntomas de una enfermedad o afección ocular, para lograr una mejoría de los síntomas de la enfermedad o afección, y/o para curar la enfermedad o afección. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la experiencia habitual en la técnica de las ciencias farmacéuticas y la medicina, ya que puede depender de diversos factores biológicos o variaciones individuales y de la respuesta a los tratamientos.

El término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio portador que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del principio o principios activos y que no es excesivamente tóxico para el huésped a una concentración en la que se administra. El término incluye disolventes, medios de dispersión, agentes antibacterianos y antimicóticos, agentes isotónicos, agentes retardantes de la adsorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 18ª Ed., 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA).

Los términos "agente terapéutico", "fármaco" y "sustancia farmacéuticamente activa" se usan en el presente documento de manera intercambiable. Se refieren a una sustancia, molécula, compuesto, agente, factor o composición eficaz en el tratamiento de una enfermedad o afección.

Los términos "aproximadamente" y "alrededor de", como se usan en el presente documento en referencia a un número, generalmente incluyen números que se encuentran dentro de un intervalo del 10 % en cualquier dirección del número (mayor que o menor que el número), a menos que se indique de otro modo o sea evidente de otro modo a partir del contexto (excepto cuando tal número exceda un valor posible).

Como se usa en el presente documento, el término "sal fisiológicamente tolerable" se refiere a cualquier sal de adición de ácidos o de adición de bases que conserva la actividad biológica y las propiedades de la base libre o ácido libre correspondiente, respectivamente, y que no es biológicamente o de otra manera indeseable. Las sales de adición de ácidos se forman con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, y similares); y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos acético, propiónico, pirúvico, maleico, malónico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílicos, y similares). Las sales de adición de bases se pueden formar con bases inorgánicas (por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, cinc, aluminio, y similares) y bases orgánicas (por ejemplo, sales de aminas primarias,

secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabanina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares).

El término "formulación tópica" y "composición tópica" se usan en el presente documento de manera intercambiable. Se refieren a una composición formulada de tal manera que el principio o principios activos de la composición pueden aplicarse para la administración directa a la superficie del ojo y a partir de la cual se libera una cantidad eficaz del principio o principios activos. Los ejemplos de formulaciones tópicas incluyen, pero sin limitación, lociones, aerosoles, pomadas, cremas, geles, pastas y similares.

El término "tópico", cuando se usa en el presente documento para caracterizar el suministro, la administración o la aplicación de una composición de la presente invención, pretende especificar que la composición se suministra, se administra o se aplica directamente al sitio de interés (es decir, al ojo) para un efecto localizado. Preferiblemente, la administración tópica se realiza sin ninguna absorción significativa de los componentes de la composición en el torrente circulatorio del sujeto (para evitar un efecto sistémico). En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la administración tópica de una composición se realiza sin ninguna absorción significativa de componentes de la composición en los tejidos oculares del sujeto, tales como el humor acuoso y los tejidos corneal y conjuntival.

El término "no invasivo", cuando se usa en el presente documento, se refiere a un método o modo de administración que no rompe ni perfora (por ejemplo, por medios mecánicos) una membrana biológica a la que se administra un fármaco de corticosteroide.

El término "oftálmico", como se usa en el presente documento en relación con una composición, se refiere a una composición destinada a ser administrada al ojo y que presenta un efecto farmacéutico.

#### **Descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas**

Como se menciona anteriormente, la presente invención se refiere a la administración tópica de un fármaco de corticosteroide en la superficie del ojo para el tratamiento de enfermedades o afecciones oculares. La estrategia terapéutica proporcionada por la presente invención tiene la ventaja de eliminar efectos secundarios no deseados que generalmente están asociados con la administración tópica de corticosteroides.

#### **I - Profármacos de corticosteroides**

Los profármacos de corticosteroides adecuados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen cualquier molécula que se convierte y/o libera un corticosteroide a través de un proceso químico o fisiológico después de la administración tópica a la superficie del ojo.

Los ejemplos de corticosteroides que pueden ser liberados por un fármaco de corticosteroide de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, prednisolona, fluorometolona, dexametasona, rimexolona y medrisona, sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el corticosteroide es dexametasona o una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

En ciertas realizaciones, un fármaco de corticosteroide de acuerdo con la presente invención comprende un derivado lipófilo de un corticosteroide. Los derivados lipófilos generalmente presentan bajos coeficientes de difusión y, en consecuencia, tienen menos probabilidades de ser transportados dentro del ojo, limitando de este modo la penetración del fármaco y la consiguiente liberación del corticosteroide en los tejidos oculares internos, donde puede inducir la formación de glaucoma, cataratas y otras alteraciones fisiológicas no deseadas. Por lo tanto, el uso de derivados lipófilos de corticosteroides como profármacos elimina o, al menos reduce, los riesgos de efectos secundarios no deseados.

Preferiblemente, la composición de la presente invención contiene una cantidad eficaz de un derivado lipófilo de un corticosteroide que tiene un log P comprendido entre 1 y 12. Más preferiblemente, el log P de dicho derivado lipófilo de corticosteroide es superior o igual a 5 e inferior a 12 ( $5 \leq \log P < 12$ ).

En una realización, el log P de dicho derivado lipófilo de corticosteroide está comprendido entre 6 y 11.

En otra realización, el log P de dicho derivado lipófilo de corticosteroide está comprendido entre 7 y 10.

En otra realización, el log P de dicho derivado lipófilo de corticosteroide está comprendido entre 8 y 9.

En una realización, el log P de dicho derivado lipófilo de corticosteroide está comprendido entre 5 y 6.

5

En otra realización, el log P de dicho derivado lipófilo de corticosteroide está comprendido entre 6 y 8.

En otra realización, el log P de dicho derivado lipófilo de corticosteroide está comprendido entre 7 y 11, o entre 8 y 10.

10 En otra realización, el log P de dicho derivado lipófilo de corticosteroide está comprendido entre 9 y 11.

Preferiblemente, la liberación del corticosteroide por un derivado lipófilo se produce a través de un proceso fisiológico, tal como una escisión enzimática, en la superficie del ojo. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, un derivado lipófilo de un corticosteroide comprende un grupo químico que puede escindirse mediante un proceso enzimático. De acuerdo con la presente invención, el profármaco de corticosteroide inactivo se convierte en un corticosteroide activo en la superficie del ojo, por una enzima presente en la superficie del ojo.

15

Por ejemplo, un derivado lipófilo puede comprender un éster que es escindible por la acción de una enzima que pertenece a la familia de las esterasas, por ejemplo, pseudocolinesterasa o acetilcolina esterasa.

20

Otros ejemplos de enzimas que pueden catalizar la escisión de profármacos de corticosteroides de la presente invención incluyen, pero sin limitación:

Oxidoreductasas que actúan sobre CH, CH<sub>2</sub>, CH-OH, aldehído, oxo, CH-CH, CH-NH<sub>2</sub>, CH-NH, azufre, fósforo, arsénico o grupos hemo de donantes; oxidoreductasas que actúan sobre NADH o NADPH; oxidoreductasas que actúan sobre compuestos nitrogenados, difenoles y sustancias relacionadas o hidrógeno como donantes; oxigenasas; oxidoreductasas que actúan sobre los radicales peróxido o superóxido como aceptadores; oxidoreductasas que actúan sobre las proteínas de hierro-azufre como donantes;

25 Transferasas que transfieren grupos de carbono, alquilo, arilo, nitrógeno, aldehído o cetona; transferasas; aciltransferasas; glicosiltransferasas; transferasas que transfieren grupos que contienen fósforo, selenio o azufre;

30 Liasas tales como carbono-carbono, carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno, carbono-azufre, carbono-haluro o fósforo-oxígeno liasas;

Isomerasas tales como racemasas y epimerasas; oxidoreductasas intramoleculares; transferasas intramoleculares o liasas intramoleculares; y

35 Ligasas que forman enlaces carbono-oxígeno, carbono-azufre, carbono-nitrógeno, carbono-carbono, éster fosfórico o nitrógeno-metal.

Las enzimas preferidas son hidrolasas que actúan sobre enlaces éster o éter, hidrolasas que actúan sobre enlaces carbono-nitrógeno, carbono-carbono, haluro, fósforo-nitrógeno, azufre-nitrógeno, carbono-fósforo, azufre-azufre o carbono-azufre; glucosilasas; peptidasas; hidrolasas que actúan sobre los anhídridos ácidos.

40

Las enzimas más preferidas son las esterasas.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, un profármaco de corticosteroide de la presente invención comprende un grupo éster. Más preferiblemente, un profármaco de corticosteroide comprende un éster lipófilo de cadena larga de un corticosteroide. Los ésteres lipófilos de cadena larga preferidos de los corticosteroides comprenden una función éster y tienen una de las fórmulas siguientes: LLC-COO-R o R-COO-LLC, donde LLC es una cadena larga lipófila y R es un resto corticosteroide. LLC puede ser cualquier cadena larga lipófila adecuada. Por ejemplo, LLC puede ser una cadena larga de alquilo o alquenilo lineal o ramificada, por ejemplo, una cadena de alquilo C4-C16 o una cadena de alquenilo saturada o insaturada C12, C14, C16, C18 o C20.

50

En ciertas realizaciones, el profármaco de corticosteroide es palmitato de dexametasona. El palmitato de dexametasona tiene un coeficiente de difusión muy bajo y, por lo tanto, no penetra significativamente dentro del ojo después de la administración tópica (C. Civiale et al., J. Ocul. Pharm. Ther., 2004, 20: 75-84).

55

La unión covalente de la cadena larga lipófila y el resto corticosteroide a través de un grupo químico escindible por enzimas se puede lograr aprovechando los grupos funcionales reactivos presentes en la cadena larga lipófila y/o la molécula de corticosteroide. Como alternativa o adicionalmente, pueden añadirse grupos funcionales reactivos a la cadena larga lipófila y/o la molécula de corticosteroide. Los grupos funcionales reactivos pueden seleccionarse de una amplia diversidad de grupos químicos incluyendo, pero sin limitación, grupos haloformilo, hidroxilo, aldehído, alquilo,

60

- alquenilo, alquinilo, carboxamida, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, ión amonio cuaternario, azo (diimida), bencilo, carboxilato, carboxilo, cianato, tiocianato, éter, éster, halo, cetimina primaria, cetimina secundario, aldimina primaria, aldimina secundaria, isocianuro, isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, nitroso, peroxi, fenilo, fosfino, fosfato, fosfono, fosfato, piridilo, sulfonilo, sulfo, sulfinito o sulfhidrilo. Los métodos para introducir cada uno de estos grupos funcionales se conocen bien en la técnica y su aplicación o modificación para un propósito particular está dentro de la capacidad de un experto en la técnica (véase, por ejemplo, Sandler and Karo, Eds., "Organic Functional Group Preparations", Academic Press: San Diego, 1989). Los grupos funcionales reactivos pueden estar protegidos o desprotegidos.
- 10 Los profármacos de corticosteroides de la presente invención pueden sintetizarse usando métodos y procedimientos conocidos en la técnica o pueden adquirirse a partir de fuentes comerciales y opcionalmente purificarse antes de la formulación y/o la administración.

## II - Composiciones tópicas de profármacos de corticosteroides

- 15 Los profármacos de corticosteroides descritos en el presente documento pueden administrarse *per se* o en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un profármaco de corticosteroide descrito en el presente documento y al menos un portador, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración tópica, en particular, administración tópica en la superficie del ojo.

- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en forma de preparaciones de dosificación líquidas o semisólidas. Por ejemplo, las composiciones de profármacos de corticosteroides de la invención pueden formularse como soluciones, dispersiones, suspensiones, emulsiones, mezclas, lociones, linimentos, gelatinas, pomadas, cremas, pastas, geles, hidrogeles, aerosoles, pulverizadores, espumas y similares. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, las composiciones se formulan como soluciones lipófilas o emulsiones catiónicas.

- Las composiciones tópicas de la invención pueden prepararse de acuerdo con la práctica farmacéutica general (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 18ª Ed., 1990, Mack Publishing Co.: Easton, PA y "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", 1988, J. Swarbrick, y J.C. Boylan (Eds.), Marcel Dekker, Inc: Nueva York).

- Los portadores, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su incorporación en composiciones tópicas de la presente invención pueden seleccionarse rutinariamente para un uso particular por los expertos en la técnica. Dichos portadores, vehículos y excipientes incluyen, pero sin limitación, disolventes, agentes tamponantes, diluyentes inertes, agentes de suspensión, agentes dispersantes o agentes humectantes, conservantes, estabilizantes, agentes quelantes, agentes emulsionantes, agentes antiespumantes, agentes formadores de gel, humectantes, y similares. Las características de excipientes que se consideran incluyen, pero sin limitación, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad en el sitio de administración, la compatibilidad con el profármaco de interés y las temperaturas de procesamiento.

- Los ejemplos de disolventes son agua o agua purificada; alcoholes (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico), aceites vegetales, marinos y minerales, polietilenglicoles, propilenglicoles, glicerol y polialquilsiloxanos líquidos, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan como soluciones que comprenden polietilenglicoles.

- 50 En otras realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan usando uno o más vehículos oleosos. Los ejemplos de vehículos oleosos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceites minerales tales como silicona, parafina o aceites vegetales tales como triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de palma o cualquier otro aceite adecuado para administración tópica. Por ejemplo, la relación en peso profármaco/aceite en una composición de la invención puede estar entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 0,3.

- En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan como emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Preferiblemente, la emulsión es una emulsión de aceite en agua. La emulsión puede ser aniónica o catiónica.

60

- En realizaciones en las que el vehículo es una emulsión catiónica, se puede preferir que dicha emulsión comprenda partículas coloidales que tengan un núcleo aceitoso rodeado por una película interfacial, comprendiendo la película agentes de superficie activa, lípidos o ambos, teniendo al menos parte o los agentes de superficie activa o lípidos en la película interfacial grupos polares cargados positivamente, y las partículas coloidales tienen un potencial zeta positivo. Dichas emulsiones pueden ser similares a las descritas anteriormente, estando los tensioactivos seleccionados de tensioactivos catiónicos, tales como compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de cetalconio.
- Como ya se ha mencionado anteriormente, otros excipientes que pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes emulsionantes, diluyentes inertes, agentes tamponantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, conservantes, agentes quelantes, agentes antiespumantes, bases de gel o agentes de aumento de la viscosidad, y cualquier combinación de los mismos.
- Los ejemplos de agentes emulsionantes son gomas de origen natural, fosfátidos naturales (por ejemplo, lecitina de soja, derivados de mono-oleato de sorbitán), ésteres de sorbitán, monoglicéridos, alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol de oleílico), y ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, triglicéridos de ácidos grasos, cetoestearilsulfato de sodio).
- Los diluyentes inertes pueden ser sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio.
- Los ejemplos de agentes tamponantes incluyen ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido hidrogenofosfórico, dietilamina, hidróxido de sodio y clorhidrato de trometano (es decir, tris-(hidroximetil)aminometano).
- Los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, gomas naturales (por ejemplo, acacia, goma arábica, xantano y tragacanto), celulosas (por ejemplo, carboximetil-, hidroxietil-, hidroxipropil- e hidroxipropilmetilcelulosa celulosa), alginatos y quitosanos.
- Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes son fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina o lecitina de soja), productos de condensación de óxido de etileno con ácidos grasos o con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno sorbitol y monooleato de polioxietileno sorbitán).
- Se pueden añadir conservantes a una composición tópica de la invención para prevenir la contaminación microbiana que pueda afectar a la estabilidad de la formulación y/o causar infección en el paciente. Los ejemplos adecuados de conservantes incluyen parabenos (tales como metilo, etilo, propilo, *p*-hidroxibenzoato, butilo, isobutilo e isopropilparabeno), sorbato de potasio, ácido sórbico, ácido benzoico, benzoato de metilo, fenoxietanol, bronopolio, bronidox, hidantoína MDM, butilcarbamato de yodopropilo, cloruro de benzalconio, cetrimida y alcohol bencílico.
- Los ejemplos de agentes quelantes incluyen EDTA sódico y ácido cítrico.
- Los agentes antiespumantes normalmente facilitan la fabricación de composiciones farmacéuticas, disipan la espuma desestabilizando la interfaz aire-líquido y permiten que el líquido se drene de las bolsas de aire. Los ejemplos de agentes antiespumantes incluyen simeticona, dimeticona, etanol y éter.
- Los ejemplos de bases de gel o agentes de aumento de la viscosidad son parafina líquida, polietileno, aceites grasos, sílice coloidal o aluminio, glicerol, propilenglicol, carbonato de propileno, polímeros de carboxivinilo, silicatos de magnesio-aluminio, polímeros hidrófilos (tales como, por ejemplo, derivados de almidón o celulosa), hidrocoloides hinchables en agua, carragenanos, hialuronatos, alginatos y acrilatos.
- En ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones tópicas se formulan para proporcionar una liberación local controlada de uno o más componentes de la composición. Se puede emplear cualquier vehículo portador o formulación farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración local en el ojo.
- En ciertas realizaciones, las composiciones tópicas de la presente invención comprenden además al menos un agente terapéutico adicional. Los agentes terapéuticos adecuados incluyen cualquier fármaco cuya administración tópica en la superficie del ojo sea beneficiosa para el sujeto que recibe la composición.
- Los agentes terapéuticos adecuados se pueden encontrar en una amplia diversidad de clases de fármacos incluyendo, pero sin limitación, analgésicos, anestésicos, relajantes, hormonas, agentes antiinflamatorios, vitaminas, minerales, agentes anti-angiogénicos, agentes de cicatrización de heridas, citocinas, factores de crecimiento, agentes

antihistamínicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, antibióticos, agentes antipruríticos, agentes antipiréticos y similares.

Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden uno o más fármacos antivirales. Los fármacos antivirales adecuados incluyen, pero sin limitación, idoxuridina, trifluorotimidina, trifluorouridina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, interferón, DDI, AZT, foscamet, vidarabina, irbavirina y similares.

En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen, pero sin limitación, amfenaco, ketorolaco, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam y otros inhibidores de COX2; citocinas, interleucinas y factores de crecimiento, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento del epitelio pigmentario, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado de la glía, NGF, EPO, PLGF, factor de crecimiento del nervio cerebral (BNGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y anticuerpos o proteínas monoclonales que inhiben la actividad de dichas citoquinas y factores de crecimiento.

En aún otras realizaciones, el agente terapéutico comprende un fármaco antiangiogénico. Los ejemplos de fármacos antiangiogénicos incluyen, pero sin limitación, anecortave, combretastatina, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), escualamina, AdPEDF, trampas de VEGF; modificadores de la respuesta inmunológica elegidos del grupo que comprende ácido micofenólico, dipéptido muramilo, ciclosporinas, interferones, interleucina-2, citocinas, tacrolimus, factor de necrosis tumoral, pentostatina, timopentina, factor transformante beta<sub>2</sub>, eritropoyetina; proteínas antineogénicas; anticuerpos (monoclonales o policlonales) o fragmentos de anticuerpos, oligoaptámeros, aptámeros y fragmentos génicos (oligonucleótidos, plásmidos, ribozimas, ARN interferente pequeño (ARNsi), fragmentos de ácido nucleico, péptidos), y similares.

En otras realizaciones más, el agente terapéutico puede seleccionarse de antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, carbacefem, carbapenems, cefalosporinas, glucopéptidos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y similares); antimicóticos (por ejemplo, antibióticos de polieno, imidazol y triazol, alilaminas); agentes reductores de la presión intraocular (por ejemplo, agonistas alfa-adrenérgicos, bloqueadores beta-adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, cannabinoides, derivados y profármacos); compuestos antialérgicos (por ejemplo, olatadina, ketotifeno, azelastina, epinastina, emedastina, levocabastivo, terfenadina, astemizol y loratadina); agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, oligoaptámeros, aptámeros y fragmentos génicos, oligonucleótidos, plásmidos, ribozimas, ARN interferente pequeño, fragmentos de ácido nucleico, péptidos y secuencias antisentido); factores de crecimiento (por ejemplo, factor del crecimiento epidérmico, factor del crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado de glía, NGF, EPO y P1GF); agentes inmunomoduladores (por ejemplo, glucocorticoides, fármacos que actúan sobre inmunofilinas, interferones, opioides); citostáticos (por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos y antibióticos citotóxicos); antioxidantes (por ejemplo, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ácido retinoico, luteína y sus derivados, precursores o profármacos); compuestos de filtro UV (por ejemplo, benzofenonas); agentes anti-enrojecimiento (por ejemplo, nafazolina, tetrahidrozolina, efedrina y fenilefrina); ácidos grasos (por ejemplo, ácidos grasos omega-3), y similares, y cualquier combinación de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad físicamente discreta de una composición de profármaco de corticosteroide (que comprende opcionalmente una o más sustancias farmacéuticamente activas) para tratar a un paciente. Sin embargo, se entenderá que el médico tratante decidirá el uso diario total de las composiciones de la presente invención dentro del alcance del criterio médico.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se combinan, se recubren o se incorporan dentro de un dispositivo que se puede aplicar al ojo, por ejemplo, una lente ocular.

### III - Indicaciones y Administración

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede usar en un método para el tratamiento del ojo humano o animal.

En un aspecto, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede usar en un método para el tratamiento de una afección inflamatoria ocular a través de la administración tópica de dicha composición a la superficie de dicho ojo.

En otro aspecto, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede usar para reducir los efectos secundarios asociados con la administración tópica de un corticosteroide, tal como la presión intraocular.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades o afecciones oculares, en particular a enfermedades o afecciones oculares que afectan a la superficie del ojo. Dichos métodos comprenden una etapa de administración tópica a la superficie ocular de un sujeto de una cantidad eficaz de un profármaco de corticosteroide como se describe en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo. Dicho método da como resultado una penetración insignificante del profármaco de corticosteroide o  
10 corticosteroide o ambos en el ojo.

Los métodos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de afecciones de inflamación ocular. Las afecciones de inflamación ocular pueden deberse a un traumatismo (por ejemplo, cirugía, procedimiento con láser o acción mecánica accidental), infección, alergia, contacto químico u otras causas. Como alternativa, la inflamación  
15 ocular puede ser una de las manifestaciones de una enfermedad o afección ocular. La inflamación ocular también puede ser una de las manifestaciones de una enfermedad o trastorno sistémico o puede estar asociada con una enfermedad o trastorno sistémico.

Las enfermedades o afecciones pueden ser cualquiera de una amplia diversidad de afecciones oculares tales como  
20 glaucoma, afecciones inflamatorias oculares tales como queratitis, uveítis, inflamación intraocular, alergia e infecciones oculares del síndrome del ojo seco, alergias oculares, infecciones oculares, crecimiento canceroso, crecimiento de neovasos originados en la córnea, edema retiniano, edema macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, enfermedades degenerativas de la retina (degeneración macular, distrofias retinianas), y enfermedades de la retina asociadas con la proliferación glial.

25 Los ejemplos de enfermedades o trastornos sistémicos con manifestaciones oculares incluyen, pero sin limitación, epitelopatía pigmentaria placóide multifocal posterior aguda, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behçet, retinocoroidopatía Birdshot, brucelosis, herpes simple, herpes zoster, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Kawasaki, leptospirosis, enfermedad de Lyme, esclerosis múltiple, presunto  
30 síndrome de histoplasmosis ocular, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, sarcoidosis, sífilis, lupus eritematoso sistémico, toxocariasis, toxoplasmosis, tuberculosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Whipple.

Un tratamiento de acuerdo con la presente invención puede consistir en una dosis única o una pluralidad de dosis durante un periodo de tiempo. La administración puede ser una o varias veces al día, semanalmente (o en algún otro  
35 intervalo de varios días) o en una programación intermitente.

El experto en la técnica puede realizar fácilmente la optimización de las dosis apropiadas a la luz de los datos farmacocinéticos observados en los ensayos clínicos. El régimen de dosificación final será determinado por el médico a cargo, teniendo en cuenta diversos factores que modifican la acción del fármaco, por ejemplo, la actividad específica  
40 del fármaco, la gravedad de la enfermedad o afección y la capacidad de respuesta del paciente, la edad, la condición, el peso corporal, el sexo y la dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección presente, el tiempo de administración, el uso (o no) de terapias concomitantes y otros factores clínicos. A medida que los estudios se realizan utilizando composiciones de la presente invención, surgirá más información sobre los niveles de dosificación apropiados y la duración del tratamiento.

45 Se apreciará que las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden emplear en solitario o en combinación con terapias adicionales. El método de acuerdo con la presente invención puede comprender además una etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente terapéutico. Este agente terapéutico puede administrarse antes, junto con, o después de la administración de la composición farmacéutica del profármaco de  
50 corticosteroide. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) para emplear tal régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar.

Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a un sujeto después de  
55 una cirugía ocular. En dichas realizaciones, la administración de un profármaco de corticosteroide puede prevenir o reducir la inflamación posquirúrgica. Los ejemplos de procedimientos de cirugía ocular incluyen, pero sin limitación, cirugía láser; cirugía de cataratas; cirugía de glaucoma (por ejemplo, canaloplastia), cirugía refractiva (por ejemplo, queratomileusis, queratoplastia lamelar automatizada, queratomileusis asistida con láser in situ o LASIK, queratectomía fotorrefractiva, queratoplastia térmica con láser, queratoplastia conductiva y queratotomía  
60 astigmática); cirugía corneal (por ejemplo, cirugía de trasplante de córnea, queratoplastia penetrante y queratectomía

fototerapéutica); cirugía vitreo-retiniana (por ejemplo, vitrectomía, reparación de desprendimiento de retina y reparación de orificios maculares); cirugía del músculo del ojo; cirugía oculoplástica; cirugía de párpado; cirugía orbital; y otros procedimientos de cirugía oftalmológica.

5 En otro ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a un sujeto que recibe un fármaco, o una combinación de fármacos, que causa efectos no deseados en la superficie del ojo, por ejemplo, inflamación, irritación, picazón, enrojecimiento, dolor, y similares. Estos efectos pueden deberse a la administración sistémica o local del fármaco (o combinación de fármacos). En dichas realizaciones, la administración de una composición farmacéutica de la invención de profármaco de corticosteroide puede prevenir o reducir estos efectos secundarios no deseados.

10 Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en combinación con cualquiera de una amplia diversidad de fármacos que tienen efectos no deseados en la superficie del ojo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra concomitante con el fármaco (por ejemplo, a la misma hora o en el mismo día). Como alternativa o adicionalmente, la composición farmacéutica se administra antes de la administración del medicamento (por ejemplo, días o semanas antes) para prevenir o reducir la aparición de efectos secundarios no deseados en el ojo del sujeto.

20 El agente terapéutico puede administrarse por vía sistémica o a la superficie ocular del sujeto.

El uso de profármacos de corticosteroides para la prevención o reducción de los efectos no deseados causados por otros fármacos es particularmente ventajoso, por ejemplo, en el caso de tratamientos que implican ciclosporina. La ciclosporina está indicada para el tratamiento del ojo seco para aumentar la producción de lágrimas (una emulsión oftálmica de ciclosporina está disponible comercialmente con el nombre comercial Restasis™ de Allergan, Inc.). Los efectos secundarios asociados con dicho tratamiento incluyen visión borrosa, ardor o escozor ocular, secreción ocular, picazón ocular, lagrimeo excesivo, malestar o dolor en el ojo e hinchazón alrededor del ojo. Se ha demostrado que la combinación de ciclosporina y corticosteroides reduce los riesgos de estos efectos secundarios.

30 Por lo tanto, el agente terapéutico puede ser una ciclosporina. Preferiblemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se administra antes de la administración de ciclosporina, por ejemplo, 2 días, 5 días, o 1 semana antes de la administración de la ciclosporina.

#### **IV - Paquetes farmacéuticos o kits**

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a paquetes farmacéuticos o kits. Un paquete farmacéutico o kit de acuerdo con la presente invención comprende uno o más recipientes (por ejemplo, viales, ampollas, tubos de ensayo, matraces o frascos) que contienen uno o más ingredientes de una composición de la invención, permitiendo la administración de la composición a un sujeto. Dichos recipientes pueden estar hechos de vidrio, materiales plásticos, resinas y similares. Pueden ser transparentes o, como alternativa, pueden ser de color u opacos para prevenir o reducir el riesgo de que los principios activos estén directamente expuestos a la luz. En ciertas realizaciones, un recipiente está en una forma que permite la administración de un volumen controlado (por ejemplo, una gota) de una composición de la invención. En otras realizaciones, un recipiente comprende un sistema (por ejemplo, un cuentagotas) que permite la administración de un volumen controlado de una composición de la invención.

45 Los diferentes ingredientes de un paquete farmacéutico o kit pueden suministrarse en forma líquida o en forma sólida (por ejemplo, liofilizada). Cada ingrediente será generalmente adecuado como alícuotas en su recipiente respectivo o proporcionado en una forma concentrada. Los paquetes farmacéuticos o kits pueden incluir medios para la reconstitución de ingredientes liofilizados. Los recipientes individuales de un kit preferiblemente se mantendrán en confinamiento estricto para la venta comercial.

50 En ciertas realizaciones, un paquete farmacéutico o kit incluye uno o más agentes terapéuticos aprobados adicionales como se describe anteriormente. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede ser un aviso o prospecto en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana. El aviso o prospecto pueden contener instrucciones para el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

60 Un identificador, por ejemplo, un código de barras, frecuencia de radio, etiquetas de identificación, etc., puede estar presente en el kit. El identificador se puede usar, por ejemplo, para identificar de forma única el kit con fines de control de calidad, control de inventario, seguimiento del movimiento entre estaciones de trabajo, etc.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen algunos de los modos preferidos para hacer y poner en práctica la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Además, a menos que la descripción en un Ejemplo se presente en tiempo pasado, el texto, como el resto de la memoria descriptiva, no pretende sugerir que los experimentos se realizaron realmente o los datos se obtuvieron realmente.

### 10 Ejemplo 1: Emulsión tópica de palmitato de dexametasona al 0,16%

La siguiente tabla (Tabla 1) muestra la composición de una emulsión tópica de palmitato de dexametasona (DP) de acuerdo con la presente invención.

15 Tabla 1

Composición	% p/p
Triglicéridos de cadena media	2
Tiloxapol	0,1
Palmitato de dexametasona	0,16
Cloruro de cetalconio	0,005
Glicerina	2,25
Agua para inyectables	95,485

La tabla 2 presenta las especificaciones de la emulsión tópica de palmitato de dexametasona (DP).

Tabla 2

Prueba	Valor
Aspecto	Solución de color blanco lechosa
pH	6,05
Osmolalidad	268 mosmol /kg
Tamaño medio de las gotitas de aceite	198 nm
Potencial zeta	Positivo (+41,0 mV)
Ensayo de palmitato de dexametasona	0,16181 % p/p (101,1% del valor reivindicado)

20

### Ejemplo 2: Emulsión tópica de palmitato de dexametasona al 0,16% combinada con ciclosporina A al 0,05%

La tabla 3 muestra la composición de una emulsión tópica de palmitato de dexametasona (DP) que comprende ciclosporina A.

25

Tabla 3

Composición	% p/p
Triglicéridos de cadena media	2
Tiloxapol	0,1
Palmitato de dexametasona	0,16
Ciclosporina A	0,05
Cloruro de cetalconio	0,005
Glicerina	2,25
Agua para inyectables	95,435

30

35

## REIVINDICACIONES

1. Una emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica para administración tópica a la superficie del ojo que comprende una cantidad eficaz de un profármaco de corticosteroide y compuestos de amonio cuaternario, donde el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en prednisolona, fluorometolona, dexametasona, rimexolona, medrisona, sales fisiológicamente aceptables de los mismos, y cualquier combinación de los mismos, y donde el profármaco de corticosteroide es un éster lipófilo de cadena larga de un corticosteroide, donde dicha cadena larga lipófila se selecciona del grupo que consiste en alquilos lineales, alquilos ramificados, alquenos lineales y alquenos ramificados, donde los alquilos y alquenos comprenden 12, 14, 16, 18, o más átomos de carbono.
2. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, sales fisiológicamente aceptables de la misma, y cualquier combinación de la misma.
3. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde el profármaco de corticosteroide es palmitato de dexametasona, miristato de dexametasona, laurato de dexametasona o caprato de dexametasona.
4. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con la reivindicación 3, donde el profármaco de corticosteroide es palmitato de dexametasona.
5. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el profármaco de corticosteroide se convierte en un corticosteroide en la superficie del ojo por escisión enzimática.
6. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable que es un miembro del grupo que consiste en antioxidante, agente viscosificante, conservante, agente de ajuste del pH, agente tamponante, agente osmótico, agente quelante, agente de mejora de la penetración, y cualquier combinación de los mismos.
7. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en un analgésico, un anestésico, un agente hemostático, un agente antimicrobiano, un agente antibacteriano, un agente antiviral, un agente antimicótico, un antibiótico, un agente antiinflamatorio, un antioxidante, un agente antiséptico, un agente antihistamínico, un agente antiprurítico, un agente antipirético, un agente inmunoestimulador, un agente dermatológico, un agente anticanceroso, y cualquier combinación de los mismos.
8. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de la reivindicación 7, donde la sustancia farmacéutica activa adicional es una ciclosporina.
9. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para el tratamiento del ojo humano o animal.
10. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método para el tratamiento de una afección inflamatoria ocular a través de la administración tópica de dicha emulsión de aceite en agua catiónica a la superficie de dicho ojo.
11. La emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para reducir los efectos secundarios asociados con la administración tópica de un corticosteroide, tal como la presión intraocular.
12. Kit o paquete que comprende la emulsión farmacéutica de aceite en agua catiónica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.