

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 308**

51 Int. Cl.:

A61K 47/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2010 E 10790775 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2512515**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome del ojo seco**

30 Prioridad:

14.12.2009 EP 09015423

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

19.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THEISINGER, BASTIAN;
THEISINGER, SONJA y
GÜNTHER, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 449 308 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome del ojo seco

5 **Antecedentes de la invención**

La queratoconjuntivitis seca, también conocida como síndrome de disfunción lacrimal, actualmente se entiende como un trastorno multifuncional de la película lacrimal y de la superficie ocular que da lugar a molestias, alteración de la visión y, con frecuencia, daño incluso a la superficie ocular provocados por inestabilidad de la película lacrimal. Su prevalencia difiere ampliamente por regiones y se estima que varía de aproximadamente 7,4 % en EE.UU. a aproximadamente 33 % en Japón (J. L. Gayton, *ClinicalOphthalmology* 2009:3, 405-412). De acuerdo con otra estimación, aproximadamente 3,2 millones de mujeres y 1,05 millones de hombres padecen queratoconjuntivitis seca solamente en EE.UU. Si únicamente se tienen en consideración los casos de síntomas moderados, podrían ser unos 20 millones de personas afectadas en EE.UU.

La principal función fisiológica de la película lacrimal es la lubricación de la superficie ocular y del párpado interno. Además, proporciona los nutrientes requeridos a la superficie ocular, proporciona una superficie óptica suave y regular al ojo. Además, protege la superficie ocular frente a patógenos por medio de varios mecanismos, incluyendo la retirada mecánica de partículas extrañas, pero también a través de las sustancias anti-microbianas que contiene.

La película lacrimal está formada por un componente de mucosa, un componente acuoso y un componente de lípidos. La capa interna de la película es la capa o componente de mucosa, que se encuentra unida al epitelio ocular por medio de la interacción de las moléculas de mucina que se producen por medio de células caliciformes conjuntivas y por medio de células escamosas estratificadas del tejido conjuntivo y de la córnea. El efecto lubricante de la película lacrimal está basado sustancialmente en la capa de mucosa y su composición.

Sobre la parte superior de la capa de mucosa se encuentra la capa acuosa que se produce por medio de las glándulas lacrimales principales y accesorias. Su función principal consiste en hidratar el componente de la mucosa y contribuir al transporte de nutrientes, electrolitos, compuestos anti-bacterianos y oxígeno hasta la superficie ocular. El componente acuoso contiene agua electrolitos, lisozima, lactoferrina, inmunoglobulinas (en particular IgA), retinol, factor de proliferación de hepatocito, factor de proliferación epidérmico como sus componentes importantes.

La capa de lípidos que cubre la capa acuosa se produce por medio de las glándulas tarsales que se ubican en las placas tarsales del párpado, y en cierto modo, también por medio de las glándulas de Zeis que se abren en el interior de los folículos de las pestañas. Sus funciones incluyen la mejora de la dispersión de la película lacrimal, la disminución de la pérdida de agua a partir de la capa acuosa mediante la reducción de la evaporación y evitar la contaminación de la película lacrimal.

Actualmente, se sabe que la queratoconjuntivitis seca es un trastorno complejo y multifuncional que incluye varios mecanismos pato-fisiológicos que interactúan que únicamente se están empezando a comprender (H.D. Perry, *Am. J. Man. Care* 13:3, S79-S87, 2008). Los dos mecanismos que se discuten como esenciales en la etiología de la enfermedad y que también parecen que se refuerzan mutuamente son la hiperosmolaridad lacrimal y la inestabilidad de la película lacrimal. Un fluido lacrimal hiperosmolar puede dar lugar a una evaporación excesiva de la película lacrimal o a un menor flujo acuoso. Activa una cascada inflamatoria y provoca la liberación de mediadores inflamatorios hacia el interior del fluido lacrimal, con múltiples efectos pato-fisiológicos que conducen a una mayor evaporación de la película lacrimal e inestabilidad de la película lacrimal. De este modo, la inestabilidad de la película lacrimal puede ser una consecuencia de hiperosmolaridad. De manera alternativa, se puede desarrollar como un mecanismo etiológico original, por ejemplo, por medio de alteraciones de la composición de la capa de lípidos, tales como la enfermedad de la glándula tarsal).

Una vez que la queratoconjuntivitis seca se ha manifestado, la inflamación es uno de los procedimientos clave que se mantiene y potencialmente hace avanzar a la enfermedad. Dependiendo de la gravedad de la afección, con frecuencia los pacientes desarrollan una metafase epidermoide reversible y erosiones puntiformes del epitelio ocular. Enfermedades secundarias cuyo desarrollo puede ser activado por medio de la queratoconjuntivitis seca incluyen queratitis filamentosa, queratitis microbiana, neovascularización córnea y queratinización de la superficie ocular.

Actualmente, se distinguen dos categorías principales de queratoconjuntivitis seca o síndrome del ojo seco (xerofthalmia) (DED), que son DED deficiente acuosa y DED evaporativa. Dentro de la clase de las formas deficientes acuosas de DED, se diferencian dos subtipos principales, Sjögren y no Sjögren. Los pacientes con síndrome de Sjögren sufren trastornos autoinmunitarios en los que las glándulas lacrimales son invadidas por células-T activadas, lo que conduce no solo a queratoconjuntivitis seca sino también a la afección de la boca seca. El síndrome de Sjögren puede ser una enfermedad principal o el resultado de otras enfermedades autoinmunitarias tales como lupus sistémico eritematoso o artritis reumática. Con frecuencia, los pacientes no-Sjögren que padecen DED deficiente acuosa normalmente presentan insuficiencia de la glándula lacrimal, obstrucción del conducto lacrimal o hiposecreción refleja. La segunda clase principal, DED evaporativa, también es bastante heterogénea y puede desarrollarse como resultado de diferentes causas de raíz. Una de las causas principales es la enfermedad de la

glándula de Meibomio, los trastornos de la apertura del párpado, los trastornos de parpadeo (tales como la enfermedad de Parkinson) o los trastornos de la superficie ocular (como la conjuntivitis alérgica).

5 Entre los principales factores de riesgo de la queratoconjuntivitis seca que se conocen en la actualidad, algunos de los mejor estudiados son la edad avanzada y el sexo femenino. Parece que, en particular entre mujeres posmenopáusicas, tiene lugar una menor producción lacrimal, probablemente relacionada con efectos hormonales que todavía no se comprenden muy bien. Otros factores de riesgo incluyen alimentación con bajo contenido en ácidos grasos omega-3, factores ocupacionales (por ejemplo, asociados a una menor frecuencia de parpadeo), condiciones ambientales, el uso de lentes de contacto, determinados fármacos sistémicos (anti-colinérgicos, agentes de bloqueo-beta, isotretionina, interferones, hormonas) y oftálmicos (cualesquiera gotas oculares de administración frecuente que incluyen lágrima artificial; especialmente formulaciones que comprenden conservantes) y un número de enfermedades principales tales como la enfermedad de Parkinson, hepatitis C, infección VIH y diabetesmellitus.

15 El tratamiento de la queratoconjuntivitis seca se basa en los enfoques tanto farmacológicos como no farmacológicos y las opciones terapéuticas dependen en gran medida de la gravedad del estado de la enfermedad (M.A. Lemp, Am. J. Man. Care 14:3, S88-S101, 2008). Se pueden usar los enfoques no farmacológicos inicialmente cuando únicamente tienen lugar síntomas moderados, o en forma de medidas paliativas para proporciones intervenciones médicas. Incluyen el hecho de evitar los factores de exacerbación tales como el aire seco, viento y corrientes de aire, humo de tabaco, modificación de los hábitos de trabajo; higiene del párpado; complemento lacrimal y retención física lacrimal por medio de coágulos puntiformes o lentes de contacto terapéuticas.

25 El apoyo principal del tratamiento DED no farmacológico es el uso de lagrime artificial para la sustitución de lágrima. La mayoría de los productos disponibles están diseñados como lubricantes. Además, pueden funcionar como vehículos para nutrientes y electrolitos (de manera importante, potasio y bicarbonato) y algunos productos pretenden corregir los parámetros físicos tales como una mayor osmolaridad en determinadas formas de DED. El componente funcional principal de las composiciones de lágrima artificial es un agente que aumenta o ajusta la viscosidad y que, al mismo tiempo, exhibe funcionalidad lubricante. Los compuestos comunes usados para este fin incluyen carboximetilcelulosa y su sal de sodio (CMC, carmelosa), poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, (HPMC, hipromelosa), ácido hialurónico y su sal de sodio y goma guar de hidroxipropilo. No obstante, las composiciones con viscosidad relativamente elevada, y en particular las formulaciones de tipo gel, tienen tendencia a provocar visión borrosa.

35 Algunas lágrimas artificiales comprenden lípidos para sustituir al componente de lípido de la película de lágrima natural. Desafortunadamente, los lípidos usados de forma común se encuentran pobremente relacionados, desde el punto de vista físico y bioquímico, con las composiciones de lípidos naturales; están basados en aceite de ricino o incluso en aceites minerales. De este modo, se pretende disminuir la tasa de evaporación de fluido lacrimal. Quizás, también se puede lograr el mismo efecto por medio de hidrocoloides que exhiben cierto grado de bio-adhesividad, tal como goma guar de hidroxipropilo o ácido hialurónico.

40 Al menos en los últimos años, ha sido preciso conservar las formulaciones multi-dosificación para administración oftálmica empleando un conservante fisiológicamente aceptable con el fin de reducir el riesgo de contaminación microbiana y la infección. No obstante, la mayoría de los conservantes resultan problemáticos para los pacientes con DED ya que presentan un efecto negativo sobre la superficie ocular, contrarrestando de este modo el objeto terapéutico. Como alternativa, se han desarrollado recipientes de dosificación única para la administración de formulaciones que no contienen conservantes. No obstante, estos son menos apropiados para su manipulación que las botellas convencionales de dosificación múltiple.

50 Para las formas de queratoconjuntivitis de moderadas a graves, normalmente los enfoques no farmacológicos no son suficientes para gestionar los síntomas de forma adecuada. No obstante, actualmente no existen muchas terapias farmacológicas disponibles que hayan resultado eficaces y/o que hayan sido autorizadas por las autoridades normativas.

55 Se pueden usar agentes colinérgicos tales como antagonistas del receptor de acetilcolina muscarínico en pacientes deficientes acuosos como secretagogos para estimular la producción de lágrimas. Un agente que se ha sometido a ensayo de manera satisfactoria en varios estudios clínicos con pacientes con síndrome de Sjögren es pilocarpina. El fármaco suministrado por vía oral en dosificaciones de 5 a 7,5 mg de QID (Lemp, ditto) mejoró de manera considerable los síntomas de DED. No obstante, el producto no ha sido aprobado por ninguna agencia normativa principal con respecto a su uso en queratoconjuntivitis seca, ni como formulación oral en forma de gotas oculares que se encuentran disponibles para el tratamiento del glaucoma.

60 Cevimelina es otro fármaco parasimpatomimético y agonista muscarínico. Actúa particularmente sobre los receptores M3 muscarínicos. Se encuentra disponible en algunos países en forma de formulación oral y se usa en el tratamiento de la xerostomía asociada al síndrome de Sjögren. Los estudios clínicos indican que también resulta eficaz en el tratamiento de los síntomas asociadas a queratoconjuntivitis seca de tipo Sjögren, para los cuales se usa pilocarpina de tipo extraoficial.

65

Se pueden usar agentes anti-inflamatorios para intervenir en el círculo viscoso de los síntomas que provocan la respuesta inflamatoria que, a su vez, aumentan la gravedad de los síntomas. El fundamento del uso de dichos agentes no se encuentra restringido a pacientes deficientes acuosos o incluso a pacientes con síndrome de Sjögren. Se han propuesto compuestos anti-inflamatorios de corticoesteroides para uso tanto tópico como no tópico (NSAID) como opciones de tratamiento.

A partir de los estudios clínicos que se han llevado a cabo hasta el momento (Lemp, ditto) parece que los corticoesteroides tales como etabonato de loteprednol y acetato de prednisolona resultan más eficaces en el control de los síntomas DED graves y NSAIDs tales como diclofenaco y ceterolaco. No obstante, generalmente están recomendados únicamente para uso a corto plazo. En el largo plazo, pueden causar o favorece el desarrollo de infecciones oculares, glaucoma y cataratas. Tanto etabonato de loteprednol como acetato de prednisolona son pobremente solubles en agua y por ellos se formulan como suspensión, lo que se puede considerar una desventaja a la vista de los síntomas de la queratoconjuntivitis seca

Además, se han publicado estudios clínicos sobre tetraciclinas orales, incluso el uso extraoficial, tales como doxiciclina, minociclina y oxitetraciclina para la queratoconjuntivitis seca (Lemp, ditto). Se asume que no resultan eficaces de forma principal sobre la base de sus propiedades antibacterianas, sino debido a su actividad anti-inflamatoria.

Al menos en EE.UU, la opción de tratamiento farmacológico principal para la queratoconjuntivitis seca de moderada a grave es ciclosporina (es decir, ciclosporina A, también conocida como ciclosporina A), que es un medicamento en forma de emulsión oftálmica (Restasis®) para aumentar "... la producción de lágrima en pacientes en los que se presume que la producción de lágrima se ha eliminado debido a inflamación ocular asociada con queratoconjuntivitis seca". (información de prescripción de restasis). De acuerdo con la evidencia que se encuentra disponible, probablemente la ciclosporina para uso tópico es modificadora de la enfermedad en lugar de únicamente paliativa. Actúa como antagonista en varios procedimientos inflamatorios y cascadas. Por ejemplo, reduce los niveles de interleucina-6 conjuntiva (IL-6) disminuye los linfocitos activados en el tejido conjuntivo, elimina otros marcadores apópticos en inflamatorios conjuntivos y aumenta el número de células calciformes en el tejido conjuntivo (Lemp, ditto).

Ciclosporina (nombre IUPAC: (E)-14,17,26,32-tetrabutyl-5-etil-8-(1-hidroxi-2-metilex-4-enil)-1,3,9,12,15,18,20,23,27-nonametil-11,29-dipropil-1,3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-undecazacliclodotriacontan-2,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaona; $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$; peso molecular 1202,61) es un péptido no ribosómico cíclico de 11 amino ácidos, descubierto de forma original como producto del hongo *Beauveria nivea*. Es un fármaco inmunosupresor ampliamente usado en el trasplante de órganos alérgicos para reducir la actividad de sistema inmunológico del paciente y, de este modo, el riesgo de rechazo del órgano.

Se piensa que la ciclosporina se une a ciclofilina de la proteína citosólica (inmunofilina) de los linfocitos inmunocompetentes, especialmente los linfocitos-T. Este complejo de ciclosporina y ciclofilina inhibe la calcineurina, que, en circunstancias normales, es responsable de la activación de la transcripción de interleucina-2. También inhibe la producción de linfoquina y la liberación de interleucina y, por tanto, conduce a una función menor de las células-T efectoras.

Otros fármacos inmunosupresores con actividad similar incluyen tacrolimo, pimecrolimo, everolimo, sirolimo, deforlimo, temsirolimo y zotarolimo, abetimo, guserpimo y ácido micofenólico. Basándose en consideraciones farmacológicas, se presume que estos compuestos también serían beneficiosos en el tratamiento de enfermedades o síntomas que son controlados por la ciclosporina, tales como xeroftalmia o queratoconjuntivitis seca.

Los inmunosupresores de macrolida tales como ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, everolimo y similares, al tiempo que resultan altamente activos una vez que se han dispensado de manera eficaz al organismo o al tejido diana, son compuestos estimulantes para la formulación y la dispensación en el punto de acción, en particular debido a su solubilidad extremadamente pobre y a su tamaño molecular relativamente grande. Para la terapia sistémica por medio de rutas de administración intravenosa u oral, normalmente se presentan en forma de formulaciones solubilizadas que comprenden cantidades considerables de excipientes de solución, tales como tensioactivos y disolventes orgánicos.

El producto oftálmico, Restasis, que comprende ciclosporina a una concentración de 0,05 %, se formula como emulsión de aceite en agua libre de conservantes y estéril (o/w). La formulación es de color blanco, de opaca a ligeramente translúcida, presentada en viales LDPE de uso único llenos de 0,4 ml de líquido. Como principios activos, contiene glicerina, aceite de ricino, polisorbato 80, carbómero 1342, agua purificada e hidróxido de sodio para ajustar el pH de 6,5 a 8,0. El principio activo se disuelve en la fase oleosa dispersada de la emulsión que consiste en aceite de ricino. Se asume que el polisorbato 80 anfífilo y probablemente también el carbómero actúan como estabilizadores de la emulsión. Los principales efectos adversos de Restasis incluyen el escozor ocular y el picor, que aparecen en el ensayo de fase III con una frecuencia de 14,7 % y 3,4 %, respectivamente. Otros episodios documentados en 1 a 5 % de los pacientes incluyen hiperaemia conjuntiva, secreción, epífora, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, prurito y molestia de visión que es normalmente visión borrosa (información de

prescripción de Restasis).

Se conocen otras formulaciones oftálmicas de ciclosporina en el documento de EE.UU. 5.411.952 y en el documento de EE.UU. 4.839.342. El último divulga una solución de 2 % de ciclosporina en aceite de oliva, mientras que el documento de EE.UU. 5.411.952 también divulga soluciones de ciclosporina en aceite de maíz.

Una de las desventajas de todas las formulaciones basadas en aceite para administración oftálmica es que presente, de forma inherente, un impacto negativo sobre la visión. Tanto si se usan como soluciones oleosas como en forma de emulsiones de aceite en agua, exhiben un índice de refracción que difiere sustancialmente del correspondiente al fluido lacrimonal fisiológico, lo que conduce a molestias de visión y visión borrosa.

Además, las formulaciones basadas en aceite no se mezclan de forma sencilla con el fluido lacrimonal para formar una fase de líquido homogénea. Las disoluciones oleosas son inmiscibles con el fluido lacrimonal acuoso, y no se puede predecir de forma completa el destino exacto de la emulsión mezclada con el fluido lacrimonal en la configuración fisiológica.

Las emulsiones de aceite en agua de fármacos poco solubles en agua tales como ciclosporina además exhiben la desventaja de que presentan una capacidad de carga de fármaco limitada. Al tiempo que el principio activo puede presentar cierta solubilidad en la fase oleosa, esta fase únicamente es dispersada en la fase acuosa coherente de la emulsión de forma que la concentración total máxima de fármaco en la formulación sea muy limitada.

Al contrario que con los sistemas de fase única tales como las disoluciones acuosas u oleosas, las emulsiones de aceite en agua también resultan más complejas y difíciles de fabricar, especialmente en forma estéril. Con frecuencia, las emulsiones no resultan fácilmente esterilizables por medio de tratamiento térmico sin que se produzca un impacto negativo sobre las propiedades físicas de la emulsión. Por otra parte, el procesado aséptico resulta complejo, costoso y suele estar asociado a mayores riesgos de fallo, es decir, de contaminación microbiana del producto.

Además, las emulsiones de aceite en agua son disoluciones acuosas que presentan tendencia a la contaminación microbiana durante el uso. Si se presentaran en recipientes de dosificación múltiple que, en principio, son más rentables y apropiados para el paciente que los viales de dosificación única, tendrían que ser conservadas con el fin de garantizar su calidad microbiológica. Al mismo tiempo, los conservantes que se pueden usar en las formulaciones oftálmicas dañan potencialmente al ojo, en particular a la superficie ocular, y deben evitarse en el contexto de la xeroftalmia.

El documento WO 2005/123035 divulga composiciones hidrófobas que pueden resultar útiles como formulaciones de fármacos oftálmicos. Las composiciones se pueden usar para el tratamiento de varias enfermedades oftálmicas y trastornos que incluyen xeroftalmia y que pueden comprender un agente terapéutico escogido entre varias categorías diferentes de agentes terapéuticos tales como antibióticos, antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes antiparasitarios, agentes antialérgicos, agentes antiinflamatorios, agentes alquilantes, agentes de bloqueo- β , agentes colinérgicos, vasoconstrictores, agentes para el control del tamaño de la pupila, agentes de glaucoma, agentes de degeneración macular y agentes para evitar el desarrollo de cataratas. La naturaleza hidrófoba de la composición se consigue seleccionando un vehículo de líquido hidrófobo, que se selecciona en particular entre polímeros de silicona, polímeros de silicona fluorada, perfluorocarbonos, alcoholes fluorados y poliéteresperfluorados y sus mezclas. No obstante, la composición específica divulgada en el documento no incorpora un principio activo, sino que simplemente es un vehículo que consiste en una mezcla de dos o más polímeros de silicona, concretamente dimeticona y ciclometicona, que se han combinado para dar lugar a una viscosidad de aproximadamente 8.000 centistokes.

El documento de EE.UU. 6.262.126 divulga alcanos semifluorados y su preparación, y propone su uso como vehículos en preparaciones oftálmicas. No obstante, no divulga ninguna composición específica que comprenda un alcano semifluorado y un principio activo incorporado. Tampoco menciona el tratamiento de la xeroftalmia o la incorporación de un inmunosupresor de macrolida. Tampoco se mencionan vehículos oftálmicos que comprendan mezclas de alcanos semifluorados y co-disolventes.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva composición farmacéutica que resulte útil en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca y que al mismo tiempo aborde estas cuestiones y solucione al menos una de las limitaciones o desventajas asociadas a las formulaciones de la técnica anterior. En un aspecto específico, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición oftálmica que presente la capacidad de incorporar cantidades considerables de sustancias de fármaco poco solubles en agua útiles para el control de la queratoconjuntivitis seca. En otro aspecto, es un objeto de la invención proporcionar un estuche farmacéutico que comprende una composición para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca que no exhiba una o más de las desventajas de la técnica anterior. Otros objetos de la invención resultarán evidentes sobre la base de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones de patente.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un principio activo útil en la prevención o la terapia de queratoconjuntivitis seca o un síntoma asociado a la misma. El principio activo se selecciona entre el grupo de inmunosupresores de macrolida. La composición además comprende un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado.

En una de las realizaciones preferidas, la composición comprende una cantidad eficaz terapéuticamente de macrolida poco soluble en agua con actividad inmunosupresora tal como ciclosporina, en particular ciclosporina A. Además, se prefiere que la composición se encuentre en forma líquida y se adapte para ser administrada de forma local al ojo del paciente.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de dicha composición para evitar o para la terapia de queratoconjuntivitis seca o cualquiera de los síntomas asociados a la misma, en el que preferentemente la prevención o el tratamiento se llevan a cabo mediante la administración de la composición al interior del ojo del paciente.

En otro aspecto, la invención proporciona un estuche farmacéutico que comprende dicha composición en un recipiente que presenta un medio de dispensación adaptado para la administración tópica de la composición al ojo del paciente.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz terapéuticamente de un principio activo útil en la prevención o la terapia de la queratoconjuntivitis seca o un síntoma asociado a la misma. El principio activo se selecciona entre el grupo de inmunosupresores de macrolida. La composición además se caracteriza por que comprende un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado.

Según se usa en el presente documento, la composición farmacéutica es una composición que comprende al menos un principio activo farmacológicamente o un agente de diagnóstico en combinación con al menos un excipiente farmacéutico. Una cantidad eficaz terapéuticamente se refiere a una dosificación, concentración o intensidad que resulta útil para producir el efecto farmacológico deseado.

La queratoconjuntivitis seca es una enfermedad o trastorno de facetas múltiples y complejas como se ha descrito anteriormente. Se conoce como xeroftalmia, enfermedad de xeroftalmia (DED) o síndrome de disfuncional lacrimal. DED deficiente acuoso, DED evaporativo, síndrome de Sjögren, insuficiencia de la glándula lacrimal, enfermedad de la glándula de Meibomio y otras enfermedades se encuentran dentro del alcance de la queratoconjuntivitis seca y sus subtipos de forma específicas. Los síntomas de la queratoconjuntivitis seca incluyen sequedad, escarificación y sensación arenosa ocular; sensación de cuerpos extraños, dolor o inflamación; escozor o picor; prurito; mayor parpadeo; fatiga ocular; fotofobia; visión nublada; enrojecimiento; secreción de la mucosa; intolerancia a las lentes de contacto; generación excesiva de lágrima por acción refleja. Se entiende que no todos los pacientes que padecen queratoconjuntivitis seca exhiben todos los síntomas de manera simultánea. Además, actualmente no existe un conjunto de criterios uniformes para el diagnóstico de la enfermedad. No obstante, es importante notar que, dentro del alcance de la presente invención, se pueden abordar cualesquiera aspectos, síntomas o consecuencias patofisiológicos de DED.

De este modo, el principio activo usado en la composición de la invención puede ser cualquier principio conocido que resulte eficaz contra la propia enfermedad, tal como ciclosporina que se piensa que interviene en las cascadas inflamatorias asociadas a DED, o puede ser un agente eficaz contra uno o más síntomas asociados a la misma, sin actividad curativa. Como se describe con más detalla a continuación, el principio activo se selecciona entre los inmunosupresores de macrolida tales como ciclosporina, tacrolimo, pimecrolimo, everolimo, sirolimo, deforolimo, temsirolimo y zotarolimo, abetimo, gusperimo y ácido micofenólico.

Algunas de las ventajas claves de la presente invención consisten en la presencia de un alcano semifluorado en la composición. Los alcanos semifluorados son lineales o alcanos ramificados cuyos átomos de hidrógeno han sido sustituidos por flúor. En una realización preferida, los alcanos semifluorados (SFA's) usados en la presente invención está formados por al menos un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Particularmente útiles son SFA's que tienen un segmento de hidrocarburo no fluorado unido a un segmento de hidrocarburo perfluorado, de acuerdo con la fórmula general $F(CH_2)_n(CH_2)_mH$, o dos segmentos de hidrocarburo perfluorado separados por medio de un segmento de hidrocarburo no fluorado, de acuerdo con la fórmula general $F(CH_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$.

Otra nomenclatura que se usa en el presente documento se refiere a los SFA's anteriormente mencionados que tienen dos o más segmentos como RFRH y RFRHRF, respectivamente, en el que R_F indica un segmento de hidrocarburo perfluorado, R_H indica un segmento no fluorado. De manera alternativa, los compuestos pueden ser denominados como F_nH_m y $F_nH_mF_o$, respectivamente, en las que F significa un segmento de hidrocarburo

perfluorado, H significa un segmento fluorado, y n, m y o es el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F3H3 se usa para perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura normalmente se usa para compuestos que tienen segmentos lineales. Por tanto, a menos que se especifique lo contrario, debe asumirse que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, en lugar de 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

Preferentemente, los alcanos semifluorados de acuerdo con las fórmulas generales $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ y $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ presentan tamaños de segmento que varían de 3 a 20 átomos de carbono, es decir, n, m y o se seleccionan de forma independiente dentro del intervalo de 3 a 20. SFA's que son útiles en el contexto de la presente invención también se describen en los documentos EP-A 965.334, EP-A 965329 y EP-A 2110126, cuya divulgación se incorpora en el presente documento.

En otra realización, el alcano semifluorado es un compuesto de acuerdo con la fórmula RFRH, cuyos segmentos RF y RH son lineales y cada uno - pero de forma independiente uno de otro - presenta de 3 a 20 átomos de carbono. En otra realización particular, el segmento perfluorado es lineal y comprende de 4 a 12 átomos de carbono y/o el segmento no fluorado es lineal y comprende de 4 a 8 átomos de carbono. SFA's preferidos incluyen en particular los compuestos F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10. Actualmente, los más preferidos para llevar a cabo la invención son F4H5, F6H6 y F6H8.

De manera opcional, la composición puede comprender más que un SFA. Puede resultar útil combinar SFA's, por ejemplo, con el fin de conseguir una propiedad diana particular tal como una determinada densidad o viscosidad. Si se usa la mezcla de SFA's, resulta más preferido que la mezcla comprenda al menos uno de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, y en particular uno de F4H5, F6H6 y F6H8. En otra realización, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados entre F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, y en particular al menos dos miembros escogidos entre F4H5, F6H6 y F6H8.

Los SFA's líquidos son química y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas varían de 1,1 a 1,7 g/cm³, y su tensión superficial puede ser tan baja como 19 mN/m. Los SFA's del tipo RFRH son insolubles en agua pero también bastante anfífilos, lo que aumenta la naturaleza lipófila que se correlaciona con un tamaño creciente del segmento no fluorado.

Los SFA's del tipo RFRH se usan comercialmente para el despliegue y la re-aplicación de la retina, para el tamponado a largo plazo como sustitutivo del humor vítreo (H. Meinert et al., *European Journal of Ophthalmology*, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000), y como soluciones de lavado para restos de silicona tras cirugía vitreo-retinal. De manera experimental, también se han usado como sustitutos de sangre (H. Meniert et al., *Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology*, Vol. 21 (5), pp.583-95, 1993). Estas aplicaciones han convertido a SFA's en compuestos fisiológicamente bien tolerados.

Por otra parte, los SFA's no se han usado como excipientes en productos de fármacos aprobados actualmente.

De manera sorprendente, en la actualidad se ha descubierto por parte de los inventores que los SFA's son particularmente apropiados como vehículos, excipientes o medios de soporte en las composiciones oftálmicas para administración tópica. Esto está basado en que los SFA's son capaces de disolver muchos compuestos poco solubles en agua que son de interés en oftalmología, pero también en el descubrimiento de que, de manera inesperada, son tolerados bien por el ojo, como se muestra en los ensayos pre-clínicos. Esto resulta muy sorprendente ya que los disolventes orgánicos y no orgánicos, quizás con la excepción de los compuestos oleosos, normalmente son muy irritantes o incluso altamente nocivos cuando se administran de forma tópica al ojo.

En comparación con los vehículos o excipientes oleosos de las composiciones oftálmicas para uso tópico, los SFA's exhiben un índice de refracción que es mucho menos compatible con el objetivo de una visión mínimamente afectada: mientras que la preparación oleosa da lugar a visión borrosa y, por tanto, no se puede administrar en ninguna situación en la que el paciente requiera una visión nítida, SFA's no provocan o apenas provocan visión borrosa.

A modo de ilustración, el índice de refracción del fluido lacrimal se encuentra próximo al del agua, es decir, 1,333 a temperatura ambiente (RT). Normalmente, los aceites presentan un índice de refracción sustancialmente más elevado tal como aproximadamente 1,46 (aceite de cacahuete), 1,47 (aceite de sésamo) o 1,48 (aceite de ricino). Por el contrario, los inventores han determinado que los índices de refracción de varios SFA's de interés se encuentran en la región de 1,29 a 1,35, es decir, mucho más próximo al del agua. En una de las realizaciones específicas, la invención se practica con un SFA cuyo índice de refracción es de 1,29 a 1,35, y en particular de aproximadamente 1,30 a aproximadamente 1,35 a 20 °C. El índice de refracción de los SFA's escogidos se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

SFA	Índice de refracción
F4H4	1,308
F4H5	1,3204
F4H6	1,334
F4H7	1,3357
F4H8	1,348
F6H2	1,295
F6H4	1,306
F6H6	1,3224
F6H7	1,336
F6H8	1,3432
F6H9	1,3494

5 Además, SFA's exhiben una humectación y un comportamiento de dispersión remarcables por medio de los cuales administran un principio activo incorporado de forma rápida y eficaz a la superficie de la córnea y del tejido conjuntivo. Humectación significa la capacidad de un líquido para establecer y mantener contacto con una superficie sólida, lo que da lugar a interacciones intermoleculares cuando entran en contacto. El equilibrio de las fuerzas adhesivas y cohesivas determina el grado de humectación. Cuando mayor sean las fuerzas adhesivas en comparación con las fuerzas cohesivas, más se dispersa la gota de líquido a lo largo de la superficie del material sólido. De manera inversa, las fuerzas cohesivas muy intensas dentro del líquido provocan que la gota forme una esfera, evitando de este modo el contacto con la superficie. De manera similar, también puede tener la lugar la dispersión en la interfase de los dos líquidos que entran en contacto uno con el otro.

15 Una medida de la humectación y la dispersión es el ángulo de contacto θ . El ángulo de contacto es el ángulo en el cual la interfase de líquido-vapor alcanza la interfase de sólido-líquido o líquido-líquido. De este modo, el ángulo de contacto proporciona una medida inversa de la capacidad de humectación.

20 Un ángulo de contacto reducido por debajo de 90° indica una capacidad de humectación elevada y/o dispersión, mientras que un ángulo de contacto elevado indica una pobre capacidad de humectación y dispersión. La humectación perfecta y la dispersión se obtienen con un ángulo de contacto de 0° , también presentado como ángulo de contacto que no se puede medir.

25 Los inventores han encontrado que los SFA's usados en la presente invención, en particular los SFA's preferidos, exhiben una humectación excelente de varias superficies que no pueden ser humectadas de forma sencilla por medio de formulaciones de fármaco convencionales. Por ejemplo, el ángulo de contacto tanto de F4H5 como de F6H8 sobre comprimidos sometidos a compresión, bien de cloruro de tropio o de fenofibrato (150 mg de sustancia de fármaco sometido a compresión a 15-20 kN hasta comprimidos de 13 mm de diámetro), no se puede medir, es decir, tiene lugar una humectación perfecta. Nótese que fenofibrato es un ejemplo de compuestos hidrófobo y poco soluble en agua, mientras que el cloruro de tropio es hidrófilo y soluble en agua. En comparación, se determinó que el ángulo de contacto del agua purificada sobre el comprimido de fenofibrato fue de $92,5^\circ$, es decir, el comprimido fue poco humectado por el agua.

35 Otra ventaja sorprendente de los SFA's encontrada por los inventores es que parece que forman gotitas muy pequeñas cuando son dispensados desde un dispositivo de goteo tal como un dispositivo de goteo ocular. Sin pretender quedar avalado por teoría alguna, se piensa que el tamaño de gota pequeño es el resultado de la interacción entre las propiedades únicas de SFA's en términos de densidad, viscosidad y tensión superficial. En cualquier caso, se piensa que para administración tópica al interior del ojo, una gota o volumen pequeño resulta altamente ventajoso, ya que la capacidad del saco lacrimal para aceptar y albergar el fluido resulta extremadamente limitada. De hecho, resulta muy común que la administración de una formulación de gotas convencional al ojo, basada en agua o en aceite, dé lugar de forma inmediata a la descarga de una fracción considerable del medicamento administrado, así como de cierto fluido lacrimal. Al mismo tiempo, existe riesgo de que parte de la dosificación administrada sea captada de forma sistémica por medio del conducto nasolacrimal. Además, si se puede incorporar una dosificación eficaz del principio activo en un volumen pequeño de líquido que se puede administrar en forma de gota muy pequeña, esto debería conducir a una fiabilidad y reproducibilidad de la dosificación sustancialmente mejoradas, aumentando de este modo la seguridad y la eficacia de la terapia.

50 Otra ventaja de la invención que está basada en el uso de SFA's es que se pueden diseñar o mezclar para obtener un comportamiento de evaporación ajustado de forma óptima tras la administración. De este modo, es posible formular una composición oftálmica que suministra un compuesto activo de forma eficaz al ojo de tal forma que los vehículos de líquido se eliminan posteriormente por medio evaporación. Esto se encuentra en claro contraste con los vehículos oleosos de gotas oculares que no se evaporan y, de este modo, forman residuos no fisiológicos en el punto de administración, por ejemplo, en el saco lacrimal.

Además, la invención proporciona un medio para formular composiciones oftálmicas no acuosas que son estables desde el punto de vista microbiológico. Esto es debido al hecho de que, normalmente, SFA's no tienen tendencia a la contaminación microbiana. Además, es posible formular composiciones oftálmicas libres de conservantes que sean mejor toleradas por muchos pacientes, en particular pacientes que padecen queratoconjuntivitis seca.

5 Como se ha mencionado, el principio activo a seleccionar para llevar a cabo la invención es un inmunosupresor de macrolida útil para el control, prevención o terapia de la queratoconjuntivitis seca o xeroftalmia, o cualquier otro síntoma asociado a la enfermedad.

10 Se piensa que la invención es particularmente útil si el compuesto activo se selecciona entre sustancias de fármaco poco solubles en agua que, por otra parte, resultan estimulantes para formulaciones de uso oftálmico. Según se usa en el presente documento, un compuesto es poco soluble en agua si exhibe una solubilidad que se encuentre dentro de las definiciones de "moderadamente soluble", "ligeramente soluble", "muy ligeramente soluble", o "prácticamente insoluble" (de acuerdo con Ph. Eur. 6th ed.). Ingredientes particularmente preferidos son los principios activos que son "muy ligeramente solubles" o "prácticamente solubles". En otra realización, es preferible que el principio activo exhiba una solubilidad en agua menor que aproximadamente 1 mg por ml, medida a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) y pH neutro (de pH 6,0 a pH 8,0).

20 Un ejemplo de principio activo particularmente preferido es ciclosporina A, que se ha comentado con más detalle anteriormente. Ciclosporina es prácticamente insoluble en agua. Se puede incorporar ciclosporina en cualquier concentración útil terapéuticamente, tal como de aproximadamente 0,001 % en peso a aproximadamente 5 % en peso. En otra realización, la concentración de ciclosporina es de al menos aproximadamente 0,01 % en peso, tal como de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 2 % en peso, o de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, o de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso respectivamente. Concentraciones terapéuticamente útiles de ciclosporina también incluyen 0,02 % en peso, 0,05 % en peso, 0,1 % en peso y 0,2 % en peso.

25 También es preferible que el principio se incorpore en estado disuelto. Esto permite que la composición se formule en forma de solución transparente. De manera alternativa, también se puede diseñar la composición en forma de suspensión o de emulsión.

30 Los inventores han encontrado que determinados SFA's presentan, de manera sorprendente, una elevada capacidad para disolverse, incluso compuestos extremadamente estimulantes y poco solubles tales como ciclosporina A. En algunas realizaciones preferidas, las soluciones pueden comprender un SFA escogido entre F4H5, F4H6, F6H6 y F6H8 y ciclosporina A como principio activo. Dentro de estas realizaciones, es preferible que la concentración de ciclosporina A sea de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso.

35 Dependiendo del principio activo, su dosificación y el SFA o la mezcla de SFA's escogidos como vehículos, puede resultar útil añadir otro excipiente líquido con el fin de garantizar que el compuesto activos pueda ser incorporado en forma completamente disuelta. Preferentemente, dicho otro excipiente líquido es un co-disolvente orgánico, tal como un aceite escogido entre aceites de glicerilo, ceras líquidas y parafina líquida, o un disolvente orgánico que exhibe un elevado grado de biocompatibilidad.

40 Ejemplos de excipientes oleosos potencialmente útiles que se pueden usar en combinación con uno o más SFA's incluyen aceites de triglicérido (es decir, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino y aceite de almendra dulce), aceite mineral (es decir, petrolato y parafina líquida), triglicéridos de cadena media (MCT), ácidos grasos oleosos, miristato de isopropilo, alcoholes grasos oleosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres de sacarosa oleosos o cualquier otra sustancia que sea tolerada por el ojo desde el punto de vista fisiológico.

45 Ejemplos de disolventes orgánicos potencialmente útiles incluyen glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y etanol. No obstante, preferentemente la concentración de co-disolvente debería ser baja en relación con la de SFA o mezcla de SFA. Si se usa un disolvente orgánico tal como etanol, es recomendable mantenerlo por debajo de un nivel de aproximadamente 5 % en peso. Del modo más preferido, el contenido de etanol es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 % en peso, y del modo más preferido no más que aproximadamente 1 % en peso. En una de las realizaciones específicas, se proporciona una solución de ciclosporina (por ejemplo que presenta una concentración de 0,5 mg/ml) en un vehículo líquido que comprende aproximadamente 99 % en peso de F4H5 y aproximadamente 1 % en peso de etanol.

50 Mientras que el etanol, en términos generales, no es muy bien tolerado por el ojo humano, de manera sorprendente los inventores han descubierto que mezclas de alcanos semifluorados con cantidades muy pequeñas de etanol, tal como 1 % en peso, son capaces de disolver cantidades sustancialmente más elevadas de compuesto hidrófobo y poco soluble, tal como ciclosporina A, mientras que la aptitud de tolerancia de la composición no se ve afectada de forma negativa por el contenido de etanol.

65

Por supuesto, la composición puede comprender otros excipientes farmacéuticos según se requiera o resulta de utilidad. Excipientes potencialmente útiles incluyen tensioactivos, en particular tensioactivos no iónicos o lípidos anfífilos, ácidos, bases, antioxidantes, estabilizadores, agentes sinérgicos y - si se requiere en caso particular - un conservante.

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

Además, la invención proporciona un estuche farmacéutico que comprende la composición que se ha descrito anteriormente y un recipiente para albergar la composición. Preferentemente, el recipiente que contiene la composición presenta un medio de administración tal como un dispositivo de goteo adaptado para la administración tópica de la composición al ojo del paciente.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención; no obstante, no deben entenderse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se determinó el tamaño de la gota de los SFA's escogidos en términos de peso y volumen de las gotas de tres dispositivos de goteo y se comparó con el del agua purificada. Los dispositivos usados para la dispensación de las gotas fueron (a) una pipeta de Pasteur de 2 ml (espesor de pared de 0,53 mm; diámetro externo de la punta: 1,500 mm; longitud: 150 mm) fabricada de vidrio, (b) una aguja de inyección de 20 G (0,9 mm x 50 mm), y (c) un dispositivo de goteo de un producto comercial de gotas oculares (Hylo-Vision). Se midieron los pesos de las gotas a 25 °C usando una balanza de laboratorio; se calcularon los volúmenes. Se llevó a cabo cada ensayo 10 veces. La Tabla 2 muestra los resultados de los experimentos (valores medios de los tamaños de gota y desviaciones estándar).

Tabla 2

Material	Pipeta de vidrio		Aguja de inyección		Dispositivo de goteo ocular	
	mg	µl	mg	µl	mg	µl
Agua	31,2 ± 1,4	31,3 ± 1,4	11,0 ± 0,9	11,1 ± 0,9	36,0 ± 2,2	36,1 ± 2,2
F4H5	6,0 ± 0,4	4,7 ± 0,3	2,6 ± 0,4	2,0 ± 0,3	12,4 ± 0,2	9,6 ± 0,2
F6H8	6,6 ± 0,6	5,0 ± 0,4	3,4 ± 0,2	2,5 ± 0,1	13,7 ± 0,4	10,3 ± 0,3

La Tabla 2 muestra que las gotas de F4H5 y F6H8 son dramáticamente más pequeñas y ligeras que las gotas de agua dispensadas desde el mismo dispositivo. Teniendo en cuenta el hecho de que SFA's tienen una elevada capacidad para disolver muchos principios activos muy bien, se concluye que SFA's son vehículos líquidos altamente apropiados para las gotas oculares que son mejor retenidos por el saco lacrimal, producen poco excedente y de este modo presentan un potencial para la dispensación de una dosificación de manera más fiable y reproducible al ojo que en el caso de las formulaciones convencionales de gotas oculares.

Ejemplo 2

Se sometió a ensayo la solubilidad de ciclosporina A en varios alcanos semifluorados de acuerdo con PhEur. 2.2.29, usando un procedimiento de HPLC de fase inversa/DAD. La Tabla 3 muestra los resultados.

Tabla 3

SFA	Solubilidad (g/l)
F4H5	2,54
F4H6	3,60
F6H6	3,61
F6H8	1,56

Ejemplo 3

De la misma manera que en el Ejemplo 2, se determinó la solubilidad de ciclosporina A en mezclas de un SFA con 1,0 % en peso de etanol (EtOH). La tabla 4 muestra los resultados. Indican que incluso una cantidad pequeña de metanol, tal como 1 % en peso, aumenta de manera remarcable la solubilidad de alcanos semifluorados, y se efecto es particularmente pronunciado con F4H5.

Tabla 4

Disolvente	Solubilidad (g/l)	Efecto de EtOH
F4H5 / EtOH	5,65	+ 122 %
F6H8 / EtOH	1,77	+ 13 %

Ejemplo 4

5 Se mezcló etanol con F4H5 para dar lugar a una solución con una concentración de etanol de 1 % en peso . Se disolvieron 2,5 mg de ciclosporina A en 5 ml de esta solución, dando lugar a una solución transparente que tenía una concentración de ciclosporina de 0,5 mg/ml. Se filtró de forma aséptica la solución y se introdujo en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C fue de 1,321.

Ejemplo 5

10 Se llenaron viales de vidrio estériles (10 ml) con la solución de ciclosporina A en una mezcla de F4H5 y 1 % en peso de etanol que tenía una concentración de ciclosporina nominal de 0,5 mg/ml (como en el Ejemplo 4) y se almacenó a 25 °C y a una humedad relativa de 60 %. Se tomaron las muestras al comienzo del período de almacenamiento y a intervalos de tiempo concretos posteriores, y se determinó la concentración de ciclosporina A de acuerdo con Ph.Eur. 2.2.29, usando un procedimiento de HPLC de fase inversa/DAD. La Tabla 5 muestra los resultados.

Tabla 5

Tiempo	Conc. (g/l)	Ensayo (%)
Inicial	0,522	104,4
2 meses	0,522	104,4
3 meses	0,522	104,3

Ejemplo 6

20 Se evaluó la tolerancia fisiológica de F4H5 y el vehículo usado en el Ejemplo 4 (1 % en peso de etanol en F4H5) en un ensayo de irritación ocular in vivo (EVEIT) usando ojos de ratones tomados a partir de animales recién sacrificados Se fijaron los ojos en sistemas de micro-bombeo acoplado de cámaras que dispensaron medio de cultivo de forma continua a los ojos (Minimal Essential Medium, MEM T031-05) sin suero de cría fetal. Se controló la vitalidad de los ojos por medio de medición de forma regular de la concentración de lactato y glucosa en la fracción eluída de la cámara. La superficie de la córnea de los ojos se dañó por abrasión, usando un abrasivo cerámico dental (638XF, Meisinger). Para cada ojo, se prepararon cuatro lesiones de 3,0 a 4,5 mm².

30 Para evaluar el efecto de F4H5 y F4H5 con 1 % en peso de etanol sobre la córnea, se dejó caer un forma de gotas una cantidad de aproximadamente 0,25 a 0,50 µl de las respectiva sustancia de ensayo sobre el centro de la córnea una vez a la hora durante un período de 12 horas, seguido de un período de reposo de 12 horas en el que se sumergió la córnea en un medio de cultivo para simular el cierre del párpado durante la fase nocturna. Además, se usó una solución acuosa de ácido hialurónico (0,1 % en peso) como referencia (se sabe que el ácido hialurónico mejora la restauración de la superficie de la córnea tras el daño), se usó medio de cultivo como control, y se usó una solución acuosa de cloruro de benzalconio (0,01 % en peso) como control negativo. Cada ensayo se llevó a cabo durante un período de 3 días. Se observaron los efectos por medio de tomografía de coherencia óptica (OCT), determinando digitalmente las dimensiones de las lesiones tras la tinción con fluoresceína, y finalmente por medio de la evaluación histológica del epitelio de la córnea y del endotelio al final de cada experimento.

40 Como resultado de ello, se encontró que en particular F4H5 era mejor tolerado que el medio de cultivo, y que exhibe un efecto positivo sobre la curación de la córnea dañada, similar a la del ácido hialurónico. Incluso cuando comprendía 1 % en peso de etanol, F4H5 es tolerado muy bien por el ojo. La formación de imágenes de OCT no mostró indicación de penetración de F4H5 en el interior de la córnea.

Tabla 6

	F4H5			F4H5 + 1 % de EtOH*	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 1	Ensayo 2
Tamaño inicial (mm ²)	9,95	12,88	12,09	14,68	14,99
Tamaño final (mm ²)	0,19	1,01	0,06	0,30	2,26
Cambio (%)	-98,1	-99,0	-99,5	-98,0	-84,9

* EtOH: etanol

45

Tabla 7

	F4H5			MEM			BAC
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	
Tamaño inicial (mm ²)	13,22	16,03	14,87	15,5	15,57	13,11	16,05
Tamaño final (mm ²)	0,36	0,24	0,00	2,51	6,83	0,00	> 60
Cambio (%)	-97,3	-98,5	-1,00	-83,8	-56,1	-1,00	**

* HA: ácido hialurónico; BAC: cloruro de benzalconio; MEM: medio esencial mínimo

** : Lesión que cubrió esencialmente toda la superficie de la córnea.

Con más detalle, se encontró que las lesiones preparadas por medio de abrasión fueron menores o mayores en el tiempo, dependiendo del líquido que se administró a la córnea. Tuvo lugar una curación considerable cuando se usó F4H5, F4H5 con 1 % en peso de etanol o ácido hialurónico. En marcado contraste, la administración de cloruro de benzalconio condujo a una rápida proliferación de las lesiones lo que condujo finalmente a la desintegración completa del epitelio de la córnea. El medio de cultivo presentó un efecto intermedio. Las Tablas 6 y 7 muestran las dimensiones de las lesiones (mm²) antes y después de los ensayos con los diferentes líquidos de ensayo y controles, respectivamente.

La evaluación morfológica e histológica de las córneas tratadas con F4H5 o ácido hialurónico no solo curó muy bien, sino que también se mostraron completamente transparentes al final de los ensayos, con una morfología superficial sana y lisa. Los ojos tratados con F4H5 con 1 % en peso de etanol mostraron una morfología global sana, las córneas fueron transparentes y el epitelio reveló únicamente signos pequeños de daño que permanecieron a partir de las lesiones. Por el contrario, algunos de los controles tratados con el medio de cultivo mostraron aspereza superficial significativa, y el ojo tratado con cloruro de benzalconio mostró no solo la desintegración completa del epitelio de la córnea, sino también una deficiencia principal de toda la córnea incluyendo el endotelio.

Ejemplo 7

Se repitió el ensayo de irritación ex vivo (EVEIT) de acuerdo con el ejemplo 6, esta vez usando F6H8 y F6H8 mezclado con 1 % en peso de etanol como vehículo cuya tolerancia se pretendía evaluar. Se sometieron a ensayo cada uno de los dos vehículos en dos experimentos por separado. Como resultados de los mismos, todas las lesiones curaron por completo durante el tiempo del experimento (véase Tabla 8). La histología mostró estromas densos con muy pocas hendiduras y queratocitos bien dispuestos.

Tabla 8

	F6H8		F6H8 + 1 % de EtOH	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
Tamaño inicial (mm ²)	10,54	12,08	16,65	11,29
Tamaño final (mm ²)	0,00	0,00	0,00	0,00
Cambio (%)	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0

Ejemplo 8

Se disolvieron 2,5 mg de ciclosporina A en 5 ml de una solución de etanol (1 % en peso) en F6H8. Se filtró la solución transparente resultante de forma aséptica y se llenaron viales estériles. El índice de refracción a 20 °C fue de 1,3440.

Ejemplo 9

Se disolvieron 2,5 mg de ciclosporina A y 20 mg de α -tocoferol en 5 ml de una solución de etanol (1 % en peso) en F4H5. Se filtró la solución transparente y ligeramente amarilla resultante de forma aséptica y se llenaron viales estériles. El índice de refracción a 20 °C fue de 1,3225.

Ejemplo 10

Se disolvieron 2,5 mg de ciclosporina A en 5 ml de una solución de un vehículo líquido formado por F4H5 (49,5 % en peso), F6H8 (49,5 % en peso) y etanol (1 % en peso). Se filtró la solución transparente resultante de forma aséptica y se llenaron viales estériles. El índice de refracción a 20 °C fue de 1,3310.

Ejemplo 11

Se disolvieron 2,5 mg de ciclosporina A y 20 mg de aceite de oliva en 5 ml de un vehículo líquido de F4H5 (49,5 % en peso), F6H8 (49,5 % en peso) y etanol (1 % en peso). Se filtró la solución transparente y ligeramente amarilla resultante de forma aséptica y se llenaron viales estériles. El índice de refracción a 20 °C fue de 1,3431.

Ejemplo 12

5 Se disolvieron 2,5 mg de tacrolimo en 5 ml de un vehículo líquido que consistía en F6H8 (99 % en peso) y etanol (1 % en peso). Se filtró la solución transparente resultante de forma aséptica y se llenaron viales estériles. El índice de refracción a 20 °C fue de 1,3421.

Ejemplo 13

10 Se disolvieron 2,5 mg de tacrolimo en 5 ml de un vehículo líquido consistente en F4H5 (99 % en peso) y etanol (1 % en peso). Se filtró la solución transparente resultante de forma aséptica y se llenaron viales estériles. El índice de refracción a 20 °C fue de 1,3218.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende:

- 5 (a) una cantidad eficaz terapéuticamente de un principio activo que se selecciona entre el grupo de inmunosupresores de macrolida útiles en la prevención o la terapia de queratoconjuntivitis seca o los síntomas asociados a la misma, y
(b) un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado.

10 2. La composición de la reivindicación 1, caracterizada por que el principio activo exhibe una solubilidad en agua menor de aproximadamente 1 mg por ml, medido a temperatura ambiente y pH neutro.

3. La composición de la reivindicación 2, caracterizada por que el principio activo es ciclosporina A.

15 4. La composición de la reivindicación 3, caracterizada por que la concentración de ciclosporina A es del 0,01 % en peso al 0,5 % en peso.

5. La composición de cualquier reivindicación anterior, caracterizada por que el alcano semifluorado es un compuesto de fórmula

20



o de fórmula

25



en las que RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado con 20 o menos átomos de carbono, y en las que RH es un segmento de hidrocarburo no fluorado con 3 a 20 átomos de carbono.

30 6. La composición de la reivindicación 5, caracterizada por que el alcano semifluorado es un compuesto de fórmula



35 en la que RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal con 3 a 10 átomos de carbono, y en la que RH es un grupo alquilo lineal con 3 a 10 átomos de carbono.

7. La composición de la reivindicación 6, caracterizada por que el alcano semifluorado se selecciona entre F4H5, F4H6, F6H6 y F6H8.

40 8. La composición de cualquier reivindicación anterior, caracterizada por que está formulada como solución.

9. La composición de cualquier reivindicación anterior, caracterizada por que se encuentra sustancialmente libre de agua.

45 10. La composición de cualquiera reivindicación anterior, caracterizada por que además comprende un co-disolvente orgánico.

11. La composición de la reivindicación 10, caracterizada por que el co-disolvente orgánico es etanol.

50 12. La composición de la reivindicación 11, caracterizada por que comprende etanol a una concentración del 1 % en peso o menor.

13. Una composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior para su uso en la prevención o la terapia de queratoconjuntivitis seca o síntomas asociados a la misma.

55

14. La composición de la reivindicación 13, caracterizada por que la composición se encuentra adaptada para administración tópica al ojo de un paciente.

60 15. Un estuche farmacéutico caracterizado por que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un recipiente que contiene la composición, en el que el recipiente presenta un medio de dispensación adaptado para la administración tópica de la composición al ojo de un paciente.