

MÉTODO PARA TRATAR COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DE LA CIRUGÍA DE CATARATAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a un método terapéutico, más concretamente a un método para tratar una complicación quirúrgica de la cirugía de cataratas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una "catarata" es una opacidad del cristalino del ojo que afecta a la visión. La mayoría de las personas desarrollan cataratas debido al envejecimiento. La cirugía de cataratas es una de las cirugías oculares más comunes. El objetivo principal de la cirugía de cataratas es eliminar los cristales opacos, implantar cristales artificiales o lentes intraoculares (LIO) y restaurar algunas de las propiedades ópticas de los cristales opacos.

Gracias a los nuevos avances en tecnología, control de enfermedades infecciosas y equipos, se producen menos efectos adversos postoperatorios tras la intervención. Sin embargo, siguen apareciendo complicaciones después de la operación.

Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar los métodos de tratamiento de las complicaciones quirúrgicas de la cirugía de cataratas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente divulgación proporciona un método novedoso para tratar o mejorar una complicación quirúrgica de la cirugía de cataratas.

En una modalidad de la presente divulgación, el método para tratar o mejorar una complicación quirúrgica de la cirugía de cataratas en un sujeto que lo necesita comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una suspensión acuosa a un sujeto que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz, en la que la suspensión acuosa comprende:

nanopartículas de propionato de clobetasol, en donde el diámetro medio de las nanopartículas es de 300 nm o menos y el diámetro D90 de las nanopartículas es de 450 nm o menos;

una sal fisiológicamente aceptable;

glicerina;

lecitina de soya hidrogenada; y

ácido cítrico anhidro.

Algunos ejemplos de complicaciones quirúrgicas son, entre otros, un recuento elevado de células en la cámara anterior (CCA), dolor, deterioro de la agudeza visual, inflamación ocular e infección ocular.

En algunas modalidades de la divulgación, la composición farmacéutica se administra antes de la cirugía de cataratas, durante la cirugía de cataratas o después de la cirugía de cataratas. En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra después de la cirugía de cataratas.

En una modalidad de la divulgación, la cirugía de cataratas es una cirugía de cataratas sin complicaciones o una cirugía de cataratas complicada.

En algunas modalidades de la divulgación, la suspensión acuosa comprende entre un 0.01 % y un 0.2 % en peso; entre un 0.015 % y un 0.18 % en peso; entre un 0.02 % y un 0.16 % en peso; entre un

0.025 % y un 0.14 % en peso; 0.03 % en peso a 0.12 % en peso; 0.035 % en peso a 0.1 % en peso; 0.04 % en peso a 0.08 % en peso; 0.04 % en peso a 0.06 % en peso; 0.05 % en peso; 0.1 % en peso de propionato de clobetasol.

En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra al menos una vez.

5 En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra una, dos, tres o cuatro veces al día.

En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra el primer día postoperatorio (POD 1).

10 En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra durante al menos un día. En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra durante 3 a 28 días; 4 a 27 días; 5 a 26 días; 6 a 26 días; de 7 a 25 días; de 8 a 24 días; de 9 a 23 días; de 10 a 22 días; de 11 a 21 días; de 12 a 20 días; de 13 a 19 días; de 14 a 18 días; de 15 a 17 días.

15 En algunas modalidades de la divulgación, las nanopartículas se producen mezclando propionato de clobetasol, la sal fisiológicamente aceptable, glicerina, lecitina de soya hidrogenada y ácido cítrico anhidro.

En algunas modalidades de la divulgación, las nanopartículas se producen mezclando además propionato de clobetasol, la sal fisiológicamente aceptable, glicerina, lecitina de soya hidrogenada y ácido cítrico anhidro con un modificador de superficie.

20 En algunas modalidades de la divulgación, el modificador de superficie comprende un tensioactivo, un inhibidor de aglomeración, un modificador de viscosidad y/o un estabilizador de dispersión.

En algunas modalidades de la divulgación, el modificador de superficie es el estabilizador de dispersión.

Algunos ejemplos de estabilizador de dispersión incluyen, entre otros, polioxietileno polioxipropilenglicol y/o alcohol polivinílico.

25 En algunas modalidades de la divulgación, el modificador de superficie es el modificador de viscosidad.

Algunos ejemplos del modificador de viscosidad incluyen, entre otros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol polivinílico.

30 En algunas modalidades de la divulgación, la suspensión acuosa comprende de 1 a 10 mg/ml; de 1.5 a 9.5 mg/ml; de 2 a 9 mg/ml; 2.5 a 8.5 mg/ml; 3 a 8 mg/ml; 3.5 a 7.5 mg/ml; 4 a 7 mg/ml; 4.5 a 6.5 mg/ml; 5 a 6 mg/ml del modificador de viscosidad.

En algunas modalidades de la divulgación, la composición farmacéutica se administra como gota oftálmica.

La presente divulgación proporciona una composición oftálmica que comprende:

35 nanopartículas de propionato de clobetasol, en donde el diámetro medio de las nanopartículas es de 300 nm o menos y el diámetro D90 de las nanopartículas es de 450 nm o menos;

una sal fisiológicamente aceptable;

glicerina;

lecitina de soya hidrogenada;
 ácido cítrico anhidro;
 ácido bórico;
 ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); y
 cloruro de benzalconio (BAK).

en donde la concentración de cloruro de benzalconio es inferior a 45 ppm.

En algunas modalidades de la divulgación, la composición oftálmica comprende las nanopartículas de propionato de clobetasol, cloruro de sodio, lecitina de soya hidrogenada, glicerina, ácido cítrico anhidro, alcohol polivinílico, poloxámero 407, BAK, metilcelulosa, ácido bórico y EDTA.

En algunas modalidades de la divulgación, la composición oftálmica comprende entre un 0.05 % y un 0.15 % en peso de nanopartículas de propionato de clobetasol, entre un 0.5 % y un 1.5 % en peso de cloruro de sodio, 0.05 % en peso a 0.15 % en peso de lecitina de soya hidrogenada, 0.1 % en peso a 0.4 % en peso de glicerina, 0.003 % en peso a 0.01 % en peso de ácido cítrico anhidro, 0.05 % en peso a 0.15 % en peso de alcohol polivinílico, 0.002 % en peso a 0.01 % en peso de poloxámero 407, 0.003 % en peso a 0.004 % en peso de BAK, 0.3 % en peso a 0.8 % en peso de metilcelulosa, 0.15 % en peso a 0.35 % en peso de ácido bórico, y 0.01 % en peso a 0.07 % en peso de EDTA.

Estos y otros aspectos se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de las modalidades preferidas, tomada en conjunto con los siguientes dibujos, aunque se pueden efectuar variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de los conceptos novedosos de la divulgación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

En la Figura 1 se muestra los resultados del recuento medio de células de la cámara anterior tratadas con las suspensiones 1 a 2 y las suspensiones placebo 1 a 2 después de la cirugía de cataratas.

En la Figura 2 se muestra el porcentaje de sujetos con un recuento ACC de 0 en un momento dado tratados con las suspensiones 1 a 2 y las suspensiones placebo 1 a 2 después de la cirugía de cataratas.

En la Figura 3 se muestra el porcentaje de sujetos con un índice de dolor de 0 en cada momento tratado con las suspensiones 1 a 2 y las suspensiones placebo 1 a 2 después de la cirugía de cataratas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que les atribuye un experto en la materia a la que se refiere la presente divulgación. En caso de conflicto, prevalecerá el presente documento, incluidas las definiciones. Tal y como se utilizan en la presente especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el” incluyen referencias plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

A lo largo de esta descripción, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra “comprende”, o variaciones tales como “comprenden” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros, pero no la exclusión de cualquier otro elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros.

Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos “tratamiento” y “tratar” abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como el terapéutico, es decir, curativo y/o paliativo. Por lo tanto, los términos “tratamiento” y “tratar” comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, especialmente en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un
 5 tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o un tratamiento causal para revertir o revertir parcialmente las afecciones de la indicación o para detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los conjugados, las composiciones y los métodos de la presente divulgación pueden utilizarse, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un periodo, así como para la terapia crónica. Además, los términos “tratamiento” y “tratar” comprenden el tratamiento profiláctico, es decir, el
 10 tratamiento de pacientes con riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente, reduciendo así dicho riesgo.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un conjugado de la presente divulgación que (i) trata o previene la enfermedad o afección concreta, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad o afección concreta,
 15 o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad o afección concreta descrita en el presente documento.

Tal y como se utilizan indistintamente en el presente documento, los términos “individuo”, “sujeto”, “huésped” y “paciente” se refieren a un mamífero, incluyendo, entre otros, murinos (ratas, ratones), primates no humanos, humanos, caninos, felinos, ungulados (por ejemplo, equinos, bovinos, ovinos,
 20 porcinos, caprinos), etc.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término “que necesita tratamiento” se refiere a la valoración realizada por un cuidador (por ejemplo, un médico, una enfermera, una enfermera practicante o una persona en el caso de los seres humanos; un veterinario en el caso de los animales, incluidos los mamíferos no humanos) de que un sujeto necesita o se beneficiará de un tratamiento. Esta valoración se
 25 basa en diversos factores que entran dentro del ámbito de especialización del cuidador, pero que incluyen el conocimiento de que el sujeto está enfermo o va a enfermar como consecuencia de una afección que puede tratarse con los compuestos de la presente divulgación.

Suspensión acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol

En particular, los inventores descubrieron que las nanopartículas de propionato de clobetasol
 30 tienen una excelente transferibilidad al humor acuoso y una buena acción antiinflamatoria, cuando las nanopartículas tienen un diámetro medio de 300 nm o menos y un diámetro del 90 % (en lo sucesivo, “D90”) de 450 nm o menos (preferiblemente, un diámetro medio de partícula de 250 nm o menos y un D90 de 300 nm o menos, o un diámetro medio de partícula de 200 nm o menos y un D90 de 250 nm o menos). Cuando se emplean tales nanopartículas, se espera que la solubilidad del propionato de clobetasol sea
 35 mayor, lo que aumenta la biodisponibilidad y reduce la dosis de administración necesaria. El diámetro medio de las partículas puede medirse como el diámetro medio de la distribución numérica.

Los rangos del diámetro medio de las partículas de propionato de clobetasol pulverizadas obtenidas mediante el método de producción anterior pueden ser los mismos que el diámetro medio de las

nanopartículas de propionato de clobetasol contenidas en la suspensión acuosa o la composición farmacéutica acuosa descritas anteriormente. Además, los rangos del diámetro del 90 % (D90) y el 50 % del diámetro (D50) de las partículas de propionato de clobetasol pulverizadas obtenidas mediante el método de producción anterior pueden ser los mismos que el 90 % del diámetro (D90) y el 50 % del diámetro (D50), respectivamente, de las nanopartículas de propionato de clobetasol contenidas en la suspensión acuosa o la composición farmacéutica acuosa descritas anteriormente.

El “diámetro medio de las partículas” se refiere al diámetro medio aritmético de la distribución del tamaño de las partículas medido por espectroscopia de correlación de fotones por dispersión dinámica de luz. El diámetro del 50 % (también denominado diámetro medio, D50) representa el diámetro en donde las partículas de polvo se dividen en dos grupos en la distribución del tamaño de las partículas medida por el método de medición anterior, en donde las cantidades de partículas son iguales entre dichos dos grupos, el grupo de diámetro mayor y el grupo de diámetro menor. El “diámetro del 90 %” se refiere al diámetro (D90) de la partícula en la posición del 90 % en la distribución del tamaño de las partículas medida mediante el método de medición anterior, en donde el número de partículas se cuenta desde el diámetro de partícula más pequeño hasta el diámetro de partícula más grande, estableciendo el 0 % (el más pequeño) y el 100 % (la partícula más grande). El “diámetro del 10 %” se refiere al diámetro (D10) de la partícula en la posición del 10 % en la distribución del tamaño de las partículas medida mediante el método de medición anterior, en donde el número de partículas se cuenta desde el diámetro de partícula más pequeño hasta el diámetro de partícula más grande, estableciendo el 0 % (el más pequeño) y el 100 % (la partícula más grande). El método de medición mediante espectroscopia de correlación de fotones por dispersión dinámica de luz y el método de cálculo de la distribución del tamaño de las partículas son bien conocidos en la técnica.

La presente divulgación se refiere, por lo tanto, en una modalidad, a la suspensión acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol y, preferiblemente, a la suspensión acuosa en la que las nanopartículas tienen un diámetro medio de partícula de 300 nm o menos y un D90 de 450 nm o menos. La suspensión acuosa contiene, por ejemplo, nanopartículas de propionato de clobetasol producidas mezclando propionato de clobetasol, una sal fisiológicamente aceptable, un poliol fisiológicamente aceptable y/o agua y un modificador de superficie. Ejemplos del modificador de superficie incluyen, entre otros, un tensioactivo, un inhibidor de aglomeración, un modificador de viscosidad y un estabilizador de dispersión. La suspensión acuosa contiene, más preferiblemente, nanopartículas de propionato de clobetasol producidas mediante la mezcla de propionato de clobetasol, una sal fisiológicamente aceptable, glicerina, ácido cítrico anhidro y lecitina de soya hidrogenada.

Los inventores descubrieron además que la suspensión acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol, polioxietileno polioxipropilenglicoles (en lo sucesivo, “POE-POP glicol”) y/o alcoholes polivinílicos (en lo sucesivo, “PVA”) como estabilizador de dispersión, y/o hidroxipropilmetilcelulosa y/o metilcelulosa como modificador de la viscosidad, presenta una buena transparencia, dispersabilidad y estabilidad de almacenamiento a largo plazo.

Por lo tanto, la presente divulgación se refiere, en una modalidad, la suspensión acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol con un diámetro medio de partícula de 300 nm o menos y un D90 de 450 nm o menos (preferiblemente, un diámetro medio de partícula de 250 nm o menos y un D90 de 300 nm o menos, o un diámetro medio de partícula de 200 nm o menos y un D90 de 250 nm o menos). La presente divulgación se refiere, en otra modalidad, a la composición farmacéutica acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol como agente eficaz y un estabilizador de dispersión y/o un modificador de la viscosidad como aditivo.

La “composición farmacéutica acuosa” mencionada en el presente documento se refiere a una composición farmacéutica líquida o en gel acuosa, específicamente una composición farmacéutica que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol suspendidas en el líquido o gel acuoso. La composición farmacéutica mencionada en el presente documento se refiere, por lo tanto, a una composición farmacéutica acuosa, a menos que se indique lo contrario. La composición farmacéutica acuosa incluye preparaciones tópicas. Por lo tanto, las preparaciones tópicas mencionadas en el presente documento se refieren a preparaciones acuosas para administración tópica. La composición farmacéutica acuosa puede ser viscosa siempre que no impida que la composición se utilice como fármaco, e incluye preparaciones en gel, así como preparaciones acuosas.

El término “área tópica” se refiere a una parte del cuerpo, incluyendo el sitio afectado, el área alrededor del sitio afectado o un órgano que incluye el sitio afectado, y preferiblemente es el ojo.

Por “preparación tópica” se entiende una composición farmacéutica que se administra localmente. La preparación tópica incluye preferiblemente preparaciones tópicas para los ojos (por ejemplo, gotas oftálmicas).

La composición farmacéutica acuosa puede utilizarse para tratar o prevenir una complicación quirúrgica de una cirugía de cataratas mediante la administración tópica de una cantidad eficaz de la misma a un paciente que la necesite. En otras palabras, la presente divulgación se refiere, en una modalidad, a un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias o infecciosas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la suspensión acuosa o de la composición farmacéutica que contiene la suspensión acuosa, en donde la suspensión acuosa o la composición farmacéutica contiene nanopartículas de propionato de clobetasol y, opcionalmente, un estabilizador de dispersión y/o un modificador de la viscosidad a un paciente que lo necesite.

Alternativamente, la presente divulgación se refiere al uso de nanopartículas de propionato de clobetasol (opcionalmente con un modificador de superficie, un tensioactivo, un inhibidor de aglomeración, un estabilizador de dispersión y/o un modificador de viscosidad) o al uso de una suspensión acuosa que contiene dichas nanopartículas, para fabricar una composición farmacéutica acuosa (por ejemplo, inyecciones y preparaciones tópicas).

Por “suspensión acuosa” se entiende un líquido acuoso en donde se suspenden nanopartículas de propionato de clobetasol. La suspensión acuosa puede constituir una composición farmacéutica que puede administrarse como medicamento por sí sola, o puede constituir una composición farmacéutica

añadiendo otros componentes y un diluyente (por ejemplo, materias primas para composiciones farmacéuticas), o puede no utilizarse como medicamento.

La suspensión acuosa descrita en el presente documento incluye suspensiones acuosas estabilizadas por dispersión. Estabilizada por dispersión significa que la suspensión acuosa tiene una o
5 varias de las propiedades siguientes: (1) no se observa precipitación tras inspección visual, (2) alta transparencia, (3) no se observan aglomerados ni cristales tras observación microscópica, y (4) no se observan cambios sustanciales en el valor medio del diámetro de las partículas (no más del 50 %) tras la dispersión por agitación seguida de reposo durante 24 horas (preferiblemente 2 días, 3 días, 4 días, 5 días,
10 6 días, 7 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año o 2 años) a temperatura ambiente (25 °C). La suspensión acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol aquí descrita es preferiblemente una suspensión acuosa sin precipitación confirmada mediante inspección visual, con alta transparencia y sin aglomerados ni cristales observados al microscopio tras 7 días desde su sellado en un tubo de ensayo.

La transparencia puede determinarse de conformidad con la prueba de transparencia descrita en
15 la Farmacopea Japonesa. En concreto, la transparencia puede determinarse mediante los siguientes procedimientos. Se añade agua a 5 ml de un patrón de formazina hasta alcanzar los 100 ml, que se utiliza como patrón de turbidez. Se introduce cada una de las suspensiones acuosas sometidas a ensayo y el patrón de turbidez recién preparado en un tubo de ensayo de vidrio transparente incoloro de fondo plano con un diámetro interior de 15 mm, de modo que la capa de líquido tenga una profundidad de 30 mm o 40
20 mm, y a continuación se comparan entre sí observándolos desde arriba sobre un fondo negro con luz difusa. Cuando la transparencia de la suspensión acuosa sometida a ensayo es la misma que la del agua o del disolvente utilizado, o cuando la turbidez de la suspensión acuosa sometida a ensayo es inferior a la del patrón de turbidez, se determina que la transparencia es alta. Alternativamente, se miden las transmitancias a 660 nm de una suspensión acuosa sometida a ensayo y de un patrón de turbidez recién
25 preparado mediante el método de espectrofotometría ultravioleta visible utilizando una célula de capa de 50 mm, con agua o el disolvente como control. Cuando la transmitancia de la suspensión acuosa sometida a ensayo es superior al patrón de turbidez, se determina que la transparencia de la suspensión acuosa sometida a ensayo es alta.

En otra modalidad, la preparación tópica es una preparación tópica oftálmica con capacidad de
30 transferencia al humor acuoso. La “capacidad de transferencia al humor acuoso” aquí puede significar que la concentración de propionato de clobetasol (valor medio) en el humor acuoso es de 45 ng/ml o más (preferiblemente 50 ng/ml o más, 55 ng/ml o más, 60 ng/ml o más, 65 ng/ml o más, 70 ng/ml o más, 75 ng/ml o más) tras 60 minutos desde una única administración ocular de la preparación tópica acuosa que contiene propionato de clobetasol ajustado al 0.05 % (p/v). La «transferibilidad al humor acuoso» puede
35 significar alternativamente que una concentración de propionato de clobetasol (valor medio) en el humor acuoso es de 40 ng/ml o más (preferiblemente 50 ng/ml o más, 55 ng/ml o más, 60 ng/ml o más, 63 ng/ml o más, 64 ng/ml o más, 65 ng/ml o más, 70 ng/ml o más, 75 ng/ml o más) tras 30 minutos desde una única

administración ocular de la preparación tópica acuosa que contiene propionato de clobetasol ajustado al 0.05 % (p/v).

En otra modalidad, la preparación tópica es una preparación tópica oftálmica con capacidad de transferencia a la conjuntiva. La “transferibilidad a la conjuntiva” en el presente documento se refiere a que la concentración de propionato de clobetasol (valor medio) en la conjuntiva es de 500 ng/ml o más (preferiblemente 659 ng/ml o más, 900 ng/ml o más, 972 ng/ml o más, 1,000 ng/ml o más, 1,200 ng/ml o más, 1,210 ng/ml o más, 1,400 ng/ml o más, 1,455 ng/ml o más, 1,500 ng/ml o más o 2,000 ng/ml o más, 2,141 ng/ml o más) tras 15 minutos desde la administración de una sola gota en el ojo de la preparación tópica acuosa que contiene propionato de clobetasol ajustado al 0.05 % (p/v).

La transferibilidad al humor acuoso y a la conjuntiva puede determinarse según el método descrito en los ejemplos de esta solicitud utilizando animales adecuados y, por ejemplo, mediante los siguientes procedimientos. Se separa suavemente el párpado inferior de un conejo, se administra una gota de la sustancia de prueba (una sola gota) en el saco conjuntival del ojo izquierdo utilizando una pipeta y, tras la administración, se cierran suavemente los párpados superior e inferior y se mantienen así durante unos 2 segundos. Transcurridos 15, 30, 60 y 90 minutos desde la administración, se anestesia a los conejos y se les sacrifica por sangrado, tras lo cual se lava minuciosamente el ojo con agua para inyección y se recogen el humor acuoso y la conjuntiva. La concentración de propionato de clobetasol en el humor acuoso recogido puede determinarse añadiendo metanol y una solución de patrón interno (prednisolona) al humor acuoso recogido, agitando la mezcla, añadiendo posteriormente acetonitrilo, agitando la mezcla y centrifugando (13,100 × g, 4 °C, 5 minutos) la mezcla, y midiendo a continuación el sobrenadante obtenido por centrifugación mediante el método LC-MS/MS. La concentración de propionato de clobetasol en la conjuntiva recogida puede determinarse añadiendo agua ultrapura en un volumen nueve veces superior al peso húmedo de la conjuntiva obtenida, homogeneizando, añadiendo además metanol y una solución de patrón interno (prednisolona), agitando la mezcla, añadiendo posteriormente o de acetonitrilo, agitando la mezcla y centrifugando la mezcla (13,100 × g, 4 °C, 5 minutos), y midiendo a continuación el sobrenadante obtenido por centrifugación mediante el método LC-MS/MS.

En otra modalidad, la preparación tópica es una preparación tópica para los ojos capaz de reducir la tasa de aumento de la concentración de proteínas en el humor acuoso. Ser “capaz de reducir la tasa de aumento de la concentración de proteínas en el humor acuoso” significa que la concentración de proteínas en el humor acuoso que se obtiene al administrar 40 µL de la preparación tópica acuosa que contiene un 0.05 % (p/v) o un 0.1 % (p/v) de propionato de clobetasol siete veces a intervalos de 30-60 minutos antes y después de la queratocentesis (preferiblemente, fijando el momento de la queratocentesis en 0 minutos, siete administraciones a los 180 minutos, 120 minutos, 60 minutos y 30 minutos antes de la queratocentesis, y 30 minutos, 60 minutos y 90 minutos después de la queratocentesis) a un animal experimental (por ejemplo, un conejo) y recogiendo el humor acuoso 30 minutos después de la última administración, es inferior a tres veces (preferiblemente inferior a 2.5 veces o inferior a dos veces) la concentración de proteínas en el humor acuoso del ojo en donde no se ha realizado la queratocentesis.

La preparación oftálmica tópica puede tener dos o más (dos, tres o todas) propiedades seleccionadas entre la transferibilidad al humor acuoso, la transferibilidad a la conjuntiva, la reducción de la tasa de aumento de la concentración de proteínas en el humor acuoso y la actividad inhibidora de la inflamación en el ojo.

5 En una modalidad, la suspensión acuosa es una suspensión acuosa con baja irritabilidad. La baja irritabilidad se refiere en el presente documento a que el grado de reacciones irritantes (reacciones inflamatorias tales como enrojecimiento, hinchazón y/o congestión) al administrar la suspensión acuosa a un sujeto es menor que el observado al administrar preparaciones acuosas utilizadas anteriormente que
10 de prueba es baja o no, por ejemplo, con referencia al método de Jonas, J. Kuehne et al., Am J Ophthalmol (2004) 138:547-553, administrando la suspensión acuosa de prueba en el ojo de un conejo, midiendo el grado de inflamación ocular y determinando que la irritabilidad es baja cuando el grado de inflamación es inferior al del agente líquido estándar (el mismo que el anterior). Más concretamente, en el caso de una gota oftálmica, la irritabilidad se determina aplicando una preparación que contiene un 1.0 % de propionato
15 de clobetasol en el ojo entre una y veinte veces al día, a intervalos de entre 30 minutos y varias horas, observando la córnea, el iris y la conjuntiva antes de la administración y 1, 3, 5 y 24 horas después de la última administración, y puntuando de acuerdo con los criterios de puntuación de Draize (véase las LINEAMIENTOS DE LA OCDE PARA EL ENSAYO DE SUSTANCIAS QUÍMICAS 405 (24 de febrero de 1987) Irritación/corrosión ocular aguda).

20 La suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener una o dos o más sales fisiológicamente aceptables. Algunos ejemplos de “sales fisiológicamente aceptables” son el cloruro de sodio, el cloruro de potasio, el cloruro de amonio, el sulfato de sodio, el sulfato de magnesio, el sulfato de potasio, el sulfato de calcio, el malato de sodio, el citrato de sodio, el citrato de disodio, el citrato de dihidrogeno sódico, el citrato de dihidrogeno potásico, el fosfato de dihidrogeno sódico, el fosfato de
25 dihidrogeno potásico, el hidrogeno fosfato de disodio y el hidrogeno fosfato de dipotasio, siendo preferible el cloruro de sodio.

La suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener la sal fisiológicamente aceptable en una concentración de 0.01 a 10 %, preferiblemente de 0.1 a 5 % o, por ejemplo, de 0.5 a 3 % y de 0.8 a 2 %. Alternativamente, la suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener
30 la sal fisiológicamente aceptable en una concentración de 0.01 a 50 mg/ml, de 0.1 a 20 mg/ml o de 1 a 5 mg/ml.

La suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener uno o dos o más tensioactivos y/o uno o dos o más inhibidores de aglomeración.

El “tensioactivo” no está limitado, siempre que pueda administrarse a seres humanos como aditivo
35 farmacéutico sin mostrar toxicidad y sin obstaculizar la actividad del propionato de clobetasol. El tensioactivo puede ser, por ejemplo, un tensioactivo no iónico que incluya copolímeros en bloque de polioxietileno (en lo sucesivo, “POE”) y polioxipropileno (en lo sucesivo, “POP”), tales como poloxámero 407, poloxámero 235 y poloxámero 188; adductos de etilendiamina a copolímeros en bloque de

polioxietileno-polioxipropileno, tales como poloxamina; ésteres de ácidos grasos de POE sorbitán, tales como POE (20) monolaurato de sorbitán (polisorbato 20), POE (20) monooleato de sorbitán (polisorbato 80) y polisorbato 60; aceites de ricino hidrogenados POE, como el aceite de ricino hidrogenado POE (60); éteres alquílicos POE, como el éter laurílico POE (9); éteres alquílicos POE-POP, como el éter cetílico POE (20) POP (4); éteres alquilfenílicos POE, como el éter nonilfenílico POE (10); glicoles POE-POP, tales como glicol POE (105) POP (5), glicol POE (120) POP (40), glicol POE (160) POP (30), glicol POE (20) POP (20), glicol POE (200) POP (70), glicol POE (3) POP (17), glicol POE (42) POP (67), glicol POE (54) POP (39) y glicol POE (196) POP (67); tensioactivos anfóteros, incluidos tensioactivos de tipo glicina, como alquildiaminoetilglicina, tensioactivos de tipo acetato de betaína, como lauril dimetilaminoacético betaína, y tensioactivos de tipo imidazolina; tensioactivos aniónicos, incluidos fosfatos de alquiléter POE y sales de los mismos, como POE (10) lauril éter fosfato de sodio, sales de N-acilaminoácidos, como la lauroil metil alanina sódica, carboxilatos de alquil éter, N-acilauratos, como el N-metilaurato de cocoil sódico, sulfonatos, como el tetradecenesulfonato sódico, sulfatos de alquilo, como el lauril sulfato sódico, sulfatos de POE alquil éter, como el POE (3) lauril éter sulfato de sodio, y sulfonatos de α -olefina; y tensioactivos catiónicos, incluyendo sales de alquilamina, sales de alquilamonio cuaternario (cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio) y sales de alquilpiridinio (cloruro de cetilpiridinio y bromuro de cetilpiridinio). La suspensión acuosa puede contener uno o dos o más tensioactivos.

El "inhibidor de la aglomeración" descrito en el presente documento no está limitado, siempre que inhiba la aglomeración del propionato de clobetasol y pueda administrarse a seres humanos sin mostrar toxicidad y sin impedir la actividad del propionato de clobetasol. El inhibidor de la aglomeración puede ser fosfolípidos tales como alquilsulfato, N-alquiloil metil taurato, etanol, glicerol, propilenglicol, citrato de sodio, fosfolípidos que incluyen glicerofosfolípidos (lecitina (fosfatidilcolina) (por ejemplo, lecitina de soya refinada, lecitina de soya hidrogenada), fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, fosfatidilglicerol, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidilserina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilinositol, ácido lisofosfatídico y lisofosfatidilglicerol) y esfingofosfolípidos (esfingomielina, ceramida, glicosfingolípidos o gangliósidos), D-sorbitol, lactosa, xilitol, goma arábica, éster de ácido graso de sacarosa, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, polietilenglicol (PEG), éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, alquilbencenosulfonato, sulfosuccinato, POE-POP glicol, polivinilpirrolidona, PVA, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, polímeros de carboxivinilo, N-acilglutamato, copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, caseína sódica, L-valina, L-leucina, L-iso-leucina, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. La suspensión acuosa puede contener un inhibidor de la aglomeración o dos o más inhibidores de la aglomeración.

La suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener inhibidor de aglomeración en una concentración de 0.001 a 10 % o de 0.01 a 10 %, preferiblemente de 0.02 a 5 %, por ejemplo, de 0.03 a 1 %, de 0.04 a 0.5 % o de 0.05 a 0.2 %. Alternativamente, la suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener el inhibidor de aglomeración en una concentración de 0.01 a 50 mg/ml, 0.1 a 20 mg/ml o 1 a 5 mg/ml.

El tensioactivo y/o el inhibidor de aglomeración son preferiblemente una o más sustancias seleccionadas entre aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60 (por ejemplo, HCO-60), aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 40 (por ejemplo, HCO-40), polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80), polisorbato 20 (por ejemplo, Tween 20), glicol POE-POP (por ejemplo, PLONON 407P, Pluronic F68, UNILUBE 70DP-950B) y PVA (por ejemplo, Kuraray POVAL 217C), y más preferiblemente una o más sustancias seleccionadas entre glicol POE-POP y PVA.

El “modificador de la viscosidad” descrito en el presente documento no está limitado, siempre que sea capaz de ajustar la viscosidad de la suspensión acuosa y pueda administrarse a seres humanos como aditivo farmacéutico sin mostrar toxicidad y sin obstaculizar la actividad del propionato de clobetasol. El modificador de la viscosidad puede ser polisacáridos o derivados de los mismos (goma arábica, goma karaya, goma xantana, goma de algarrobo, goma guar, goma guaiaca, semilla de membrillo, goma darman, goma tragacanto, caucho de benzoína, goma de algarrobo, caseína, agar, ácido algínico, dextrina, dextrano, carragenina, gelatina, colágeno, pectina, almidón, ácido poligalacturónico, quitina y derivados de la misma, quitosano y derivados del mismo, elastina, heparina, heparinoide, sulfato de heparina, sulfato de heparano, ácido hialurónico y sulfato de condroitina), ceramida, derivados de la celulosa (metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, celulosa y nitrocelulosa), PVA (total o parcialmente saponificado), polivinilpirrolidona, macrogol, polimetacrilato de polivinilo, ácido poliacrílico, polímero de carboxivinilo, polietilenimina, óxido de polietileno, polietilenglicol, ácido ribonucleico, ácido desoxirribonucleico, copolímeros de metil vinil éter-anhídrido maleico y sales farmacológicamente aceptables de los mismos (por ejemplo, alginato de sodio). La suspensión acuosa puede contener uno o dos o más modificadores de la viscosidad. El modificador de la viscosidad es preferiblemente una o más sustancias seleccionadas entre hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, TC-5(R), Metlose 60SH-50), PVA (Kuraray POVAL 217C) y metilcelulosa (por ejemplo, Metlose SM-100, Metlose SM-15), siendo más preferibles una o más sustancias seleccionadas entre hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

La suspensión acuosa puede contener de 1 a 10 mg/ml, preferiblemente de 1 a 5 mg/ml, por ejemplo, de 1 a 4 mg/ml, de 1 a 3 mg/ml, de 1 a 2 mg/ml, del modificador de viscosidad.

El “modificador de superficie” mencionado en el presente documento se refiere al tensioactivo, el inhibidor de aglomeración, el modificador de viscosidad y/o el estabilizador de dispersión, y el modificador de superficie es capaz de modificar la superficie de las nanopartículas de propionato de clobetasol.

El “estabilizador de dispersión” utilizable en el presente documento se enumera anteriormente como tensioactivos, inhibidores de aglomeración y/o modificadores de viscosidad, y es preferiblemente una o más sustancias seleccionadas entre aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 40, polisorbato 80, polisorbato 20, POE-POP glicol, PVA, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa, y más preferiblemente una o más sustancias seleccionadas entre POE-POP glicol, PVA, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

El tensioactivo, el inhibidor de aglomeración y/o el modificador de viscosidad que también se utilizan como estabilizador de dispersión (en lo sucesivo, “aditivos” en este párrafo) pueden adherirse o

adsorberse a la superficie de las nanopartículas de propionato de clobetasol. Cuando estos aditivos se añaden antes de la etapa de pulverización, se adhieren o se adsorben en la superficie de las nanopartículas de propionato de clobetasol, lo que inhibe la aglomeración de las nanopartículas durante la etapa de pulverización. Al adherirse o adsorberse en la superficie de las nanopartículas de propionato de clobetasol, los aditivos inhiben eficazmente la aglomeración en la suspensión acuosa. En este contexto, el tensioactivo, el inhibidor de la aglomeración y/o el modificador de la viscosidad, que también pueden utilizarse como estabilizador de la dispersión, pueden interpretarse como adheridos o adsorbidos en la superficie de las nanopartículas de propionato de clobetasol, siempre que al menos una parte de los aditivos se adhiera o se adsorba en la superficie de las nanopartículas (contribuyendo a la modificación de la superficie), y no es necesario que el aditivo se adhiera o se adsorba en la suspensión acuosa.

La suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener uno o dos o más polioles fisiológicamente aceptables. La composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, los polioles fisiológicamente aceptables descritos anteriormente. Los “polioles fisiológicamente aceptables” incluyen glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol y dietilenglicol, y preferiblemente son propilenglicol o glicerina. La suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener el poliol fisiológicamente aceptable en una concentración de, por ejemplo, 0.001 a 10 % o 0.01 a 10 %, preferiblemente 0.02 a 5 %, por ejemplo, 0.03 a 1 %, 0.04 a 0.5 %, 0.05 a 0.2 %. Alternativamente, la suspensión acuosa o la composición farmacéutica pueden contener el poliol fisiológicamente aceptable en una concentración de 0.01 a 10 mg/ml, 0.05 a 5 mg/ml o 0.1 a 3 mg/ml.

La suspensión acuosa o la composición farmacéutica acuosa no contienen un disolvente oleoso. Por disolvente oleoso se entiende un disolvente insoluble en agua o ligeramente soluble en agua.

El propionato de clobetasol contenido en la suspensión acuosa o en la composición farmacéutica acuosa se presenta en forma de nanopartículas. El diámetro medio de las nanopartículas de propionato de clobetasol puede ser de 300 nm o menos, preferiblemente de 250 nm o menos, 240 nm o menos, 230 nm o menos, 220 nm o menos, 210 nm o menos, 200 nm o menos, 190 nm o menos, 180 nm o menos, 170 nm o menos, 160 nm o menos, 150 nm o menos, 140 nm o menos, 130 nm o menos, 120 nm o menos o 110 nm o menos. Los rangos de diámetro medio de las partículas de propionato de clobetasol pueden ser, por ejemplo, de 50 a 300 nm, de 50 a 250 nm, de 50 a 240 nm, de 50 a 230 nm, de 50 a 220 nm, de 50 a 210 nm, de 50 a 200 nm, de 50 a 190 nm, 50 a 180 nm, 50 a 170 nm, 50 a 160 nm, 50 a 150 nm, 50 a 140 nm, 50 a 130 nm, 50 a 120 nm, 50 a 110 nm, 100 a 300 nm, 100 a 250 nm, 100 a 240 nm, 100 a 230 nm, 100 a 220 nm, 100 a 210 nm, 100 a 200 nm, 100 a 190 nm, 100 a 180 nm, 100 a 170 nm, 100 a 160 nm, 100 a 150 nm, 100 a 140 nm, 100 a 130 nm, 100 a 120 nm o 100 a 110 nm.

El 90 % del diámetro (D90) de las nanopartículas de propionato de clobetasol contenidas en la suspensión acuosa o en la composición farmacéutica acuosa es de 450 nm o menos, preferiblemente de 400 nm o menos, 350 nm o menos, 300 nm o menos, 290 nm o menos, 280 nm o menos, 270 nm o menos, 260 nm o menos, 250 nm o menos, 240 nm o menos o 230 nm o menos. Los rangos del 90 % del diámetro (D90) del propionato de clobetasol pueden ser, por ejemplo, de 50 a 400 nm, de 50 a 350 nm, 50 a 300 nm, 50 a 290 nm, 50 a 280 nm, 50 a 270 nm, 50 a 260 nm, 50 a 250 nm, 50 a 240 nm, 50 a 230 nm, 100

a 400 nm, 100 a 350 nm, 100 a 300 nm, 100 a 290 nm, 100 a 280 nm, 100 a 270 nm, 100 a 260 nm, 100 a 250 nm, 100 a 240 nm o 100 a 230 nm.

El 50 % del diámetro (D50) de las nanopartículas de propionato de clobetasol contenidas en la suspensión acuosa o en la composición farmacéutica acuosa puede ser de 200 nm o menos, preferiblemente de 190 nm o menos, 180 nm o menos, 170 nm o menos, 160 nm o menos, 150 nm o menos, 140 nm o menos, 130 nm o menos, 120 nm o menos, 110 nm o menos o 100 nm o menos. Los rangos del 50 % del diámetro (D50) del propionato de clobetasol pueden ser de 50 a 190 nm, 50 a 180 nm, 50 a 170 nm, 50 a 160 nm, 50 a 150 nm, 50 a 140 nm, 50 a 130 nm, 50 a 120 nm, 50 a 110 nm, 50 a 100 nm, 80 a 190 nm, 80 a 180 nm, 80 a 170 nm, 80 a 160 nm, 80 a 150 nm, 80 a 140 nm, 80 a 130 nm, 80 a 120 nm, 80 a 110 nm o 80 a 100 nm.

Las nanopartículas de propionato de clobetasol contenidas en la suspensión acuosa o en la composición farmacéutica acuosa pueden cumplir dos o más condiciones de diámetro de partícula seleccionadas entre el diámetro medio de partícula, el diámetro del 90 % (D90) y el diámetro del 50 % (D50) descritos anteriormente. Las nanopartículas de propionato de clobetasol contenidas en la suspensión acuosa pueden tener, por ejemplo, un diámetro medio de partícula de 166 nm o menos, un D50 de 138 nm o menos y/o un D90 de 241 nm o menos. Las nanopartículas de propionato de clobetasol contenidas en la composición farmacéutica acuosa pueden tener, por ejemplo, un diámetro medio de partícula de 204 nm o menos, un D50 de 177 nm o menos y/o un D90 de 306 nm o menos.

El propionato de clobetasol contenido en la suspensión acuosa como componente activo se presenta en forma de nanopartículas, lo que permite esterilizar la suspensión acuosa mediante filtración y, por lo tanto, la suspensión acuosa se puede esterilizar fácilmente y tiene un efecto mínimo sobre las propiedades fisicoquímicas del componente activo.

La nanopartícula de propionato de clobetasol contenida en la suspensión acuosa se produce preferiblemente mezclando propionato de clobetasol, una sal fisiológicamente aceptable, un poliol fisiológicamente aceptable y un estabilizador de dispersión. Más preferiblemente, la nanopartícula de propionato de clobetasol se produce mezclando propionato de clobetasol, una sal fisiológicamente aceptable, un poliol fisiológicamente aceptable y un estabilizador de dispersión, con la adición de lecitina (por ejemplo, lecitina de soya hidrogenada) durante o después de la pulverización.

La suspensión acuosa incluye, por ejemplo, una preparación que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol; cloruro de sodio; lecitina de soya hidrogenada; glicerina; ácido cítrico anhidro; una o más sustancias seleccionadas entre glicoles POE-POP, aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno, polisorbato 80, PVA y copolímeros en bloque POE-POP; cloruro de benzalconio, ácido sórbico o sales del mismo (sorbato de potasio, sorbato de sodio y sorbato de triclocarbán) o paraoxibenzoatos (parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo); hidroxipropilmetilcelulosa y/o metilcelulosa; y citrato de sodio (incluido el citrato trisódico).

La suspensión acuosa y la composición farmacéutica pueden contener agua como componente principal. La composición farmacéutica, la suspensión acuosa y/o el diluyente descrito en el presente

documento pueden contener, según sea necesario, diversos aditivos tales como un estabilizador, un agente aromatizante, un espesante, un tensioactivo, un conservante, un desinfectante o un agente antibacteriano, un agente de control del pH, un agente tonificante y un tampón.

El conservante y el agente desinfectante o antibacteriano incluyen ácidos sórbicos o sales de los mismos (sorbato de potasio, sorbato de sodio y sorbato de triclocarbán), paraoxibenzoatos (parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo), acrinol, cloruro de metilrosanilinio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, clorhexidina o sales de la misma, poliexametileno biguanida, alquilpoliaminoetilglicina, alcohol bencílico, alcohol fenético, clorobutanol, isopropanol, etanol, fenoxietanol, plata soportada en fosfato de circonio, mercurocromo, povidona yodada, timerosal, ácido deshidroacético, cloroxilenol, clorofen, resorcinol, ortofenilfenol, isopropilmetilfenol, timol, hinokitiol, sulfamina, lisozima, lactoferrina, triclosán, 8-hidroxiquinolina, ácido undecilénico, ácido caprílico, ácido propiónico, ácido benzoico, halocarbon, tiabendazol, polimixina B, 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona, 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, polilisina, peróxido de hidrógeno, cloruro de polidronio, Glokill (nombre comercial: por ejemplo, Glokill PQ, Rhodia), cloruro de polidiaril dimetil amonio, poli[oxietileno (dimetiliminio) etileno (dimetiliminio) etileno dicloruro], polietileno poliamina-dimetilamina epiclorhidrina policondensados (nombre comercial: por ejemplo, Busan 1157, Buckman Laboratories International, Inc.) y compuestos de biguanida, Cosmocil; CQ (nombre comercial, con un contenido aproximado del 20 % en peso de clorhidrato de polihexametilenobiguanida, Arch Personal Care Products L.P.), y sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Es preferible el cloruro de benzalconio.

El agente de control del pH incluye ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico y ácido bórico), ácidos orgánicos (ácido láctico, ácido acético, ácido cítrico, ácido cítrico anhidro, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido glucónico, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido epsilon-aminocaprílico, ácido glutámico y ácido aminoetilsulfónico), gluconolactona, acetato de amonio, bases inorgánicas, (hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio), bases orgánicas (monoetanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina y lisina), bórax y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

El agente tonificante incluye sales inorgánicas (cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, cloruro de calcio, sulfato de magnesio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico, tiosulfato de sodio y acetato de sodio), alcoholes polihídricos (glicerina, propilenglicol, etilenglicol y 1,3-butilenglicol), sacáridos (glucosa, manitol y sorbitol).

El tampón incluye tampón tris, tampón borato, tampón fosfato, tampón carbonato, tampón citrato, tampón acetato, ácido epsilon-aminocaprílico y aspartato. Algunos ejemplos específicos incluyen ácido bórico o sales del mismo (borato de sodio, tetraborato de potasio y metaborato de potasio), ácido fosfórico o sales del mismo (hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de potasio), ácido carbónico o sales del mismo (hidrogenocarbonato de sodio y carbonato de sodio), ácido cítrico o sales del mismo (citrato de sodio, citrato de potasio y ácido cítrico anhidro).

“Espesante” se refiere a sustancias que aumentan la viscosidad y/o la estabilidad física de la composición farmacéutica de la presente divulgación. Los “espesantes” adecuados para los fines de la presente invención incluyen, entre otros, alcohol estearílico, carbopol, dimeticona y polímeros.

La viscosidad de la suspensión acuosa y de la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede ser de 1 a 5 mPa·s y puede ser, por ejemplo, de 1 a 3 mPa·s.

El “%” utilizado en la presente descripción en la composición o el contenido se refiere al % en peso (p/p), a menos que se indique lo contrario.

La suspensión acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol de la presente divulgación tiene ventajas en cuanto a transparencia, dispersabilidad, estabilidad de almacenamiento, transferibilidad a la conjuntiva y transferibilidad al humor acuoso, con baja irritabilidad, por lo que es fácil de esterilizar y tiene una buena estabilidad temporal y estabilidad de dispersión. La suspensión se puede utilizar para composiciones farmacéuticas para administración parenteral, específicamente para gotas oftálmicas.

La nanopartícula de propionato de clobetasol puede producirse mezclando propionato de clobetasol con una sal fisiológicamente aceptable y un poliol fisiológicamente aceptable, y pulverizando en húmedo el compuesto orgánico. El método de producción se describe detalladamente en la publicación internacional n.º WO 2008/126797. El paso de mezcla solo requiere propionato de clobetasol; la sal fisiológicamente aceptable y el poliol fisiológicamente aceptable se mezclan todos juntos al final, y el orden de adición no está limitado. El paso de mezcla puede lograrse, por ejemplo, añadiendo la sal fisiológicamente aceptable y el poliol fisiológicamente aceptable al propionato de clobetasol o, alternativamente, añadiendo el propionato de clobetasol a la sal fisiológicamente aceptable y al poliol fisiológicamente aceptable. Las nanopartículas de propionato de clobetasol contenidas en un polvo de la presente divulgación pueden producirse añadiendo la sal fisiológicamente aceptable y el poliol fisiológicamente aceptable a un compuesto orgánico con un punto de fusión de 80 °C o más, y pulverizando en húmedo el compuesto orgánico. En este método, la suspensión acuosa se puede preparar sin eliminar la sal y el poliol. Dado que no es necesario eliminar la sal y el poliol, la suspensión se puede preparar mediante pasos muy sencillos. La pulverización húmeda se consigue mezclando el compuesto orgánico, la sal y el poliol, y amasando la mezcla. La nanopartícula de propionato de clobetasol se puede producir preferiblemente añadiendo lecitina durante o después de la etapa de pulverización.

Las nanopartículas de propionato de clobetasol se producen preferiblemente mediante pulverización húmeda sin utilizar un coadyuvante de pulverización sólido duro, más preferiblemente sin utilizar un coadyuvante de pulverización sólido como productos de vidrio, productos metálicos como acero inoxidable, productos cerámicos como circonio y alúmina, y productos de moléculas grandes como poliestireno rígido. Lo más preferible es que la nanopartícula de propionato de clobetasol se produzca mediante pulverización húmeda sin utilizar un coadyuvante de pulverización sólido distinto de la sal fisiológicamente aceptable y el modificador de la viscosidad.

El término “fisiológicamente aceptable” significa que se cree que no causa problemas fisiológicos cuando se administra en un organismo. La aceptación fisiológica de una determinada sustancia se

determina adecuadamente en función de la especie a la que se administra, así como de las formas de administración. Entre los ejemplos de disolventes fisiológicamente aceptables se incluyen sustancias que están aprobadas como aditivos o disolventes para medicamentos o productos alimenticios.

La “sal fisiológicamente aceptable” descrita en el presente documento no está limitada, siempre
5 que pueda administrarse sin causar problemas fisiológicos. La sal fisiológicamente aceptable tiene preferiblemente una baja solubilidad en polioles, una alta solubilidad en agua y/o una baja absorción de humedad, con una dureza adecuada para la pulverización del compuesto orgánico. Más preferiblemente, la sal fisiológicamente aceptable utilizada en el método para producir nanopartículas de propionato de clobetasol tiene dos o más de estas propiedades. La solubilidad de la sal fisiológicamente aceptable en
10 polialcoholes es preferiblemente del 10 % (masa/volumen) o menos. La sal fisiológicamente aceptable es preferiblemente muy soluble en agua para facilitar su eliminación después de la pulverización. Ejemplos específicos incluyen las sales enumeradas anteriormente en esta descripción.

La “sal fisiológicamente aceptable” se pulveriza preferiblemente para ajustar el diámetro de las partículas antes de mezclarla con el propionato de clobetasol. Además, la sal fisiológicamente aceptable
15 puede secarse a presión reducida a una temperatura de entre 30 y 200 °C para reducir el agua que contiene y evitar la fusión y el crecimiento de las partículas causados por dicha agua. Cuando se ajusta previamente el diámetro de las partículas de la sal fisiológicamente aceptable, el diámetro medio del volumen de las partículas puede ser, por ejemplo, de 5 a 300 µm, de 10 a 200 µm, preferiblemente de 0.01 a 300 µm, más preferiblemente de 0.1 a 100 µm, aún más preferiblemente de 0.5 a 50 µm, y más
20 preferiblemente de 1 a 5 µm. La cantidad de sal que se debe utilizar es preferiblemente de 1 a 100 veces, más preferiblemente de 5 a 30 veces, y aún más preferiblemente de 10 a 20 veces la masa de propionato de clobetasol. Se puede utilizar un solo tipo de sal o se pueden utilizar dos o más tipos de sales juntos.

El “poliol fisiológicamente aceptable” utilizado en el método para producir nanopartículas de propionato de clobetasol no está limitado, siempre que pueda administrarse sin causar ningún problema
25 fisiológico. El poliol fisiológicamente aceptable preferible tiene baja solubilidad en sales, alta solubilidad en agua, un punto de congelación bajo y/o un punto de ignición alto. El poliol fisiológicamente aceptable es preferiblemente muy soluble en agua para facilitar su eliminación después de la pulverización.

El poliol utilizado en el método para producir nanopartículas de propionato de clobetasol tiene preferiblemente una alta viscosidad. La viscosidad de un poliol a 20 °C puede ser de 40 mPa·s o más,
30 preferiblemente de 50 mPa·s o más, y más preferiblemente de 80 mPa·s o más. El límite superior de la viscosidad a 20 °C del poliol que se va a utilizar en el método para producir nanopartículas de propionato de clobetasol no está limitado y, por ejemplo, puede seleccionarse entre los intervalos de 40 mPa·s o más a 5,000 mPa·s o menos, preferiblemente 50 mPa·s o más a 3,000 mPa·s o menos, más preferiblemente 80 mPa·s o más a 2,000 mPa·s o menos. Entre los ejemplos específicos se incluyen los polioles
35 enumerados anteriormente en esta descripción.

La cantidad de poliol fisiológicamente aceptable utilizada en el método para producir nanopartículas de propionato de clobetasol es preferiblemente de 0.5 a 100 veces, más preferiblemente de 1 a 10 veces la masa del compuesto orgánico que se va a pulverizar. El tipo de poliol se puede

determinar adecuadamente según la solubilidad del compuesto orgánico que se va a pulverizar. Se puede utilizar un solo tipo de poliol o se pueden utilizar dos o más tipos de polioles juntos.

En el método para producir nanopartículas de propionato de clobetasol, el producto amasado que contiene propionato de clobetasol, el poliol y la sal tiene preferiblemente una alta viscosidad. La viscosidad del producto amasado puede aumentarse preferiblemente utilizando la mezcla en la que se añade un modificador de la viscosidad al poliol, o añadiendo un modificador de la viscosidad independientemente del poliol, lo que puede mejorar eficazmente la eficiencia de pulverización. Los modificadores de viscosidad descritos anteriormente pueden añadirse al poliol. La viscosidad a 20 °C de un poliol al que se ha añadido el modificador de viscosidad es preferiblemente de 1,000 mPa·s o más, más preferiblemente de 2,000 mPa·s o más, más preferiblemente de 5,000 mPa·s o más, y más preferiblemente de 10,000 mPa·s o más. El límite superior de la viscosidad a 20 °C del poliol al que se añade el modificador de viscosidad no está limitado y, por ejemplo, puede seleccionarse entre los intervalos de 1,000 mPa·s o más a 5,000,000 mPa·s o menos, preferiblemente 1,000 mPa·s o más a 1,000,000 mPa·s o menos, más preferiblemente 2,000 mPa·s o más hasta 500,000 mPa·s o menos, más preferiblemente 5,000 mPa·s o más hasta 300,000 mPa·s o menos, más preferiblemente 10,000 mPa·s o más hasta 100,000 mPa·s o menos.

En el método para producir nanopartículas de propionato de clobetasol, se puede utilizar cualquier molino para la pulverización húmeda del propionato de clobetasol sin limitación, siempre que pueda amasar y dispersar mecánicamente el propionato de clobetasol, la sal, el poliol y/o el estabilizador de dispersión. Algunos ejemplos de molinos de uso común son las amasadoras, los molinos de dos rodillos, los molinos de tres rodillos, los molinos de fricción, los molinos de muller y los dispersores amasadores de disco.

La temperatura de pulverización puede determinarse adecuadamente en función del propionato de clobetasol que se vaya a pulverizar y del tipo de molinillo. La temperatura de pulverización no está limitada y es preferiblemente de -50 a 50 °C, más preferiblemente de -20 a 30 °C y más preferiblemente de -10 a 25 °C. El tiempo de pulverización también puede determinarse adecuadamente en función del compuesto orgánico que se vaya a pulverizar y del tipo de trituradora. El tiempo de pulverización puede ser, por ejemplo, de 1 a 50 horas, de 2 a 30 horas, de 3 a 20 horas, de 4 a 18 horas y de 5 a 10 horas.

Una vez completada la pulverización del propionato de clobetasol, se pueden obtener las partículas objetivo de propionato de clobetasol pulverizado sin eliminar la sal y el poliol utilizados para la pulverización. Dado que no es necesario realizar un paso de lavado, la preparación de nanopartículas se lleva a cabo de forma más sencilla y con un coste menor. La suspensión se puede preparar mediante la homogeneización de la mezcla de propionato de clobetasol, la sal, el poliol y/o el modificador de la viscosidad en un disolvente utilizando un homogeneizador. El disolvente utilizado para homogeneizar la mezcla no está limitado, siempre que disuelva fácilmente el poliol, la sal y el modificador de la viscosidad, mientras que disuelve mínimamente el propionato de clobetasol pulverizado y es fisiológicamente aceptable. El disolvente es preferiblemente agua, pero se puede utilizar cualquier disolvente distinto del agua, incluida una mezcla de agua y un disolvente orgánico como ácido acético, metanol o etanol. La

mezcla homogeneizada se puede filtrar, si es necesario. El método de filtración no está limitado; se puede emplear cualquier método de filtración conocido utilizado para filtrar compuestos orgánicos contenidos en la mezcla. Ejemplos del método de filtración incluyen un método de filtración a presión reducida, un método de filtración a presión aplicada y un método de membrana de ultrafiltración.

5 Las partículas pulverizadas suelen tener una alta energía superficial y, por lo tanto, se aglomeran fácilmente. Por lo tanto, el inhibidor de aglomeración descrito anteriormente puede añadirse después de eliminar las sales, etc., para evitar la aglomeración secundaria. Se puede utilizar un solo tipo de inhibidor de aglomeración, o se pueden utilizar dos o más tipos de inhibidores de aglomeración juntos.

10 Después de eliminar la sal y el poliol, las partículas de propionato de clobetasol pulverizadas obtenidas pueden secarse para eliminar el disolvente utilizado para eliminar la sal, etc. El método de secado no está limitado; puede emplearse cualquier método comúnmente utilizado para secar un compuesto orgánico. Ejemplos del método de secado incluyen un método de secado a presión reducida, un método de liofilización, un método de secado por pulverización y un método de secado por pulverización y congelación. La temperatura y el tiempo de secado en estos métodos de secado no están limitados, pero
15 es preferible una temperatura baja para mantener la estabilidad química de las partículas de compuestos orgánicos para uso médico y evitar la aglomeración secundaria de partículas. Por la misma razón, son preferibles los métodos de liofilización, secado por pulverización y secado por pulverización y congelación.

Composición farmacéutica

La presente divulgación se refiere a la composición farmacéutica que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol. La composición farmacéutica es preferiblemente una composición farmacéutica
20 para administraciones parenterales, tales como inyecciones o preparaciones tópicas. El tipo de composición farmacéutica aquí descrita no está limitado. Ejemplos de la formulación incluyen preparaciones tópicas para los ojos (por ejemplo, gotas para los ojos). Estas preparaciones pueden producirse de acuerdo con un método convencional. La composición farmacéutica contiene
25 preferiblemente un estabilizador de dispersión.

La composición farmacéutica puede contener un excipiente farmacológicamente aceptable (un aditivo para preparaciones). El tipo de aditivos para preparaciones utilizados para fabricar la composición farmacéutica, la proporción de los aditivos para preparaciones en relación con el componente activo, o el método de fabricación de la composición farmacéutica pueden ser seleccionados adecuadamente por el
30 experto en la materia en función de la forma de la composición. El aditivo para preparaciones puede ser una sustancia inorgánica u orgánica, sólida o líquida. Entre los ejemplos específicos de tales sustancias se incluyen la lactosa, la glucosa, el manitol, la dextrina, la ciclodextrina, el almidón, la sacarosa, el aluminometasilicato de magnesio, el silicato de aluminio sintético, la carboximetilcelulosa sódica, el almidón hidroxipropílico, la carboximetilcelulosa cálcica, la resina de intercambio iónico, la metilcelulosa,
35 la gelatina, la goma arábiga, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, PVA, ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio, talco, tragacanto, bentonita, veegum, óxido de titanio, éster de sorbitán de ácido graso, lauril sulfato de sodio, glicerina, éster de glicerina y ácidos grasos, lanolina purificada, glicerogelatina, polisorbato, macrogol, aceite vegetal, cera, parafina líquida, vaselina blanca,

fluorocarbono, tensioactivo no iónico, propilenglicol, agua, cloruro de benzalconio, ácido clorhídrico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido láctico, sodio, monohidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, edetato disódico, poloxámero 407 y policarbófilo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener uno o más aditivos para preparaciones seleccionados entre

5 POE-POP glicol, PVA, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

En una modalidad, la presente divulgación proporciona el método para preparar una composición farmacéutica acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol, que comprende mezclar un diluyente y la suspensión acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol.

En la preparación de la composición farmacéutica (por ejemplo, preparaciones oftálmicas tópicas [preferiblemente gotas oftálmicas]), el pH y la presión osmótica no están limitados siempre que sean aceptables para las preparaciones tópicas, y preferiblemente son de pH 3 a 9.5, más preferiblemente de pH 3.5 a 9, y aún más preferiblemente de pH 4 a 8. La relación entre la presión osmótica de la preparación (excepto los ungüentos) y la solución salina es, por ejemplo, de aproximadamente 0.3 a 4.3, preferiblemente de aproximadamente 0.3 a 2.2 y, más preferiblemente, de aproximadamente 0.5 a 1.5. El

10 pH y la presión osmótica pueden controlarse utilizando un agente de control del pH, un agente de tonicidad o sales mediante un método conocido en la técnica.

La composición farmacéutica puede producirse adecuadamente mediante un método conocido, por ejemplo, mezclando la suspensión acuosa que contiene nanopartículas de propionato de clobetasol con los componentes deseados en un diluyente adecuado, como agua destilada o agua purificada, ajustando la presión osmótica y el pH anteriores, sometiendo la composición a esterilización por vapor a

20 alta presión o esterilización por filtro en condiciones asépticas, y llenándola asépticamente en un recipiente esterilizado y lavado.

Método para tratar o mejorar una complicación quirúrgica de una cirugía de cataratas

La presente divulgación proporciona un método para tratar o mejorar una complicación quirúrgica de una cirugía de cataratas en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende la suspensión acuosa a un sujeto que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz.

25

Algunos ejemplos de complicaciones quirúrgicas son, entre otros, un recuento elevado de células en la cámara anterior (ACC), dolor, deterioro de la agudeza visual, inflamación ocular e infección ocular.

En una modalidad de la divulgación, la cirugía de cataratas es una cirugía de cataratas sin complicaciones o una cirugía de cataratas complicada. En una modalidad de la divulgación, la cirugía de cataratas es una cirugía de cataratas sin complicaciones.

30

En algunas modalidades de la divulgación, la suspensión acuosa comprende entre un 0.01 % y un 0.2 % en peso; entre un 0.015 % y un 0.18 % en peso; entre un 0.02 % y un 0.16 % en peso; entre un 0.025 % y un 0.14 % en peso; 0.03 % en peso a 0.12 % en peso; 0.035 % en peso a 0.1 % en peso; 0.04 % en peso a 0.08 % en peso; 0.04 % en peso a 0.06 % en peso; 0.05 % en peso; 0.1 % en peso de propionato de clobetasol. En algunas modalidades adicionales de la divulgación, la suspensión acuosa comprende 0.05 % en peso o 0.1 % en peso de propionato de clobetasol.

35

En algunas modalidades de la divulgación, la composición farmacéutica se administra antes de la cirugía de cataratas, durante la cirugía de cataratas o después de la cirugía de cataratas. En una modalidad de la divulgación, en la que la composición farmacéutica se administra después de la cirugía de cataratas.

La cantidad de aplicación puede determinarse adecuadamente en función de las condiciones y, por lo general, se aplica en el ojo entre una y seis veces al día, por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco o seis veces al día, con aproximadamente 1 a 3 gotas por aplicación. En algunas modalidades de la divulgación, la composición farmacéutica se administra una, dos, tres o cuatro veces al día. En algunas modalidades adicionales de la divulgación, la composición farmacéutica se administra dos veces al día (BID) o una vez al día (QD).

En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra al menos una vez. En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra el primer día postoperatorio (POD 1). En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra el día de la cirugía de cataratas.

En una modalidad de la divulgación, la composición farmacéutica se administra durante al menos un día. El periodo de administración puede ser cualquier periodo hasta que los síntomas remitan adecuadamente, por ejemplo, de dos semanas a un año. En algunas modalidades de la divulgación, la composición farmacéutica se administra durante 3 días a 28 días; 4 días a 27 días; 5 días a 26 días; 6 días a 26 días; de 7 a 25 días; de 8 a 24 días; de 9 a 23 días; de 10 a 22 días; de 11 a 21 días; de 12 a 20 días; de 13 a 19 días; de 14 a 18 días; de 15 a 17 días. En algunas modalidades adicionales de la divulgación, la composición farmacéutica se administra durante 7 días, 14 días, 21 días o 28 días.

La dosis y el número de administraciones de la composición farmacéutica no están limitados y pueden seleccionarse adecuadamente a discreción del médico en función del objetivo de prevención del deterioro/progreso y/o del objetivo del tratamiento de la enfermedad a tratar, el tipo de enfermedad y las condiciones del paciente, como el peso corporal y la edad. La dosis es generalmente de aproximadamente 0.01 a 1,000 mg (en peso del componente activo) al día para un adulto, y puede administrarse una o varias veces al día.

Cuando la composición farmacéutica acuosa de la presente divulgación es para administración tópica, se administra directamente en una zona tópica, como el lugar afectado, la zona alrededor del lugar afectado o un órgano que incluya el lugar afectado. Cuando la composición farmacéutica de la presente divulgación es un preparado administrable por vía tópica, se puede aplicar todos los días o tantas veces como sea necesario después de la cirugía de cataratas.

Composición oftálmica

La presente divulgación proporciona una composición oftálmica que comprende:

- nanopartículas de propionato de clobetasol, en donde el diámetro medio de las nanopartículas es de 300 nm o menos y el diámetro D90 de las nanopartículas es de 450 nm o menos;
- una sal fisiológicamente aceptable;
- glicerina;
- lecitina de soya hidrogenada;

ácido cítrico anhidro;

ácido bórico;

EDTA; y

BAK,

5 en donde la concentración de cloruro de benzalconio es inferior a 45 ppm, 44 ppm, 43 ppm, 42 ppm, 41 ppm, 40 ppm, 39 ppm, 38 ppm, 37 ppm, 36 ppm, 35 ppm, 34 ppm, 33 ppm, 32 ppm, 31 ppm, 30 ppm, 29 ppm, 28 ppm, 27 ppm, 26 ppm, 25 ppm, 24 ppm, 23 ppm, 22 ppm, 21 ppm, 20 ppm, 19 ppm, 18 ppm, 17 ppm, 16 ppm o 15 ppm. En algunas modalidades de la divulgación, la concentración de cloruro de benzalconio es de 15 ppm a 45 ppm.

10 En algunas modalidades de la divulgación, mediante el uso de EDTA y ácido bórico, la concentración de BAK se reduce, por ejemplo, de 60 ppm a menos de 45 ppm. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que es deseable una concentración más baja de BAK debido a los efectos negativos sobre la córnea y la salud ocular en general.

15 En algunas modalidades de la divulgación, la composición oftálmica comprende las nanopartículas de propionato de clobetasol, cloruro de sodio, lecitina de soya hidrogenada, glicerina, ácido cítrico anhidro, alcohol polivinílico, poloxámero 407, BAK, metilcelulosa, ácido bórico y EDTA.

20 En algunas modalidades de la divulgación, el valor del pH se reduce de 7 a 6 en comparación con los productos convencionales. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que un pH más bajo retrasa y/o reduce la formación de impurezas. En algunas modalidades, el aumento del contenido de metilcelulosa también ayuda a prolongar el tiempo de retención en el ojo al aumentar la viscosidad.

25 En algunas modalidades de la divulgación, la composición oftálmica comprende entre un 0.05 % y un 0.15 % en peso de nanopartículas de propionato de clobetasol, entre un 0.5 % y un 1.5 % en peso de cloruro de sodio, 0.05 % en peso a 0.15 % en peso de lecitina de soya hidrogenada, 0.1 % en peso a 0.4 % en peso de glicerina, 0.003 % en peso a 0.01 % en peso de ácido cítrico anhidro, 0.05 % en peso a 0.15 % en peso de alcohol polivinílico, 0.002 % en peso a 0.01 % en peso de poloxámero 407, 0.003 % en peso a 0.004 % en peso de BAK, 0.3 % en peso a 0.8 % en peso de metilcelulosa, 0.15 % en peso a 0.35 % en peso de ácido bórico, y 0.01 % en peso a 0.07 % en peso de EDTA.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ayudar a los expertos en la materia a poner en práctica la presente divulgación.

30 EJEMPLOS

Preparación de una suspensión oftálmica de nanopartículas al 0.05 % (diámetro medio de las partículas de aproximadamente 130 nm) (Suspensión 1)

35 En un mezclador vertical refrigerado por agua de 5.0 l (INOUE MFG., INC.), se añaden 50 g de propionato de clobetasol micronizado (punto de fusión: 190.0 a 200.0 °C, FARMABIOS SpA) con un diámetro medio ponderado en volumen D[4,3] (media de De Brouckere) de 2.315 µm, 550 g de cloruro de sodio (Tomita Salt K-30, Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), 50 g de lecitina de soya hidrogenada (Phospholipon 90H, Lipoid GmbH) y 4 g de ácido cítrico anhidro (Sigma-Aldrich Co. LLC.), y se mezclaron

homogéneamente. A la mezcla se añadieron 75 g de glicerina (Sigma-Aldrich Co. LLC.) mientras se mantenía la mezcla en estado de masa (nanomezcla) y se pulverizó a 4 ± 2 °C durante 6 horas.

La distribución del tamaño de las nanopartículas se midió de la siguiente manera. Se pesaron 0.1 g del producto pulverizado y amasado obtenido (masa [nanomezcla]) y 5 g de solución al 0.01 % de poloxámero 407 (preparada a partir de poloxámero 407, BASF SE) como dispersante se pesaron en un frasco con tapón de rosca de 50 ml, y se dispersaron homogéneamente utilizando un dispositivo ultrasónico (modelo VS-100III, AS ONE Corporation), y se añadieron 45 g de solución acuosa de poloxámero 407 al 0.01 % para obtener 50 g de una suspensión. Se midió la distribución del tamaño de las partículas de la suspensión obtenida utilizando un analizador de distribución del tamaño de las partículas (modelo ELSZ-2000ZS, Otsuka Electronics Co., Ltd.), y se comprobó que las distribuciones del tamaño de las partículas de propionato de clobetasol tenían un diámetro medio de 133 nm, un diámetro del 10 % de las partículas (D10) de 75 nm, una distribución del tamaño de las partículas (D50) de 116 nm y un diámetro del 90 % de las partículas (D90) de 184 nm.

320 g del producto pulverizado-amasado (masa (Nanomezcla)) se mezclaron con 21.075 kg de solución de Poloxámero 407 al 0.01 % y se dispersaron con un homogeneizador de alto cizallamiento L5M-A, para luego transferirse a un tanque de acero inoxidable encamisado de 50 l, donde se mezclaron con 4.2 kg de una solución acuosa de PVA al 1.0 % (preparada a partir de Alcohol Polivinílico, Merck KGaA) para dar una dispersión cruda, la cual se procesó utilizando un homogeneizador de alta presión (H-20, SANWA ENGINEERING LTD.) para obtener una dispersión. A 18.75 kg (la cantidad total de la dispersión es de 25.6 kg) de dispersión, se añadieron 101.8 g de solución acuosa de cloruro de benzalconio (BAK) al 1%, 6 kg de solución acuosa de Metilcelulosa (MC) al 2.5% con Ácido Bórico (BA) al 1.25% y 300 g de solución acuosa de EDTA-2Na 2H₂O al 5 %, a la que se le añadieron posteriormente 200 g de solución acuosa de citrato trisódico 1 M y aproximadamente 85 g de glicerina para ajustes de pH y osmolalidad. Luego se añadió agua para inyección hasta dar una cantidad total de 30 kg para obtener una nanosuspensión oftálmica al 0.05 % (con un diámetro de partícula media de 134 nm). La suspensión oftálmica obtenida tuvo un pH de 6 y una osmolalidad de 285 mOsmol/kg. Posteriormente, se llevaron a cabo una redispersión, una filtración estéril y un llenado para obtener una nanosuspensión oftálmica de propionato de clobetasol al 0.05%.

En la Tabla 1 se muestra la composición de cada una de las nanosuspensiones oftálmicas de propionato de clobetasol al 0.05 %.

Componente	Composición (%)
Propionato de clobetasol	0.05
Cloruro de sodio	0.5
Lecitina de soya hidrogenada	0.054
Glicerina	0.37
Ácido cítrico anhidro	0.004
PVA	0.1
Poloxámero 407	0.005

Cloruro de benzalconio (BAK)	0.0036
Metilcelulosa	0.5
Ácido bórico	0.25
EDTA-2Na 2H ₂ O	0.05
Citrato trisódico	Cantidad suficiente
Agua para inyección	Cantidad suficiente

Preparación de una suspensión oftálmica de nanopartículas placebo al 0.05 % (diámetro medio de las partículas de aproximadamente 130 nm) (Suspensión de placebo 1)

En un mezclador vertical refrigerado por agua de 5.0 l (INOUE MFG., INC.), se cargaron 100 g de lecitina de soya hidrogenada (Phospholipon 90H, Lipoid GmbH), 550 g de cloruro de sodio (Tomita Salt K-30, Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.) y 4 g de ácido cítrico anhidro (Sigma-Aldrich Co. LLC.) y se mezclaron homogéneamente. A la mezcla se añadieron 75 g de glicerina (Sigma-Aldrich Co. LLC.) mientras se mantenía la mezcla en estado de masa (nanomezcla) y se pulverizó a 4 ± 2 °C durante 6 horas.

Se midió la distribución del tamaño de las nanopartículas tal y como se describe en “Suspensión 1”. Se observó que las distribuciones del tamaño de las partículas tenían un diámetro medio de 98 nm, un diámetro del 10 % (D10) de 43 nm, una distribución del tamaño de las partículas (D50) de 78 nm y un diámetro del 90 % (D90) de 158 nm.

320 g del producto pulverizado-amasado (masa (Nanomezcla)) se mezclaron con 21.075 kg de solución de Poloxámero 407 al 0.01 % y se dispersaron con un homogeneizador de alto cizallamiento L5M-A, para luego transferirse a un tanque de acero inoxidable encamisado de 50 l, donde se mezclaron con 4.2 kg de una solución acuosa de PVA (Merck KGaA) al 1.0 % para dar una dispersión cruda, la cual se procesó utilizando un homogeneizador de alta presión (H-20, SANWA ENGINEERING LTD.) para obtener una dispersión. A 18.75 kg (la cantidad total de la dispersión es de 25.6 kg) de dispersión, se añadieron 101.8 g de solución acuosa de cloruro de benzalconio (BAK) al 1%, 6 kg de solución acuosa de Metilcelulosa (MC) al 2.5 % con ácido bórico (BA) al 1.25 % y 300 g de solución acuosa de EDTA-2Na 2H₂O al 5 %, a la que se le añadieron posteriormente 200 g de citrato trisódico 1M y aproximadamente 85 g de glicerina para ajustar el pH y la osmolalidad. Luego se añadió agua para inyección hasta dar una cantidad total de 30 kg para obtener una nanosuspensión oftálmica de placebo al 0.05 % (con un diámetro de partícula promedio de 128 nm). La suspensión oftálmica obtenida tuvo un pH de 6 y una osmolalidad de 283 mOsmol/kg. Posteriormente, se llevaron a cabo una redispersión, una filtración estéril y un llenado para obtener una nanosuspensión oftálmica de placebo al 0.05 %.

En la Tabla 2 se muestra la composición de cada una de las nanosuspensiones oftálmicas de propionato de clobetasol placebo al 0.05 %.

Componente	Composición (%)
Propionato de clobetasol	0
Lecitina de soya hidrogenada	0.1
Cloruro de sodio	0.5

Glicerina	0.37
Ácido cítrico anhidro	0.004
PVA	0.1
Poloxámero 407	0.005
Cloruro de benzalconio (BAK)	0.0036
Metilcelulosa	0.5
Ácido bórico	0.25
EDTA-2Na 2H ₂ O	0.05
Citrato trisódico	Cantidad suficiente
Agua para inyección	Cantidad suficiente

Preparación de una suspensión oftálmica de nanopartículas al 0.1 % (diámetro medio de las partículas de aproximadamente 120 nm) (Suspensión 2)

En un mezclador vertical de 5.0 l con enfriamiento por agua (INOUE MFG., INC.), se cargaron y mezclaron de manera homogénea 50 g de propionato de clobetasol micronizado (punto de fusión: 190.0 a 200.0 °C, FARMABIOS SpA.) con un diámetro de partícula promedio ponderado por volumen D[4,3] (promedio de De Brouckere) de 2.315 µm, 550 g de cloruro de sodio (Tomita Salt K-30, Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), 50 g de lecitina de soya hidrogenada (Phospholipon 90H, Lipoid GmbH) y 4 g de ácido cítrico anhidro (Sigma-Aldrich Co. LLC.). A la mezcla, se le añadieron 75 g de glicerina (Sigma-Aldrich Co. LLC.) mientras se mantenía la mezcla en un estado de masa (Nanomezcla) y se pulverizaba a 4±2 °C durante 6 horas.

La distribución del tamaño de las partículas de la nanopartícula se midió como se describe en "Suspensión 1". Se observó que las distribuciones del tamaño de las partículas de propionato de clobetasol tenían un diámetro medio de 121 nm, un diámetro del 10 % (D10) de 65 nm, una distribución del tamaño de las partículas (D50) de 103 nm y un diámetro del 90 % (D90) de 171 nm.

Se mezclaron 666 g del producto pulverizado y amasado (masa [nanomezcla]) con 21.075 kg de una solución al 0.01 % de poloxámero 407 y se dispersaron con un homogeneizador de alto cizallamiento L5M-A, y a continuación se transfirieron a un tanque de acero inoxidable con camisa de 50 l mezclado con 4.2 kg de una solución acuosa al 1.0 % de PVA (preparada a partir de alcohol polivinílico, Merck KGaA) para obtener una dispersión bruta, que se procesó con un homogeneizador de alta presión (H-20, SANWA ENGINEERING LTD.) para obtener una dispersión. A 18.75 kg (la cantidad total de dispersión es de 25.94 kg) de dispersión, se añadieron 101.8 g de solución acuosa de cloruro de benzalconio (BAK) al 1 %, 6 kg de metilcelulosa (MC) al 2.5 % con una solución acuosa de ácido bórico (BA) al 1.25 % y 300 g de EDTA-2Na 2H₂O al 5 %, a lo que posteriormente se añadió gradualmente citrato trisódico 1 M hasta alcanzar un pH de 6. A continuación, se añadió agua para inyección hasta obtener un total de 30 kg y obtener una nanosuspensión oftálmica al 0.1 % (diámetro medio de las partículas de 137 nm). La suspensión oftálmica obtenida tenía una osmolalidad de 474 mOsmol/kg. A continuación, se llevó a cabo una redispersión, una filtración estéril y un llenado para obtener una nanosuspensión oftálmica de propionato de clobetasol al 0.1 %.

En la Tabla 3 se muestra la composición de cada una de las nanosuspensiones oftálmicas de propionato de clobetasol al 0.1 %.

Componente	Composición (%)
Propionato de clobetasol	0.1
Cloruro de sodio	1.2
Lecitina de soya hidrogenada	0.1
Glicerina	0.17
Ácido cítrico anhidro	0.008
PVA	0.1
Poloxámero 407	0.005
Cloruro de benzalconio (BAK)	0.0036
Metilcelulosa	0.5
Ácido bórico	0.25
EDTA-2Na 2H ₂ O	0.05
Citrato trisódico	Cantidad suficiente
Agua para inyección	Cantidad suficiente

Preparación de una suspensión oftálmica de nanopartículas placebo al 0.1 % (diámetro medio de las partículas de aproximadamente 110 nm) (Suspensión de placebo 2)

A un mezclador vertical refrigerado por agua de 5.0 l (INOUE MFG., INC.), se cargaron 100 g de lecitina de soya hidrogenada (Phospholipon 90H, Lipoid GmbH), 550 g de cloruro de sodio (Tomita Salt K-30, Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.) y 4 g de ácido cítrico anhidro (Sigma-Aldrich Co. LLC.) y se mezclaron homogéneamente. A la mezcla se añadieron 75 g de glicerina (Sigma-Aldrich Co. LLC.) mientras se mantenía la mezcla en estado de masa (nanomezcla) y se pulverizó a 4 ± 2 °C durante 6 horas.

La distribución del tamaño de las nanopartículas se midió como se describe en “Suspensión 1”. Se observó que las distribuciones del tamaño de las partículas tenían un diámetro medio de 112 nm, un diámetro del 10 % (D10) de 50 nm, una distribución del tamaño de las partículas (D50) de 92 nm y un diámetro del 90 % (D90) de 175 nm.

Se mezclaron 666 g del producto pulverizado y amasado (masa [nanomezcla]) con 21.075 kg de una solución al 0.01 % de poloxámero 407 y se dispersaron con un homogeneizador de alto cizallamiento L5M-A, y a continuación se transfirieron a un tanque de acero inoxidable con camisa de 50 l mezclado con 4.2 kg de una solución acuosa al 1.0 % de PVA (preparada a partir de alcohol polivinílico, Merck KGaA) para obtener una dispersión bruta, que se procesó con un homogeneizador de alta presión (H-20, SANWA ENGINEERING LTD.) para obtener una dispersión. A los 18.75 kg (la cantidad total de dispersión es de 25.94 kg) de dispersión, se añadieron 101.8 g de solución acuosa de cloruro de benzalconio (BAK) al 1 %, 6 kg de una solución acuosa de metilcelulosa (MC) al 2.5 % con ácido bórico (BA) al 1.25 % y 300 g de una solución acuosa de EDTA-2Na 2H₂O al 5 %, a la que posteriormente se añadió gradualmente citrato

trisódico 1 M hasta alcanzar un pH de 6. A continuación, se añadió agua para inyección hasta obtener un total de 30 kg y obtener una nanosuspensión oftálmica al 0.1 % (diámetro medio de las partículas de 128 nm). La suspensión oftálmica obtenida tenía una osmolalidad de 473 mOsmol/kg. A continuación, se llevó a cabo una redispersión, una filtración estéril y un llenado para obtener una nanosuspensión oftálmica de placebo al 0.1 %.

En la Tabla 4 se muestra la composición de cada una de las nanosuspensiones oftálmicas de propionato de clobetasol al 0.1 %.

Componente	Composición (%)
Propionato de clobetasol	0
Lecitina de soya hidrogenada	0.2
Cloruro de sodio	1.2
Glicerina	0.1
Ácido cítrico anhidro	0.008
PVA	0.1
Poloxámero 407	0.005
Cloruro de benzalconio (BAK)	0.0036
Metilcelulosa	0.5
Ácido bórico	0.25
EDTA-2Na 2H ₂ O	0.05
Citrato trisódico	Cantidad suficiente
Agua para inyección	Cantidad suficiente

Método para tratar complicaciones quirúrgicas de una cirugía de cataratas

Se reclutaron 132 participantes (sujetos) de 50 años o más.

Parte A: Los sujetos con inflamación ocular el primer día después de la operación (POD 1) tras una cirugía de cataratas rutinaria y sin complicaciones fueron aleatorizados para recibir 1 gota de Suspensión 1 (N = 22) o de la Suspensión de placebo 1 equivalente (N = 23) BID (por la mañana y por la noche) en el ojo del estudio durante 21 días. Las evaluaciones se realizaron en los POD 1 (basal), (4, 8, 15 y 22).

Parte B: Los sujetos fueron aleatorizados a la suspensión 1 (N = 22), la suspensión 2 (N = 22) o placebos equivalentes (N = 22 para la suspensión de placebo 1 y N = 21 para la suspensión de placebo 2 durante 3 días dos veces al día, seguido de una dosis diaria durante 11 días. Las evaluaciones se realizaron en los días postoperatorios 1 (basal), (4, 8, 15 y 22).

Recuento de células de la cámara anterior (ACC)

Recuento absoluto de células de la cámara anterior

Marco temporal: día 22 después de la operación (parte A o B)

El número de células en la cámara anterior del ojo se contó mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura en cada visita del estudio y los resultados se expresan como número de células en un área de 1 mm x 1 mm.

El recuento de ACC se refiere al número de células muertas. Cuanto menor es el valor, menor es el número de células necróticas. Los resultados se muestran en la Figura 1. El grupo de Suspensión 1 BID en el POD22 presenta los recuentos de ACC más bajos.

En la Figura 2 se muestra el porcentaje de sujetos con un recuento de ACC de 0 (sin necrosis celular) en un momento dado. En el POD22, el grupo de Suspensión 1 BID no muestra necrosis en aproximadamente el 80 % de las células anteriores de los sujetos.

Grado de dolor ocular

Marco temporal: día 22 después de la operación (parte A o B)

El dolor ocular se mide en cada ojo utilizando una escala de dolor ocular de cinco puntos (0-4) informada por el sujeto (0 = sin dolor; 4 = dolor intenso).

Los resultados se muestran en la Figura 3. En la Figura 3 se muestra el porcentaje de sujetos con un índice de dolor de 0 en cada momento. En comparación con el grupo placebo, todos los grupos de suspensión muestran efectos significativamente mejores. En el POD22, el 90 % de los sujetos del grupo de suspensión 1 BID no presentan dolor.

Formulación

Se mezclaron 20 g del producto pulverizado y amasado (masa [nanomezcla]) con 1.32 kg de solución de poloxámero 407 al 0.01 % y se dispersaron con un homogeneizador de alto cizallamiento L5M-A, y luego se transfirieron a un tanque de acero inoxidable con camisa de 1 l, se mezclaron con 265 g de una solución acuosa de PVA al 1.0 % (preparada a partir de alcohol polivinílico, Merck KGaA) para obtener una dispersión bruta, que se procesó con un homogeneizador de alta presión (L01-YH1, SANWA ENGINEERING LTD.) para obtener una dispersión. A 1.25 kg (la cantidad total de dispersión es 1.61 kg) de dispersión, se añadieron 0.082 g, 0.062 g, 0.056 g, 0.046 g o 0.032 g de solución acuosa de cloruro de benzalconio al 10 % (BAK), 400 g de una solución acuosa de metilcelulosa al 2.5 % (MC) con ácido bórico al 1.25 % (BA) y 20 g de solución acuosa de EDTA-2Na·2H₂O al 5 %, a la que posteriormente se añadieron 13.35 g de solución acuosa de citrato trisódico 1 M y aproximadamente 5.65 g de glicerina para ajustar el pH y la osmolalidad. A continuación, se añadió agua para inyección hasta obtener una cantidad total de 2 kg para obtener una nanosuspensión oftálmica al 0.05 %. La suspensión oftálmica obtenida tenía un pH de 5.7-6.3 y una osmolalidad de 265-270 mOsmol/kg. A continuación, se llevó a cabo una redispersión, una filtración estéril y un llenado para obtener una nanosuspensión oftálmica de propionato de clobetasol al 0.05 %.

En la Tabla 5 se muestra la composición de cada una de las nanosuspensiones oftálmicas de propionato de clobetasol al 0.05 %.

Componente	Composición (%)				
Propionato de clobetasol	0.05				
Cloruro de sodio	0.5				
Lecitina de soya hidrogenada	0.054				
Glicerina	0.34				
Ácido cítrico anhidro	0.004				
PVA	0.10				
Poloxámero 407	0.005				
Cloruro de benzalconio (BAK)	0.0041	0.0031	0.0028	0.0023	0.0016
Metilcelulosa	0.5				
Ácido bórico	0.25				
EDTA-2Na 2H ₂ O	0.05				
Citrato trisódico	Cantidad suficiente				
Agua para inyección	Cantidad suficiente				

La descripción anterior de las modalidades de ejemplo de la divulgación se ha presentado únicamente con fines ilustrativos y descriptivos, y no pretende ser exhaustiva ni limitar la divulgación a las formas precisas descritas. Son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de la enseñanza anterior.