

MÉTODO PARA ESTABILIZAR EL pH DE UNA COMPOSICIÓN ACUOSA QUE COMPRENDE UN FÁRMACO

Campo Técnico

5 La presente descripción se refiere a un método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un fármaco, comprendiendo dicho método la adición de un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco. En particular, la presente descripción se refiere a un método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un corticosteroide, dicho método comprende la adición de un aditivo para
10 prevenir la oxidación del corticosteroide. La presente descripción también se refiere a una composición que comprende un corticosteroide y un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide.

Antecedentes

 Las afecciones oculares son un problema mundial: se estima que aproximadamente
15 285 millones de personas en todo el mundo tienen discapacidad visual. En los EE. UU., a 2,1 millones de estadounidenses se les diagnostica degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés), a 2,7 millones de estadounidenses se les diagnostica glaucoma, a 7,7 millones de estadounidenses se les diagnostica retinopatía diabética y a 24 millones de estadounidenses se les diagnostica cataratas.

20 La mayoría de las afecciones oculares pueden tratarse y/o controlarse para reducir los efectos negativos, incluida la ceguera total. Sin embargo, los tratamientos actuales para afecciones oculares están limitados por la dificultad de administrar dosis efectivas de fármacos a los tejidos objetivo del ojo. En los tratamientos actuales, la administración tópica de gotas para los ojos es el medio preferido de administración de fármacos en el
25 ojo debido a la conveniencia y seguridad de las gotas para los ojos en comparación con otras vías de administración oftálmica de fármacos, tales como inyecciones intravítreas e implantes (Le Souriais, C., Acar, L., Zia, H., Sado, P.A., Needham, T., Leverage, R., 1998. Ophthalmic drug delivery systems—Recent advances. Progress in Retinal and Eye Research 17, 33–58). Los fármacos se transportan principalmente por difusión pasiva
30 desde la superficie del ojo hacia el ojo y los tejidos circundantes donde, de acuerdo con la ley de Fick, el fármaco se conduce en el ojo por el gradiente de moléculas de fármaco disueltas. La difusión pasiva de fármaco en el ojo se ve obstaculizada por tres obstáculos principales (Gan, L., Wang, J., Jiang, M., Bartlett, H., Ouyang, D., Eperjesi, F., Liu, J., Gan, Y., 2013. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based

nanocarriers. Drug Discov. Today 18, 290–297; Loftsson, T., Sigurdsson, H.H., Konradsdottir, F., Gisladdottir, S., Jansook, P., Stefansson, E., 2008. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye: anatomical and physiological considerations. Pharmazie 63, 171–179; Urtti, A., 2006. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. Adv. Drug Del. Rev. 58, 1131–1135).

Recientemente, los solicitantes han descrito la preparación y prueba de gotas oculares a base de ciclodextrina que contienen dexametasona (WO2018/100434, Johannesson, G., Moya– Ortega, M.D., Asgrimsdottir, G.M., Lund, S.H., Thorsteinsdottir, M., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. Kinetics of γ -cyclodextrin nanoparticle suspension eye drops in tear fluid. Acta Ophthalmologica 92, 550–556; Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery, Patente Estadounidense No. 7.893.040 (22 de febrero de 2011); Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery, Patente Estadounidense No. 8.633.172 (21 de enero de 2014); Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery Patente Estadounidense No. 8.999.953 (7 de abril de 2015)).

Estos estudios muestran que las gotas oculares a base de ciclodextrina que contienen el ingrediente de principio activo son prometedoras para el tratamiento de afecciones oculares.

Sin embargo, en algunas afecciones de almacenamiento, por ejemplo, cuando se almacena en viales de polietileno de baja densidad (LDPE) durante varios meses, el pH de las gotas oculares a base de ciclodextrina con ingrediente de principio activo no es estable y disminuye durante tiempo prolongado. Por lo tanto, es deseable desarrollar un método para estabilizar el pH de estas composiciones acuosas, a fin de prevenir la caída del pH.

Breve descripción

Un primer objetivo de la presente descripción es un método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un fármaco, comprendiendo dicho método la adición de un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que la adición de un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco a la solución acuosa puede prevenir la caída del pH, especialmente durante largos períodos de almacenamiento.

Un segundo objetivo de la presente descripción es una composición acuosa que comprende un corticosteroide, ciclodextrina y un aditivo para prevenir la oxidación del

corticosteroide, en donde dicho aditivo está presente en la composición a una concentración entre 0,15% (p/v) y 0,6% (p/v), por ejemplo entre 0,15% (p/v) y 0,45% (p/v), y de modo preferente a una concentración entre 0,2% (p/v) y 0,4% (p/v).

5 Un tercer objetivo de la presente descripción es el uso de un aditivo para prevenir la oxidación de un corticosteroide para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un corticosteroide.

Un cuarto objetivo de la presente descripción es un método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un fármaco, comprendiendo dicho método el uso de un absorbente de oxígeno para prevenir la oxidación del fármaco.

10 **Descripción detallada**

Definiciones

Como se utiliza en el presente documento, el término "% en peso de un compuesto X basado en el volumen de la composición", también abreviado como "% p/v", corresponde a la cantidad de compuesto X en gramos que se introduce en 100 ml de la
15 composición.

Como se utiliza en el presente documento, una "afección ocular" es una enfermedad, dolencia u otra afección que afecta o involucra el ojo, una de las partes o regiones del ojo o los tejidos circundantes, tales como las glándulas lagrimales. En términos generales, el ojo incluye el globo ocular y los tejidos y fluidos que constituyen
20 el globo ocular, los músculos perioculares (tales como los músculos oblicuos y rectos), la porción del nervio óptico que está dentro o adyacente al globo ocular y los tejidos circundantes, tales como las glándulas lagrimales y los párpados.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "afección ocular anterior" es una enfermedad, dolencia o afección que afecta o involucra una región o sitio ocular anterior (es decir, el frente del ojo), tal como un músculo periocular, un párpado, glándula lagrimal o un tejido del globo ocular o fluido que se encuentra anterior a la
25 pared posterior de la cápsula del cristalino o los músculos ciliares.

Por lo tanto, una afección ocular anterior afecta o involucra principalmente uno o más de los siguientes: la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris, el cristalino o
30 la cápsula del cristalino, y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan un sitio o región ocular anterior. Una afección ocular anterior también se considera aquí como que se extiende al aparato lagrimal. En particular, las glándulas lagrimales que secretan lágrimas, y sus conductos excretores que transportan fluido lagrimal a la superficie del ojo.

Además, una afección ocular anterior afecta o involucra a la cámara posterior, que se encuentra detrás de la retina pero frente a la pared posterior de la cápsula del cristalino.

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

Las afecciones oculares anteriores también incluyen inflamaciones en la parte frontal del ojo, como inflamación después de una cirugía de cataratas, glaucoma, inflamación de la cámara anterior, edema macular central.

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

Por lo tanto, una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o afección tal como, por ejemplo, la degeneración macular (tal como la degeneración macular no exudativa relacionada con la edad y la degeneración macular exudativa relacionada con la edad); neovascularización coroidea; neuroretinopatía macular aguda; edema macular (tal como edema macular cistoide y edema macular diabético); enfermedad de Behcet, trastornos de la retina, retinopatía diabética (incluida la retinopatía diabética proliferativa); enfermedad oclusiva arterial retiniana; oclusión de la vena retiniana central (CRVO); enfermedad retiniana uveítica; desprendimiento de retina; trauma ocular que afecta un sitio o ubicación ocular posterior; una afección ocular posterior causada o influenciada por un tratamiento con láser ocular; afecciones oculares posteriores causadas o influenciadas por una terapia fotodinámica; fotocoagulación; retinopatía por radiación; trastornos de la membrana epirretiniana; oclusión de la rama venosa de la retina; neuropatía óptica isquémica anterior; disfunción retiniana diabética

no retinopatía, retinitis pigmentosa y glaucoma. El glaucoma puede considerarse una afección ocular posterior porque el objetivo terapéutico es prevenir la pérdida o reducir la aparición de pérdida de visión debido al daño o la pérdida de células retinianas o células del nervio óptico (es decir, neuroprotección).

5 Como se utiliza en el presente documento, el término "micropartícula" se refiere a una partícula que tiene un diámetro D_{50} de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 200 μm . El término "nanopartícula" se refiere a una partícula que tiene un diámetro D_{50} de menos de 1 μm . En formas de realización ejemplares, el diámetro, que puede ser D_{50} , es de 1 μm o mayor a aproximadamente 200 μm ; y el término "nanopartícula" se refiere
10 a una partícula que tiene un D_{50} de menos de aproximadamente 1 μm .

El término "microsuspensión" pretende significar una composición que comprende micropartículas complejas sólidas suspendidas en una fase líquida.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "para prevenir la oxidación del fármaco" pretende significar prevenir o retrasar la oxidación del fármaco.

15

Método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un fármaco.

La presente descripción se refiere primero a un método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un fármaco, comprendiendo dicho método la
20 adición de un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco. La descripción también se refiere a una composición acuosa que comprende un fármaco y un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco obtenido por este método.

El aditivo para prevenir la oxidación del fármaco se puede agregar a la composición acuosa antes o después del fármaco.

25

Fármaco

La composición acuosa de la divulgación comprende un fármaco. En el contexto de la divulgación, el fármaco es un fármaco oftálmico, es decir, un compuesto que exhibe un efecto terapéutico cuando se administra en una cantidad suficiente a un
30 paciente que padece una afección ocular.

En una forma de realización, el fármaco es un corticosteroide, que incluye glucocorticoides y mineralocorticoides. Ventajosamente, el fármaco se selecciona de corticosteroides de tipo betametasona que son glucocorticoides que tienen una sustitución de metilo C_{16} . Los corticosteroides de tipo betametasona incluyen

alclometasona, beclometasona, betametasona, clobetasona, clocortolona, desoximetasona, dexametasona, diflucortolona, flumetasona, fluocortolona, fluprednido, fluticasona, halometasona y mometasona. De modo preferente, el fármaco es dexametasona.

5 En una forma de realización específica, el fármaco es propenso a la oxidación, lo que significa que el fármaco se puede degradar a través de una vía de oxidación. En algunos casos, los productos de degradación de esta oxidación son productos de degradación ácida, y la adición de un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco previene la formación de los productos de degradación ácida.

10 La concentración del fármaco en la composición acuosa de la descripción puede ser de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, en particular de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, en particular de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, más particularmente de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, incluso más particularmente
15 de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 35 mg/ml, más particularmente aún de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. La concentración del fármaco en la composición acuosa de la descripción puede ser de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, en particular de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml.

20 La cantidad de fármaco en la composición acuosa puede ser de 0,5 a 5%, en particular de 1 a 4%, y más particularmente de 1,5 a 3%, en peso de fármaco basado en el volumen de la composición.

Ciclodextrina

25 La composición acuosa puede comprender ciclodextrina. La cantidad de ciclodextrina en la composición acuosa puede ser del 1 al 35%, en particular del 5 al 30%, más particularmente del 10 al 27%, incluso más particularmente del 12 al 25%, en peso de ciclodextrina en función del volumen de la composición. La cantidad de ciclodextrina en la composición acuosa puede ser del 10 al 25%, en particular del 12 al
30 20%, en peso de ciclodextrina en función del volumen de la composición.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que contienen 6 (α -ciclodextrina), 7 (β -ciclodextrina) y 8 (γ -ciclodextrina) monómeros de glucopiranosos unidos a través de enlaces α -1,4-glucósidos. La α -ciclodextrina, la β -ciclodextrina y la γ -ciclodextrina son productos naturales formados por la degradación microbiana del almidón. La

superficie externa de las moléculas de ciclodextrina en forma de anillo es hidrofílica, con numerosos grupos hidroxilo, pero su cavidad central es algo lipofílica (Kurkov, S.V., Loftsson, T., 2013. Cyclodextrins. *Int J Pharm* 453, 167–180; Loftsson, T., Brewster, M. E., 1996. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 85, 1017–1025). Además de las tres ciclodextrinas naturales, se han sintetizado y probado numerosos derivados de ciclodextrina solubles en agua como portadores de fármacos, incluidos los polímeros de ciclodextrina (Stella, V.J., He, Q., 2008. Cyclodextrins. *Tox. Pathol.* 36, 30–42).

Las ciclodextrinas pueden mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos hidrófobos. En soluciones acuosas, las ciclodextrinas forman complejos de inclusión con muchos fármacos al absorber una molécula de fármaco, o más frecuentemente, algún resto lipofílico de la molécula, en la cavidad central. Esta propiedad se ha utilizado para fines de formulación y administración de fármacos. Se ha revisado la formación de complejos de inclusión de fármaco/ciclodextrina, su efecto sobre las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, su efecto sobre la capacidad de los fármacos para penetrar en las biomembranas y el uso de ciclodextrinas en productos farmacéuticos (Loftsson, T., Brewster, M.E., 2010. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62, 1607–1621; Loftsson, T., Brewster, M.E., 2011. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *J. Pharm. Pharmacol.* 63, 1119–1135; Loftsson, T., Jarvinen, T., 1999. Cyclodextrins in ophthalmic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 36, 59–79).

Las ciclodextrinas y los complejos fármaco/ciclodextrina pueden autoensamblarse en soluciones acuosas para formar agregados de tamaño nano y micro y estructuras de tipo micelar que también pueden solubilizar fármacos poco solubles a través de la complejación de no inclusión y la solubilización de tipo micelar (Messner, M., Kurkov, S.V., Jansook, P., Loftsson, T., 2010. Self– assembled cyclodextrin aggregates and nanoparticles. *Int J Pharm* 387, 199–208). En general, la tendencia de las ciclodextrinas a autoensamblarse y formar agregados aumenta con la formación de complejos de fármaco/ciclodextrina y la agregación aumenta al aumentar la concentración de complejos de fármaco/ciclodextrina. En general, los derivados de ciclodextrina hidrófilos, tales como 2–hidroxipropil– β –ciclodextrina y 2–hidroxipropil– γ –ciclodextrina, y sus complejos son libremente solubles en agua. Por otro lado, la α –ciclodextrina natural, la β –ciclodextrina y la γ –ciclodextrina y sus complejos tienen una

solubilidad limitada en agua pura o $129,5 \pm 0,7$, $18,4 \pm 0,2$ y $249,2 \pm 0,2$ mg/ml, respectivamente, a 25°C (Sabadini E., Cosgrove T. and do Carme Egidio F., 2006. Solubility of cyclomaltooligosaccharides (cyclodextrins) in H₂O and D₂O: a comparative study. Carbohydr Res 341, 270–274). Se sabe que su solubilidad aumenta algo con el
5 aumento de la temperatura (Jozwiakowski, M. J., Connors, K. A, 1985. Aqueous solubility behavior of three cyclodextrins. Carbohydr. Res., 143, 51–59). Debido a la limitada solubilidad de sus complejos, las ciclodextrinas naturales muestran con mayor frecuencia diagramas de solubilidad de fase tipo Bs o tipo Bi (Brewster M. E., Loftsson T., 2007, Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. Adv. Drug Deliv. Rev., 59, 645–
10 666). Se ha observado que la solubilidad de las ciclodextrinas naturales puede disminuir por debajo de su solubilidad en agua pura tras la formación de complejos de fármaco/ciclodextrina (Jansook, P., Maya–Ortega, M.D., Loftsson, T., 2010. Effect of self–aggregation of γ –cyclodextrin on drug solubilization. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 68, 229–236). La baja concentración de
15 complejos de fármaco/ciclodextrina disueltos dificulta la formación de complejos de fármaco/ciclodextrina que contienen nano- y micropartículas. Además, otros excipientes, tales como los polímeros solubles en agua utilizados para estabilizar nano y microsuspensiones, pueden formar complejos con ciclodextrinas y, por lo tanto, obstaculizar aún más la formación de complejos fármaco/ciclodextrina.

20 Anteriormente, los solicitantes han descrito la preparación y las pruebas de gotas oculares a base de ciclodextrina que contienen dexametasona (Johannesson, G., Moya–Ortega, M.D., Asgrimsdottir, G.M., Lund, S.H., Thorsteinsdottir, M., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. Kinetics of γ –cyclodextrin nanoparticle suspension eye drops in tear fluid. Acta Ophthalmologica 92, 550–556; Thorsteinn Loftsson and Einar
25 Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery, Patente de Estados Unidos No. 7.893.040 (22 de febrero de 2011); Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery, Patente de Estados Unidos No. 8.633.172 (21 de enero de 2014); Thorsteinn Loftsson and Einar Stefansson, Cyclodextrin nanotechnology for ophthalmic drug delivery Patente de
30 Estados Unidos No. 8.999.953 (7 de abril de, 2015)), dorzolamida (Johannesson, G., Maya–Ortega, M.D., Asgrimsdottir, G.M., Lund, S.H., Thorsteinsdottir, M., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. Kinetics of γ –cyclodextrin nanoparticle suspension eye drops in tear fluid. Acta Ophthalmologica 92, 550–556; Gudmundsdottir, B.S., Petursdottir, D., Asgrimsdottir, G.M., Gottfredsdottir, M.S., Hardarson, S.H., Johannesson, G., Kurkov,

S.V., Jansook, P., Loftsson, T., Stefansson, E., 2014. γ -Cyclodextrin nanoparticle eye drops with dorzolamide: effect on intraocular pressure in man. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 30, 35–41), irbesartan (Muankaew, C., Jansook, P., Stefansson, E., Loftsson, T., 2014. Effect of γ -cyclodextrin on solubilization and complexation of irbesartan: influence of pH and excipients. *Int J Pharm* 474, 80–90), telmisartán (C. Muankaew, P. Jansook, H. Sigurðsson, T. Loftsson, 2016, Cyclodextrin-based telmisartan ophthalmic suspension: Formulation development for water-insoluble drugs. *Int. J. Pharm.* 507, 21–31) y ciclosporina A (S. Jóhannsdóttir, P. Jansook, E. Stefansson, T. Loftsson, 2015, Development of a cyclodextrin-based aqueous cyclosporin A eye drop formulation. *Int. J. Pharm.* 493(1–2), 86–95) en nanopartículas de ciclodextrina. Los estudios muestran que las nanopartículas aumentan el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular y la biodisponibilidad ocular de los fármacos. Las nanopartículas y micropartículas de fármaco/ciclodextrina no solo se retienen en la superficie del ojo sino que también mejoran la solubilidad del fármaco en el líquido lagrimal acuoso. Se ha demostrado que las nanopartículas y micropartículas compuestas por complejos de fármaco/ γ -ciclodextrina son portadores de fármacos especialmente eficaces para la administración tópica de fármacos al ojo.

La composición de la divulgación puede comprender un complejo sólido que comprende un fármaco y una ciclodextrina. El complejo que comprende un fármaco y una ciclodextrina puede denominarse "complejo fármaco/ciclodextrina". Cuando el fármaco es un corticosteroide, el complejo que comprende un corticosteroide y ciclodextrina puede denominarse "complejo de corticosteroides/ciclodextrina". Cuando el fármaco es dexametasona y la ciclodextrina es γ -ciclodextrina, el complejo que comprende dexametasona y γ -ciclodextrina puede denominarse "complejo de dexametasona/ γ -ciclodextrina".

El complejo sólido de la composición de la divulgación puede ser un agregado complejo. El agregado complejo puede corresponder a un agregado de una pluralidad de complejos, en particular una pluralidad de complejos de inclusión que comprenden un fármaco y una ciclodextrina, típicamente complejos que comprenden un fármaco y γ -ciclodextrina.

De acuerdo con una forma de realización, la composición acuosa de la descripción es una microsuspensión.

En particular, la composición acuosa de la descripción comprende un complejo sólido que tiene un diámetro D_{50} de menos de aproximadamente 100 μm , en particular de

aproximadamente 1 μm a aproximadamente 100 μm . En una forma de realización, el diámetro D_{50} puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 25 μm , en particular de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 20 μm , más particularmente de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm , incluso más particularmente de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 10 μm , más particularmente aún de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 5 μm o de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 8 μm . El diámetro y/o tamaño de una partícula o complejo se puede medir de acuerdo con cualquier método conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, el diámetro D_{50} se mide por análisis de tamaño de partícula por difracción láser. Generalmente, existe un número limitado de técnicas para medir/evaluar ciclodextrina/partícula de fármaco o diámetro y/o tamaño del complejo. En particular, las personas expertas en este campo saben que las propiedades físicas (por ejemplo, tamaño de partícula, diámetro, diámetro promedio, tamaño medio de partícula, etc.) típicamente se evalúan/miden utilizando tales técnicas conocidas limitadas y típicas. Por ejemplo, tales técnicas conocidas se describen en Int. J. Pharm. 493 (2015), 86–95, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. Además, tales técnicas de medición/evaluación conocidas y limitadas se conocían en la técnica como lo demuestran otras referencias técnicas como, por ejemplo, la Farmacopea Europea (2.9.31 Análisis de tamaño de partículas por difracción láser, enero de 2010) y Saurabh Bhatia, Nanopartículas tipos, clasificación, caracterización, métodos de fabricación y aplicaciones de administración de fármacos, Capítulo 2, Sistemas de administración de fármacos con polímeros naturales, PP. 33–94, Springer, 2016, que también se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

La Farmacopea Europea (01/2008: 1163) enseña que las gotas oculares en forma de suspensión deben cumplir con lo siguiente: por cada 10 μg de sustancia activa sólida, no más de aproximadamente 20 partículas tienen una dimensión máxima mayor de aproximadamente 25 μm , y no más de aproximadamente 2 de estas partículas tienen una dimensión máxima mayor de aproximadamente 50 μm . Ninguna de las partículas puede tener una dimensión máxima mayor que aproximadamente 90 μm . Las composiciones acuosas de la divulgación están en conformidad con los requisitos de la Farmacopea Europea (01/2008: 1163).

En general, se recomienda que los tamaños de partícula en las suspensiones acuosas para gotas oculares se mantengan al mínimo, de modo preferente por debajo de aproximadamente 10 μm , para evitar la irritación ocular. Además, la velocidad de

sedimentación en suspensiones acuosas es proporcional al diámetro de partícula, la velocidad de sedimentación de partículas grandes es más rápida que la de partículas pequeñas, suponiendo que todos los demás factores permanezcan constantes.

5 En particular, del 60 al 95% en peso, más particularmente del 70 al 90% en peso, del fármaco en la composición puede estar en forma de un complejo sólido de fármaco y ciclodextrina.

10 Incluso más particularmente, del 5 al 40% en peso, en particular del 10 al 30% en peso, del fármaco en la composición puede estar en forma disuelta. La forma disuelta incluye fármaco no complejo que se disuelve en la fase líquida y complejos de fármaco y ciclodextrina que se disuelven en la fase líquida, así como nanopartículas solubles en agua que consisten en agregados complejos de fármaco/ciclodextrina.

De modo preferente, del 0% al 0,5% en peso del fármaco en la composición puede estar en forma sólida no complejada. Como tal, la composición de la divulgación puede estar sustancialmente libre de partículas sólidas no complejas de fármaco.

15 En una forma de realización, la microsuspensión puede comprender aproximadamente del 70% a aproximadamente el 99% del fármaco en micropartículas y aproximadamente del 1% a aproximadamente el 30% del fármaco en nanopartículas. Más particularmente, la microsuspensión puede comprender aproximadamente 80% a aproximadamente 95% del fármaco en micropartículas que tienen un diámetro de
20 aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm , y aproximadamente 20% a aproximadamente 5% del fármaco en nanopartículas. La microsuspensión puede comprender aproximadamente el 80% del fármaco en micropartículas que tienen un diámetro de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm , y aproximadamente el 20% del fármaco en nanopartículas.

25 En otra forma de realización, la microsuspensión puede comprender aproximadamente 40% a aproximadamente 99% del fármaco en micropartículas y aproximadamente 1% a aproximadamente 60% del fármaco en nanopartículas o complejos de ciclodextrina/fármacos solubles en agua. En particular, la microsuspensión puede comprender aproximadamente 80% a aproximadamente 95% del fármaco en
30 micropartículas que tienen un diámetro de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm , y aproximadamente 5% a aproximadamente 20% del fármaco en nanopartículas o complejos de ciclodextrina/ingredientes farmacéuticos activos solubles en agua.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la composición acuosa comprende complejos de fármaco/ciclodextrina, de modo preferente complejos de

corticosteroides/ciclodextrina, y de modo más preferente complejos de dexametasona/ γ -ciclodextrina.

En el documento WO2018/100434, que se incorpora en el presente documento como referencia, se describen ejemplos de composiciones que comprenden complejos de fármaco/ciclodextrina.

Aditivo para prevenir la oxidación del fármaco

La composición acuosa comprende un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco. Los solicitantes encontraron sorprendentemente que la adición de un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco estabiliza el pH de la composición acuosa y evita la caída del pH.

En una forma de realización preferida, el aditivo para prevenir la oxidación del fármaco se selecciona de antioxidantes, eliminadores de oxígeno y mezclas de los mismos.

Los antioxidantes típicamente incluyen antioxidante fenólico y agente reductor. Los antioxidantes fenólicos son fenoles estéricamente impedidos que reaccionan con los radicales libres, bloqueando la reacción de oxidación. Entre los antioxidantes fenólicos, se pueden citar hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ) o ácido 3,4-dihidroxibenzoico, dodecil 3,4,5-trihidroxibenzoato (lauril galato). Los agentes reductores son compuestos que tienen un potencial redox menor que el fármaco que pretenden prevenir la oxidación. Los agentes reductores eliminan el oxígeno del medio y, por lo tanto, retrasan o previenen la oxidación. Entre los agentes reductores, uno puede citar tiosulfato de sodio (STS) u otros conservantes alimentarios industriales con propiedades antioxidantes. Los ejemplos de antioxidantes incluyen además antioxidantes naturales solubles en agua tales como ácido ascórbico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico y otros ácidos orgánicos y sus derivados. Otros antioxidantes pueden seleccionarse además entre los antioxidantes alimentarios conocidos.

En una forma de realización específica, el aditivo para prevenir la oxidación del fármaco es el tiosulfato de sodio.

En otra forma de realización específica, el aditivo para prevenir la oxidación del fármaco se selecciona entre tiosulfato de sodio, metionina, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, citrato de sodio, ácido málico, ascorbato de sodio, ácido tartárico, α -monotioglicerol, hidroxianisol butilado, lauril galato, ácido láctico, terc-butilhidroquinona y sus sales o derivados, o mezclas de los mismos. De modo más preferente, dicho aditivo se selecciona

entre tiosulfato de sodio, metionina (típicamente L-metionina), ácido 3,4-dihidroxibenzoico, citrato de sodio (por ejemplo, citrato de sodio, deshidratado tribásico), ácido málico (típicamente ácido DL-málico, ascorbato de sodio (por ejemplo, (+)-L-ascorbato de sodio), ácido tartárico (típicamente ácido DL-tartárico), α -monotioglicerol e hidroxianisol butilado, y aún de modo más preferente, dicho aditivo se selecciona entre tiosulfato de sodio, metionina y ácido 3,4-dihidroxibenzoico. Por supuesto, se puede agregar una mezcla de dichos antioxidantes como aditivo para prevenir la oxidación del fármaco.

El aditivo para prevenir la oxidación del fármaco, típicamente tiosulfato de sodio, metionina o ácido 3,4 dihidroxibenzoico, se puede agregar a una concentración de al menos 0,05% (p/v), de modo preferente a una concentración entre 0,05% (p/v) y 1% (p/v), de modo más preferente entre 0,1 a 0,5%, y aún de modo más preferente entre 0,2% (p/v) y 0,4% (p/v). El aditivo para prevenir la oxidación del fármaco, típicamente tiosulfato de sodio, se puede agregar a una concentración entre 0,2% (p/v) y 0,3% (p/v).

Como se utiliza en este documento, la concentración de tiosulfato de sodio al 0,3% (p/v) corresponde a tiosulfato de sodio libre de agua. Esto corresponde a 0,471 g/100 ml de pentahidrato de tiosulfato de sodio. Para otros antioxidantes, típicamente se puede utilizar el equivalente molar de tiosulfato de sodio al 0,3% en la composición acuosa.

pH de la composición

Ventajosamente, el pH de la composición acuosa que comprende un fármaco se encuentra entre 4 y 9, de modo preferente entre 5 y 8. Típicamente, el pH de la composición acuosa que comprende un fármaco es pH fisiológico.

Ventajosamente, el pH de la composición acuosa que comprende un corticosteroide se encuentra entre 4 y 8, de modo preferente entre 4,5 y 6.

En una forma de realización específica, el pH de la composición acuosa se estabiliza entre 4 y 8, de modo preferente entre 4,5 y 6, durante más de 6 meses, de modo preferente más de 9 meses, cuando se almacena a 25°C, 40% de humedad relativa, de acuerdo con pautas de ICH.

Composición acuosa

Ventajosamente, la composición acuosa es un medio oftálmicamente aceptable. El término "medio oftálmicamente aceptable" pretende significar un medio adecuado para la

administración oftálmica de la composición. El medio oftálmicamente aceptable es de modo preferente un líquido.

La composición acuosa puede comprender solvente orgánico. En el presente caso, la composición acuosa de modo preferente no comprende solvente orgánico.

5 En una forma de realización particular, el medio oftálmicamente aceptable no comprende ningún otro solvente que no sea agua. El medio oftálmicamente aceptable puede corresponder así a un vehículo de colirio acuoso. En una forma de realización específica, la composición acuosa es un vehículo de colirio acuoso no amortiguado.

10 De acuerdo con una forma de realización específica, la composición acuosa comprende agua y opcionalmente un aditivo seleccionado del grupo que consiste en un conservante, un agente estabilizante, un electrolito y combinaciones de los mismos. En particular, el medio oftálmicamente aceptable puede comprender un conservante.

15 Se puede utilizar un conservante para limitar la proliferación bacteriana en la composición. Ejemplos de conservantes son cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, metilparabeno, alcohol feniletílico y combinaciones de los mismos. La cantidad de conservante en la composición de la descripción puede ser del 0 al 1%, en particular del 0,001 al 0,5%, más particularmente del 0,005 al 0,1%, incluso más particularmente del 0,01 al 0,04%, en peso de conservante basado en el volumen de la composición. En una forma de
20 realización preferida, la composición acuosa está libre de conservantes.

25 En particular, la composición acuosa puede comprender un agente estabilizante. Un ejemplo de un agente estabilizante adecuado es el edetato disódico. La cantidad de agente estabilizante en la composición de la descripción puede ser 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 basado en el volumen de la composición.

30 En particular, el medio oftálmicamente aceptable puede comprender un electrolito. Se puede utilizar especialmente un electrolito para hacer que la composición sea isotónica. Los ejemplos de electrolitos adecuados incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio y combinaciones de los mismos. De modo preferente, el electrolito es cloruro de sodio. La cantidad de electrolito en la composición de la descripción puede ser del 0 al 2%, en particular del 0,1 al 1,5%, más particularmente del 0,2 al 1% en peso de electrolito basado en el volumen de la composición.

La composición acuosa puede comprender además un polímero. En particular, dicho polímero puede ser un polímero soluble en agua. Además, dicho polímero puede

ser un polímero potenciador de la viscosidad. El término "polímero potenciador de la viscosidad" significa un polímero que aumenta la viscosidad de un líquido. El polímero aumenta la viscosidad de la composición de la divulgación. El aumento de los resultados de viscosidad es una estabilidad física mejorada de la composición. Como tal, la
5 composición es menos propensa a la sedimentación del complejo sólido cuando comprende un polímero. Por lo tanto, el polímero puede considerarse como un agente estabilizador polimérico. En particular, el polímero puede ser un polímero de superficie activo. El término "polímero de superficie activo" está destinado a significar un polímero que exhibe propiedades tensioactivas. Los polímeros de superficie activos pueden, por
10 ejemplo, comprender cadenas hidrófobas injertadas en un polímero de estructura hidrófila; cadenas hidrofílicas injertadas en una estructura hidrofóbica; o alternar segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos. Los dos primeros tipos se denominan copolímeros de injerto y el tercer tipo se denomina copolímero de bloque.

En una forma de realización, la composición oftálmica de la descripción
15 comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido graso de polioxietileno; un polioxietilen alquifenil éter; un polioxietilen alquil éter; un derivado de celulosa tal como alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa e hidroxialquil alquilcelulosa; un polímero de carboxivinilo tal como un carbómero, por ejemplo Carbopol 971 y Carbopol974; un polímero de polivinilo; un alcohol polivinílico; una
20 polivinilpirrolidona; un copolímero de polioxipropileno y polioxietileno; tiloxapol; y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de polietilenglicol, diestearato de polietilenglicol, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polioxietileno lauril éter, polioxietileno
25 octildodecilo éter, polioxietilen estearil éter, polioxietilen miristil éter, polioxietileno oleil éter, ésteres de sorbitán, polioxietilen hexadecil éter (por ejemplo, cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (por ejemplo, Tween 20 y Tween 80 (ICI Specialty Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3550 y 934 (Union Carbide)), estearatos de
30 polioxietileno, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, alcohol polivinílico (PVA), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68 y FI08, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908, también conocido como Poloxamina 908, que es un copolímero de bloque tetrafuncional

derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic 1508 (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Tritons X-200, que es un alquil aril polietersulfonato (Rohm and Haas); fosfolípido derivado de PEG, colesterol derivado de PEG, derivado de colesterol derivado de PEG, vitamina A derivada de PEG, vitamina E derivada de PEG, copolímeros aleatorios de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, combinaciones de los mismos y similares.

Ejemplos particularmente preferidos de polímeros de acuerdo con la descripción son tiloxapol y un copolímero de polioxipropileno y polioxietileno.

Más particularmente, el copolímero de polioxipropileno y polioxietileno puede ser un copolímero tribloque que comprende una configuración de bloque hidrofílica-bloque hidrofóbica-bloque hidrofílica.

En una forma de realización, la composición de la divulgación comprende un polímero que es un poloxámero. Los poloxámeros pueden incluir cualquier tipo de poloxámero conocido en la técnica. Los poloxámeros incluyen poloxámero 101, poloxámero 105, poloxámero 108, poloxámero 122, poloxámero 123, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 183, poloxámero 184, poloxámero 185, poloxámero 188, poloxámero 212, poloxámero 215, poloxámero 217, poloxámero 231, poloxámero 234, poloxámero 235, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 282, poloxámero 284, poloxámero 288, poloxámero 331, poloxámero 333, poloxámero 334, poloxámero 335, poloxámero 338, poloxámero 401, poloxámero 402, poloxámero 403, poloxámero 407, benzoato de poloxámero 105 y dibenzoato de poloxámero 182. Los poloxámeros también se conocen por su nombre comercial Pluronic tal como Pluronic 10R5, Pluronic 17R2, Pluronic 17R4, Pluronic 25R2, Pluronic 25R4, Pluronic 31 R1, Pluronic F 108, Pluronic F 108, Pluronic F 108, Pluronic F 108NF, Pluronic F 127, Pluronic F 127 NF, Pluronic F 127, Pluronic F 127, Pluronic F 38, Pluronic F 38, Pluronic F 68, Pluronic F 77, Pluronic F 87, Pluronic F 88, Pluronic F 98, Pluronic L 10, Pluronic L 101, Pluronic L 121, Pluronic L 31, Pluronic L 3S, Pluronic L 43, Pluronic L 44, Pluronic L 61, Pluronic L 62, Pluronic L 62 LF, Pluronic L 620, Pluronic L 64, Pluronic L 81, Pluronic L 92, Pluronic L 44, Pluronic N 3, Pluronic P 103, Pluronic P 104, Pluronic P 85, Pluronic P 123, Pluronic P 65, Pluronic P 84, Pluronic P 85, combinaciones de los mismos y similares.

Los polímeros especialmente útiles como estabilizadores son los poloxámeros. Los poloxámeros pueden incluir cualquier tipo de poloxámero conocido en la técnica. Los

poloxámeros incluyen poloxámero 101, poloxámero 105, poloxámero 108, poloxámero 122, poloxámero 123, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 183, poloxámero 184, poloxámero 185, poloxámero 188, poloxámero 212, poloxámero 215, poloxámero 217, poloxámero 231, poloxámero 234, poloxámero 23S, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 282, poloxámero 284, poloxámero 288, poloxámero 331, poloxámero 333, poloxámero 334, poloxámero 33S, poloxámero 338, poloxámero 401, poloxámero 402, poloxámero 403, poloxámero 407, benzoato de poloxámero 105 y di benzoato de poloxámero 182. Los poloxámeros también se conocen por su nombre comercial Pluronic tal como Pluronic 10R5, Pluronic 17R2, Pluronic 17R4, Pluronic 25R2, Pluronic 25R4, Pluronic 31 R1, Pluronic F 108 Cast Solid Surfacta, Pluronic F 108 NF, Pluronic F 108 Pastille, Pluronic F 108NF Prill Poloxámero 338, Pluronic F 127, Pluronic F 127 NF, Pluronic F 127 NF 500 BHT Prill, Pluronic F 127 NF Prill Poloxámero 407, Pluronic F 38, Pluronic F 38 Pastille, Pluronic F 68, Pluronic F 68 Pastille, Pluronic F 68 LF Pastille, Pluronic F 68 NF, Pluronic F 68 NF Prill Poloxámero 188, Pluronic F 77, Pluronic F 77 Micropastille, Pluronic F 87, Pluronic F 87 NF, Pluronic F 87 NF Prill Poloxámero 237, Pluronic F 88, Pluronic F 88 Pastille, Pluronic F 98, Pluronic L 10, Pluronic L 101, Pluronic L 121, Pluronic L 31, Pluronic L 35, Pluronic L 43, Pluronic L 44 NF Poloxámero 124, Pluronic L 61, Pluronic L 62, Pluronic L 62 LF, Pluronic L 620, Pluronic L 64, Pluronic L 81, Pluronic L 92, Pluronic L44 NF INH surfactant Poloxámero 124 View, Pluronic N 3, Pluronic P 103, Pluronic P 104, Pluronic P 105, Pluronic P 123 tensioactivo, Pluronic P 65, Pluronic P 84, Pluronic P 85, combinaciones de los mismos y similares. En particular, dicho polímero es el poloxámero 407.

Un agente estabilizador polimérico adicional compatible con las composiciones y métodos descritos en el presente documento es el tiloxapol. En formas de realización preferidas, el estabilizador y el co-solubilizante es tiloxapol, que es un polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con formaldehído y oxirano.

La presente descripción también se refiere a un método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende complejos de corticosteroides/ciclodextrina, dicho método comprende la adición de un antioxidante para prevenir la oxidación del corticosteroide, por ejemplo uno o más del antioxidante como se describe en las secciones anteriores, típicamente tiosulfato de sodio.

La presente descripción también se refiere a un método para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un fármaco, dicho método comprende el uso de

un absorbente de oxígeno para prevenir la oxidación del fármaco. La composición acuosa que comprende un fármaco se puede almacenar en viales, y los viales se pueden envasar en bolsas selladas, típicamente bolsas de aluminio, que contienen un absorbente de oxígeno. Ventajosamente, el absorbente de oxígeno contiene partículas de hierro.

5 *Composición acuosa que comprende un corticosteroide*

La presente descripción también se refiere a una composición acuosa que comprende un corticosteroide, ciclodextrina y un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, en donde dicho aditivo, por ejemplo agentes reductores, antioxidantes naturales solubles en agua o antioxidantes fenólicos como se describe en secciones
10 anteriores, típicamente tiosulfato de sodio, está presente en la composición a una concentración entre 0,15% (p/v) y 0,45% (p/v), y de modo preferente a una concentración entre 0,2% (p/v) y 0,4% (p/v). El aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, por ejemplo, agentes reductores, antioxidantes naturales solubles en agua o antioxidantes fenólicos como se describió en secciones anteriores, típicamente tiosulfato de sodio,
15 puede estar presente en una concentración entre 0,2% (p/v) y 0,3% (p/v).

Corticoesteroides

Los corticosteroides incluyen glucocorticoides y mineralocorticoides. Ventajosamente, el corticosteroide se selecciona de corticosteroides de tipo betametasona que son glucocorticoides que tienen una sustitución de metilo C₁₆. Los corticosteroides de
20 tipo betametasona incluyen alclometasona, beclometasona, betametasona, clobetasona, clocortolona, desoximetasona, dexametasona, diflucortolona, flumetasona, fluocortolona, fluprednidenol, fluticasona, halometasona y mometasona. De modo preferente, el fármaco es dexametasona.

25 En una forma de realización específica, el corticosteroide es propenso a la oxidación, lo que significa que el corticosteroide puede degradarse a través de una vía de oxidación. En algunos casos, los productos de degradación de esta oxidación son productos de degradación ácida, y la adición de un aditivo para prevenir la oxidación del fármaco evita la formación de los productos de degradación ácida.

30 La concentración del corticosteroide en la composición acuosa de la descripción puede ser de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, en particular de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, en particular de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, más particularmente de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, aún más particularmente de

aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 35 mg/ml, más particularmente aún de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. La concentración del corticosteroide en la composición acuosa de la descripción puede ser de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, en particular de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml.

La cantidad de corticosteroides en la composición acuosa puede ser del 0,5 al 5%, en particular del 1 al 4%, y más particularmente del 1,5 al 3%, en peso de corticosteroides en función del volumen de la composición.

Ciclodextrina

La composición acuosa comprende ciclodextrina. La cantidad de ciclodextrina en la composición acuosa puede ser del 1 al 35%, en particular del 5 al 30%, más particularmente del 10 al 27%, incluso más particularmente del 12 al 25%, en peso de ciclodextrina en función del volumen de la composición. La cantidad de ciclodextrina en la composición acuosa puede ser del 10 al 25%, en particular del 12 al 20%, en peso de ciclodextrina en función del volumen de la composición. En ciertas formas de realización con dexametasona como fármaco, la cantidad de ciclodextrina, típicamente gamma-ciclodextrina, en la composición acuosa es del 10 al 25% y la cantidad de dexametasona es del 1,5%. En otras formas de realización, la cantidad de ciclodextrina, típicamente gamma-ciclodextrina en la composición acuosa, puede ser de 20 a 25%, por ejemplo 23%, en particular en combinación con una cantidad entre 2,0 y 3,5% de dexametasona, de modo preferente con aproximadamente 3% de dexametasona

El corticosteroide puede formar un complejo de corticosteroide/ciclodextrina como se describió anteriormente.

Aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide

La composición acuosa comprende un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide. Los solicitantes encontraron sorprendentemente que la adición de un aditivo para prevenir la oxidación estabiliza el pH de la composición acuosa y previene la caída del pH.

En una forma de realización preferida, el aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide se selecciona de antioxidantes, eliminadores de oxígeno y mezclas de los mismos.

Los antioxidantes incluyen antioxidante fenólico y agente reductor, como antioxidantes naturales solubles en agua u otros antioxidantes alimentarios conocidos.

Entre los antioxidantes fenólicos, se pueden citar hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), terc-butilhidroquinona (TBHQ) o ácido 3,4-dihidroxibenzoico, dodecil 3,4,5-trihidroxibenzoato (lauril galato). Los agentes reductores son compuestos que tienen un potencial redox menor que el fármaco que pretenden prevenir la oxidación. Los agentes reductores eliminan el oxígeno del medio y, por lo tanto, retrasan o previenen la oxidación. Entre los agentes reductores, uno puede citar tiosulfato de sodio (STS). Los ejemplos de antioxidantes incluyen además antioxidantes naturales solubles en agua tales como ácido ascórbico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico y otros ácidos orgánicos y sus derivados.

Se pueden seleccionar otros antioxidantes entre los antioxidantes cosméticos o alimenticios conocidos.

En una forma de realización específica, el aditivo para prevenir la oxidación del fármaco es el tiosulfato de sodio.

En otra forma de realización específica, el aditivo para prevenir la oxidación del fármaco se selecciona entre tiosulfato de sodio, metionina, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, citrato de sodio, ácido málico, ascorbato de sodio, ácido tartárico, α -monotioglicerol, hidroxianisol butilado, lauril galato, ácido láctico, terc-butilhidroquinona y sus sales o derivados. De modo más preferente, dicho aditivo se selecciona entre tiosulfato de sodio, metionina (típicamente L-metionina), ácido 3,4-dihidroxibenzoico, citrato de sodio (por ejemplo, citrato de sodio, deshidratado tribásico), ácido málico (típicamente ácido DL-málico, ascorbato de sodio (por ejemplo, (+)-L-ascorbato de sodio), ácido tartárico (típicamente ácido DL-tartárico), α -monotioglicerol e hidroxianisol butilado, y aún de modo más preferente, dicho aditivo se selecciona entre tiosulfato de sodio, metionina y ácido 3,4-dihidroxibenzoico. Por supuesto, se puede agregar una mezcla de dichos antioxidantes como aditivo para prevenir la oxidación del fármaco.

pH de la composición

Ventajosamente, el pH de la composición acuosa que comprende un corticosteroide se encuentra entre 4 y 8, de modo preferente entre 4,5 y 6.

En una forma de realización específica, el pH de la composición acuosa se estabiliza entre 4 y 8, de modo preferente entre 4,5 y 6, durante más de 6 meses, de modo

preferente más de 9 meses, cuando se almacena a 25°C, 40% de humedad relativa, de acuerdo con pautas de ICH.

Composición acuosa

5 Ventajosamente, la composición acuosa es un medio oftálmicamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una forma de realización particularmente preferida, la composición acuosa comprende:

- 10 – 1 a 4% de dexametasona, por ejemplo 1,5% a 3% de dexametasona;
 - 1 a 35% de γ -ciclodextrina, por ejemplo 5 a 25% de γ -ciclodextrina;
 - 2,2 a 2,8% de polímero, o 2,8 a 3,2%, por ejemplo 2,5% o 3,0% de polímero, típicamente poloxámero;
 - 0 a 0,2% de agente estabilizante, por ejemplo 0,1% de agente estabilizante,
 - 15 típicamente, edetato disódico;
 - 0,15 a 0,45% de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, por ejemplo entre 0,2% y 0,4%, o entre 0,2% y 0,3%, de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, típicamente antioxidantes fenólicos o agentes reductores, tales como antioxidantes naturales solubles en agua, y de modo más preferente tiosulfato
 - 20 de sodio, L-metionina o ácido 3,4-dihidroxibenzoico;
 - 0 a 1% de electrolito, por ejemplo 0,57% de electrolito, típicamente cloruro de sodio; y
 - agua;
- en donde los % son % en peso basados en el volumen de la composición.

25

La composición acuosa que comprende un corticosteroide, ciclodextrina y un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide se puede almacenar en viales de plástico, típicamente viales de LDPE o viales de vidrio.

30 Composición acuosa preferida con dexametasona

En una forma de realización particular, una composición acuosa comprende o consiste esencialmente en;

- 1 a 4% de dexametasona, por ejemplo 1,5% a 3% de dexametasona;
- 1 a 35% de γ -ciclodextrina, por ejemplo 5 a 25% de γ -ciclodextrina;

- 0 a 0,2% de agente estabilizante, por ejemplo 0,1% de agente estabilizante, típicamente, edetato disódico;
 - 0 a 1% de electrolito, por ejemplo 0,57% de electrolito, típicamente cloruro de sodio; y
 - 5 – agua;
- en donde los % son % en peso basados en el volumen de la composición.
- En una forma de realización particular, una composición acuosa para uso como se describe en la presente memoria descriptiva comprende o consiste esencialmente en;
- 1 a 4% de dexametasona, por ejemplo 1,5% a 3% de dexametasona;
 - 10 – 1 a 35% de γ -ciclodextrina, por ejemplo 5 a 25% de γ -ciclodextrina;
 - opcionalmente 2,2 a 2,8% de polímero o 2,8% a 3,2% de polímero, por ejemplo 2,5% o 3,0% de polímero, típicamente poloxámero;
 - 0 a 0,2% de agente estabilizante, por ejemplo 0,1% de agente estabilizante, típicamente, edetato disódico;
 - 15 – 0% a 0,8% de un aditivo para prevenir la oxidación de la dexametasona, por ejemplo entre 0,1% y 0,5%, o entre 0,2% y 0,4%, de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, típicamente antioxidantes fenólicos o agentes reductores, tales como antioxidantes naturales solubles en agua, y de modo más preferente tiosulfato de sodio, L-metionina o ácido 3,4-dihidroxibenzoico;
 - 20 – 0 a 1% de electrolito, por ejemplo 0,57% de electrolito, típicamente cloruro de sodio; y
 - agua;
- en donde los % son % en peso basados en el volumen de la composición.
- Más específicamente, una forma de realización particularmente preferida es una
- 25 formulación de colirio que comprende o consiste esencialmente en:
- 1,5% de dexametasona;
 - 14% de γ -ciclodextrina;
 - 2,5% de poloxámero;
 - 0 a 0,2% de agente estabilizante, por ejemplo 0,1% de edetato disódico;
 - 30 – 0 a 1% de electrolito, por ejemplo 0,57% de cloruro de sodio;
 - 0% a 0,6% de un aditivo para prevenir la oxidación de la dexametasona, por ejemplo entre 0,2% y 0,4%, de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, típicamente antioxidantes fenólicos o agentes reductores, tales como los antioxidantes

naturales solubles en agua, y de modo más preferente tiosulfato de sodio, L-metionina o ácido 3,4-dihidroxibenzoico;

y

— agua;

5 en donde los % son % en peso basados en el volumen de la composición.

Típicamente, una formulación de gota ocular tiene los siguientes componentes:

— 1,5% de dexametasona;

— 14% de γ -ciclodextrina;

10 — 2,5% de poloxámero;

— 0,1% de edetato disódico;

— 0,57% de cloruro de sodio; y

— entre 0,2% y 0,4% de tiosulfato de sodio;

— agua;

15

Otra forma de realización particular es una formulación de gota ocular que comprende o consiste esencialmente en:

— 3% de dexametasona;

— 1 a 35% de γ -ciclodextrina, por ejemplo 20 a 25% de γ -ciclodextrina;

20 — opcionalmente 2,8 a 3,2% de polímero, por ejemplo 3,0% de polímero, típicamente poloxámero;

— 0 a 0,2% de agente estabilizante, por ejemplo 0,1% de agente estabilizante, típicamente, edetato disódico;

25 — 0% a 0,6% de un aditivo para prevenir la oxidación de la dexametasona, por ejemplo entre 0,1% y 0,5%, o entre 0,2% y 0,4%, de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, típicamente antioxidantes fenólicos o agentes reductores, tales como antioxidantes naturales solubles en agua, y de modo más preferente tiosulfato de sodio, L-metionina o ácido 3,4-dihidroxibenzoico;

30 — 0 a 1% de electrolito, por ejemplo 0,57% de electrolito, típicamente cloruro de sodio; y

— agua;

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

Otra forma de realización particular es una formulación de gota ocular que comprende o consiste esencialmente en:

- 3% de dexametasona;
 - entre 20 y 25% de γ -ciclodextrina;
 - opcionalmente entre 2,8 y 3,2% de poloxámero; por ejemplo 3,0% 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;
 - 0% a 0,6% de un aditivo para prevenir la oxidación de la dexametasona, por ejemplo entre 0,1% y 0,5%, o entre 0,2% y 0,4%, de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, típicamente antioxidantes fenólicos o agentes reductores, tales como
- 10 antioxidantes naturales solubles en agua, y de modo más preferente tiosulfato de sodio, L-metionina o ácido 3,4-dihidroxibenzoico;
- y
- agua;
- en donde los % son % en peso basados en el volumen de la composición.
- 15 Típicamente, una formulación de gota ocular tiene los siguientes componentes:
- 3% de dexametasona;
 - entre 20 y 25% de γ -ciclodextrina; por ejemplo 23% de γ -ciclodextrina;
 - entre 2,8 y 3,2% de poloxámero;
 - 0,1% de edetato disódico;
- 20 – 0,57% de cloruro de sodio; y
- entre 0,2% y 0,4% de tiosulfato de sodio; típicamente 0,3% de tiosulfato de sodio,
 - agua;
- Todas las formulaciones o composiciones acuosas descritas anteriormente están
- 25 ventajosamente libres de conservantes.
- La formulación final para utilizar como colirio es una microsuspensión que incluye agregados complejos de dexametasona y γ -ciclodextrina. Típicamente, del 60 al 95% en peso, más particularmente, del 70 al 90% en peso de la dexametasona en la composición puede estar en forma de complejos sólidos de dexametasona y γ -ciclodextrina.
- 30 Los métodos para preparar tales formulaciones comprenden los pasos de:
- a) mezclar la dexametasona en un medio oftálmicamente aceptable con los otros excipientes y calentar hasta que la dexametasona se disuelva sustancialmente en el medio oftálmicamente aceptable; por ejemplo al menos 60 minutos a una temperatura entre 80°C y 110°C,

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

5 c) mezclar las composiciones de la etapa 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

d) enfriar la solución resultante a una temperatura T2 para obtener una composición acuosa que comprende un complejo sólido de dexametasona y una ciclodextrina (de modo preferente gamma ciclodextrina).

10 En el método de fabricación anterior, la dexametasona se puede suspender en un medio oftálmicamente aceptable libre de ciclodextrina, opcionalmente con los otros excipientes. La suspensión resultante puede tener una apariencia lechosa. Por separado, la gamma-ciclodextrina se puede suspender en un medio oftálmicamente aceptable libre de ingrediente farmacéutico activo. La suspensión resultante puede tener una apariencia lechosa. Las dos suspensiones se pueden calentar o esterilizar, por ejemplo, calentando en
15 un autoclave a 121°C durante 20 minutos. Luego, las dos suspensiones o soluciones calientes se pueden mezclar entre sí y la mezcla se puede calentar hasta que se forme el complejo de dexametasona y gamma-ciclodextrina. La solución resultante se puede enfriar a una velocidad suficiente para producir una microsuspensión que comprende un complejo gamma-ciclodextrina/ingrediente farmacéutico activo sólido.

20 Los métodos detallados para fabricar las microsuspensiones también se describen en el documento WO2018100434.

Tal microsuspensión como la descrita anteriormente es estable y se puede utilizar como una formulación de gota ocular.

25 En formas de realización específicas, dichas composiciones acuosas con 1,5% (p/v) son microsuspensiones oftálmicas, sin conservantes. Se pueden presentar en dosis unitarias de 0,5 ml de volumen de relleno, por ejemplo, en material plástico LDPE. La suspensión resultante puede almacenarse a temperatura ambiente, por debajo de 25°C, y almacenarse durante al menos 2, 3, 6, 12, 18 o 24 meses.

Uso de la composición acuosa que comprende un corticosteroide

30 Las composiciones acuosas de la descripción se pueden utilizar para el tratamiento de una afección ocular, en particular una afección ocular anterior o una afección ocular posterior, más particularmente uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de retina, tumores oculares, infecciones fúngicas o virales, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática,

síndrome de Vogt Koyanagi–Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal y oclusión vascular. Las composiciones acuosas de la descripción pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de uveítis, edema macular, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR) y oclusiones vasculares.

5 Las composiciones acuosas que comprenden dexametasona de acuerdo con la descripción se pueden utilizar en particular para el tratamiento del edema macular. En este caso, las composiciones acuosas que comprenden dexametasona de acuerdo con la descripción pueden administrarse tópicamente al ojo en una cantidad de 1 gota de composición tres veces al día. La cantidad de dexametasona en dicha composición puede
10 ser del 1 al 5%, en particular del 1,5% al 3% en peso de dexametasona en función del volumen de la composición.

Las composiciones de la descripción que comprenden dexametasona no necesitan administrarse con tanta frecuencia como las composiciones tópicas de dexametasona conocidas, es decir, 1 gota de composición seis veces al día. De hecho, debido a la
15 viscosidad de la composición, los complejos sólidos de la composición de la divulgación exhiben un mayor tiempo de contacto en la superficie del ojo en comparación con las composiciones conocidas, lo que aumenta la biodisponibilidad del fármaco.

La presente descripción también cubre el uso de la composición acuosa de la descripción como una solución de gota ocular.

20 En una forma de realización, las composiciones acuosas que comprenden dexametasona de acuerdo con la descripción se pueden utilizar en particular para el tratamiento de la oclusión de la vena central de la retina o inflamaciones oculares como inflamación después de una cirugía de cataratas, glaucoma, inflamación de la cámara anterior, edema macular central.

25 La presente descripción también se refiere al uso de la composición acuosa de la descripción para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección ocular, en particular una afección ocular anterior o una afección ocular posterior. Las composiciones acuosas de la descripción pueden ser particularmente útiles en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la oclusión de la vena central de la
30 retina o inflamaciones oculares como inflamación después de una cirugía de cataratas, glaucoma, inflamación de la cámara anterior, edema macular central.

La descripción también se refiere a un método para tratar una afección ocular, en particular una afección ocular anterior o una afección ocular posterior, comprendiendo el

método administrar a un sujeto que lo necesita, de modo preferente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficiente de la composición acuosa de la descripción.

Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" incluye revertir, aliviar, inhibir la progresión de, prevenir o reducir la probabilidad de la enfermedad, trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, trastorno o afección. La prevención se refiere a causar una enfermedad, trastorno, afección o síntoma o manifestación de la misma, o empeoramiento de la gravedad de la misma, que no ocurra. En consecuencia, los compuestos descritos actualmente se pueden administrar profilácticamente para prevenir o reducir la incidencia o recurrencia de la enfermedad, trastorno o afección.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "cantidad terapéuticamente eficiente" se refieren a una cantidad del fármaco que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad o evitará una enfermedad.

Uso preferido de formulaciones de gotas oculares con dexametasona

Las composiciones acuosas y las formulaciones de gota ocular con dexametasona como se describió anteriormente se utilizan de modo preferente en el tratamiento o prevención de

- edema macular diabético;
 - inflamación después de una cirugía ocular, típicamente después de una cirugía de cataratas;
 - Edema macular cistoide tras cirugía ocular;
 - Uveítis anterior aguda;
 - Enfermedad del ojo seco y blefaritis;
 - Otros trastornos inflamatorios oculares agudos o crónicos, tales como la enfermedad de injerto versus huésped (GVHD), conjuntivitis vernal, pterigión, chalazión o conjuntivitis alérgica;
 - Trasplante post corneal para controlar la inflamación y prevenir el rechazo;
- o,
- Tratamiento de la uveítis no infecciosa que afecta al segmento posterior del ojo.

Las formas de realización específicas de dicho uso se describen con más detalle en la siguiente sección.

Métodos para tratar el edema macular diabético.

Las formulaciones de gotas oculares de la presente descripción se han probado en ensayos clínicos en pacientes que padecen tales trastornos y los resultados se proporcionan en los Ejemplos. En particular, se ha demostrado la eficacia para tratar el edema macular diabético con la formulación de gotas oculares de dexametasona al 1,5% (p/v).

Más específicamente, se proporciona aquí un método para tratar el edema macular diabético en un sujeto que lo necesita, dicho método comprende administrar tópicamente a un ojo afectado de dicho sujeto, una cantidad terapéuticamente eficiente de una formulación de gotas oculares que comprende dexametasona al 1,5% (p/v) (típicamente una de las formulaciones preferidas como se describe anteriormente), de modo preferente con una dosificación de una, dos, tres, cuatro, cinco o seis gotas al día, por ejemplo, durante una duración de al menos 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas.

En una forma de realización preferida del método, la formulación de gotas oculares para utilizar en el método anterior comprende o consiste esencialmente en:

- 1,5% de dexametasona;
- 14% de γ -ciclodextrina;
- 2,5% de poloxámero;
- 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;
- 0% a 0,6% de un aditivo para prevenir la oxidación de la dexametasona, por ejemplo entre 0,1% y 0,5%, o entre 0,2% y 0,4%, de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, típicamente tiosulfato de sodio;

y

- agua;

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

En una forma de realización preferida del método, la formulación de gotas oculares para utilizar en el método anterior comprende o consiste esencialmente en:

- 3% de dexametasona;
- entre 20% y 25% de γ -ciclodextrina; por ejemplo, 23% de γ -ciclodextrina;
- 2,5% de poloxámero;
- 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;
- 0% a 0,6% de un aditivo para prevenir la oxidación de la dexametasona, por ejemplo entre 0,1% y 0,5%, o entre 0,2% y 0,4%, de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, típicamente tiosulfato de sodio;

5 y

- agua;

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

10 Típicamente, el espesor macular central (CMT), según lo evaluado por SD-OCT, puede reducirse significativamente después de 12 semanas de dicho tratamiento en un paciente que padece DME, por ejemplo, más del 10% de CMT medido desde el inicio, determinándose el CMT como se describe en los ejemplos a continuación.

15 Además, la agudeza visual del agujero de alfiler puede mejorarse desde el inicio hasta al menos 3 letras ETDRS después de 12 semanas del tratamiento anterior en pacientes que padecen DME. La agudeza visual del agujero de alfiler se puede determinar como se describe en los ejemplos a continuación.

20 El presente tratamiento es particularmente útil para pacientes sin respuesta o con respuesta inadecuada a los tratamientos con inhibidores de VEGF (pacientes no tratados previamente con VEGFi) y/o que no admiten tratamientos invasivos para el edema macular diabético.

25 Por lo tanto, en una forma de realización particular del método anterior para tratar el edema macular diabético, el paciente se selecciona entre pacientes no tratados previamente con VEGFi, con engrosamiento de la retina en el ojo afectado debido al edema macular diabético.

30 Típicamente, el paciente es un paciente humano, y más específicamente un paciente humano adulto.

Métodos para tratar la inflamación después de la cirugía ocular

También se ha demostrado la eficacia para el tratamiento de la inflamación y/o el dolor después de la cirugía ocular, en particular después de la cirugía de cataratas

(catarata postoperatoria) con formulación de gotas oculares de dexametasona al 1,5% (p/v).

5 Por lo tanto, se proporciona aquí un método para tratar la inflamación después de una cirugía ocular, en particular después de una cirugía de cataratas (catarata postoperatoria) en un sujeto que lo necesite, dicho método comprende administrar tópicamente a un ojo afectado de dicho sujeto, una cantidad terapéuticamente eficiente de una formulación de gotas oculares que comprende 1,5% (p/v) o 3% (p/v) de dexametasona (típicamente una formulación preferida como se describió anteriormente),
10 de modo preferente, con una dosis de una o dos gotas al día, por ejemplo durante un tiempo de al menos 1–6 semanas.

En una forma de realización preferida del método, la formulación de gotas oculares para utilizar en el método anterior comprende o consiste esencialmente en:

- 15 – 1,5% de dexametasona;
- 14% de γ -ciclodextrina;
- 2,5% de poloxámero;
- 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;
- 20 – 0% a 0,6% de un aditivo para prevenir la oxidación de la dexametasona, por ejemplo entre 0,1% y 0,5%, o entre 0,2% y 0,4%, de un aditivo para prevenir la oxidación del corticosteroide, típicamente tiosulfato de sodio;

y

- agua;
- 25 en donde los % son % en peso basados en el volumen de la composición.

Por lo general, el dolor y la inflamación de los ojos pueden reducirse o eliminarse significativamente después de 15 días del tratamiento anterior en un paciente que sufre dolor e inflamación después de una cirugía ocular, por ejemplo, después de una cirugía de cataratas. El dolor puede determinarse mediante una calificación numérica del dolor,
30 como se describe en los ejemplos a continuación. La inflamación puede determinarse por los recuentos celulares de las células de la cámara anterior y *flare* como se describe en los ejemplos a continuación,

Típicamente, el paciente es un paciente humano, y más específicamente un paciente humano adulto.

Uso de un aditivo para prevenir la oxidación de un corticosteroide

5 La presente descripción también se refiere al uso de un aditivo para evitar la oxidación de un corticosteroide para estabilizar el pH de una composición acuosa que comprende un corticosteroide.

EJEMPLOS

10

Ejemplo 1: Formulación de gotas oculares acuosas de dexametasona

Se prepararon gotas oculares acuosas de dexametasona que tenían una composición de acuerdo con la tabla 1.

15 Tabla 1: Composición de gotas oculares acuosas de dexametasona

Ingredientes	Cantidad (% p/v)
Dexametasona	1,50
γ -ciclodextrina	14,00
Edetato de disodio	0,10
Poloxámero 407	2,50
Cloruro de sodio	0,57
Agua para inyección	c.s. 100,00

Las gotas para los ojos se prepararon de la siguiente manera:

20 Parte A: Edetato de disodio, Poloxámero 407 y cloruro de sodio se disolvieron en agua pura a 80°C. La dexametasona se agregó a la mezcla de excipientes justo antes de la esterilización.

Parte B: la γ -ciclodextrina se suspendió por separado en agua pura a 80°C.

La Parte A y la Parte B se esterilizaron a 121°C durante 15 minutos. Después de la esterilización, se agregó la Parte B a la Parte A a 95°C. Después de agitar durante 15 minutos, la solución se enfrió rápidamente a temperatura ambiente (durante 20 minutos) para formar una suspensión turbia.

25

La suspensión se llenó y se selló en viales de vidrio o viales de polietileno de baja densidad (LDPE).

Se midió el pH de las gotas oculares en viales de vidrio y en viales de LDPE durante el almacenamiento a 25°C. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: pH de las gotas oculares durante el almacenamiento. NT significa no probado.

Vial	pH en un momento dado (meses) durante el almacenamiento a 25°C							
	0	1	3	6	9	12	18	22
Vial de LDPE	4,5	NT	4,1	3,8	3,7	3,7	3,6	3,5
Vial de vidrio	NT	NT	NT	4,36	NT	4,34	NT	NT

Estos resultados muestran que cuando las gotas oculares se almacenan en viales de LDPE, el pH cae con el tiempo, mientras que en el vial de vidrio, el pH permanece estable.

Ejemplo 2: Formulación de gotas oculares acuosas de dexametasona que contienen tiosulfato de sodio (STS)

Se prepararon gotas oculares con diferente% de tiosulfato de sodio. La composición de las gotas oculares se muestra en la tabla 3. Se agregó tiosulfato de sodio:

- a la formulación de gotas oculares acuosas de acuerdo con la tabla 1 (ejemplo 2A), o
- durante la preparación de la formulación acuosa de gotas oculares (ejemplo 2B). En este caso, las gotas oculares se prepararon de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1 y se agregó tiosulfato de sodio en la parte A, junto con edetato disódico, Poloxámero 407 y cloruro de sodio (tabla 3).

Tabla 3 Composición de gotas oculares de dexametasona acuosa que contiene STS

Ingredientes	Cantidad (% p/v)
Dexametasona	1,50
γ-ciclodextrina	14,00
Tiosulfato de sodio	0,05 a 0,6
Edetato de disodio	0,10
Poloxámero 407	2,50

Cloruro de sodio	0,57
Agua para inyección	c.s. hasta 100,00

- También se prepararon gotas oculares con 0,3% de tiosulfato de sodio (correspondiente a 0,471 g de pentahidrato de tiosulfato de sodio) y diferentes % de dexametasona y γ -ciclodextrina. Las composiciones de las gotas oculares se muestran en las tablas 4 y 5. Se
- 5 agregó tiosulfato de sodio durante la preparación de la formulación acuosa de las gotas oculares: las gotas oculares se prepararon de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1 y se agregó tiosulfato de sodio en la parte A, junto con edetato disódico, Poloxámero 407 y cloruro de sodio.

- 10 Tabla 4: Composición acuosa de gotas oculares de dexametasona al 2,5% (p/v)

Ingredientes	Cantidad (% p/v)
Dexametasona	2,50
γ -ciclodextrina	22,00
Tiosulfato de sodio	0,30
Edetato de disodio	0,10
Poloxámero 407	2,50
Cloruro de sodio	0,57
Agua para inyección	c.s. 100,00

Tabla 5 Composición acuosa de gotas oculares de dexametasona al 3,0% (p/v)

Ingredientes	Cantidad (% p/v)
Dexametasona	3,00
γ -ciclodextrina	25,00
Tiosulfato de sodio	0,30
Edetato de disodio	0,10
Poloxámero 407	3,0
Cloruro de sodio	0,57

Agua para inyección	c.s. 100,00
---------------------	-------------

Ejemplo 3: Estudio de estabilidad de gotas oculares acuosas de dexametasona que contienen STS

5

1. Prueba de estrés con oxígeno y calor

Los pH de las formulaciones de gotas oculares que contienen STS se midieron después de las pruebas de estrés con oxígeno y calor. Las gotas oculares de los ejemplos 2A y 2B se transfirieron a viales de vidrio de 10 ml, donde se purgaron con nitrógeno u oxígeno, o se almacenaron con atmósfera. Todos los viales se colocaron en un autoclave y se ejecutaron durante 0 a 4 ciclos de calentamiento (cada ciclo de calentamiento: 121°C durante 20 min). Se midió el pH para todos los viales después de cada ciclo, los resultados se presentan en las tablas 6 (ejemplo 2A) y 7 (ejemplo 2B).

15

Tabla 6: pH de formulaciones de gotas oculares con varias concentraciones de tiosulfato de sodio (ejemplo 2A) después de 0 a 5 ciclos de autoclave

pH de formulaciones de gotas oculares que contienen STS				
Ciclos de autoclave	0,05% de STS		0,1% de STS	
	atmósfera	purgado con O ₂	atmósfera	purgado con O ₂
0	4,79 ± 0,00	4,79 ± 0,00	4,79 ± 0,02	4,79 ± 0,02
1	5,15 ± 0,07	4,91 ± 0,03	5,38 ± 0,03	5,52 ± 0,02
2	5,02 ± 0,05	X ^a	5,32 ± 0,02	5,15 ± 0,02
3	4,80 ± 0,00	3,92 ± 0,08	5,28 ± 0,03	4,83 ± 0,07
4	4,70 ± 0,00	3,78 ± 0,04	5,18 ± 0,03	4,52 ± 0,08
5		3,65 ± 0,06 ^b		

^aEstas muestras no se eliminaron por error del autoclave

- 5 ^b Dado que las muestras no se retiraron del autoclave después de 2 ciclos, fueron por un ciclo adicional.

Tabla 7. pH de formulaciones de gotas oculares con varias concentraciones de tiosulfato de sodio (ejemplo 2B) después de 0 a 5 ciclos de autoclave. Las muestras se purgaron con oxígeno antes del autoclave.

10

pH de formulaciones de gotas oculares con y sin STS				
Ciclos de autoclave	0% de STS	– 0,1%(p/v) de STS	– 0,2%(p/v) de STS	– 0,3%(p/v) de STS
0	4,78 ± 0,02	5,11 ± 0,01	5,17	5,26 ± 0,01
1	3,83 ± 0,05	5,82 ± 0,12	5,91 ± 0,02	5,79 ± 0,02
2	3,46 ± 0,03	5,16 ± 0,37	5,83 ± 0,02	5,77 ± 0,06
3	3,29 ± 0,03	4,66 ± 0,65	5,68 ± 0,02	5,54 ± 0,09
4	3,23 ± 0,02	3,75 ± 0,06	5,43 ± 0,02	5,49 ± 0,09
5	–	3,39 ± 0,03	5,21 ± 0,03	5,25 ± 0,04

Estos resultados muestran que la adición de un antioxidante, STS, previene la caída del pH de la formulación de gotas oculares. Las formulaciones de gotas oculares son por lo tanto más estables.

15

2. Medida del pH durante 12 meses

El pH de las formulaciones de gotas oculares que contienen 0,3% de STS (ejemplo 2B), se llenaron en viales de LDPE y se colocaron en bolsas de aluminio selladas que contienen aire u oxígeno, también se midió durante 12 meses a temperatura y humedad controladas de acuerdo con las pautas de ICH (25°C/40% HR y 40°C/NMT25% HR). Los resultados se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. pH de la formulación de gotas oculares que contienen 0,3% de STS.

pH de la formulación de gotas oculares con 0,3% de STS – en LDPE						
Lote: OC118B— 180410–2	T0	T/1 semana	T 1 mes	T 3 meses	T 6 meses	T 9 meses
25°C/40%RH	5,24					
Aire		NT	5,19	5,28	5,14	5,27
Oxígeno		NT	5,21	5,27	5,18	5,27
40°C/25%RH						
Aire		5,27	5,26	5,29	5,18	NT
Oxígeno		5,23	5,31	5,22	5,05	NT

Estos estudios muestran que la adición de un antioxidante, STS, previene la caída del pH de la formulación de gotas oculares. Las formulaciones de gotas oculares son, por lo tanto, estables durante al menos 6 meses.

15 Ejemplo 4: Formulación de gotas oculares acuosas de dexametasona que contienen antioxidantes fenólicos

Se agregó 0,02% de hidroxianisol butilado (BHA) o hidroxitolueno butilado (BHT) a la formulación de gotas oculares acuosas de acuerdo con la tabla 1.

Se disolvieron 0,005 g de BHA en 10 µl de etanol antes de la adición a la formulación para lograr una concentración de 0,02% (p/v). Se disolvieron 0,005 g de BHT en 50 µl de etanol antes de la adición a la formulación para alcanzar una concentración de 0,02% (p/v).

Las gotas oculares se transfirieron a viales de vidrio de 10 ml, donde se purgaron con nitrógeno u oxígeno, o se almacenaron con atmósfera. Todos los viales se colocaron en

un autoclave y se ejecutaron durante 0 a 3 ciclos de calentamiento (cada ciclo de calentamiento: 121°C durante 20 min). Se midió el pH para todos los viales después de cada ciclo, los resultados se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. pH de formulaciones de gotas oculares con 0,02% de BHA o BHT después de 0 a 3 ciclos de autoclave

pH de formulaciones de gotas oculares con y sin oxidante fenólico			
Ciclos de autoclave	0%	0,02% de BHA	0,02% de BHT
0	4,78 ± 0,02	4,87	4,87
1	3,83 ± 0,05	4,77 ± 0,08	4,74 ± 0,04
2	3,46 ± 0,03	4,49 ± 0,05	4,43 ± 0,03
3	3,29 ± 0,03	4,35 ± 0,06	4,20 ± 0,04

- 5 Estos resultados muestran que la adición de un antioxidante fenólico previene la caída del pH de la formulación de gotas oculares. Las formulaciones de gotas oculares son por lo tanto más estables.

10 Ejemplo 5: Estudios clínicos que utilizan las formulaciones de gotas oculares de la presente descripción (con 1,5% p/v de dexametasona)

ABREVIATURAS

- AC: cámara anterior
- AE: eventos adversos
- ANCOVA: análisis de covarianza
- 15 • BCVA: mejor agudeza visual corregida
- BID: dos veces al día (del latín "bis in die")
- CMT: espesor macular central
- ETDRS: estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética
- HbA1c: hemoglobina A1c
- 20 • IOP: presión intraocular
- LogMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución
- QD: una vez al día (del latín "quaque die")
- SD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
- TEAEs: tratamiento de eventos adversos emergentes
- 25 • USP: Farmacopea de los Estados Unidos

Escalas y métodos de calificación y medición

• *Flare y Células de la cámara anterior*

El recuento de células de la cámara anterior se registra como el número real de células observado si se observan ≤ 10 células (solo se deben contar los glóbulos blancos; no se

deben contar los glóbulos rojos y las células pigmentarias). (Jabs, D. A., R. B. Nussenblatt, J. T. Rosenbaum and G. Standardization of Uveitis Nomenclature Working (2005). "Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop." Am J Ophthalmol 140(3): 509–516).

5 Tabla 10:

Células de la Cámara Anterior		Flare de la Cámara Anterior	
Grado	Recuento de Células	Grado	Recuento de Flare
0	0	0	Ninguno
1	1-10	1	Tenue
2	11-25	2	Moderado (detalles de iris y cristalino claros)
3	26-50	3	Marcado (detalles de iris y cristalino borrosos)
4	>50	4	Intenso (fibrina o plasmoide acuoso)

Escala basada en (Jabs, Nussenblatt et al. 2005).

• Dolor Ocular

El paciente evalúa el dolor ocular utilizando una escala numérica de calificación del dolor calificada de 0 a 10 (McCaffery, M. and A. Beebe (1994). "Pain: clinical manual for nursing practice." Nurs Stand 9(11): 55).

El examinador le hace al paciente la siguiente pregunta:

*En una escala de 0 a 10, en la que 0 no hay dolor y 10 es el peor dolor posible o insoportable, marque en la escala el número que mejor describa el dolor o la incomodidad que siente en el ojo operado * en este momento. La mitad de la escala (alrededor de 5) se puede usar para describir el "dolor moderado". Solo se permiten puntajes de números enteros.*

Estudio clínico 1: Uso de una formulación farmacéutica acuosa de dexametasona (1,5% p/v) en el tratamiento del edema macular diabético

20

Este fue un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado, de grupos paralelos, controlado por suspensión del vehículo. 144 sujetos elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 2: 1; en un brazo, los sujetos recibieron 1 gota de una microsuspensión oftálmica que incluía 1,5% (p/v) de dexametasona, 3 veces al día (cada 8 horas) durante 12 semanas (99 sujetos) y en el otro brazo los sujetos recibieron gotas oculares de vehículos 3 veces un día (cada 8 horas) durante 12 semanas (45 sujetos). El objetivo final principal de eficacia fue el cambio medio en el tratamiento temprano del

estudio de retinopatía diabética (ETDRS) BCVA en la semana 12 en comparación con el valor inicial. Los puntos finales secundarios incluyeron el cambio medio en el espesor macular central (CMT) según lo evaluado por la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16 en comparación con el valor inicial. Los puntos finales de seguridad incluyeron AE, pruebas de laboratorio de seguridad, parámetros de examen con lámpara de hendidura que indican toxicidad ocular al fármaco en investigación, presión intraocular y oftalmoscopia indirecta dilatada.

Resultados de Eficacia

10 • Mejor Agudeza Visual Corregida

En la semana 12, el cambio medio con respecto al valor inicial en la puntuación de letras ETDRS BCVA fue mayor en el brazo evaluado con la formulación de gota ocular de la descripción que en el brazo del vehículo; 2,9 (70% de CI: 2,13, 3,65) versus 1,7 (70% de CI: 0,66, 2,72). Los resultados de ANCOVA demostraron la hipótesis alternativa y establecieron la superioridad de la formulación de gotas oculares que contiene dexametasona de acuerdo con la presente descripción sobre la gota ocular de vehículo con un alfa de 0,15.

• Espesor macular central

Se observó una mayor reducción en el CMT medio desde el inicio en el brazo probado con la formulación de la gota ocular de la descripción en comparación con el brazo del vehículo hasta la semana 12.

Desde la semana 2 hasta la semana 12, se observó una diferencia media de LS estadísticamente altamente significativa desde el inicio en la reducción de CMT ocular del estudio a favor del brazo probado; Diferencia media de LS en la semana 12; -36,77 (70% de CI: -53,58, -19,95), valor $p = 0,01$.

Los resultados del ANCOVA ajustado al inicio del estudio con imputación múltiple también mostraron superioridad de la formulación de gotas oculares sobre el grupo Vehículo para mejorar el CMT en la semana 12 (con un alfa de 0,15).

30 Resultados de seguridad

Se informaron AE emergentes del tratamiento en una mayor proporción de sujetos en el grupo que recibió la microsuspensión oftálmica de dexametasona que en los sujetos en el grupo Vehículo (70 [70,0%] sujetos experimentaron 134 TEAE versus 24 [53,3%] sujetos experimentaron 50 TEAE).

- 5 Se informaron TEAE graves en una mayor proporción de sujetos en el grupo de microsuspensión oftálmica de dexametasona que en sujetos en el grupo Vehículo (11 [11,1%] sujetos experimentaron 14 TEAE graves versus 1 [2,2%] sujeto experimentó 1 TEAE). En ambos grupos de tratamiento, estos TEAE graves no estaban relacionados con la medicación del estudio.

10 **Estudio clínico 2: Uso de formulación farmacéutica acuosa de dexametasona (1,5% p/v) en el tratamiento del dolor y la inflamación después de una cirugía de cataratas**

- Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado, controlado con placebo (vehículo), diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de la formulación de
15 gotas oculares como se describe en la presente descripción (con 1,5% p/v de dexametasona) en comparación al placebo en el tratamiento de la inflamación y el dolor después de una cirugía de cataratas.

- Los sujetos fueron aleatorizados 1: 1: 1 para recibir la formulación de gotas oculares con
20 dexametasona QD (una vez al día) y placebo QD, BID (dos veces al día) o placebo BID. Los sujetos dosificaron 1 gota en el BID ocular del estudio durante 14 días, comenzando un día después de la cirugía en el ojo operado. Las medidas jerárquicas de eficacia primaria fueron 1) ausencia de células de la cámara anterior (es decir, puntaje de '0') en la visita 6 (día 15) y 2) ausencia de dolor (es decir, puntaje de '0') en la visita 4 (día 4). Las medidas
25 de seguridad incluyeron cambios desde la línea de base del VA de agujero de alfiler (sin ninguna otra corrección) como se midió en el gráfico ETDRS, cambio desde la línea de base de la IOP y tasas de eventos adversos (AE).

Resultados de eficacia

- En la visita 6 (día 15), el número de células de la cámara anterior ausentes fue
30 significativamente mayor para QD (26 sujetos con células AC ausentes [51,0%], $p = 0,0009$) y BID (34 sujetos con células AC ausentes [66,7%], $p < 0,0001$) en comparación con placebo (10 sujetos con células AC ausentes [19,6%]). En la visita 4, el número de sujetos con ausencia de dolor fue significativamente mayor para QD (37 sujetos [72,5%], p

= 0,0049) y BID (32 sujetos [62,7%], p = 0,0738) en comparación con placebo (23 sujetos [45,1%]).

En conjunto, se logró el objetivo principal de eficacia, y los resultados indican que la dosificación con QD o BID es significativamente superior al placebo para reducir el número de sujetos con células de la cámara anterior y el número de sujetos con dolor después de una cirugía de cataratas.

Resultados de seguridad

En general, se informó una mayor proporción de TEAE, incluidos los TEAE oculares, para el grupo placebo en comparación con cualquiera de los grupos probados. Los resultados indican que la formulación de gotas oculares con dexametasona según lo probado es segura y bien tolerada.

Ejemplo 6: Estudios de rastreo para el uso de antioxidantes alternativos

A los efectos del presente estudio, se realizó un conjunto de formulaciones de prueba que contenían diferentes cantidades de antioxidantes. Las formulaciones de prueba se prepararon agregando cierto antioxidante como se enumera en la Tabla XX a la formulación como se describe en la Tabla 1 del Ejemplo 1.

La concentración de antioxidantes se fijó como equimolar a tiosulfato de sodio al 0,3% p/v. Las formulaciones de prueba preparadas se ajustaron a pH 5 (4,9–5,1) y se esterilizaron en autoclave dos veces bajo aire ambiente (sin inserción de oxígeno). Después de segundos ciclos de autoclave, se midió el pH de las muestras. La información sobre los antioxidantes utilizados, sus concentraciones y los resultados de las mediciones de pH se presentan en la Tabla 11.

Table 11: Results of pH drop after 2x autoclaving cycles					
Etiqueta	Antioxidante	Concentración utilizada (p/v %)	pH		Después de 2 ciclos de autoclave *
			Inicial		
Ref	Formulación sin antioxidante.	NA	4,94		4,00
SA	(+)-L-ascorbato de sodio	0,38%	5,06		4,81
Cys	Cisteína	0,23%	4,98		3,86
LA	Ácido láctico	0,17%	4,96		4,34
AP	Palmitato de L-ascorbilo	0,79%**	5,06		3,58

SFS	Formaldehído sulfoxilato de sodio	0,22%	5,01	3,62
LG	Galato de laurilo	0,64%**	5,04	4,54
Met	L-Metionina	0,28%	4,95	5,32
TBHQ	terc-butilhidroquinona	0,32%**	5,06	4,27
TA	DL-ácido tartárico	0,28%	5,04	4,74
MA	DL-ácido málico	0,24%	4,96	4,83
MTG	α -monotioglicerol	0,21%	5,08	4,66
SC	Citrato de sodio dihidrato tribásico	0,48%	5,05	4,95
STS	Tiosulfato de sodio pentahidratado	0,30%	5,08	5,56
BHA	Hidroxianisol butilado	0,34%**	4,92	4,49
PCA	Ácido 3,4-dihidroxibenzoico	0,29%	4,99	4,97
*promediado de 2 mediciones; **no se disolvieron por completo				

Los antioxidantes considerados se pueden dividir en varios grupos en función de su eficacia para estabilizar la formulación (véase la Tabla 12).

Tabla 12. Clasificación de antioxidantes considerados según su eficiencia		
Grupo	Rango de caída de pH (abs)	Representantes
A	≥ 0	Tiosulfato de sodio, L–Metionina, Ácido 3,4–dihidroxibenzoico
B	0 – 0,5	Citrato de sodio tribásico, ácido DL–málico, (+)–L–ascorbato de sodio, DL–ácido tartárico, α –monotioglicerol, hidroxianisol butilado
C	0,5 – 1,0	Galato de laurilo, ácido láctico, terc–butilhidroquinona
D	1,0 – 1,5	Cisteína, formaldehído sulfoxilato de sodio, Palmitato de L–ascorbilo

Los antioxidantes del grupo A, B y C mostraron un efecto positivo sobre la estabilidad del pH de la formulación, mientras que los representantes del grupo D fueron inútiles.

Discusión de los resultados del estudio

Para facilitar la interpretación de los resultados obtenidos, las condiciones de estrés de los estudios descritos deben convertirse en la condición del programa de estabilidad a largo plazo actualmente en ejecución para una formulación de gotas oculares. Para este propósito, los valores de caída de pH para formulaciones de stock almacenadas en recipientes de vidrio del estudio se compararon con el perfil de caída de pH para un lote clínico almacenado a 25°C en recipientes de plástico de LDPE sin antioxidante (STS).

Se halló que los resultados de diferentes pruebas de estrés por calentamiento revelan los antioxidantes alternativos que se pueden utilizar para inhibir la caída de pH de la formulación de OCS–01 durante el almacenamiento a largo plazo.

- Antioxidantes como L–metionina, ácido 3,4–dihidroxibenzoico, citrato de sodio, ácido DL–málico, (+)–L–ascorbato de sodio, ácido DL–tartárico, α –monotioglicerol, galato de laurilo, ácido láctico y terc–butilhidroquinona puede estabilizar la formulación durante al menos 1 año de almacenamiento a 25°C.

- Covitol® 1100 EU, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y tiosulfato de sodio pueden servir como antioxidantes adecuados para la formulación de hasta 2 años de almacenamiento a 25°C.

- No se estudió el tiempo de almacenamiento máximo en el que los antioxidantes mencionados seguirán siendo efectivos y puede exceder el tiempo de almacenamiento concluido anteriormente.

- 5 Como conclusión, entre los antioxidantes rastreados, el tiosulfato de sodio fue el mejor antioxidante para estabilizar el pH de la suspensión oftálmica de dexametasona al 1,5%. Los antioxidantes adicionales muestran un perfil estabilizador para la suspensión oftálmica de dexametasona al 1,5%. Pueden ser menos efectivos que el STS para estabilizar el pH, pero pueden lograr la estabilidad durante 2 años cuando se almacenan a 25°C en un
- 10 recipiente de plástico/LDPE. Estos antioxidantes incluyen L-metionina, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, citrato de sodio, ácido DL-málico, (+)-L-ascorbato de sodio, ácido DL-tartárico, α -monotioglicerol, galato de laurilo, ácido láctico y terc-butilhidroquinona, Covitol® 1100 EU (acetato de d-alfa-tocoferol), hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT).

15