

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 955**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)	A61P 31/12	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)	A61K 31/405	(2006.01)
A61K 31/7048	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01)	A61K 31/57	(2006.01)
A61K 31/4168	(2006.01)		
A61P 27/06	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 31/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011 E 18202240 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3466408**

54 Título: **Composición farmacéutica líquida para el tratamiento de una enfermedad del ojo posterior**

30 Prioridad:

11.11.2010 EP 10190832

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2024

73 Titular/es:

**NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

WILSON, CLIVE G.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 984 955 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

Composición farmacéutica líquida para el tratamiento de una enfermedad del ojo posterior

Antecedentes

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en forma líquida que son adecuadas para la administración de ingredientes activos al segmento posterior de un ojo.

Hoy en día, las enfermedades oftálmicas que afectan a los tejidos del segmento posterior del ojo son responsables de la mayoría de los casos de ceguera irreversible en todo el mundo. Estos incluyen afecciones tales como glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y retinitis pigmentaria.

10 El glaucoma es una enfermedad caracterizada por un daño grave al nervio óptico que conduce a una pérdida progresiva y potencialmente irreversible de la visión. El daño implica la pérdida de células ganglionares de la retina en un patrón característico. El glaucoma a menudo, pero no siempre, se asocia con un aumento de la presión ocular. Según estimaciones de la WHO, en 2002 la enfermedad contribuyó a más del 12 % de todas las causas de ceguera a nivel mundial.

15 La degeneración macular relacionada con la edad representó el 8,7 % de la ceguera en todo el mundo en 2002. Es una afección que implica daño a la retina en un patrón que conduce a una pérdida de visión en el centro del campo visual, también conocido como mácula.

20 La retinopatía diabética es una afección ocular que afecta hasta al 80 % de todos los pacientes que han tenido diabetes durante 10 años o más, y representa aproximadamente el 5 % de la incidencia de ceguera en todo el mundo. La retinopatía es el resultado de cambios microvasculares en la retina. La muerte de los pericitos oculares inducida por hiperglucemia provoca daños en la pared capilar y potencialmente edema, tal como el edema macular. En ausencia de tratamiento, como resultado se puede desarrollar visión borrosa y eventualmente ceguera.

25 La retinitis pigmentaria describe un grupo de enfermedades oftálmicas que tienen un origen genético y que se caracterizan por una distrofia progresiva de la retina, es decir, una degeneración de los fotorreceptores o del epitelio pigmentario de la retina que da como resultado una pérdida de visión. La afección a menudo se pone de manifiesto en forma de una adaptación a la oscuridad deficiente o nictalopía, seguida a menudo por una reducción del campo visual periférico. En una etapa avanzada de la enfermedad, puede implicar la pérdida de la visión central.

30 Para al menos algunas de las enfermedades que afectan los tejidos del segmento posterior del ojo, puede ser posible ralentizar su progresión, reducir la gravedad de los síntomas o incluso controlar sustancialmente la afección mediante farmacoterapia. Por ejemplo, en el caso del glaucoma, se han utilizado con éxito significativo varias clases de agentes activos, incluyendo análogos de prostaglandinas (tales como latanoprost, bimatoprost y travoprost), antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (tales como timolol, levobunolol y betaxolol), agonistas de alfa-2-adrenérgicos (tales como brimonidina) e inhibidores de la anhidrasa carbónica (tales como dorzolamida, brinzolamida y acetazolamida).

35 Sin embargo, la administración eficaz del agente activo al ojo posterior sigue siendo un problema importante en oftalmología. Más comúnmente, la farmacoterapia oftálmica se basa en la administración tópica de formulaciones (generalmente líquidas) en la parte frontal del ojo. La mayoría de los pacientes están bien familiarizados con los goteros, su uso se percibe como relativamente simple y conveniente, y la naturaleza no invasiva de la vía tópica lo hace predestinado para la autoadministración.

40 Por otra parte, sólo una pequeña fracción de una sustancia farmacológica administrada de manera tópica (normalmente menos de aproximadamente el 5%) llega al lugar donde se requiere su actividad farmacológica. Sólo se administra una fracción del volumen de una formulación (que normalmente es de aproximadamente 30 a 50 µl) debido a la capacidad de volumen limitada del saco lagrimal: una fracción significativa del volumen de líquido administrado se expulsa mediante el parpadeo de los párpados, y otra fracción se absorbe sistémicamente a través del conducto nasolagrimal, lo que potencialmente conduce a efectos adversos del fármaco. La fracción de la sustancia farmacológica que llega al segmento posterior del ojo después de la administración tópica en el fórnix de la conjuntiva debe difundirse primero a través de la película lagrimal, la córnea (que representa una barrera importante para la mayoría de los fármacos), la cámara acuosa anterior, y la cámara vítrea, cuya vía de difusión se caracteriza por un área relativamente pequeña, una distancia de difusión relativamente larga y varias vías en competencia que conducen a la pérdida del fármaco. Por lo tanto, dependiendo de la naturaleza de la sustancia farmacológica, puede resultar bastante complicado obtener concentraciones terapéuticas en el segmento posterior del ojo.

50 En los últimos años, se han investigado varias alternativas a la vía tópica de administración oftálmica. En particular, se han propuesto nuevos métodos, dispositivos y composiciones para administración intraocular y periocular.

55 Las inyecciones intravítreas son el enfoque más directo para la administración de fármacos al segmento posterior, y es mucho más probable obtener y mantener niveles terapéuticos del fármaco después de dicho tipo de inyección que después de la administración tópica. Un inconveniente de esta vía es que el líquido vítreo sufre un recambio relativamente rápido, de modo que los fármacos que se introducen en él se eliminan rápidamente. Al mismo tiempo,

5 las inyecciones intravítreas requieren el servicio de un médico especializado; son claramente inviables para la autoadministración o para la administración por parte de una enfermera. Para los pacientes, el modo de inyección es muy incómodo y puede resultar sustancialmente doloroso a pesar de la anestesia local. Dado que muchas de las afecciones que afectan al ojo posterior son de naturaleza crónica o subcrónica, la inyección intravítrea debería realizarse de forma regular, lo que es aún menos aceptable para los pacientes y conlleva un riesgo considerable de infecciones oculares iatrogénicas y daños al ojo.

10 Para mejorar algo la comodidad del paciente, se han desarrollado formulaciones de depósito para administración intravítrea. Estos todavía se inyectan en el globo ocular, o tal vez incluso requieran una cirugía oftálmica más extensa para insertarlos (y retirarlos, dependiendo del sistema de administración en particular), pero la frecuencia de administración se puede reducir sustancialmente. Entre los diseños de formulación propuestos se encuentran los vehículos de fármacos coloidales, tales como liposomas, dendrímeros, micropartículas poliméricas y geles, pero también implantes sólidos, tales como los descritos en los documentos de Patente WO 2010/062394 y WO 2008/060359. Estos sistemas de administración pueden proporcionar la liberación del fármaco durante períodos de varios días, semanas o meses, dependiendo de la naturaleza del vehículo del fármaco.

15 Para evitar los inconvenientes y riesgos asociados con las inyecciones intravítreas, se han desarrollado como alternativas diversas formas de administración periocular. Éstas incluyen en particular las inyecciones sub-Tenon, subconjuntivales o retrobulbares.

20 Este enfoque de administración de fármacos se considera más seguro y algo menos invasivo que la inyección intravítrea y también ofrece cierto potencial para depósitos de fármaco localizados. La técnica de inyección sub-Tenon normalmente utiliza una aguja corta que se introduce a través de la conjuntiva bulbar superotemporal en el espacio sub-Tenon mientras se le indica al paciente que mire de manera inferonasal. Después, la cánula se avanza posteriormente a lo largo del globo con un movimiento de barrido suave para evitar la penetración accidental en el globo ocular hasta que el eje alcanza el sitio de entrada conjuntival, cuando se descarga la formulación. En un procedimiento típico de inyección subconjuntival, se inserta una aguja y el medicamento se administra en el espacio entre la conjuntiva y la esclerótica. Las inyecciones retrobulbares se administran con frecuencia para proporcionar anestesia local. Se inserta una aguja media-corta en el borde inferolateral de la órbita ósea y se avanza hacia atrás aproximadamente 1,5 cm hasta que haya pasado el ecuador del globo. Después se dirige medialmente y hacia arriba, hacia el vértice de la órbita, penetrando el cono muscular que delinea el espacio retrobulbar. En este lugar se pueden administrar varios mililitros de volumen de inyección.

30 Sin embargo, es evidente que también estas técnicas de inyección, aunque quizás algo menos molestas que las inyecciones intravítreas, no son en absoluto cómodas para los pacientes ni están exentas de riesgo con respecto a la penetración involuntaria del bulbo o a una infección.

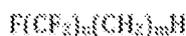
Meinert et al. describen alcanos semifluorados para su uso en oftalmología (European Journal of Ophthalmology, Vol. 10, No. 3, pages 189-197).

35 Por tanto, sigue existiendo una clara necesidad de métodos de administración de fármacos mejorados que actúan en el segmento posterior del ojo. Más específicamente, existe la necesidad de métodos que tengan el potencial para lograr una administración eficaz y más específica del objetivo de compuestos terapéuticos a los tejidos del ojo posterior. En particular, existe una necesidad de métodos que superen una o más de las desventajas de los métodos de administración de fármacos oftálmicos conocidos en la actualidad. Además, se necesitan métodos que sean más seguros y más convenientes que los métodos practicados actualmente. En un aspecto adicional, existe la necesidad de composiciones y kits farmacéuticos que sean útiles para practicar dichos métodos mejorados.

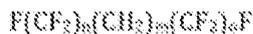
40 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar dichos métodos de administración mejorados para ingredientes activos que actúan en la parte posterior del ojo. Un objetivo adicional es proporcionar métodos que superen una o más desventajas asociadas con los métodos de administración comúnmente conocidos y practicados. 45 En un aspecto adicional, un objetivo de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que sean adecuadas para llevar a cabo dichos métodos. Estos y otros objetivos quedarán claros sobre la base de la descripción de la invención y de las reivindicaciones de la patente.

Compendio de la invención

50 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un tejido asociado con el segmento posterior de un ojo de un paciente, en donde la composición comprende un ingrediente farmacéutico activo y un vehículo líquido no acuoso, fisiológicamente tolerable, que tiene una densidad de al menos 1,2 g/ml, en donde el vehículo líquido es un alcano semifluorado según la fórmula



o de fórmula



en donde n, m y o se seleccionan independientemente en el intervalo de 3 a 20, y en donde el tratamiento comprende la administración tópica a la superficie del ojo, en donde el ingrediente farmacéutico activo es un corticosteroide útil en el tratamiento de procesos inflamatorios, tales como triamcinolona, dexametasona, fluorometolona, hidrocortisona, prednisolona y rimexolona; en donde el tratamiento incluye un período de tiempo posterior a la administración de la composición, período durante el cual el paciente está en posición supina mirando hacia arriba, siendo suficiente dicho período para permitir que la composición migre desde el sitio de administración a un sitio en el segmento posterior del ojo.

El método y la composición de la invención se pueden usar para proporcionar una liberación sostenida de un ingrediente activo incorporado al segmento posterior de un ojo y son beneficiosos en el tratamiento de diversas enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, glaucoma, retinitis pigmentaria y retinitis por citomegalovirus.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección de un tejido asociado con el segmento posterior de un ojo de un paciente. La composición farmacéutica que comprende un vehículo líquido no acuoso, fisiológicamente tolerable, que tiene una densidad de al menos aproximadamente 1,2 g/ml como se define en la reivindicación 1, se administra de manera tópica a la superficie del ojo.

Después de la administración de la composición, se coloca al paciente en posición supina mirando hacia arriba durante un período de tiempo suficientemente largo para permitir que la composición migre desde el sitio de administración a un sitio en el segmento posterior del ojo.

Tal y como se usa en la presente memoria, el segmento posterior del ojo comprende cualquier tejido o estructura oftálmica posterior a (e incluyendo) la membrana hialoidea anterior, tal como el humor vítreo, la retina, la coroides, la esclerótica, los vasos sanguíneos de la retina, el disco óptico, el canal hialoideo y el nervio óptico.

Una composición farmacéutica es una composición de normalmente al menos un compuesto farmacéutico activo y uno o más excipientes que es útil en la prevención, diagnóstico, estabilización, tratamiento o, en términos generales, manejo de una afección o enfermedad. Tal y como se usa en la presente memoria, tratamiento se refiere a cualquier tipo de uso farmacéutico de dicha composición, incluyendo cualquier uso profiláctico o preventivo, y en particular cualquier uso para estabilizar, tratar o curar una enfermedad o afección patológica, o mejorar los síntomas asociados con la misma.

Se entiende por vehículo líquido un excipiente líquido o una mezcla de excipientes que sirven como un vehículo para un principio activo y permiten su correcta administración. Un vehículo líquido es líquido a temperatura normal, pero, por supuesto, puede ser sólido a temperaturas más bajas. No acuoso se refiere a la propiedad de estar sustancialmente libre de agua. Sin embargo, esto no excluye la presencia de cantidades residuales de agua como las que comúnmente contienen los líquidos orgánicos no acuosos. Fisiológicamente tolerable significa que un vehículo o excipiente es aceptable para su uso farmacéutico teniendo en cuenta la vía de administración prevista, la frecuencia de uso, la gravedad de la afección que se trata y la cantidad de vehículo administrado por dosis.

Una característica importante de la invención es la alta densidad del vehículo no acuoso comprendido en la composición farmacéutica. En esencia, la densidad del vehículo se selecciona para que sea sustancialmente mayor que la de los fluidos fisiológicos, incluyendo el fluido lagrimal así como el fluido intersticial, que son ambos bastante similares al agua o ligeramente más densos que el agua. Por el contrario, la densidad del vehículo no acuoso según la invención es mucho mayor, preferiblemente al menos aproximadamente 1,2 g/cm³. En una realización adicional, la densidad del vehículo es al menos aproximadamente 1,25 g/cm³, 1,3 g/cm³ o 1,35 g/cm³, respectivamente. Además, se prefiere que la densidad de la composición farmacéutica en su conjunto sea, en virtud de su contenido del vehículo denso no acuoso, también sustancialmente mayor que la del agua, tal como al menos aproximadamente 1,2 g/cm³, 1,25 g/cm³, en particular al menos aproximadamente 1,3 g/cm³.

La administración tópica a la superficie de un ojo significa la administración no invasiva de una composición farmacéutica en el fórnix inferior de la conjuntiva de un ojo, o en cualquier estructura externa de la parte frontal de un ojo, tal como en la córnea. En una de las realizaciones preferidas, la composición de la invención se administra, de hecho, por vía tópica. Además, la composición se puede administrar mediante inyección periocular. Dicha inyección periocular se puede llevar a cabo como inyecciones sub-Tenon o subconjuntivales, tal y como se describe anteriormente en la presente memoria.

Después de recibir la composición, se coloca al paciente en posición supina o se le indica que se ponga en posición supina, manteniendo la cara hacia arriba. Puede que no sea necesario que todo el cuerpo del paciente esté en decúbito supino siempre que la cabeza esté en la posición requerida. Inesperadamente, los inventores han descubierto que, probablemente en virtud de la alta densidad del vehículo no acuoso, aun cuando no desean quedar ligados a esta teoría, la posición supina de la cabeza provoca una migración de la composición administrada tópica o periocularmente hacia la región retrobulbar donde forma un depósito desde el cual un ingrediente activo incorporado dentro de la composición se libera gradualmente con el tiempo. El efecto es más pronunciado si se selecciona el vehículo para que

sea sustancialmente inmiscible en agua. La posición supina debe mantenerse durante un período de tiempo suficientemente largo para permitir que la composición, o al menos una fracción farmacológicamente relevante de la misma, migre desde el sitio de administración al sitio en el segmento posterior del ojo. La duración exacta necesaria para que esto suceda depende, *entre otras cosas*, del modo preciso de administración, la densidad real de la composición y su volumen. En una de las realizaciones preferidas, la posición supina se mantiene durante al menos aproximadamente 15 minutos. En otra realización, se mantiene durante al menos aproximadamente 30 minutos, o al menos aproximadamente 1 hora, o al menos aproximadamente 2 horas, 3 horas, 4 horas o 6 horas, respectivamente.

Como se mencionó, una característica clave de la invención es que el vehículo no acuoso usado en la composición tiene una densidad particularmente alta, y en una realización preferida, la densidad de toda la composición también es particularmente alta, es decir, sustancialmente mayor que la de los fluidos acuosos del cuerpo. También se prefiere que el vehículo denso no acuoso constituya la mayor parte de la fase líquida de la composición, tal como al menos aproximadamente el 60 % en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente el 80 % en peso, o al menos aproximadamente el 90 % en peso, o al menos aproximadamente el 95 % en peso. En una realización particularmente útil, la fase líquida de la composición consiste en el vehículo no acuoso que tiene una densidad como la descrita anteriormente, que sin embargo no excluiría la presencia de algunas cantidades residuales de otros líquidos que tienen poco o ningún impacto técnico.

Alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados, algunos de cuyos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los alcanos semifluorados (SFA) usados en la presente invención se definen en la reivindicación 1.

Otra nomenclatura que se utiliza en la presente memoria se refiere a los SFA mencionados anteriormente que tienen dos o tres segmentos como RFRH y RFRHRF, respectivamente, en donde R_F designa un segmento de hidrocarburo perfluorado, R_H designa un segmento no fluorado. Alternativamente, los compuestos pueden denominarse como F_nH_m y $F_nH_mF_o$, respectivamente, en donde F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado y n, m y o es el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F3H3 se utiliza para perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura se utiliza normalmente para compuestos que tienen segmentos lineales. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, se debe suponer que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, en lugar de 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

Los SFA que son útiles en el contexto de la presente invención también se describen en los documentos de Patente EP-A 965 334, EP-A 965329 y EP-A 2110126.

En una realización adicional, el alcano semifluorado es un compuesto según la fórmula RFRH, cuyos segmentos R_F y R_H son lineales y tienen cada uno, pero independientemente entre sí, de 3 a 20 átomos de carbono. En otra realización particular, el segmento perfluorado es lineal y comprende de 4 a 12 átomos de carbono, y/o el segmento no fluorado es lineal y comprende de 4 a 8 átomos de carbono. Los SFA preferidos incluyen en particular los compuestos F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10. Actualmente los más preferidos para llevar a cabo la invención son F4H5, F6H6 y F6H8.

Opcionalmente, la composición puede comprender más de un SFA. Puede resultar útil combinar SFA, por ejemplo, para lograr una propiedad objetivo particular, tal como una determinada densidad o viscosidad. Si se usa una mezcla de SFA, se prefiere además que la mezcla comprenda al menos uno de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, y en particular uno de F4H5, F6H6 y F6H8. En otra realización, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, y en particular al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F6H6 y F6H8.

Los SFA líquidos son química y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas varían entre 1,1 y 1,7 g/cm³ y su tensión superficial puede ser tan baja como 19 mN/m. Los SFA del tipo RFRH son insolubles en agua pero también algo anfífilos, con una lipofilicidad creciente que se correlaciona con un tamaño creciente del segmento no fluorado. Nuevamente, para poner en práctica la presente invención, se debe seleccionar un SFA que tenga una densidad de al menos 1,2 g/cm³.

Los SFA líquidos del tipo RFRH se utilizan comercialmente para desplegar y reaplicar una retina, para taponamientos a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert et al., *European Journal of Ophthalmology*, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000), y como soluciones de lavado para el aceite de silicona residual después de la cirugía vitreoretiniana. Experimentalmente, también se han utilizado como sustitutos de la sangre (H. Meinert et al., *Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology*, Vol. 21(5), pp. 583-95, 1993). Estas aplicaciones han establecido que los SFA son compuestos fisiológicamente bien tolerados. Por otro lado, los SFA no se han utilizado como excipientes en productos farmacéuticos aprobados hasta la fecha.

Ahora los inventores han descubierto sorprendentemente que los SFA que tienen la densidad especificada son particularmente adecuados como portadores, vehículos o excipientes en composiciones oftálmicas para administración tópica o mínimamente invasiva. Esto no se basa sólo en la observación de que las respectivas composiciones son capaces de migrar hacia el segmento posterior del ojo después de la administración, sino también en el hecho de que los SFA son capaces de disolver muchos compuestos poco solubles en agua que son de interés

en oftalmología. Además, el ojo los tolera sorprendentemente bien, como lo demuestran las pruebas preclínicas. Esto es muy sorprendente ya que muchos disolventes orgánicos o no acuosos, quizás con la excepción de los compuestos oleosos y los vehículos especificados en el contexto de la invención, son normalmente muy irritantes o incluso muy dañinos cuando se administran de manera tópica en el ojo.

5 En comparación con los portadores o vehículos oleosos en composiciones oftálmicas para uso tópico, los SFA muestran un índice de refracción que es mucho más compatible con el objetivo de una visión mínimamente afectada: mientras que las preparaciones oleosas conducen a una visión borrosa y, por lo tanto, no pueden administrarse en ninguna situación en la que el paciente necesita una visión clara, los SFA provocan poca o ninguna visión borrosa.

10 A modo de ejemplo, el índice de refracción del líquido lagrimal está próximo al del agua, es decir, 1,333 a temperatura ambiente (RT). Los aceites tienen normalmente un índice de refracción sustancialmente más alto, tal como aproximadamente 1,46 (aceite de maní), 1,47 (aceite de sésamo) o 1,48 (aceite de ricino). Por el contrario, los inventores han determinado que los índices de refracción de varios SFA de interés están en la región de 1,29 a 1,35, es decir, mucho más próximos al del agua. Por lo tanto, en una de las realizaciones específicas, la invención se practica con un SFA cuyo índice de refracción es de 1,29 a 1,35, y en particular de aproximadamente 1,30 a aproximadamente 1,35 a 20°C. El índice de refracción de los SFA seleccionados se muestra en la tabla 1.

15 Además, los SFA muestran un notable comportamiento de humectación y expansión mediante el cual administran un ingrediente activo incorporado de manera rápida y efectiva a la superficie de la córnea y la conjuntiva. La humectación significa la capacidad de un líquido para establecer y mantener contacto con una superficie sólida, como resultado de interacciones intermoleculares cuando los dos se juntan. El equilibrio entre las fuerzas adhesivas y cohesivas determina el grado de humectación. Cuanto mayores sean las fuerzas adhesivas en comparación con las fuerzas cohesivas, más se extenderá una gota de líquido por la superficie del material sólido. Por el contrario, fuerzas de cohesión muy elevadas dentro del líquido provocarán que la gota forme una esfera, evitando así el contacto con la superficie. De manera similar, la expansión también puede ocurrir en la interfaz de dos líquidos que se ponen en contacto entre sí.

25 Una medida para la humectación y expansión es el ángulo de contacto Θ . El ángulo de contacto es el ángulo en el que la interfaz líquido-vapor se encuentra con la interfaz sólido-líquido o líquido-líquido. La tendencia de una gota a extenderse aumenta a medida que disminuye el ángulo de contacto. Por tanto, el ángulo de contacto proporciona una medida inversa de la humectabilidad.

Tabla 1

SFA	Índice de refracción
F4H4	1,308
F4H5	1,3204
F4H6	1,334
F4H7	1,3357
F4H8	1,348
F6H2	1,295
F6H4	1,306
F6H6	1,3224
F6H7	1,3366
F6H8	1,3432
F6H9	1,3494

30 Un ángulo de contacto bajo de menos de 90° indica una alta humectabilidad y/o expansión, mientras que un ángulo de contacto mayor indica una pobre humectabilidad y expansión. Una humectación y expansión perfectas dan como resultado un ángulo de contacto de 0°, también reportado como un ángulo de contacto no medible.

35 Los inventores han descubierto que los SFA utilizados en la presente invención, en particular los SFA preferidos, muestran una excelente humectación de diversas superficies que no se humedecen fácilmente con formulaciones de fármacos convencionales. Por ejemplo, el ángulo de contacto tanto de F4H5 como de F6H8 en comprimidos de cloruro de trospio o fenofibrato (150 mg de sustancia farmacológica comprimidos a 15-20 kN en

comprimidos de 13 mm de diámetro) no se pudo medir, es decir, se produjo una humectación perfecta. Cabe señalar que el fenofibrato es un ejemplo de compuesto hidrófobo y poco soluble en agua, mientras que el cloruro de tropio es hidrófilo y soluble en agua. En comparación, el ángulo de contacto del agua purificada sobre el comprimido de fenofibrato se determinó como 92,5°, es decir, el comprimido se humedeció mal con agua.

5 Otra ventaja sorprendente de los SFA encontrada por los inventores es que parecen formar gotitas muy pequeñas cuando se dispensan con un gotero tal como un cuentagotas. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que el pequeño tamaño de las gotas es el resultado de una interacción de las propiedades únicas de los SFA en términos de su densidad, viscosidad y tensión superficial. En cualquier caso, se cree que para la administración tópica en un ojo una pequeña gota o volumen de administración es altamente ventajoso ya que la capacidad del saco lagrimal para aceptar y retener líquido es extremadamente limitada. De hecho, es muy común que la administración de una formulación de colirio convencional a base de agua o aceite conduzca inmediatamente a una descarga de una fracción sustancial del medicamento administrado, así como algo de líquido lagrimal. Al mismo tiempo, existe el riesgo de que parte de la dosis administrada se absorba sistémicamente a través del conducto nasolagrimal. Por lo tanto, si se puede incorporar una dosis eficaz de un ingrediente activo en un pequeño volumen de líquido que se puede dispensar como una gotita muy pequeña, esto debería conducir a una fiabilidad y reproducibilidad de la dosificación sustancialmente incrementada, mejorando así la seguridad y eficacia de la terapia.

Además, la invención proporciona un medio para formular composiciones oftálmicas no acuosas que sean microbiológicamente estables. Esto se debe al hecho de que los SFA normalmente no son propensos a la contaminación microbiana. Por lo tanto, es posible formular composiciones oftálmicas sin conservantes que sean más tolerables para muchos pacientes, en particular pacientes que padecen una enfermedad oftálmica.

En otra realización preferida, el vehículo no acuoso que tiene una densidad de al menos aproximadamente 1,2 g/cm³ se selecciona para que tenga un punto de ebullición de al menos aproximadamente 120°C. En el contexto de la presente invención, es ventajoso en particular en el caso de la administración tópica que el vehículo no se evapore rápidamente, sino que permanezca disponible para migrar hacia el sitio de acción del fármaco y/o formar un depósito de fármaco en un sitio asociado con el segmento posterior del ojo. En otra realización, el punto de ebullición es al menos aproximadamente 125°C.

Según una realización particular, el vehículo también se selecciona para que muestre una viscosidad dinámica de no más de aproximadamente 5 mPas, o no más de aproximadamente 3,5 mPas, respectivamente. Dependiendo de la formulación exacta y el modo de administración, puede ser ventajoso el uso de un vehículo de baja viscosidad para lograr una tasa de flujo suficientemente alta de la formulación desde el sitio de administración hasta el segmento posterior del ojo.

La composición de la invención puede comprender además uno o más excipientes adicionales (distintos del vehículo o vehículos no acuosos). Dichos excipientes pueden seleccionarse entre ingredientes farmacéuticos comúnmente conocidos que son fisiológicamente tolerables y adecuados para uso oftálmico y/o parenteral, dependiendo del modo de administración previsto, tales como codisolventes, tensioactivos, estabilizadores, antioxidantes, conservantes, agentes colorantes adecuados y similares.

Si se requiere un codisolvente, es preferible incorporarlo en una pequeña cantidad. Los codisolventes orgánicos potencialmente adecuados pueden seleccionarse de aceites glicéridos, ceras líquidas y parafina líquida, o un disolvente orgánico que muestre un alto grado de biocompatibilidad. Ejemplos de excipientes oleosos potencialmente útiles que pueden usarse en combinación con uno o más SFA incluyen aceites de triglicéridos (es decir, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de almendras dulces), aceite mineral (es decir, vaselina y parafina líquida), triglicéridos de cadena media (MCT), ácidos grasos oleosos, miristato de isopropilo, alcoholes grasos oleosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres oleosos de sacarosa o cualquier otra sustancia oleosa que sea fisiológicamente tolerada por el ojo. En una de las realizaciones preferidas, la concentración del excipiente oleoso es de hasta aproximadamente el 30 % en peso, tal como en el intervalo de aproximadamente el 0,1 al 20 % en peso.

Ejemplos de disolventes orgánicos potencialmente útiles incluyen glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y etanol. Sin embargo, la concentración del codisolvente debería ser preferiblemente baja en relación con la del SFA o la mezcla de SFA. Si se utiliza un disolvente orgánico tal como el etanol, se recomienda mantenerlo por debajo de un nivel de aproximadamente 5 % en peso. Más preferiblemente, el contenido de etanol es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 % en peso, y lo más preferiblemente no más de aproximadamente 1 % en peso.

Los tensioactivos que se consideran potencialmente útiles incluyen tiloxapol, poloxámeros tales como Pluronic F68LF o Lutrol F68, Pluronic L-G2LF y Pluronic L62D, polisorbatos tales como polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados de aceite de ricino polioxietileno, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxileno y mezclas de dos o más de los mismos.

Además, la invención proporciona un kit farmacéutico que comprende la composición descrita anteriormente y un recipiente que contiene la composición. Preferiblemente, el recipiente que contiene la composición tiene un medio dispensador tal como un dispositivo de goteo adaptado para administrar de manera tópica la composición al ojo de un paciente.

Como ya se mencionó, la composición y/o el kit según la presente invención se pueden usar en el tratamiento de una enfermedad o afección que afecta a un tejido asociado con el segmento posterior de un ojo de un paciente. Ejemplos de dichas enfermedades son la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, el glaucoma, la retinitis pigmentaria y la retinitis por citomegalovirus, por mencionar sólo algunas.

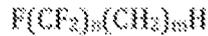
- 5 Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar, se pueden incorporar uno o más ingredientes activos adecuados, por ejemplo, en forma disuelta o dispersa. Tal y como se usa en la presente memoria, la forma dispersa se refiere a una composición que comprende al menos dos fases, es decir, una fase continua o coherente (que es líquida en el caso de la composición de la invención) y al menos una fase dispersa (o interna, o incoherente), que puede ser líquida si el sistema es una emulsión, o sólida en el caso de una suspensión. La composición de la invención comprende
- 10 corticosteroides tal y como se define en la reivindicación 1.

Otros ingredientes activos incluyen, por ejemplo,

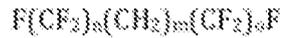
- análogos de prostaglandinas útiles en el tratamiento del aumento de la presión intraocular, tal como latanoprost, bimatoprost, tafluprost, travoprost y unoprostone;
- 15 - antibióticos, tales como aureomicina, azitromicina, gentamicina, ciprofloxacina, ofloxacina, ácido fusídico, kanamicina, levofloxacina, lomefloxacina, oxitetraciclina, tobramicina, natamicina, gentamicina y moxifloxacina;
- antagonistas beta-adrenérgicos útiles para reducir la presión intraocular, tales como carteolol, timolol, metipranolol, betaxolol, pindolol y levobunolol;
- agentes colinérgicos útiles en el tratamiento del glaucoma, tales como brimonidina, clonidina, dipivefrina, apraclonidina, carbachol y pilocarpina;
- 20 - inhibidores de la anhidrasa carbónica útiles en el tratamiento del glaucoma, tal como brinzolamida y dorzolamida;
- agentes virustáticos útiles para administración oftálmica, tales como aciclovir, trifluridina y ganciclovir; y
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, tales como diclofenaco, bromfenaco, ketorolaco, flurbiprofeno e indometacina,
- 25 incluyendo cualquier sal y solvato de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección de un tejido asociado con el segmento posterior de un ojo de un paciente, en donde la composición comprende un ingrediente farmacéutico activo y un vehículo líquido no acuoso, fisiológicamente tolerable, que tiene una densidad de al menos 1,2 g/ml, en donde el vehículo líquido es un alcano semifluorado según la fórmula



o de fórmula



en donde n, m y o se seleccionan independientemente en el intervalo de 3 a 20, y

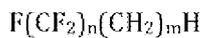
en donde el tratamiento comprende la administración tópica a la superficie del ojo

- 10 en donde el ingrediente farmacéutico activo es un corticosteroide útil en el tratamiento de procesos inflamatorios, tales como triamcinolona, dexametasona, fluorometolona, hidrocortisona, prednisolona y rimexolona,

en donde el tratamiento incluye un período de tiempo posterior a la administración de la composición, período durante el cual el paciente está en posición supina mirando hacia arriba, siendo suficiente dicho período para permitir que la composición migre desde el sitio de administración a un sitio en el segmento posterior del ojo.

2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho período de tiempo es de al menos 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas o 6 horas, respectivamente.

3. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alcano semifluorado es un compuesto de fórmula



en donde n y m se seleccionan independientemente de 3 a 10.

- 20 4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde el alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$ y $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$.

5. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vehículo líquido tiene una densidad de al menos 1,35 g/ml.

- 25 6. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vehículo líquido tiene un punto de ebullición de al menos 120°C.

7. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vehículo líquido tiene un índice de refracción en el intervalo de 1,29 a 1,35 a 20°C.

- 30 8. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más excipientes seleccionados de codisolventes, tensioactivos, estabilizadores, antioxidantes, conservantes y agentes colorantes.