

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende, en un medio oftálmicamente aceptable:
5 un complejo sólido que comprende un ingrediente farmacéutico activo y una
ciclodextrina,
caracterizada porque la composición comprende menos de 2%, en particular menos de
10 1%, más particularmente menos de 0,8%, en peso de impurezas con base en el peso del
ingrediente farmacéutico activo.
2. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la
composición comprende además un polímero y la viscosidad de la composición es de 4 a 14 cP,
15 preferiblemente 5 a 13 cP, más preferiblemente 6 a 12 cP.
3. Una composición oftálmica que comprende, en un medio oftálmicamente aceptable:
un complejo sólido que comprende un ingrediente farmacéutico activo y una
20 ciclodextrina; y
un polímero;
caracterizada porque viscosidad de la composición es de 4 a 14 cP, preferiblemente 5 a
25 13 cP, más preferiblemente 6 a 12 cP.
4. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en
la que el ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste en un esteroide
tal como dexametasona, difluprednato, estradiol, fluocinolona, fluorometolona, hidrocortisona,
30 etabonato de loteprednol, prednisolona, triamcinolona y rimexolona; un inhibidor de quinasas
tal como axitinib, BMS-794833, carbozantinib, cediranib, crizotinib, dasatinib, dovitinib,
everolimus, lapatinib, lenvatinib, motesanib, nilotinib, nintedanib, orantinib, PD173074,

- pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, tofacitinib, vandetanib, vemurafenib y ZM323881, un antagonista del receptor de la angiotensina II tal como candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán; un inhibidor de la aldosa reductasa tal como 2-metilsorbinol; un inmunosupresor tal como sirolimus; un inhibidor de la anhidrasa carbónica tal como acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, etoxilamida y metazolamida; un antimicrobiano o un antiviral tal como aciclovir, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, ácido fusídico, ganciclovir, norfloxacina, ofloxacina, tetraciclina y zidovudina; un antihistamínico como levocabastina; y un ingrediente farmacéutico activo antiinflamatorio no esteroide tal como bromfenac, diclofenaco, indometacina y nepafenac; y sus combinaciones.
5. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, axitinib, cediranib, dovitinib, motesanib, pazopanib, regorafenib, losartan, olmesartan, dorzolamida, diclofenaco, nepafenac y sus combinaciones.
6. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual el ingrediente farmacéutico activo está presente en la composición en una concentración de 0,1 a 100 mg/ml, en particular 1 a 50 mg/ml, más particularmente 5 a 25 mg/ml, aún más particularmente 10 a 20 mg/ml.
7. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que 60 al 95 % en peso, en particular 70 al 90 % en peso, del ingrediente farmacéutico activo en la composición está en forma de un complejo sólido de ingrediente farmacéutico activo y ciclodextrina.
8. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que 5 al 40 % en peso, en particular 10 al 30% en peso, del ingrediente farmacéutico activo en la composición está en forma disuelta.
9. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que 0 al 0,5 % en peso del ingrediente farmacéutico activo en la composición está en forma de sólido no complejoado.

10. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que aproximadamente 40 % a aproximadamente 99 % del ingrediente farmacéutico activo está en forma de micro partículas y aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 % del ingrediente farmacéutico activo está en forma de nanopartículas o complejos de ingrediente farmacéutico activo/ciclodextrina
5 solubles en agua.
11. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la ciclodextrina es α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, o sus combinaciones.
10
12. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la ciclodextrina es γ -ciclodextrina.
13. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la cantidad de ciclodextrina es del 1 al 25 %, en particular del 5 al 20 %, más particularmente del 10 al 18 %, aún más particularmente del 12 al 16 % en peso, de ciclodextrina con base en el volumen de la composición.
15
14. Una composición oftálmica que comprende, en un medio oftálmicamente aceptable:
20 un complejo sólido que comprende dexametasona y γ -ciclodextrina,
caracterizada porque la composición comprende menos de 0,5 %, en particular menos de 0,3 %, más particularmente menos de 0,2 %, en peso de dexametasona deshidratada con base en el peso de la dexametasona.
25
15. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque la composición comprende además un polímero.
16. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque la viscosidad de la composición es de 4 a 14 cP, preferiblemente 5 a 13 cP, más preferiblemente 6 a 12 cP.
30
17. Una composición oftálmica que comprende, en un medio oftálmicamente aceptable:

un complejo sólido que comprende dexametasona y γ -ciclodextrina; y

un polímero;

caracterizada porque viscosidad de la composición es de 4 a 14 cP, preferiblemente 5 a 13 cP, más preferiblemente 6 a 12 cP.

18. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en la cual la dexametasona está presente en la composición en una concentración de 10 mg/ml a 20 mg/ml,

10

19. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en la que 60 al 95 % en peso, en particular 70 al 90 % en peso, de la dexametasona en la composición está en forma de un complejo sólido de dexametasona y γ -ciclodextrina.

20. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en la que 5 al 40 % en peso, en particular 10 al 30% en peso, de la dexametasona en la composición está en forma disuelta.

21. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, en la que 0 al 0,5 % en peso de la dexametasona en la composición está en forma de sólido no complejado.

22. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en la que aproximadamente 40 % a aproximadamente 99 % de la dexametasona está en forma de micro partículas y aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 % de la dexametasona está en forma de nanopartículas o complejos de dexametasona/ γ -ciclodextrina solubles en agua.

23. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, en la que la cantidad de γ -ciclodextrina es del 1 al 25 %, en particular del 5 al 20 %, más particularmente del 10 al 18 %, aún más particularmente del 12 al 16 % en peso, de γ -ciclodextrina con base en el volumen de la composición.

24. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada porque la composición es una microsuspensión.

35

25. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 en la que el complejo sólido tiene un diámetro D_{50} de menos de 100 μm , en particular 1 a 25 μm , más particularmente 2 a 10 μm , aún más particularmente 3 a 8 μm .
- 5 26. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que comprende además un derivado de ciclodextrina soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en 2-hidroxipropil- α -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina, sulfobutil éter α -ciclodextrina, sulfobutil éter β -ciclodextrina, sulfobutil éter γ -ciclodextrina, α -ciclodextrina metilada, β -ciclodextrina metilada, γ -ciclodextrina metilada, y sus combinaciones.
- 10 27. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 y 15 a 26, en la que el polímero es un polímero activo de superficie.
- 15 28. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 y 15 a 27, en la que el polímero se selecciona del grupo que consiste en un éster de ácido graso de polioxietileno, un polioxietileno alquilfenil éter, un polioxietileno alquil éter, un derivado de celulosa, un polímero de carboxivinilo, un polímero de polivinilo, un alcohol de polivinilo, una polivinilpirrolidona, un copolímero de polioxipropileno y polioxietileno, tiloxapol y sus combinaciones; en particular un copolímero de polioxipropileno y polioxietileno.
- 20 29. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el copolímero de polioxipropileno y el polioxietileno es un copolímero tribloque que comprende una configuración bloque hidrófilo-bloque hidrofóbico-bloque hidrófilo.
- 25 30. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 y 15 a 27, en la que el polímero es un poloxamero.
- 30 31. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 y 15 a 30 en la que la cantidad de polímero es del 0,5 al 5 %, en particular del 1 al 4 %, más particularmente del 2 al 3%, más particularmente del 2,2 al 2,8 % en peso, de polímero con base en el volumen de la composición.
- 35 32. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizada porque el medio oftálmicamente aceptable comprende agua y opcionalmente un aditivo seleccionado del grupo que consiste en un conservante, un agente estabilizador, un

electrolito, un agente tamponador y sus combinaciones.

- 5 33. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizada porque el medio oftálmicamente aceptable comprende un conservante; en particular, un conservante seleccionado del grupo que consiste en bisulfito de sodio, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, metilparabeno, alcohol feniletílico y sus combinaciones; más particularmente cloruro de benzalconio.
- 10 34. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 33, en la que la cantidad de conservante es del 0 al 1 %, en particular del 0,001 al 0,5 %, más particularmente del 0,005 al 0,1%, aún más particularmente del 0,01 al 0,04% en peso, de conservante con base en el volumen de la composición.
- 15 35. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizada porque el medio oftálmicamente aceptable comprende un agente estabilizante, más particularmente edetato disódico.
- 20 36. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 35, en la que la cantidad de estabilizante es del 0 al 1 %, en particular del 0,01 al 0,5 %, más particularmente del 0,08 al 0,2 % en peso, de agente estabilizante con base en el volumen de la composición.
- 25 37. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizada porque el medio oftálmicamente aceptable comprende un electrolito; en particular un electrolito seleccionado de cloruro de sodio, cloruro de potasio y sus combinaciones; más particularmente cloruro de sodio.
- 30 38. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 37, en la que la cantidad de electrolito es del 0 al 2 %, en particular del 0,1 al 1,5 %, más particularmente del 0,5 al 1% en peso, de electrolito con base en el volumen de la composición.
- 35 39. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 38, caracterizada porque la composición comprende:
- 1 a 2 % de dexametasona, por ejemplo, 1,5 % de dexametasona;

- 12 a 16 % de γ -ciclodextrina, por ejemplo, 14 % de γ -ciclodextrina;
- 2,2 a 2,8 % de polímero, por ejemplo, 2,5 % de poloxámero;
- 5 - 0 a 0,2 % de agente estabilizante, por ejemplo, 0,1 % de edetato disódico;
- 0 a 1 % de electrolito, por ejemplo, 0,57 % de cloruro de sodio; y
- agua;

10

en donde los % son % en peso con base en el volumen de la composición.

40. Un método para preparar la composición oftálmica, que comprende los pasos de:

15

- a) suspender un ingrediente farmacéutico activo y una ciclodextrina en un medio oftálmicamente aceptable para formar una suspensión;
- b) calentar la suspensión a una temperatura T1 inferior a 120 °C durante un

20

tiempo t hasta que el ingrediente farmacéutico activo y la ciclodextrina se disuelvan sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable; y

- c) enfriar la solución resultante a una temperatura T2 para obtener una

composición oftálmica que comprenda un complejo sólido de un ingrediente farmacéutico activo y una ciclodextrina.

25

41. Un método para preparar la composición oftálmica, que comprende los pasos de:

30

- a) suspender una ciclodextrina en un medio oftálmicamente aceptable para formar una suspensión;
- b) calentar la suspensión hasta que la ciclodextrina se disuelva sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable;

- c) agregar un ingrediente farmacéutico activo en forma sólida a la solución del paso b) a una temperatura T1 inferior a 120 °C y calentar la mezcla a una temperatura T1 inferior a 120 °C durante un tiempo t hasta que el ingrediente farmacéutico activo se disuelva sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable; y
- 5 d) enfriar la solución resultante a una temperatura T2 para obtener una composición oftálmica que comprenda un complejo sólido de un ingrediente farmacéutico activo y una ciclodextrina.
42. Un método para preparar la composición oftálmica, que comprende los pasos de:
- 10 a) suspender un ingrediente farmacéutico activo en un medio oftálmicamente aceptable para formar una suspensión y calentar dicha suspensión hasta que el ingrediente farmacéutico activo se disuelva sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable;
- b) suspender una ciclodextrina en un medio oftálmicamente aceptable para
- 15 formar una suspensión y calentar dicha suspensión hasta que la ciclodextrina se disuelva sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable;
- c) mezclar las composiciones de los pasos a) y b) a una temperatura T1 inferior
- 20 a 120 °C y calentar la mezcla a una temperatura T1 inferior a 120 °C durante un tiempo t; y
- d) enfriar la solución resultante a una temperatura T2 para obtener una composición oftálmica que comprenda un complejo sólido de un ingrediente farmacéutico activo y una ciclodextrina.
- 25 43. Un método de acuerdo con la reivindicación 40 o 42, caracterizado porque la cantidad de impurezas en la composición oftálmica es inferior al 2 %, en particular inferior al 1 %, más particularmente inferior al 0,8 %, en peso de impurezas con base en el peso del ingrediente farmacéutico activo.
- 30 44. Un método de acuerdo con la reivindicación 42 o 43, caracterizado porque la composición del paso a) y/o la composición del paso b) se esterilizan en un autoclave antes de su mezcla en el paso c)

45. Un método para preparar la composición oftálmica, que comprende los pasos de:
- a) suspender dexametasona y γ -ciclodextrina en un medio oftálmicamente aceptable para formar una suspensión;
 - b) calentar la suspensión a una temperatura T1 inferior a 120 °C durante un tiempo t hasta que la dexametasona y la γ -ciclodextrina se disuelvan sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable; y
 - c) enfriar la solución resultante a una temperatura T2 para obtener una composición oftálmica que comprende un complejo sólido de dexametasona y γ -ciclodextrina.
46. Un método para preparar la composición oftálmica, que comprende los pasos de:
- a) suspender γ -ciclodextrina en un medio oftálmicamente aceptable para formar una suspensión;
 - b) calentar la suspensión hasta que la γ -ciclodextrina se disuelva en el medio oftálmicamente aceptable
 - c) agregar dexametasona en forma sólida a la solución del paso b) a una temperatura T1 inferior a 120 °C y calentar la mezcla a una temperatura T1 inferior a 120 °C durante un tiempo t hasta que la dexametasona se disuelva sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable; y
 - d) enfriar la solución resultante a una temperatura T2 para obtener una composición oftálmica que comprenda un complejo sólido de dexametasona y γ -ciclodextrina.
47. Un método para preparar la composición oftálmica, que comprende los pasos de:
- a) suspender dexametasona en un medio oftálmicamente aceptable para formar una suspensión y calentar dicha suspensión hasta que la dexametasona se disuelva sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable;
 - b) suspender γ -ciclodextrina en un medio oftálmicamente aceptable para

formar una suspensión y calentar dicha suspensión hasta que la γ -ciclodextrina se disuelva sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable;

c) mezclar las composiciones de los pasos a) y b) a una temperatura T1 inferior a 120 °C y calentar la mezcla a una temperatura T1 inferior a 120 °C durante un tiempo t; y

5 d) enfriar la solución resultante a una temperatura T2 para obtener una

composición oftálmica que comprenda un complejo sólido de dexametasona y γ -ciclodextrina.

10 48. Un método de acuerdo con la reivindicación 45 o 47, caracterizado porque la composición oftálmica comprende menos del 0,5 %, en particular menos del 0,3 %, más particularmente menos del 0,2 %, en peso de dexametasona enol aldehído con base en el peso de la dexametasona.

15 49. Un método de acuerdo con la reivindicación 47 o 48, caracterizado porque la composición del paso a) y/o la composición del paso b) se esterilizan en un autoclave antes de su mezcla en el paso c).

20 50. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 49, caracterizado porque la temperatura T1 es de 80 a 110 °C, en particular de 85 a 105 °C, más particularmente de 90 a 100 °C.

25 51. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 50, caracterizado porque el tiempo de calentamiento t es de 5 minutos a 2 horas, en particular de 10 minutos a 1 hora, más particularmente de 15 a 30 minutos.

52. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 51, caracterizado porque la temperatura T2 es de 10 a 40 °C, en particular de 15 a 35 °C, más particularmente de 20 a 30 °C.

30 53. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 52, caracterizado porque la temperatura T1 se enfría a la temperatura T2 con una velocidad de 1 a 25 °C/min, en particular de 2 a 20 °C/min, más particularmente de 5 a 18 °C/min.

54. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 53, caracterizado porque la suspensión de la etapa a) comprende además un polímero;
55. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44 y 47 a 54, caracterizado porque la suspensión de la etapa b) comprende además un polímero;
56. Un método de acuerdo con la reivindicación 54 o 55, caracterizado porque la viscosidad de la composición oftálmica es 4 a 14 cP, preferiblemente 5 a 13 cP, más preferiblemente 6 a 12 cP.
57. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 56, caracterizado porque la composición oftálmica obtenida con dicho método es tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
58. Una composición oftálmica obtenible mediante el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40 a 57.
59. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o preparada de acuerdo con el método de una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 57 para su uso en el tratamiento de una condición ocular, en particular una condición ocular anterior o una condición ocular posterior, más particularmente uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o víricas, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmía simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal y oclusión vascular.
60. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 39 o preparada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 57 para su uso en el tratamiento de edema macular, en donde la composición se administra al ojo vía tópica en una cantidad de 1 gota de la composición tres veces al día.
61. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 60, caracterizada porque la composición comprende del 1 al 2 %, en particular 1,5 %, en peso de la dexametasona con base en el volumen de la composición.
62. Un uso de la composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o preparada de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 40 a 57 como

una solución para gotas oftálmicas.

63. Una composición oftálmica que comprende:

5 un complejo con un diámetro de menos de aproximadamente 100 μm , caracterizado porque el complejo comprende un agente activo y al menos una ciclodextrina disuelta en un vehículo acuoso, y

10 en donde un producto derivado o un producto de degradación permanece por debajo del 0, 5% durante la fabricación y el almacenamiento durante al menos 2 años cuando se almacena a 25 °C.

64. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 63, caracterizada porque la composición es una microsuspensión o gotas oftálmicas.

15

65. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 o 64, en la que el complejo tiene un diámetro promedio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 25 μm .

20 66. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 63 a 65, en la que aproximadamente el 80 % del agente activo está en agregados complejos con un diámetro mayor que aproximadamente 1 μm y aproximadamente el 20 % del agente activo está en agregados complejos con un diámetro de menos de aproximadamente 1 μm .

25 67. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 66, en la que al menos una ciclodextrina es α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, o una de sus mezclas.

30 68. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 67, en la que la ciclodextrina es γ -ciclodextrina.

69. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 68, que comprende además un derivado de ciclodextrina soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en 2-hidroxipropil- α -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- γ -

ciclodextrina, sulfobutil éter α -ciclodextrina, sulfobutil éter β -ciclodextrina, sulfobutil éter γ -ciclodextrina, α -ciclodextrina metilada, β -ciclodextrina metilada, γ -ciclodextrina metilada, y sus combinaciones.

- 5 70. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 69, en la cual el agente activo está presente en la composición en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.
- 10 71. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 70, en la cual el agente activo está presente en la composición en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml.
- 15 72. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 71, en la cual el agente activo está presente en la composición en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml.
- 20 73. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 71, en la cual el agente activo es un esteroide tal como dexametasona, difluprednato, estradiol, fluocinolona, fluorometolona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, prednisolona, triamcinolona o rimexolona; un inhibidor de quinasas tal como axitinib, BMS-794833, carbozantinib, cediranib, dovitinib, lapatinib, lenvatinib, motesanib, nintedanib, orantinib, PD173074, pazopanib, regorafenib, sorafenib, tofacitinib o ZM323881; un antagonista del receptor de la angiotensina II tal como candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán o valsartán; un inhibidor de la aldosa reductasa tal como 2-metilsorbinol; un
- 25 inmunosupresor tal como sirolimus; un inhibidor de la anhidrasa carbónica tal como acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, etoxilamida y metazolamida; un antimicrobiano o un antiviral tal como aciclovir, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, ácido fusídico, ganciclovir, norfloxacin, ofloxacina, tetraciclina o zidovudina; un antihistamínico como levocabastina; un ingrediente farmacéutico activo antiinflamatorio no esteroide tal como
- 30 bromfenac, diclofenaco, indometacina o nepafenac; o una de sus combinaciones.
74. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 73, en la que el agente activo es dexametasona.

75. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 74, en la cual el complejo o el agregado de complejo está recubierto con un polímero.
- 5 76. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 76, en la cual el complejo o el agregado de complejo está recubierto con un polímero.
- 10 77. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 76, en la que la composición comprende un agente estabilizante polimérico seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido graso de polioxietileno, un polioxietileno alquilfenil éter, un polioxietileno alquil éter, un derivado de celulosa, un polímero de carboxivinilo, un polímero de polivinilo, un alcohol de polivinilo, una polivinilpirrolidona, y una de sus combinaciones.
- 15 78. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 77, en la que la composición comprende el agente estabilizante polimérico es un copolímero tribloque que comprende una configuración bloque hidrófilo-bloque hidrofóbico-bloque hidrófilo.
79. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 77 o 78, en la que el agente estabilizante polimérico es un poloxámero.
- 20 80. El uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a 79 en una solución para gotas oftálmicas.
- 25 81. Un método para preparar una microsuspensión oftálmica, que comprende los pasos de:
- a) suspender un agente activo y al menos una ciclodextrina en un vehículo acuoso para formar una suspensión con una suspensión que tiene un aspecto lechoso,
- b) calentar la suspensión hasta que el agente activo y la ciclodextrina se disuelven en el vehículo acuoso, en donde la suspensión se calienta durante un tiempo suficiente a una temperatura suficiente para limitar sustancialmente la generación de un producto de degradación y proporcionar una solución sustancialmente clara, y
- 30 c) enfriar la solución clara resultante a una velocidad suficiente para producir una

microsuspensión que comprende un complejo de agente activo/ciclodextrina que tiene un diámetro inferior a aproximadamente 100 μm .

- 5 82. Un método para preparar una microsuspensión oftálmica, que comprende los pasos de:
- a) suspender un agente activo, al menos una ciclodextrina y al menos un polímero en un vehículo acuoso de gotas oftálmicas para formar una suspensión con un aspecto lechoso,
 - b) calentar la suspensión hasta que el agente activo, la ciclodextrina y el polímero se disuelvan en el vehículo acuoso, en donde la solución se calienta durante un tiempo suficiente a una temperatura suficiente para limitar sustancialmente un producto de degradación y proporcionar una solución sustancialmente clara, y
 - c) enfriar la solución clara resultante a una velocidad suficiente para producir un complejo de agente activo/ciclodextrina/polímero que tiene un diámetro de menos de aproximadamente 100 μm .
- 15 83. Un método para preparar una microsuspensión oftálmica, que comprende los pasos de:
- a) suspender al menos una ciclodextrina en un vehículo acuoso para gotas oftálmicas para
- 20 formar una suspensión con aspecto lechoso,
- b) calentar la suspensión hasta que la ciclodextrina se disuelva sustancialmente en el vehículo acuoso, en donde la solución se calienta durante un tiempo suficiente a una temperatura suficiente para limitar un producto de degradación y proporcionar una solución
- 25 sustancialmente clara,
- c) disolver un agente activo sólido en la solución acuosa caliente con agitación hasta que el agente activo se disuelva en la solución, y
 - d) enfriar la solución sustancialmente clara resultante a una velocidad suficiente para
- 30 producir un complejo de agente activo/ciclodextrina que tiene un diámetro de menos de aproximadamente 100 μm .

84. Un método para preparar una microsuspensión oftálmica, que comprende los pasos de:
- a) suspender al menos una ciclodextrina y al menos un polímero en un

vehículo acuoso para gotas oftálmicas para formar una suspensión con aspecto lechoso,

- 5 b) calentar la suspensión hasta que la ciclodextrina y el polímero se disuelvan en el vehículo acuoso, en donde la solución se calienta durante un tiempo suficiente a una temperatura suficiente para limitar sustancialmente un producto de degradación y proporcionar una solución sustancialmente clara,
- c) disolver un agente activo sólido en la solución acuosa caliente con agitación hasta
- 10 d) enfriar la solución sustancialmente clara resultante a una velocidad suficiente para

producir un complejo de agente activo/ciclodextrina/polímero que tiene un diámetro de menos de aproximadamente 100 μm .

15

85. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 84, en el que al menos una ciclodextrina es α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, o una de sus mezclas.

- 20 86. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 84, en el que la ciclodextrina es γ -ciclodextrina.

87. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 a -86, que comprende además un derivado de ciclodextrina soluble en agua seleccionado del grupo
- 25 que consiste en 2-hidroxipropil- α -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina, sulfobutil éter α -ciclodextrina, sulfobutil éter β -ciclodextrina, sulfobutil éter γ -ciclodextrina, α -ciclodextrina metilada, β -ciclodextrina metilada, γ -ciclodextrina metilada, y una de sus combinaciones.

- 30 88. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 87, en el cual el agente activo está presente en la composición en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.

89. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 88, en el cual el agente activo está presente en la composición en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml.
- 5 90. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 89, en el cual el agente activo está presente en la composición en una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml.
- 10 91. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 89, en el que el agente activo es un esteroide tal como dexametasona, difluprednato, estradiol, fluocinolona, fluorometolona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, prednisolona, triamcinolona o rimexolona; un inhibidor de quinasas tal como axitinib, BMS-794833, carbozantinib, cediranib, dovitinib, lapatinib, lenvatinib, motesanib, nintedanib, orantinib, PD173074, pazopanib, regorafenib, sorafenib, tofacitinib, o ZM323881, un antagonista del receptor de la angiotensina
- 15 II tal como candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán o valsartán; un inhibidor de la aldosa reductasa tal como 2-metilsorbinol; un inmunosupresor tal como sirolimus; un inhibidor de la anhidrasa carbónica tal como acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, etoxilamida o metazolamida; un antimicrobiano o un antiviral tal como aciclovir, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, ácido fusídico, ganciclovir, norfloxacina, ofloxacina, tetraciclina o
- 20 zidovudina; un antihistamínico como levocabastina; un fármaco antiinflamatorio no esteroide tal como bromfenac, diclofenaco, indometacina o nepafenac; o una de sus combinaciones.
92. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 91, en el que el agente activo es dexametasona.
- 25 93. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 81 a 92, en el que el complejo está recubierto con un polímero.
94. Un método de acuerdo con la reivindicación 93, en el que el complejo está recubierto con un polímero activo de superficie.
- 30 95. Un método de acuerdo a las reivindicaciones 93 o 94, en el que la composición comprende un agente estabilizante polimérico seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido graso de polioxietileno, un polioxietileno alquilfenil éter, un polioxietileno alquil éter, un derivado de celulosa, un polímero de carboxivinilo, un polímero de polivinilo, un alcohol de
- 35

polivinilo, una polivinilpirrolidona, y una de sus combinaciones.

5 96. Un método de acuerdo con la reivindicación 95, en el que el agente estabilizante polimérico es un copolímero tribloque que comprende una configuración bloque hidrófilo-bloque hidrofóbico-bloque hidrófilo.

97. Un método de acuerdo con la reivindicación 96, en la que el agente estabilizante polimérico es un poloxámero.

10 98. Un método para preparar una microsuspensión oftálmica, que comprende los pasos de:
a) suspender al menos una ciclodextrina en un vehículo acuoso para gotas oftálmicas para

formar una suspensión con aspecto lechoso,

15 b) calentar la suspensión hasta que la ciclodextrina se disuelva en el vehículo acuoso, en donde la solución se calienta durante un tiempo suficiente a una temperatura suficiente para limitar un producto de degradación y proporcionar una solución sustancialmente clara,

20 c) disolver dexametasona sólida en la solución acuosa caliente con agitación hasta que la dexametasona se disuelva en la solución, y

d) enfriar la solución sustancialmente clara resultante a una velocidad suficiente para

25 producir un complejo de dexametasona/ciclodextrina que tiene un diámetro de menos de aproximadamente 100 μm .

99. El método de acuerdo con la reivindicación 98, caracterizado porque el agregado de complejo de dexametasona/ciclodextrina tiene un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm .

30 100. El método de acuerdo con la reivindicación 98, caracterizado porque el agregado de complejo de dexametasona/ciclodextrina tiene un diámetro de menos de aproximadamente 5 μm .

101. El método de acuerdo con la reivindicación 98, caracterizado porque menos de aproximadamente 0,5 % de la dexametasona se degrada para formar 16,17-dexametasona insaturada y dexametasona enol aldehído.
- 5 102. El método de acuerdo con la reivindicación 98, caracterizado porque menos de aproximadamente 0,3 % de la dexametasona se degrada para formar 16,17-dexametasona insaturada y dexametasona enol aldehído.
- 10 103. El método de acuerdo con la reivindicación 98, caracterizado porque menos de aproximadamente 0,2 % de la dexametasona se degrada para formar 16,17-dexametasona insaturada y dexametasona enol aldehído.
104. Un método para preparar una microsuspensión oftálmica, que comprende los pasos de:
- 15 a) suspender ciclodextrina en agua o en una composición acuosa de excipientes farmacéuticos para formar una suspensión con aspecto lechoso y esterilización en un autoclave,
- 20 b) suspender dexametasona en agua o en una composición acuosa de excipientes farmacéuticos pero no ciclodextrina para formar una suspensión con aspecto lechoso y esterilización en un autoclave,
- 20 c) mezclar las dos composiciones acuosas después de enfriar a aproximadamente 95 °C para obtener una solución clara virtual
- 25 d) enfriar la solución clara resultante a una velocidad suficiente para producir agregados de complejo de dexametasona/ciclodextrina que tiene un diámetro de menos de aproximadamente 100 µm.
- 25 105. El método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque el agregado de complejo de dexametasona/ciclodextrina tiene un diámetro de menos de aproximadamente 10 µm.
- 30 106. El método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque el agregado de complejo de dexametasona/ciclodextrina tiene un diámetro de menos de aproximadamente 5 µm.

107. El método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque menos de aproximadamente 0,5% de la dexametasona se degrada para formar 16,17-dexametasona insaturada y dexametasona enol aldehído.
- 5 108. El método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque menos de aproximadamente 0,3% de la dexametasona se degrada para formar 16,17-dexametasona insaturada y dexametasona enol aldehído.
- 10 109. El método de acuerdo con la reivindicación 104, caracterizado porque menos de aproximadamente 0,2% de la dexametasona se degrada para formar 16,17-dexametasona insaturada y dexametasona enol aldehído.