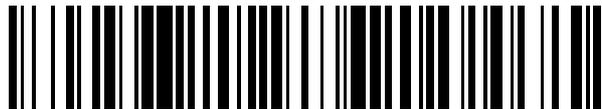


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 412**

51 Int. Cl.:

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2013 PCT/KR2013/000509**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13165074**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2013 E 13784924 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2845602**

54 Título: **Composición oftálmica de nanoemulsión no irritativa que contiene ciclosporina**

30 Prioridad:

30.04.2012 KR 20120045708

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.01.2018

73 Titular/es:

**INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION
FOUNDATION YONSEI UNIVERSITY (50.0%)
Sinchon-dong 50 Yonsei-ro Seodaemun-gu
Seoul 120-749, KR y
HUONS CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HWANG, SUNG JOO;
CHA, KWANG HO;
KANG, HAN y
SUN, BO KYUNG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 651 412 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 oftálmica de nanoemulsión no irritativa que contiene ciclosporina

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a una emulsión oftálmica que contiene ciclosporina, y más particularmente, a una composición oftálmica estable que no provoca irritación cuando se aplica a los ojos y tiene un tamaño de partícula de emulsión de 100 nm o menos, y un procedimiento de preparación de la misma.

10

[Antecedentes de la técnica]

Una preparación oftálmica que contiene un inmunosupresor puede contener ciclosporina, sirolimus, tacrolimus o un derivado del mismo. Entre estos, la ciclosporina, que se sabe que es eficaz en el tratamiento del síndrome del ojo seco, incluye ciclosporina A, ciclosporina B, ciclosporina C y ciclosporina D, pero la ciclosporina A y los derivados de los mismos son los más ampliamente investigados.

15

Sin embargo, en general se sabe que dado que la ciclosporina tiene una solubilidad en agua muy baja de aproximadamente 20 a 30 $\mu\text{g/ml}$, es difícil preparar un compuesto farmacéutico que contenga ciclosporina que se disuelva en un medio acuoso, y dicho compuesto farmacéutico es la Restasis® comercial (emulsión oftálmica de ciclosporina al 0.05 %).

20

Una emulsión se refiere a un sistema de dispersión líquido-líquido en el que al menos un líquido se dispersa en otro líquido con el que es inmiscible, y la emulsión generalmente tiene una distribución de tamaño que varía desde 0.1 a varias decenas de micrómetros. Las microemulsiones son termodinámicamente inestables, y eventualmente se separan a través de varias rutas, por ejemplo, floculación, sedimentación, desnatado, maduración de Ostwald, coalescencia, etc. En este sentido, cuando los tamaños de las partículas de emulsión en fase de dispersión se reducen a escala nanométrica, según el movimiento de Brown entre las partículas, en un aspecto cinético, la estabilidad de una emulsión se puede mejorar significativamente, y la Restasis® comercialmente disponible es una nanoemulsión preparada reduciendo el tamaño de partícula de una fase dispersa a escala nanométrica.

25

30

Mientras tanto, en procesos de preparación de nanoemulsiones conocidas que incluyen Restasis®, se usa un homogeneizador de alta presión que aplica alta potencia física a una emulsión, o una máquina de cizalla o agitación de alta velocidad, tal como un microfluidizador. El procedimiento de preparación requiere un gran equipo de preparación, consume altos costos y aplica alta energía a una emulsión, por lo que la temperatura aumenta mucho durante la emulsificación y es difícil de aplicar a un componente vulnerable al calor. Además, Restasis® preparado mediante el procedimiento descrito anteriormente tiene un tamaño de partícula no uniforme en la emulsión, y de este modo se produce más floculación y el desnatado progresa rápidamente, lo que da como resultado un problema de almacenamiento a largo plazo. Además, cuando se utiliza el homogeneizador de alta presión, debido a la inestabilidad de los fosfolípidos a alta temperatura (por ejemplo, separación de aceite, desnatado, etc.), se reduce el cambio de olores o la estabilidad a altas temperaturas, y particularmente, debido a que la distribución de partículas de una fase dispersa es relativamente más ancha, es difícil garantizar una calidad de producto uniforme en cada lote de preparación.

35

40

En relación con el problema descrito anteriormente, los inventores desarrollaron una técnica para preparar una composición oftálmica de nanoemulsión que tiene un tamaño promedio de partículas de 200 nm o menos solo por simple mezclado y aceite de agitación y un componente acuoso en la preparación de la emulsión. (Patente coreana No. 1008189). Sin embargo, cuando la composición de la patente se aplica realmente a los ojos, los ojos se irritan mucho.

45

50

El documento US8158134 describe una composición de nanoemulsión que comprende un 0,1 % p/p de ciclosporina, un 0,45 % p/p de aceite de ricino hidrogenado polietoxilado (Cremophor RH40), un 95,89 % p/p de solución reguladora de fosfato de cloruro de sodio isotónico pH = 7,4, 1,7 % p/p de Miglyol 812 (una mezcla de decanoil- y octanoil glicéridos), 0,4 % p/p de ácido oleico (un aceite) y 1,35 % p/p de Tween 80 (un surfactante).

55

[Divulgación]

[Problema técnico]

60

La presente invención está dirigida a proporcionar una composición oftálmica en nanoemulsión que contiene ciclosporina que se prepara simplemente mezclando ciclosporina con un solubilizante, y tiene un diámetro de partícula de 100 nm o menos y una estabilidad fisicoquímica de larga duración, y no causa irritación cuando se aplica a ojos.

Sin embargo, los problemas técnicos que se va a resolver en la presente invención no están limitados a las descripciones anteriores, y otros problemas que no se describen serán claramente entendidos por un experto en el arte a partir de las siguientes descripciones.

5 [Solución técnica]

Un aspecto de la presente invención proporciona una composición oftálmica de nanoemulsión que incluye ciclosporina a 0.01 hasta 1 % en peso; aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado a 0.5 hasta 9.79 % en peso; y una solución reguladora de fosfato al 90 a 99.29 % en peso, en el que la composición no comprende un aceite separado y la composición se puede preparar por simple mezcla.

En una realización de ejemplo de la presente invención, la nanoemulsión tiene un tamaño promedio de partícula de 100 nm o menos, y preferiblemente de 50 nm o menos.

15 En otra realización de ejemplo de la presente invención, la ciclosporina es ciclosporina A.

La composición oftálmica de la presente invención puede incluir además un agente espesante. El agente espesante usado en la presente invención puede ser, pero no está limitado a, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido hialurónico o una sal del mismo, quitosano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, carbómero, glicerina, y óxido de polietileno. Preferiblemente, el agente espesante es ácido hialurónico o una sal del mismo. El agente espesante se puede incluir de 0.1 a 5 % en peso con respecto a un peso total de la composición oftálmica de la presente invención.

En aún otra realización de ejemplo de la presente invención, la composición oftálmica de la presente invención puede incluir adicionalmente etanol como un subsolvente. El etanol se puede incluir a 0.1 a 3 % en peso con respecto a un peso total de la composición oftálmica.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una composición oftálmica de nanoemulsión no irritativa que contiene ciclosporina, que incluye las siguientes operaciones: producir una primera solución disolviendo ciclosporina A en un solubilizante; produciendo una segunda solución disolviendo un agente espesante en solución reguladora de fosfato; y mezclando la primera solución con la segunda solución, y simplemente agitando la mezcla resultante sin usar una máquina de agitación o cizallamiento de alta velocidad.

Como solubilizante, se puede usar aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, y se puede incluir etanol adicionalmente en el solubilizante. Además, como agente espesante, se pueden usar glicerina y/o hialuronato de sodio.

[Efectos ventajosos]

La presente invención puede proporcionar ventajosamente una composición oftálmica de nanoemulsión que contiene ciclosporina que no provoca irritación en los ojos. Además, la composición oftálmica de la presente invención se puede preparar como una nanoemulsión que tiene un diámetro de partícula más pequeño en la emulsión que la emulsión oftálmica convencional y muestra una distribución uniforme simplemente mezclando ciclosporina con un solubilizante sin usar un homogeneizador de alta presión, y ha aumentado estabilidad fisicoquímica, por consiguiente, se puede almacenar durante mucho tiempo. Además, dado que la emulsión tiene un diámetro de partícula pequeño de 100 nm o menos y una distribución uniforme, no hay visión borrosa o irritación en los ojos cuando se aplican gotas para los ojos.

[Descripción de los dibujos]

50 La figura 1 es un resultado obtenido midiendo el tamaño de partícula de una nanoemulsión preparada según una realización de ejemplo de la presente invención.

La figura 2 es un resultado obtenido midiendo el tamaño de partícula de Restasis® disponible comercialmente.

55 La figura 3 es un resultado de una prueba de irritación realizada para una composición oftálmica según una realización de ejemplo de la presente invención y gotas para el control de ojos (control).

La figura 4 es el resultado de una prueba de eficacia del fármaco a través de la prueba de lágrimas de Schirmer realizada para una composición oftálmica según una realización de ejemplo de la presente invención y gotas para los ojos control (control 1).

[Modo de la invención]

Los inventores completaron la presente invención como resultado del desarrollo de una nanoemulsión preparada simplemente mezclando y agitando la ciclosporina y un solubilizante que tiene un diámetro de partícula de 100 nm o menos y una estabilidad físicoquímica de larga duración, y no causa irritación.

La composición oftálmica de nanoemulsión que contiene ciclosporina de la presente invención es una composición oftálmica de nanoemulsión que incluye ciclosporina a 0.01 hasta 1 % en peso; aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado a 0.5 hasta 9.79 % en peso; y un solución reguladora de fosfato al 90 hasta 99.29 % en peso, y la composición usa aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado como solubilizante para la ciclosporina, y de este modo no necesita usar aceite y emulsionante por separado, y se prepara simplemente mezclando .

Como ingrediente activo de la ciclosporina de la presente invención, se puede incluir ciclosporina A, un derivado de ciclosporina A, ciclosporina B, ciclosporina C o ciclosporina D. Preferiblemente, la presente invención incluye ciclosporina A.

Como solubilizante para la ciclosporina, se puede usar el ingrediente activo de la composición oftálmica de la presente invención, aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado.

El aceite de ricino o el aceite de ricino hidrogenado tiene una excelente solubilidad en ciclosporina, y la composición oftálmica Restasis® disponible comercialmente también usa aceite de ricino como solubilizante. Sin embargo, el aceite de ricino o el aceite de ricino hidrogenado es un triglicérido preparado al unir ácido recinoleico o ácido esteárico con glicerol, y para dispersar el aceite de ricino o el aceite de ricino hidrogenado en agua, se necesita un emulsionante. Además, para la estabilidad de la fase oleosa dispersa en agua, las partículas de la emulsión se deben moler en unidades de varios cientos de nanómetros a través de un homogeneizador de alta presión.

A este respecto, en la presente invención, a diferencia de la composición oftálmica de nanoemulsión convencional, ya que el aceite de ricino polietoxilado o el aceite de ricino hidrogenado polietoxilado en el que un grupo hidrófilo, esto es, óxido de etileno, se modifica directamente a un ácido graso de aceite de ricino o se usa aceite de ricino hidrogenado como solubilizante de ciclosporina en lugar de aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado, una composición oftálmica de nanoemulsión que contiene ciclosporina en la que se mantiene la solubilidad de ciclosporina y se puede proporcionar ciclosporina fácilmente en una solución acuosa. Es decir, usando aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, a diferencia de la técnica convencional, no se necesita la adición de un aceite y emulsionante separados, y se puede preparar una composición de nanoemulsión que tenga un tamaño promedio de partículas de 100 nm o menos, proporcionando así una composición oftálmica que no causa irritación o visión borrosa cuando se aplica a los ojos.

En una realización de ejemplo de la presente invención, la composición oftálmica de la presente invención puede incluir adicionalmente etanol como un subsolvente de la ciclosporina.

En otra realización de ejemplo de la presente invención, la composición oftálmica de la presente invención puede incluir además un agente espesante. El agente espesante se puede incluir a 0.5 hasta 5 % en peso con respecto a la composición oftálmica completa. El agente espesante usado en la presente invención no está limitado, y se pueden usar agentes espesantes para medicamentos o alimentos generalmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, el agente espesante puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido hialurónico o una sal del mismo, glicerina, quitosano, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulosa (CMC), un carbómero (carbómero) y óxido de polietileno (PEO).

Además, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una composición oftálmica de nanoemulsión que contiene ciclosporina, y el procedimiento puede incluir las siguientes operaciones:

producir una primera solución disolviendo ciclosporina A en un solubilizante;

producir una segunda solución disolviendo un agente espesante en una solución reguladora de fosfato; y

mezclar y simplemente agitar la primera solución y la segunda solución.

Como solubilizante, se puede usar aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, y se puede incluir etanol adicionalmente en el solubilizante.

El procedimiento de la presente invención, cuando sea necesario, puede incluir además la adición de un controlador de pH y/o un agente isotonzante para controlar el pH y la presión osmótica de gotas para los ojos.

En lo que sigue, para ayudar a la comprensión de la presente invención, se proporcionarán los ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionan meramente de manera que la presente invención se pueda entender más fácilmente, y el alcance de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

5 **[Ejemplos]**

Ejemplo 1. Preparación de la nanoemulsión según el tipo de solubilizante

10 La ciclosporina se mezcló en solubilizantes respectivos según las relaciones de componentes de 1-A a 1-J de la Tabla 1 (primera solución). La glicerina y el Poloxamer 188 se mezclaron en una solución reguladora de fosfato que tenía un pH de 7.2 según cada composición, y la primera solución se dispersó en la solución resultante, preparando de ese modo una emulsión. Como agente isotonzante, se usó NaCl y la osmolaridad se ajustó a 300 mOsmol.

[Tabla 1]

15

Composición de emulsión que contiene diversos solubilizantes

| Compo nente Compo sición | 1-A | 1-B | 1-C | 1-D | 1-E | 1-F | 1-G | 1-H | 1-I | 1-J |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Ciclosp orina A | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% |
| Aceite de ricino polietox ilado | 5% | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Aceite de ricino hidroge nado polietox ilado | - | 5% | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Aceite de ricino | - | - | 5% | - | - | - | 5% | - | - | - |
| Aceite de semilla de algodó n | - | - | - | 5% | - | - | - | 5% | - | - |
| Aceite de soja | - | - | - | - | 5% | - | - | - | 5% | - |
| Aceite de oliva | - | - | - | - | - | 5% | - | - | - | 5% |
| Poloxa mer 188 | - | - | - | - | - | - | 3.3% | 3.3% | 3.3% | 3.3% |
| Glicerina | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% |
| Solució n regulad ora de fosfato | Cantida d apropia da |

| Agente isotonizante | Cantidad apropiada |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|

Ejemplo 2. Preparación de la composición de la emulsión según el cambio en la proporción del componente de solubilizante/etanol

- 5 Las composiciones 2-A a 2-I se prepararon por el mismo procedimiento que para preparar la composición 1-A en el ejemplo 1, controlando cantidades de aceite de ricino polietoxilado y etanol como se muestra en la tabla 2.

[Tabla 2]

- 10 Composición de emulsión según el cambio en la proporción del componente de solubilizante/etanol

| Componente Composición | 2-A | 2-B | 2-C | 2-D | 2-E | 2-F | 2-G | 2-H | 2-I |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ciclosporina A | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% |
| Aceite de ricino polietoxilado | 5% | 4% | 3% | 5% | 4% | 3% | 5% | 4% | 3% |
| Etanol | 1% | 1% | 1% | 0.5% | 0.5% | 0.5% | - | - | - |
| Hialuronato de sodio | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% |
| Glicerina | 2.2%- | 2.2%- | 2.2%- | 2.2%- | 2.2%- | 2.2%- | 2.2%- | 2.2%- | 2.2%- |
| Solución reguladora de fosfato | Cantidad apropiada |
| Agente isotonizante | Cantidad apropiada |

Ejemplo 3. Preparación de la composición de emulsión que contiene diversos agentes espesantes

- 15 Las composiciones 3-A a 3-F se prepararon por el mismo procedimiento que para preparar la composición 1-A en el ejemplo 1 controlando el tipo y la cantidad de un agente espesante como se muestra en la tabla 3.

[Tabla 3]

- 20 Composición de emulsión que contiene diversos agentes espesantes

| Componente Composición | 3-A | 3-B | 3-C | 3-D | 3-E | 3-F |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Ciclosporina A | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% | 0.05% |
| Aceite de ricino polietoxilado | 5% | 5% | 5% | 5% | 5% | 5% |
| Etanol | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% |

| Componente Composición | 3-A | 3-B | 3-C | 3-D | 3-E | 3-F |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Hialuronato de sodio | 0.1% | 0.5% | - | - | - | - |
| Carbómero | - | - | 0.1% | 0.5% | - | - |
| Quitosano | - | - | - | - | 0.1% | 0.5% |
| Glicerina | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% |
| Solución reguladora de fosfato | Cantidad apropiada |
| Agente isotonzante | Cantidad apropiada |

Ejemplo 4. Preparación de la composición de emulsión según la concentración de ciclosporina A

- 5 Las composiciones 4-A a 4-E se prepararon cambiando una concentración de ciclosporina A como se muestra en la tabla 4.

[Tabla 4]

10 Composición de emulsión según la concentración de ciclosporina A

| Componente Composición | 4-A | 4-B | 4-C | 4-D | 4-E |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ciclosporina A | 0.01% | 0.03% | 0.05% | 0.1% | 0.2% |
| Aceite de ricino polietoxilado | 5% | 5% | 5% | 5% | 5% |
| Etanol | 1% | 1% | 1% | 1% | 1% |
| Hialuronato de sodio | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% | 0.1% |
| Glicerina | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% | 2.2% |
| Solución reguladora de fosfato | Cantidad apropiada |
| Agente isotonzante | Cantidad apropiada |

Ejemplo experimental 1. Medición del tamaño del diámetro de partícula de la emulsión

- 15 Se midieron los tamaños promedio de diámetro de partícula con respecto a las emulsiones preparadas en los ejemplos 1 a 4 usando un analizador de tamaño de partícula por dispersión láser, y los resultados se muestran en la tabla 6. En este documento, las gotas para ojos Restasis® al 0.05 % disponibles comercialmente producidas por Samil Allergan (Lote No.: 69297) se usaron como control (composición de control) 1, y se usó una preparación de 6-G descrita como ejemplo en la Patente Coreana No. 1008189 como control 2.

20

[Tabla 5]

| Componentes y contenido de la composición de control 2 | |
|--|--------------------|
| Componente | 6-G |
| Ciclosporina A | 0.05 % |
| Macroglicérido de oleilo | 2.5 % |
| Poloxamer 188 | 3.3 % |
| Glicerina | 1.6 % |
| Quitosano | 0 % |
| NaOH | Cantidad apropiada |
| Agua destilada | Cantidad apropiada |

25

Como se muestra en la tabla 6, como la preparación de emulsión preparada en el ejemplo 1, las composiciones 1-A a 1-B usando aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado como solubilizante podrían proporcionar una nanoemulsión con un diámetro de partícula de 100 nm o menos sin usar un emulsionante separado.

5 En comparación, las composiciones 1-C a 1-F no formaron una emulsión sin usar un emulsionante, y las composiciones 1-G a 1-J usaron un emulsionante, teniendo de ese modo un diámetro promedio de partícula muy grande de varios micrómetros.

10 Mientras tanto, se puede ver que todas las composiciones 2-A a 4-E según la presente invención podrían preparar nanoemulsiones que tienen un diámetro de partícula de 100 nm o menos, y tenían un diámetro de partícula más pequeño que el control 1 preparado usando un homogeneizador de alta presión.

15 Además, como se muestra en la figura 1, se puede ver que la composición 2-C de la presente invención tenía un tamaño de partícula pequeño de 17,4 nm e incluso una distribución de partículas individual, pero como se muestra en la figura 2, el control 1 tenía un tamaño promedio de partícula de 328.4 nm y una distribución de partículas aumentada ya que las partículas pequeñas se aglomeraban.

20 En general, basándose en la ley de Stokes con respecto a la estabilidad de la emulsión, dado que el tamaño de partícula de la emulsión se podría reducir, la probabilidad de precipitación se podría reducir.

A partir de este resultado, como la composición de la presente invención incluye ciclosporina como partículas finas en una forma de dosificación de un lípido disuelto en agua, y se prepara uniformemente, se espera que la composición se pueda usar como gotas para los ojos sin causar irritación.

25

[Tabla 6]

| Comparación del tamaño de partícula entre emulsiones según la presente invención y composiciones de control | | | |
|---|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Composición | Tamaño de partícula (nm) | Composición | Tamaño de partícula (nm) |
| 1-A | 17.5 ± 1.4 | 2-G | 17.2 ± 3.3 |
| 1-B | 18.3 ± 2.4 | 2-H | 17.7 ± 1.1 |
| 1-C | - | 2-I | 17.3 ± 2.7 |
| 1-D | - | 3-A | 16.9 ± 1.1 |
| 1-E | - | 3-B | 24.5 ± 4.4 |
| 1-F | - | 3-C | 19.2 ± 2.9 |
| 1-G | 4219 ± 54 | 3-D | 33.7 ± 3.9 |
| 1-H | 6529 ± 43 | 3-E | 18.4 ± 3.3 |
| 1-I | 1759 ± 86 | 3-F | 41.4 ± 5.9 |
| 1-J | 4391 ± 131 | 4-A | 17.2 ± 2.5 |
| 2-A | 16.9 ± 1.1 | 4-B | 17.7 ± 1.9 |
| 2-B | 17.5 ± 1.9 | 4-C | 16.9 ± 1.1 |
| 2-C | 17.4 ± 3.1 | 4-D | 16.7 ± 2.9 |
| 2-D | 17.5 ± 2.2 | 4-E | 17.5 ± 3.3 |
| 2-E | 17.7 ± 0.7 | control 1 | 328.4 ± 12 |
| 2-F | 17.3 ± 2.9 | control 2 | 92.6 ± 11.3 |

30 Ejemplo experimental 2. Prueba de estabilidad para emulsiones de la presente invención

Los cambios en el tamaño de partícula y el pH de las composiciones 1-A, 1-B, 3-A, 3-C y 3-E de la presente invención en función del tiempo se probaron a temperatura ambiente, y se muestran los resultados en las tablas 7 y 8. Como se muestra en las tablas 7 y 8, se puede ver que las composiciones de la presente invención no tuvieron cambios significativos en el tamaño de partícula y el pH de la emulsión en función del tiempo.

35

Los resultados significan que las composiciones de la presente invención se podrían almacenar durante un tiempo prolongado dado que eran fisicoquímicamente estables.

40

[Tabla 7]

Cambios en el tamaño de partícula (nm) de emulsiones en función del tiempo

| Composición \ Día | Día | | | |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|
| | Día 0 | Día 7 | Día 15 | Día 30 |
| Composición 1-A | 17.5 ± 1.4 | 18.2 ± 2.1 | 17.9 ± 1.5 | 19.1 ± 0.5 |
| Composición 1-B | 18.3 ± 2.4 | 17.4 ± 2.2 | 17.5 ± 1.7 | 19.2 ± 1.5 |
| Composición 3-A | 16.9 ± 1.1 | 18.5 ± 0.9 | 19.7 ± 2.4 | 17.4 ± 2.9 |
| Composición 3-C | 19.2 ± 2.9 | 22.1 ± 3.4 | 21.7 ± 1.7 | 20.9 ± 1.9 |
| Composición 3-E | 18.4 ± 3.3 | 21.6 ± 4.5 | 22.8 ± 1.9 | 21.7 ± 3.3 |

5

[Tabla 8]

Cambios en el pH de emulsiones en función del tiempo

| Composición \ Día | Día | | | |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Día 0 | Día 7 | Día 15 | Día 30 |
| Composición 1-A | 7.22 ± 0.12 | 7.25 ± 0.08 | 7.19 ± 0.22 | 7.22 ± 0.17 |
| Composición 1-B | 7.25 ± 0.17 | 7.29 ± 0.15 | 7.30 ± 0.15 | 7.31 ± 0.11 |
| Composición 3-A | 7.29 ± 0.18 | 7.32 ± 0.11 | 7.27 ± 0.23 | 7.28 ± 0.09 |
| Composición 3-C | 7.21 ± 0.24 | 7.25 ± 0.16 | 7.22 ± 0.19 | 7.27 ± 0.05 |
| Composición 3-E | 7.26 ± 0.09 | 7.22 ± 0.10 | 7.22 ± 0.25 | 7.28 ± 0.10 |

10

Ejemplo experimental 3. Evaluación de transparencia de gotas para los ojos

Mediante una prueba de transparencia para gotas para los ojos, se evaluaron la transparencia de las composiciones oftálmicas 4-C a 4-E preparadas según la presente invención y el control 1 (Restasis®) para observar la transparencia y la visión borrosa cuando las gotas para los ojos eran aplicadas a los ojos de antemano in vitro.

15

Particularmente, usando una solución salina (NaCl al 0.9 %) en lugar de lágrimas, se tomaron 2 ml de cada una de las composiciones oftálmicas, y se añadió la solución salina a la misma para evaluar la transparencia a simple vista. Los resultados se muestran en la tabla 9.

20

[Tabla 9]

| Prueba de transparencia | | | | |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|
| | Composición 4-C | Composición 4-D | Composición 4-E | Control 1 |
| Estado original | transparente | transparente | transparente | opaco |
| Hasta 50 ml de solución salina | transparente | transparente | transparente | opaco |
| 50 ml de solución salina | transparente | transparente | transparente | levemente lechoso semitransparente |
| 50 ml o más de solución salina | transparente | transparente | transparente | semitransparente a transparente |

Como se muestra en la tabla 9, en el caso del producto convencional comercialmente disponible, Restasis®, se vuelve transparente desde el opaco cuando se aplica a los ojos, una solución salina que tiene una cantidad de aproximadamente 25 veces las gotas para los ojos (50 ml para 2 ml de las gotas para los ojos). Es decir, cuando se aplican 0.4 ml del producto convencional a los ojos, se puede esperar que la visión se aclare después de que las gotas para los ojos se diluyen con un flujo de 10 ml de lágrimas.

30

Sin embargo, se puede ver que las composiciones oftálmicas 4-C a 4-E según la presente invención eran transparentes desde el principio, y mantenían su transparencia, de modo que no causaban acciones indeseables tales como visión borrosa.

35

Ejemplo experimental 4. Prueba de irritación para gotas para los ojos

Se realizó una prueba de irritación, es decir, una prueba cruzada de 3x3, en tres grupos de cuatro sujetos como se muestra en la tabla 10. La prueba se realizó durante un total de tres periodos. Después de aplicar la composición 2-C, control 1 y control 2 según la presente invención a los sujetos, se puntuó un grado de irritación, que se muestra en la tabla 11.

Como se muestra en la tabla 11 y la figura 3, la composición 2-C preparada según la presente invención tuvo excelentes efectos casi sin irritación, el control 2 causó irritación muy severa, y el control 1 causó irritación leve a suave.

[Tabla 10]

| Modelos de prueba de cruce de cuadrados latinos 3x3 | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| No. de sujeto | Período I | Período II | Período III |
| A1 | Composición 2-C | control 1 | control 2 |
| A2 | | | |
| A3 | | | |
| A4 | | | |
| B1 | control 2 | Composición 2-C | control 1 |
| B2 | | | |
| B3 | | | |
| B4 | | | |
| C1 | control 1 | control 2 | Composición 2-C |
| C2 | | | |
| C3 | | | |
| C4 | | | |

[Tabla 11]

| Resultados de la prueba de irritación | | | |
|---------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|
| | Composición 2-C | control 1 | control 2 |
| A1 | 0 | 0 | 3 |
| A2 | 0 | 0 | 4 |
| A3 | 0 | 0 | 4 |
| A4 | 0 | 0 | 4 |
| B1 | 0 | 0 | 3 |
| B2 | 0 | 1 | 4 |
| B3 | 0 | 0 | 3 |
| B4 | 1 | 0 | 4 |
| C1 | 0 | 0 | 4 |
| C2 | 0 | 1 | 4 |
| C3 | 0 | 0 | 4 |
| C4 | 0 | 1 | 4 |

0; sin irritación, +1; irritación leve, + 2~ +3; irritación suave, +4; irritación severa

Ejemplo experimental 5. Prueba de lágrimas de Schirmer

Para evaluar la eficacia de la composición oftálmica según la presente invención, se realizó la siguiente prueba en conejos albinos.

Específicamente, los conejos se dividieron en 2 grupos de seis, y se aplicaron 50 µl de una solución de sulfato de atropina al 0.1 % tres veces al día (a las 9 a.m., a las 2 p.m. y a las 7 p.m.) (cuando la solución al 0.1 % de sulfato de atropina se aplicó a los ojos del conejo, se puede causar un síndrome del ojo seco temporal). Después de 5 minutos, los ojos derechos de cada grupo se trataron con una solución salina, y los ojos izquierdos de los mismos se trataron con la composición 2-C según la presente invención o Restasis® (consulte la Tabla 12).

[Tabla 12]

| Método para la prueba de lágrimas de Schirmer | | |
|---|---|---|
| | grupo 1 | grupo 2 |
| Ojo derecho | sulfato de atropina al 1 % + solución salina normal (0.9 %) | sulfato de atropina al 1 % + solución salina normal (0.9 %) |
| Ojo izquierdo | sulfato de atropina al 1 % + gotas para los ojos de la presente invención Composición 2-C | sulfato de atropina al 1 % + Restasis® |

La prueba de lágrimas de Schirmer se realizó durante 5 días midiendo una cantidad de lágrimas usando un papel de prueba de la prueba de lágrimas de Schirmer a las 9 p.m. después de 2, 3, 4 y 5 días de la prueba. Los resultados se muestran en la tabla 13.

5 [Tabla 13]

Resultados de la prueba de lágrimas de Schirmer (cantidad de lágrimas (mm))

| Composición 2-C | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| | Conejo 1 | | Conejo 2 | | Conejo 3 | | Conejo 4 | | Conejo 5 | | Conejo 5 | |
| Con ejo Día | Ojo derec ho | Ojo izquie rdo |
| 0 | 15 | 10 | 17 | 21 | 13 | 9 | 10 | 8.5 | 10 | 12 | 14.5 | 11.5 |
| 2 | 6.5 | 15 | 10 | 12.5 | 7 | 7.5 | 5 | 7.5 | 9 | 13.5 | 5 | 9.5 |
| 3 | 11 | 13.5 | 6.8 | 12 | 6 | 6.5 | 5 | 6.5 | 10 | 9.5 | 5 | 8.5 |
| 4 | 9.5 | 10 | 11 | 18.5 | 5 | 10.2 | 7 | 7.5 | 6.8 | 10.5 | 9 | 18 |
| 5 | 11 | 16 | 7 | 18 | 5 | 7 | 5 | 7 | 5 | 10.5 | 7 | 11 |
| Control 1 | | | | | | | | | | | | |
| | Conejo 7 | | Conejo 8 | | Conejo 9 | | Conejo 10 | | Conejo 11 | | Conejo 12 | |
| Con ejo Día | Ojo derec ho | Ojo izquie rdo |
| 0 | 12 | 9.5 | 10.5 | 14 | 8.5 | 9.5 | 10 | 13 | 9.5 | 9.5 | 10 | 12 |
| 2 | 5 | 7.5 | 5.5 | 11 | 12 | 5.8 | 5.8 | 6.2 | 7.5 | 6 | 12.5 | 12 |
| 3 | 5 | 6.8 | 10.3 | 9.2 | 14.5 | 5 | 5 | 6.2 | 5 | 5 | 9.5 | 14.5 |
| 4 | 6.5 | 6 | 9.5 | 10 | 12 | 11 | 5.5 | 7.2 | 8 | 11.5 | 10 | 12 |
| 5 | 6 | 8 | 10 | 8 | 22 | 5 | 5 | 5 | 7.5 | 9.5 | 10.5 | 15 |

10 Las eficacias de las composiciones oftálmicas de la presente invención se evaluaron por diferencia en la cantidad de lágrimas entre el ojo derecho (el grupo inducido por el síndrome del ojo seco) y el ojo izquierdo (el grupo inducido por el síndrome del ojo seco tratado con un agente terapéutico, la composición 2-C o Restasis®) de un individuo, y los resultados se muestran en la figura 4.

15 Como se muestra en la figura 4, se puede observar que, en comparación con el grupo tratado con Control 1, la composición del grupo tratado con 2-C tuvo cantidades de lágrimas que aumentan 3.1, 1.1, 4.3 y 2.0 veces después de 2, 3, 4 y 5 días de la prueba, respectivamente.

20 Los resultados significan que la composición oftálmica de la presente invención tuvo un excelente efecto terapéutico sobre el síndrome del ojo seco.

25 Aunque la invención se ha mostrado y descrito con referencia a ciertas realizaciones de ejemplo de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

[Aplicabilidad industrial]

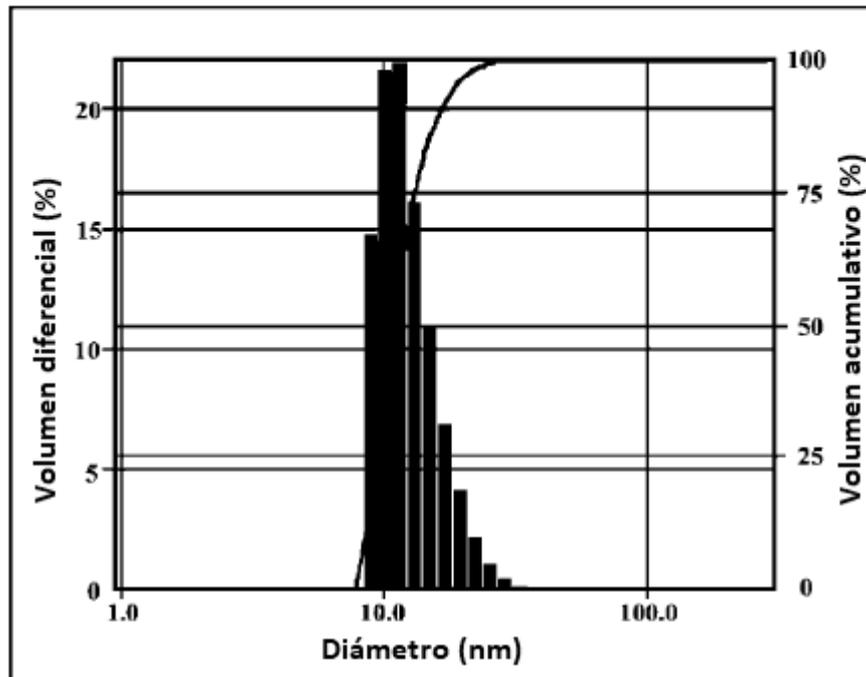
30 De acuerdo con la presente invención, una composición oftálmica de nanoemulsión que contiene ciclosporina no causa irritación en los ojos, tal como visión borrosa cuando se aplican gotas para los ojos, permite el almacenamiento durante un tiempo prolongado debido a una mayor estabilidad fisicoquímica, y es estable ya que no usa un homogeneizador de alta presión, de modo que pueda ser útil como gotas para ojos que contienen ciclosporina.

REIVINDICACIONES

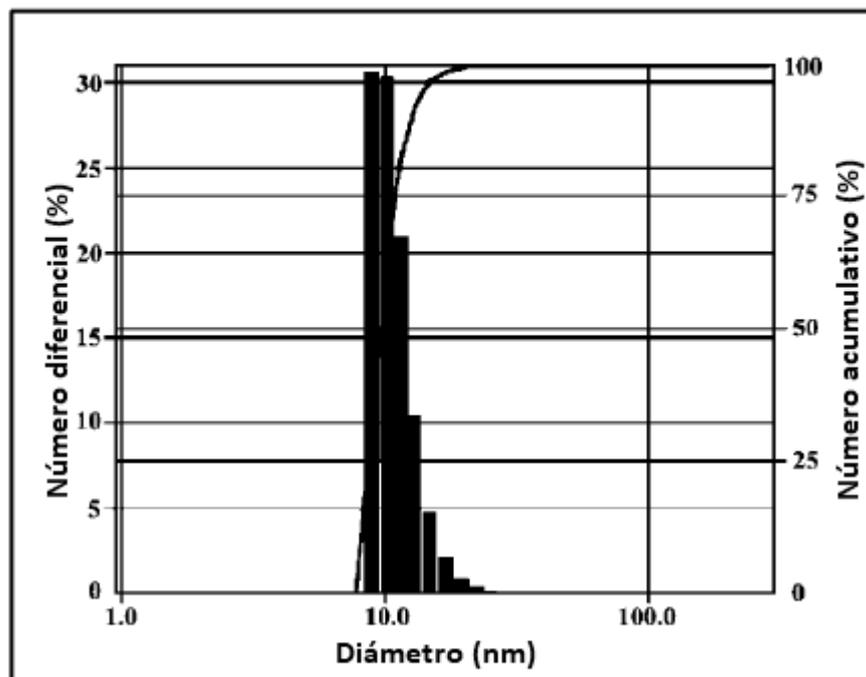
1. Una composición oftálmica de nanoemulsión, que comprende:
- 5 (i) 0.01 a 1 % en peso de ciclosporina;
- (ii) 0.5 a 9.79 % en peso de aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado como solubilizante de la ciclosporina; y
- 10 (iii) 90 a 99.29 % en peso de solución reguladora de fosfato,
- en la que la composición no comprende un aceite separado, y la composición se puede preparar por simple mezcla.
2. La composición de la reivindicación 1, dicha composición que consiste en:
- 15 (i) 0.01 a 1 % en peso de ciclosporina;
- (ii) 0.5 a 9.79 % en peso de aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado como solubilizante de la ciclosporina;
- 20 (iii) 90 a 99.29 % en peso de solución reguladora de fosfato; y opcionalmente
- (iv) un agente espesante,
- 25 (v) etanol, o
- (vi) un agente isotonizante.
3. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la nanoemulsión tiene un tamaño promedio de partícula de 100 nm o menos.
- 30 4. La composición según la reivindicación 3, en la que la nanoemulsión tiene un tamaño promedio de partícula de 50 nm o menos.
- 35 5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la ciclosporina es ciclosporina A.
6. La composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente espesante.
7. La composición según la reivindicación 2 o la reivindicación 6, en la que el agente espesante es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido hialurónico o una sal del mismo, quitosano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, un carbómero, glicerina y óxido de polietileno.
- 40 8. La composición según la reivindicación 7, en la que el agente espesante es ácido hialurónico o una sal del mismo.
- 45 9. La composición según la reivindicación 2 o la reivindicación 6, en la que el agente espesante está incluido a 0.1 hasta 5 % en peso de la composición oftálmica completa.
- 50 10. La composición según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente etanol.
11. La composición según la reivindicación 2 o la reivindicación 10, en la que el etanol está incluido a 0.1 hasta 3 % en peso de la composición oftálmica completa.
- 55 12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicha composición no comprende un emulsionante separado.

【Fig. 1】

Distribución de volumen

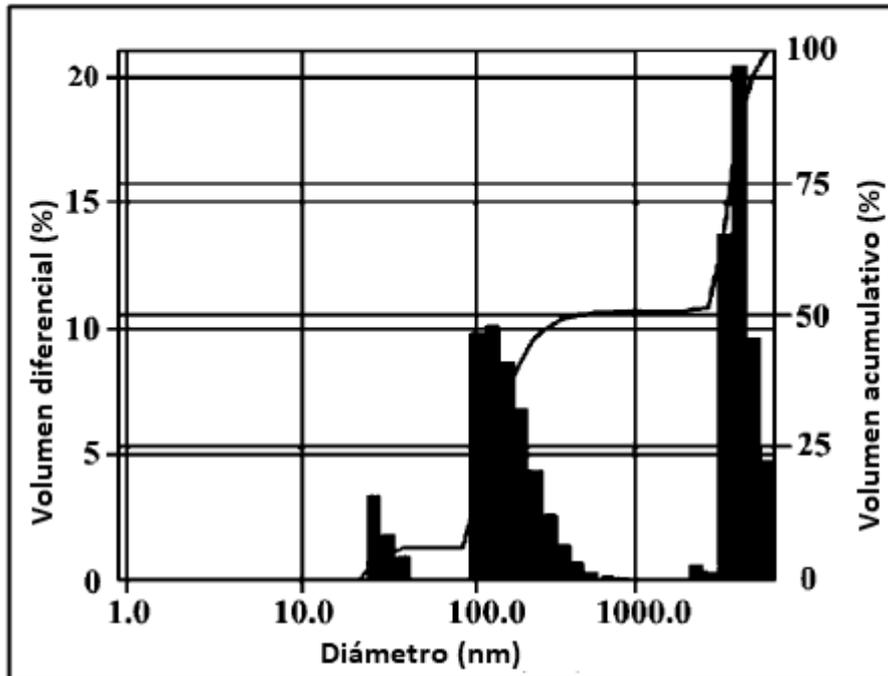


Distribución de números

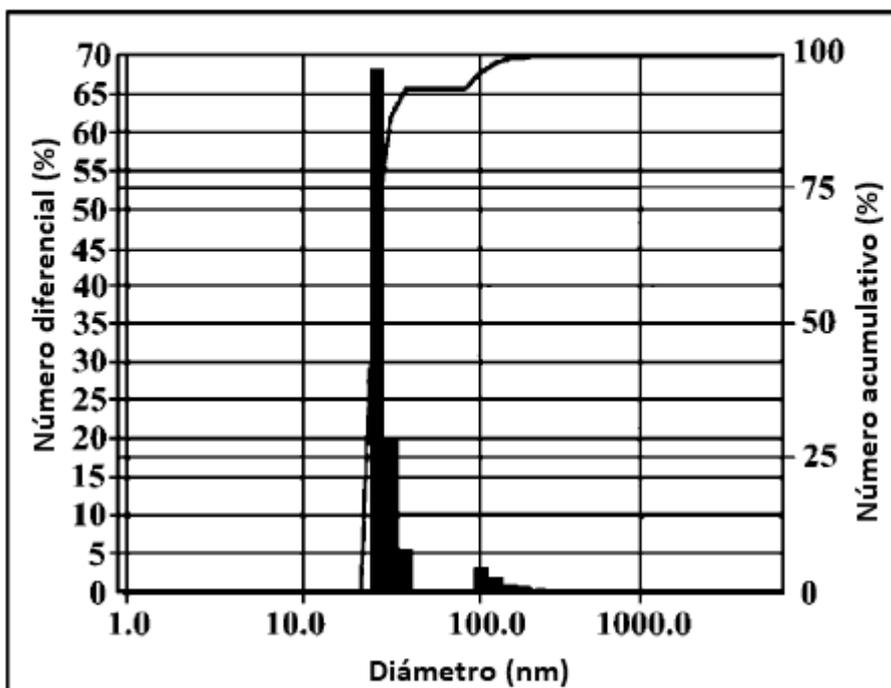


【Fig. 2】

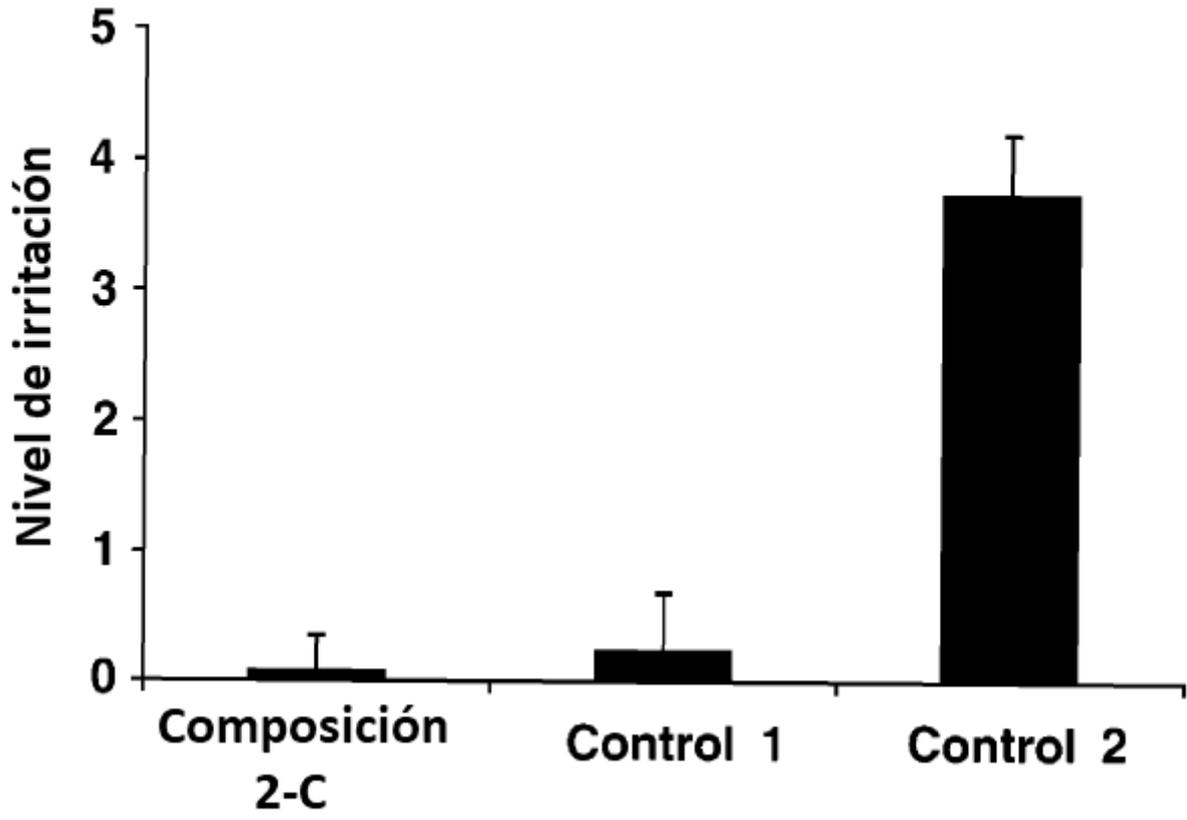
Distribución de volumen



Distribución de números



【Fig. 3】



【Fig. 4】

