

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 191**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/64** (2006.01)

**C07K 1/30** (2006.01)

**A61K 38/13** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2012 E 16156092 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 3067363**

54 Título: **Un proceso para la cristalización de la forma 2 de la ciclosporina A**

30 Prioridad:

**15.11.2011 US 201161559830 P**

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

**03.05.2018**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**WU, KE y  
SMITH, SCOTT W.**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 666 191 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

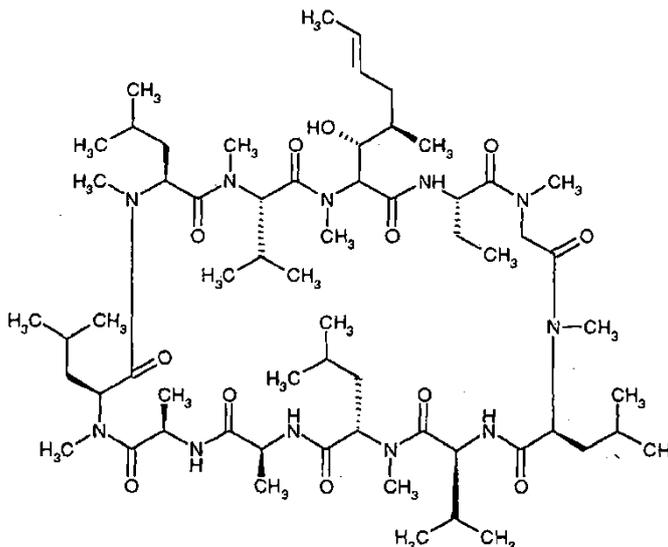
Un proceso para la cristalización de la forma 2 de la ciclosporina A

## Antecedentes

5 Se describe en la presente memoria un método para preparar una nueva forma cristalina de la ciclosporina A. El método de la invención es como se define en la reivindicación 1.

Ciclosporina A

La ciclosporina A (CsA) es un péptido cíclico que tiene la siguiente estructura química:



10 Su nombre químico es ciclo[[*(E)*-(2*S*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenilo]-L-2-aminobutilil-*N*-metilglicil-*N*-metil-L-leucil-L-valil-*N*-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-*N*-metil-L-leucil-*N*-metil-L-leucil-*N*-metil-L-valilo]. Se conoce también por los nombres ciclosporina y ciclosporina A, ciclosporina y ciclosporina A. Es el principio activo en Restasis® (Allergan, Inc., Irvine, California), una emulsión que comprende ciclosporina al 0,05% (p/v). Restasis® está aprobado en Estados Unidos para aumentar la producción de lágrimas en pacientes cuya producción de lágrimas se supone que se ha suprimido debido a la inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis seca.

15 Se sabe que la ciclosporina A existe en una forma amorfa, forma de cristal líquido, forma cristalina tetragonal (forma 1) y una forma ortorrómbica (forma 3). Los autores de la invención describen aquí un método para preparar una nueva forma cristalina, la forma 2 de la ciclosporina A. El documento GB-A-2211848 (Sandoz) describe la ciclosporina en una forma ortorrómbica, de la que se muestran los datos de rayos X en la Tabla II del documento de patente. Crystal Growth and Design, Octubre 5, 2011, páginas 4392-4400, describe un método para la cristalización de ciclosporina, que son embargo no distingue entre los diferentes cristales isomórficos de la ciclosporina. El documento WO-A1-2012166610 (Allergan Inc.) describe un método de cristalización de la forma 2 de la ciclosporina A donde se usa Tween 80 (TM). El proceso del documento WO-A1-2012166610 incluye calentamiento, así como agitación y el uso de cristales de siembra antes de la recogida de los cristales precipitados.

## Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 representa patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) característicos de CsA en una nueva forma cristalina (denominada forma 2 en la presente memoria), forma tetragonal (denominada forma 1 en la presente memoria) y forma ortorrómbica (denominada forma 3 en la presente memoria).

La figura 2 representa el difractograma de XRPD de la forma cristalina 2 de la CsA.

La figura 3 representa el perfil de sorción/desorción de agua de la forma 2 de la CsA.

30 La figura 4 representa el análisis de MDSC de la forma 2 de la CsA recuperada de una formulación al 0,04% con PS80 al 1%.

La figura 5 representa un ciclo de calentamiento y enfriamiento usado para generar la forma 2 de la CsA.

La figura 6 muestra el patrón de difracción de rayos X (XRPD) de la forma 2 de la CsA obtenida usando ciclosporina A amorfa como material de partida.

La figura 7 muestra el XRPD de la forma 2 de la CsA obtenida usando ciclosporina A tetragonal como material de partida.

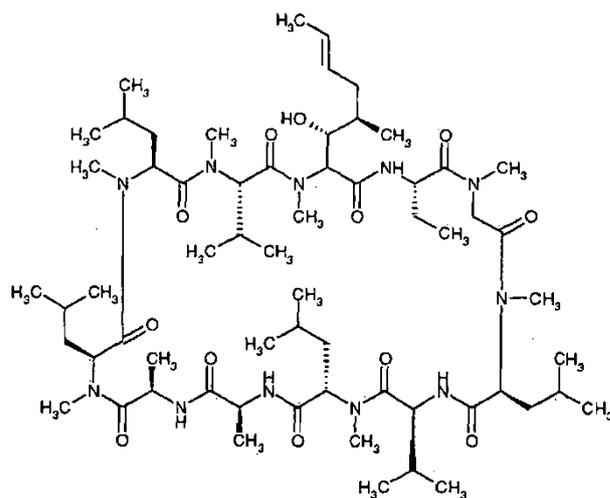
La figura 8 muestra el XRPD de la forma 2 de la CsA obtenida usando ciclosporina A ortorrómbica como material de partida.

5 La figura 9 muestra el patrón de XRPD simulado de las formas de ciclosporina A.

**Descripción detallada**

10 El patrón de XRPD de la forma 2 de la CsA difiere significativamente de la forma tetragonal y la forma ortorrómbica (FIG. 1). Los picos cristalinos principales para la forma 2 de la CsA aparecen a ( $2\theta$ ), cuando se hace el barrido mediante un difractómetro de rayos X con fuente de rayos X como la radiación  $K\alpha$  de Cu,  $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ , a 30 kV /15 mA: 7,5, 8,8, 10,2, 11,3, 12,7, 13,8, 14,5, 15,6 y 17,5 (distancia d en la red cristalina a aproximadamente 11,8, 10,0, 8,7, 7,8, 7,0, 6,4, 6,1, 5,6 y 5,1  $\text{\AA}$ , respectivamente, Fig. 2). Estos picos principales se definen como los que son únicos de la forma 2 con respecto a las formas ortorrómbica o tetragonal; así como los picos que tienen una intensidad mayor que 5 veces la señal de fondo.

15 En una realización, la nueva forma cristalina (forma 2) de la CsA es un hidrato no estequiométrico de la ciclosporina A. En otra realización, la forma cristalina 2 se representa por la fórmula:



X H<sub>2</sub>O,

en donde X es el número de moléculas de agua y varía de 0 a 3. En una realización, X en la fórmula anterior es 2.

20 Parece que la forma 2 es una forma cinéticamente estable de la CsA en suspensiones acuosas. Las suspensiones que contienen la forma 2 no presentan conversión a otras formas polimórficas o pseudomórficas conocidas tras el almacenamiento. Se ha encontrado que la forma 1 y la forma amorfa se convierten en la forma 2 en presencia de agua.

Se ha determinado la estructura de monocristal de la forma de hidrato de la forma 2 de la CsA y los parámetros de la estructura cristalina se dan en la tabla 2. Estos resultados indican que la forma 2 es única comparada con otras formas cristalinas conocidas de la ciclosporina A.

25 Tabla 1: Datos cristalinos y parámetros de recogida de datos de disolución de la estructura cristalina de la forma 2 de la CsA

fórmula	C <sub>62</sub> H <sub>115</sub> N <sub>11</sub> O <sub>14</sub>
peso fórmula	1238,67
grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (Nº 19)
a (Å)	12,6390(5)
b (Å)	19,7582(8)
c (Å)	29,568(2)

## ES 2 666 191 T3

volumen (Å <sup>3</sup> )	7383,8(7)
Z	4
d <sub>calc</sub> (g.cm <sup>-3</sup> )	1,114
dimensiones del cristal (mm)	0,27 × 0,18 × 0,12
temperatura (K)	150
radiación (longitud de onda en Å)	Cu K <sub>3</sub> (1,54184)
monocromador	óptica confocal
coeficiente de absorción lineal (mm <sup>-1</sup> )	0,640
corrección de absorción aplicada	empírica <sup>a</sup>
factores de transmisión (mín, máx)	0,80, 0,93
difractómetro	Rigaku RAPID-II
intervalo h, k, l	-13 a 13 -21 a 21 -32 a 21
intervalo 2θ (grados)	5,38-115,00
mosaicidad (grados)	1,31
programas usados	SHELXTL
F <sub>000</sub>	2704,0
ponderación	1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ) + (0,0845P) <sup>2</sup> + 0,0000P] donde P = (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> + 2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
datos recogidos	37360
datos únicos	9964
R <sub>int</sub>	0,077
datos usados en refinamiento	9964
corte usado en los cálculos del factor R	F <sub>o</sub> <sup>2</sup> > 2,0s(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )
datos con I > 2,0s(I)	6597
número de variables	834
desplazamiento mayor/eee en ciclo final	0,00
R (F <sub>o</sub> )	0,061
R <sub>w</sub> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )	0,145
bondad del ajuste	1,037
determinación de estructura absoluta	parámetro Flack <sup>b</sup> (0,0(3))

Esta unidad asimétrica de esta forma 2 de la CsA contiene una molécula de ciclosporina A y dos moléculas de agua. Es posible que cualquier molécula pequeña que pueda formar enlace de hidrógeno con el agua pudiera tener la función de relleno de espacio, lo que daría una variedad de potenciales estructuras que van desde el dihidrato ortorrómbico al dihidrato monoclinico distorsionado. El patrón de XRPD calculado a partir de la estructura de monocristal se muestra en la figura 9 y se corresponde con el patrón experimental mostrado en la figura 2. Esta correspondencia de los patrones corrobora adicionalmente que la forma 2 es una forma cristalina única y pura de la ciclosporina A.

5

Sin querer estar ligados por la teoría, el análisis termogravimétrico combinado con la valoración de KF y el análisis de sorción-desorción de vapor (VSA) sugieren que la forma 2 de la CsA es un hidrato no estequiométrico de la CsA.

10

El análisis de sorción de vapor de la forma 2 de la ciclosporina indica que el contenido de agua en la nueva forma cristalina varía de forma reversible con la humedad relativa como se muestra en la figura 3. De forma similar a la forma tetragonal, la nueva forma de CsA experimenta una transición de fase a un cristal líquido o forma amorfa a 124,4°C antes de fundirse como indica el análisis de calorimetría diferencial de barrido modulado (MDSC) (figura 4).

- 5 Se pueden encontrar detalles adicionales relacionados con la forma 2 de la CsA en la solicitud de patente de EE.UU. nº 13/480.710 cuyo contenido completo se incorpora por referencia a la presente memoria.

Métodos de obtención de la forma 2 de la ciclosporina A

Mediante precipitación a partir de Polisorbato 80

- 10 La forma 2 de la ciclosporina A se puede obtener suspendiendo la ciclosporina A amorfa en agua que contiene Polisorbato 80 (sorbitan-mono-oleato de polioxietileno), seguido de calentamiento de la disolución a una temperatura de entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 75°C, y almacenamiento a una temperatura durante al menos entre aproximadamente 18 y aproximadamente 48 horas, después de los cual se retira el precipitado, forma 2 de la ciclosporina A.

- 15 Se puede usar en este método ciclosporina A a una concentración de entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 10%. Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente," cuando se usa en conexión con un valor, significa un valor que está razonablemente próximo al valor indicado.

- 20 Por lo tanto se puede usar en este método ciclosporina A a una concentración de aproximadamente 0,001% (p/v), aproximadamente 0,005% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v), aproximadamente 0,02% (p/v), aproximadamente 0,03% (p/v), aproximadamente 0,04% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v), aproximadamente 0,06% (p/v), aproximadamente 0,07% (p/v), aproximadamente 0,08% (p/v), aproximadamente 0,09% (p/v), aproximadamente 0,1% (p/v), aproximadamente 0,2% (p/v), aproximadamente 0,3% (p/v), aproximadamente 0,4% (p/v), aproximadamente 0,5% (p/v), aproximadamente 0,6% (p/v), aproximadamente 0,7% (p/v), aproximadamente 0,8% (p/v), aproximadamente 0,9% (p/v), aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 2% (p/v), aproximadamente 3% (p/v), aproximadamente 4% (p/v), aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 6% (p/v), aproximadamente 7% (p/v), aproximadamente 8% (p/v), aproximadamente 9% (p/v), o aproximadamente 10% (p/v) de ciclosporina A.

- 25 Se puede usar en este método Polisorbato 80 a una concentración de entre aproximadamente 0,1 % y 10%, tal como aproximadamente 0,1 % (p/v), aproximadamente 0,2% (p/v), aproximadamente 0,3% (p/v), aproximadamente 0,4% (p/v), aproximadamente 0,5% (p/v), aproximadamente 0,6% (p/v), aproximadamente 0,7% (p/v), aproximadamente 0,8% (p/v), aproximadamente 0,9% (p/v), aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 2% (p/v), aproximadamente 3% (p/v), aproximadamente 4% (p/v), aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 6% (p/v), aproximadamente 7% (p/v), aproximadamente 8% (p/v), aproximadamente 9% (p/v), o aproximadamente 10% (p/v) Polisorbato 80.

- 35 Después de suspender la ciclosporina A en el Polisorbato 80, se puede calentar la disolución a una temperatura de entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 75°C, tal como aproximadamente 55°C, aproximadamente 56°C, aproximadamente 57°C, aproximadamente 58°C, aproximadamente 59°C, aproximadamente 60°C, aproximadamente 61°C, aproximadamente 62°C, aproximadamente 63°C, aproximadamente 64°C, aproximadamente 65°C, aproximadamente 66°C, aproximadamente 66°C, aproximadamente 67°C, aproximadamente 68°C, aproximadamente 69°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 71°C, aproximadamente 72°C, aproximadamente 73°C, aproximadamente 74°C, o aproximadamente 75°C.

- 40 Se puede almacenar la disolución calentada a una de las temperaturas anteriores durante un espacio de tiempo de entre aproximadamente 18 y aproximadamente 48 horas, tal como aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 25 horas, aproximadamente 26 horas, aproximadamente 27 horas, aproximadamente 28 horas, aproximadamente 29 horas, aproximadamente 30 horas, aproximadamente 31 horas, aproximadamente 32 horas, aproximadamente 33 horas, aproximadamente 34 horas, aproximadamente 35 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 37 horas, aproximadamente 38 horas, aproximadamente 39 horas, aproximadamente 40 horas, aproximadamente 41 horas, aproximadamente 42 horas, aproximadamente 43 horas, aproximadamente 44 horas, aproximadamente 45 horas, aproximadamente 46 horas, aproximadamente 47 horas o aproximadamente 48 horas.

- 50 Después de preparar y calentar la disolución, y mantenerla a la temperatura deseada, el sólido precipitado resultante se puede recuperar mediante un método estándar, tal como mediante filtrado a vacío. Después de la recuperación, el precipitado se puede lavar y secar. Por ejemplo, se puede lavar con agua y después secar a vacío a una temperatura elevada (por ejemplo aproximadamente 40°C), después a temperatura ambiente. También se pueden usar otras técnicas de lavado y secado.

## 55 Ejemplos

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos.

## Ejemplo 1 de referencia

Se suspendió ciclosporina A (CsA), en la forma amorfa, tetragonal (F1) u ortorrómbica, en agua, acetonitrilo, dioxano o etanol, como se describe en la tabla 1, a continuación:

Tabla 1: Suspensión de ciclosporina usada para hacer la forma 2 de la ciclosporina

Forma de CsA	Disolvente		Fracción molar de agua
	1	2	
Amorfa	agua	acetonitrilo	0,87
F1	agua	acetonitrilo	0,87
F3	agua	acetonitrilo	0,87
F1	agua	Nada*	1,00
F1	agua	dioxano	0,90
F1	agua	etanol	0,89

5

Cada una de las disoluciones anteriores se calentó a 50°C a una velocidad de 0,1°C por minuto, y se mantuvo a esa temperatura durante 600 min; después la disolución se enfrió a 20°C a la misma velocidad, y se mantuvo a esa temperatura durante 300 min; este ciclo de calentamiento y enfriamiento se repitió dos veces más, como se ilustra en la figura 5 y se resume en la tabla 2:

10 Tabla 2: Características de los ciclos térmicos

Etapas	Temp. (°C)	Velocidad de calentamiento (°C/min)	Duración (min)	Tiempo total
Mantenimiento	20	---	30,00	00:30:00
Rampa	50	0,1000	300,00	05:30:00
Mantenimiento	50	---	600,00	15:30:00
Rampa	20	-0,1000	300,00	20:30:00
Mantenimiento	20	---	600,00	1,06:30:00
Rampa	50	0,1000	300,00	1,11:30:00
Mantenimiento	50	---	600,00	1,21:30:00
Rampa	20	-0,1000	300,00	2,02:30:00
Mantenimiento	20	---	600,00	2,12:30:00
Rampa	50	0,1000	300,00	2,17:30:00
Mantenimiento	50	---	600,00	3,03:30:00
Rampa	20	-0,1000	300,00	3,06:30:00
Mantenimiento	20	---	300,00	3,13:30:00

15 El patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma 2 de la ciclosporina A así obtenida, usando ciclosporina A amorfa como material de partida, se ilustra en la figura 6; el XRPD de la forma 2 de la ciclosporina A obtenida usando ciclosporina A tetragonal como material de partida se ilustra en la figura 7; el XRPD de la forma 2 de la ciclosporina A obtenida usando ciclosporina A ortorrómbica como material de partida se ilustra en la figura 8. Los patrones de XRPD de las formas de CsA se obtuvieron usando un difractómetro de rayos X MiniFlex de Rigaku (radiación  $K_{\alpha}$  de Cu,  $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ , a 30 kV y 15 mA). El instrumento se calibró con una referencia de silicio con un pico de referencia a  $28,44^{\circ} (2\theta)$ . Los experimentos de difracción de rayos X se llevaron a cabo de  $3^{\circ}$  a  $45^{\circ} (2\theta)$  a una velocidad de barrido de  $0,5^{\circ}$  o  $1^{\circ} (2\theta)$  por minuto y una anchura de paso de  $0,05^{\circ} (2\theta)$ .

Las condiciones experimentales que no producían la forma 2 de la ciclosporina A se muestran en la siguiente tabla 3:

Tabla 3 - Condiciones experimentales que no producían la forma 2 de la ciclosporina A

nº	Forma de CsA	Peso de CsA (mg)	Disolvente		Volumen (µl)		Forma final	Fracción molar de agua
			1	2	1	2		
1	Amorfa	53,77	Agua	acetona	100	42	F1+F2	0,91
2	Amorfa	61,70	Agua	etilenglicol	100	42	amorfa	0,88
4	Amorfa	41,17	Agua	N/D	100	N/D	amorfa	1,00
5	F1	65,74	Agua	acetona	100	42	F1+F2	0,91
6	F1	74,51	Agua	etilenglicol	100	42	F1	0,88
8	F1	68,59	Agua	N/D	100	N/D	amorfa	1,00
9	F3	49,70	Agua	acetona	100	42	F3	0,91
10	F3	69,45	Agua	etilenglicol	100	42	F3	0,88
12	F3	70,87	Agua	N/D	100	N/D	F3	1,00
15	F1	43,07	Agua	metanol	100	42	amorfa + F2	0,84

Métodos de tratamiento

5 La forma 2 de la CsA obtenida por los métodos de la invención se puede usar para tratar cualquier afección del ojo que se sabe que es susceptible de tratamiento tópico con ciclosporina A (tal como con Restasis®). Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden usar para tratar pacientes que padecen ojo seco, para el tratamiento de la blefaritis y enfermedad de glándulas de Meibomio, para restablecer la sensibilidad de la córnea que se ha alterado debido a una cirugía refractiva en el ojo, para tratar la conjuntivitis alérgica y queratoconjuntivitis atópica y primaveral, y para tratar el pterigium, inflamación de la conjuntiva y la córnea, queratoconjuntivitis, enfermedad injerto contra huésped, glaucoma post-trasplante, trasplantes de córnea, queratitis micótica, queratitis punteada superficial de Thygeson, uveítis, y queratoconjuntivitis límbica superior de Theodore, entre otras afecciones.

10 El Grupo de trabajo internacional sobre el ojo seco (*the International Dry Eye Workshop*, DEWS) define el ojo seco como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y de la superficie ocular que causa síntomas de incomodidad, alteración visual e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular, acompañado de aumento de osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular." Incluye afecciones, tal como la queratoconjuntivitis seca, que son causadas por deficiencia de lágrimas o evaporación excesiva de las lágrimas.

15 La blefaritis es una enfermedad crónica que produce inflamación del borde del párpado anterior y posterior, con implicación de la piel y sus estructuras relacionadas (pelos y glándulas sebáceas), la unión mucocutánea y las glándulas de Meibomio. También puede afectar a la conjuntiva, la película lagrimal y la superficie de la córnea en etapas avanzadas y puede estar asociada con el ojo seco. La blefaritis se clasifica normalmente en blefaritis anterior o posterior, afectando la anterior a la región de los párpados que tiene pestañas, y afectando principalmente la posterior a los orificios de las glándulas de Meibomio.

20 La enfermedad de las glándulas de Meibomio se produce con mayor frecuencia como una de tres formas: orzuelo interno, meibomitis secundaria y seborrea meibomiana. La seborrea meibomiana se caracteriza por la excesiva secreción meibomiana en ausencia de inflamación (enfermedad de las glándulas de Meibomio hipersecretoras). El orzuelo interno, en cambio, se distingue por secreciones de las glándulas de Meibomio estancadas y espesas (enfermedad de las glándulas de Meibomio hipersecretora obstructiva). La meibomitis secundaria representa una respuesta inflamatoria localizada en la que las glándulas de Meibomio se inflaman de forma secundaria en una forma en manchas desde una blefaritis del borde del párpado anterior.

25 La sensibilidad corneal alterada a menudo ocurre después de cirugía refractiva, tal como queratectomía fotorrefractiva, queratomileusis subepitelial asistido por láser (LASEK), EPI-LASEK, ablación transepitelial sin contacto personalizada, u otros procedimientos en los que los nervios de la córnea son seccionados. La sensibilidad corneal alterada también puede ocurrir después de infección vírica, tal como por virus HSV-1, HSV-2, y VZV. Los pacientes con sensibilidad corneal alterada se quejan de que notan los ojos secos, incluso aunque la producción de lágrimas y la evaporación puedan ser normales, sugiriendo que la "sequedad" en dichos pacientes es realmente una

forma de neuropatía de la córnea que se produce cuando los nervios de la córnea son seccionados por cirugía o están inflamados después de infección vírica.

5 La conjuntivitis alérgica es una inflamación de la conjuntiva que se produce por hipersensibilidad a uno o más alérgenos. Puede ser aguda, intermitente o crónica. Se produce de forma estacional, es decir, solo en determinadas épocas del año, o se produce de forma perenne, es decir, de forma crónica durante todo el año. Los síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional y perenne incluyen, además de la inflamación de la conjuntiva, secreción de lágrimas, lagrimeo, dilatación vascular conjuntival, prurito, hiperplasia papilar, quemosis, edema palpebral, y secreción del ojo. La secreción puede formar una costra enzima de los ojos después de dormir por la noche.

10 La queratoconjuntivitis atópica es una forma crónica grave de la conjuntivitis alérgica que a menudo conduce al deterioro visual. Los síntomas incluyen prurito, ardor, dolor, enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño, sensibilidad a la luz y visión borrosa. A menudo hay una secreción, en especial al despertarse después de dormir por la noche; la descarga puede ser fibrosa, viscosa y mucosa. La conjuntiva inferior es afectada de manera más importante que la conjuntiva superior. La conjuntiva puede variar desde pálida, edematosa, y sin rasgos de tener las características de enfermedad avanzada, incluyendo la hipertrofia papilar, fibrosis subepitelial, acortamiento del fórnix, triquiasis, entropión y madurosis. En algunos pacientes, la enfermedad avanza a erosiones epiteliales puntiformes, neovascularización corneal y otras características de la queratopatía que pueden alterar la visión. Típicamente hay proliferación de células calciformes en la conjuntiva, formación pseudotubular epitelial, y un número mayor de eosinófilos de desgranulación y mastocitos en el epitelio. Los linfocitos T CD25+, macrófagos y células dendríticas (HLA-DR.sup.+, HLA-CD1+) están significativamente elevadas en la sustancia propia.

20 Como la queratoconjuntivitis atópica, la queratoconjuntivitis primaveral es una forma grave de conjuntivitis alérgica, pero tiende a afectar a la conjuntiva superior de forma más importante que a la inferior. Aparece en dos formas. En la forma palpebral, están presentes papilas muy compactas, cuadradas, duras, planas; en la forma bulbar (límbica), la conjuntiva circunorneal se vuelve hipertrofiada y grisácea. Ambas formas van acompañadas a menudo de secreción mucosa. Se puede producir la pérdida de epitelio corneal, acompañado de dolor y fotofobia, así como  
25 placas corneales centrales y puntos de Trantas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para preparar ciclosporina A en forma 2 cristalina, comprendiendo el método:
  - a. suspender la ciclosporina A amorfa en agua que contiene Polisorbato 80 seguido de
  - 5 b. calentamiento de la suspensión a una temperatura de entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 75°C, y almacenamiento de la misma a esa temperatura durante al menos de 18 a 48 horas, y después
  - c. retirar el precipitado de ciclosporina A en forma cristalina.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la ciclosporina A está presente a una concentración de 0,001% a 10% (p/v).
- 10 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde está presente Polisorbato 80 a una concentración de 0,1% a 10% (p/v).
4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el calentamiento en la etapa (b) se realiza a una temperatura de 55°C a 75°C.

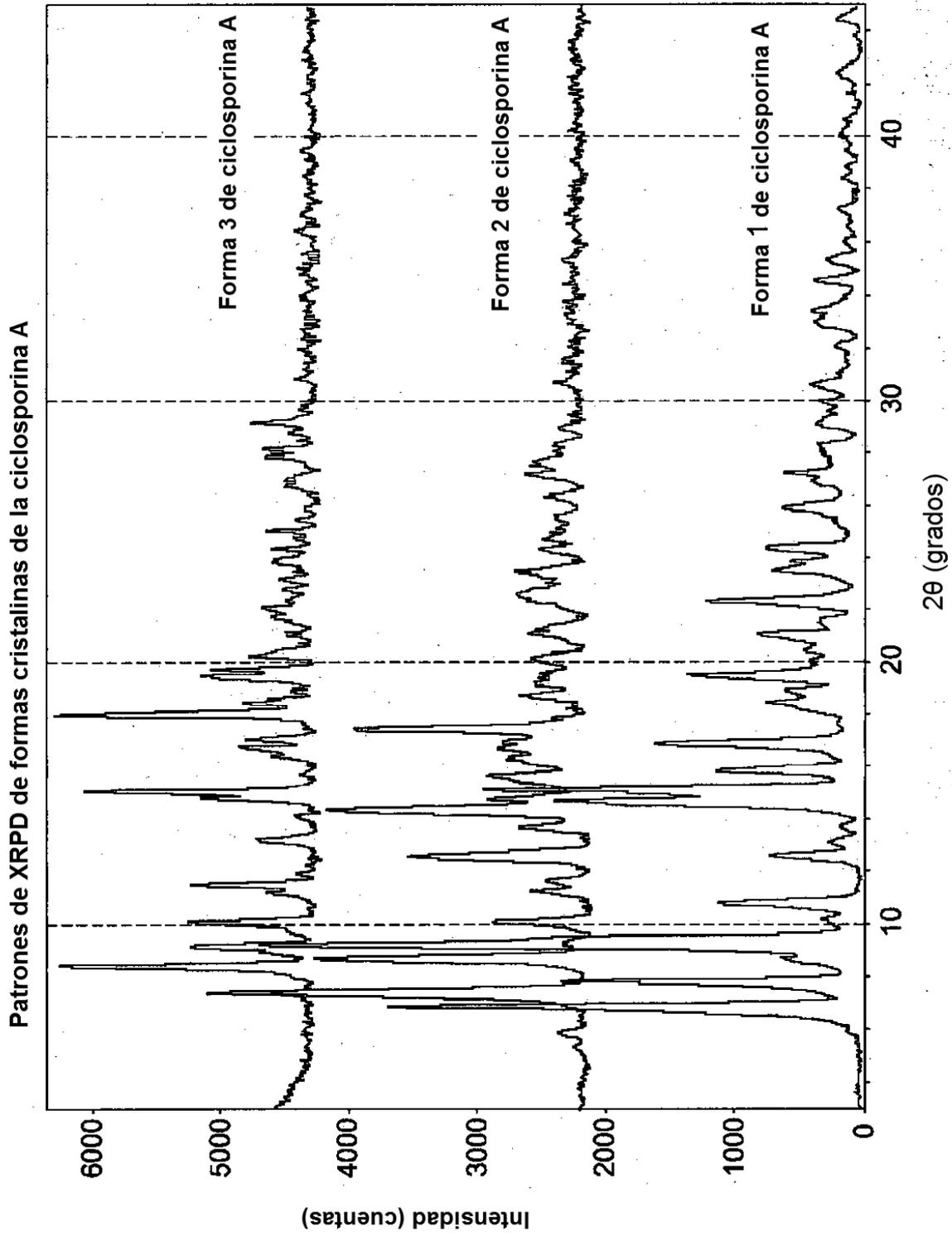


FIG. 1

Patrón de XRPD de la forma 2 de la ciclosporina A

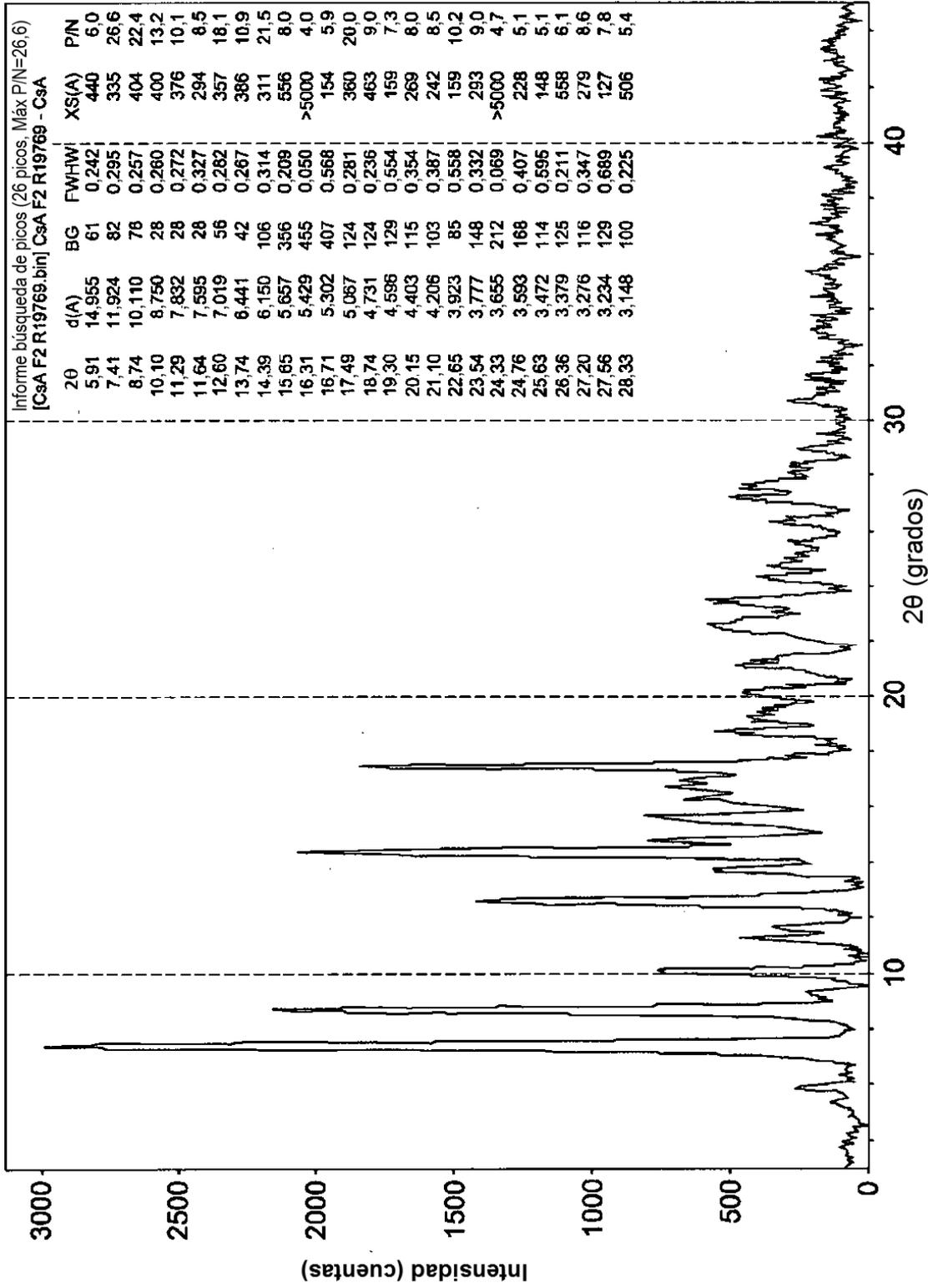


FIG. 2

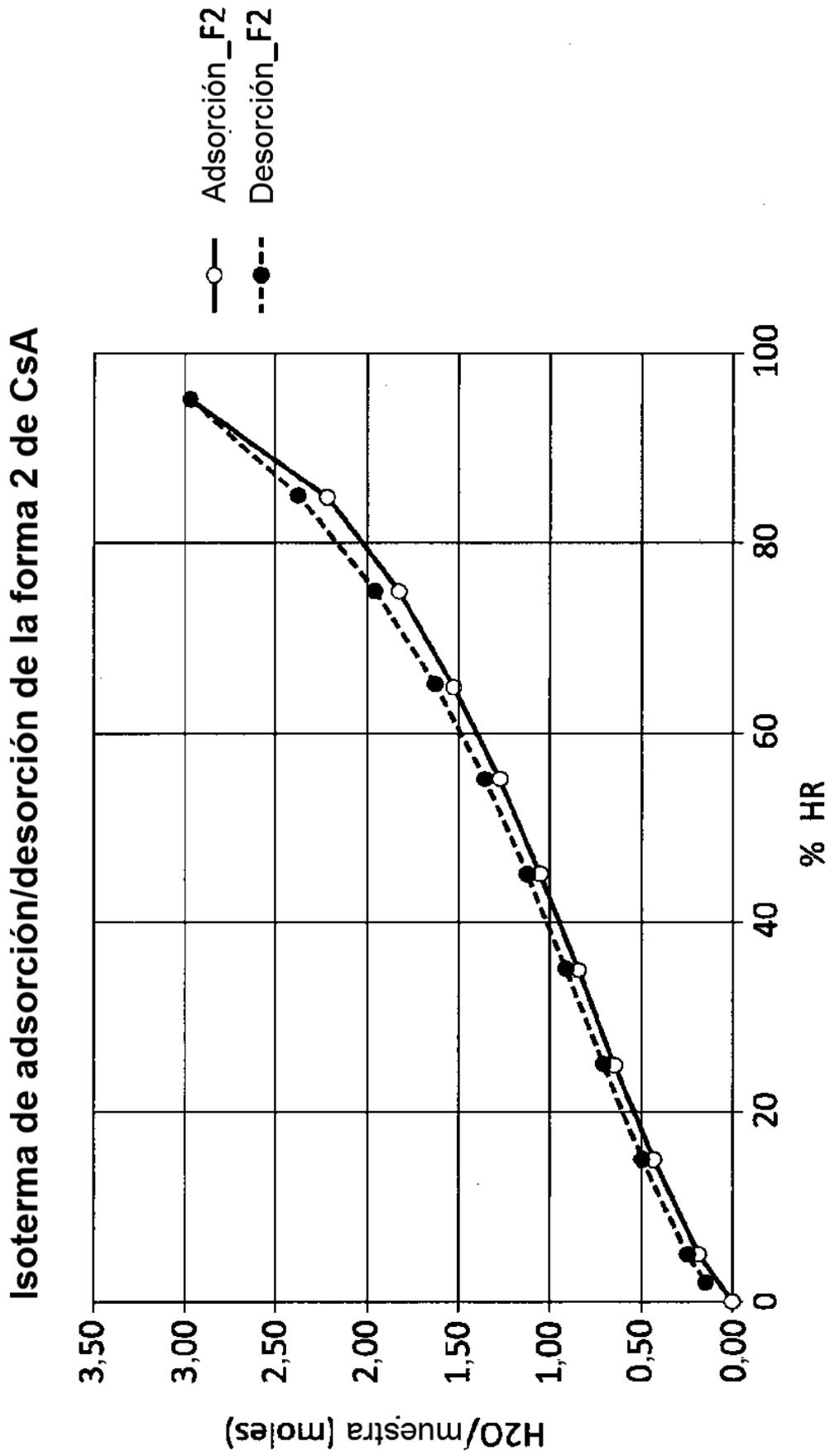


FIG. 3

Fichero: C:\...CsA Form 2\_R19769\_nonhermetic  
Operador: K. Wu  
Fecha ejecución: 08-Nov-2010 19:56  
Instrumento: DSC Q2000 V24.4 Build 116

### DSC

Muestra: Forma 2 CsA\_R19769  
Tamaño: 0.0000 mg  
Método: CsA Solvias  
Comentario: SOL21689 -3, CSO# 219635

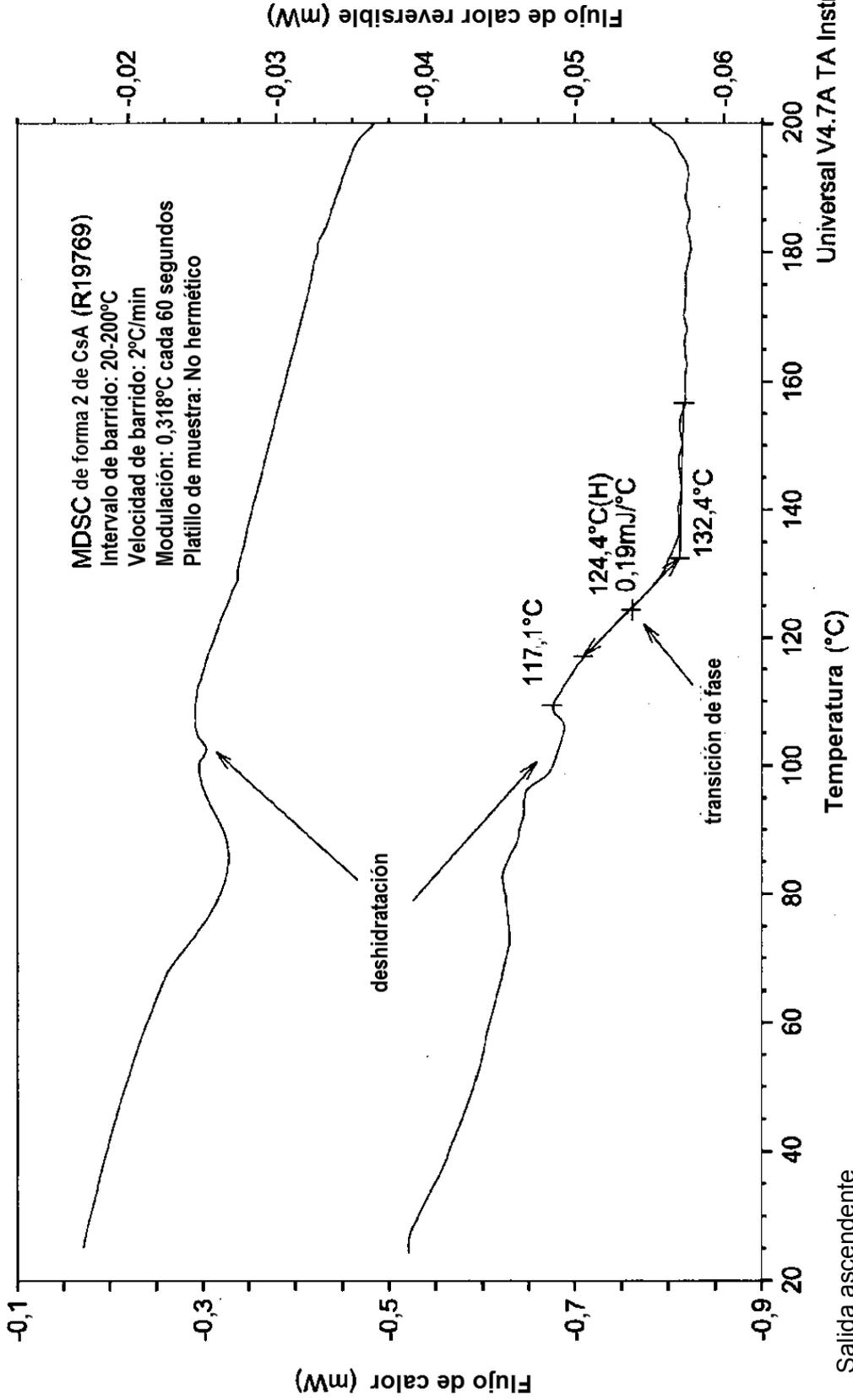
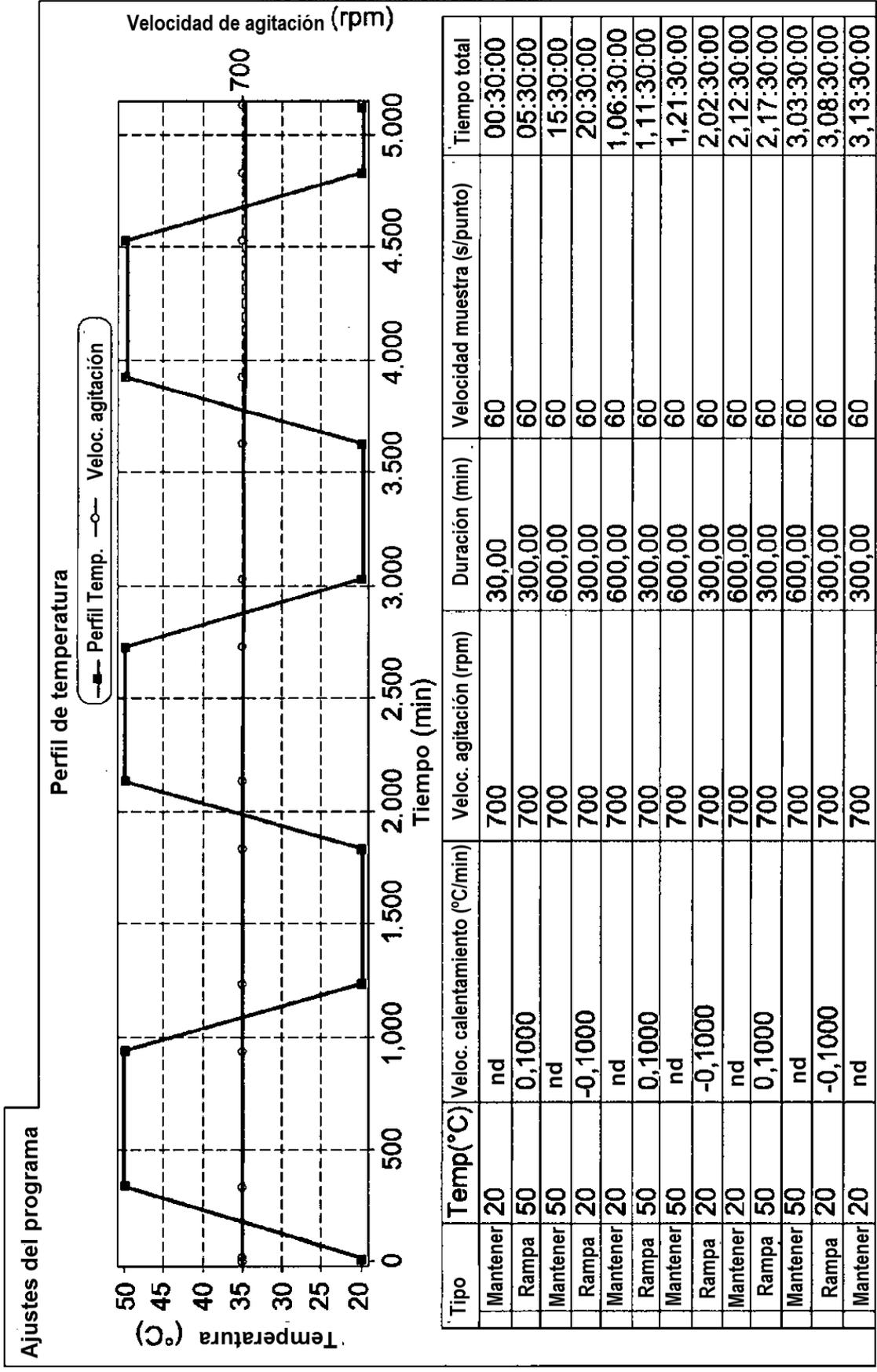
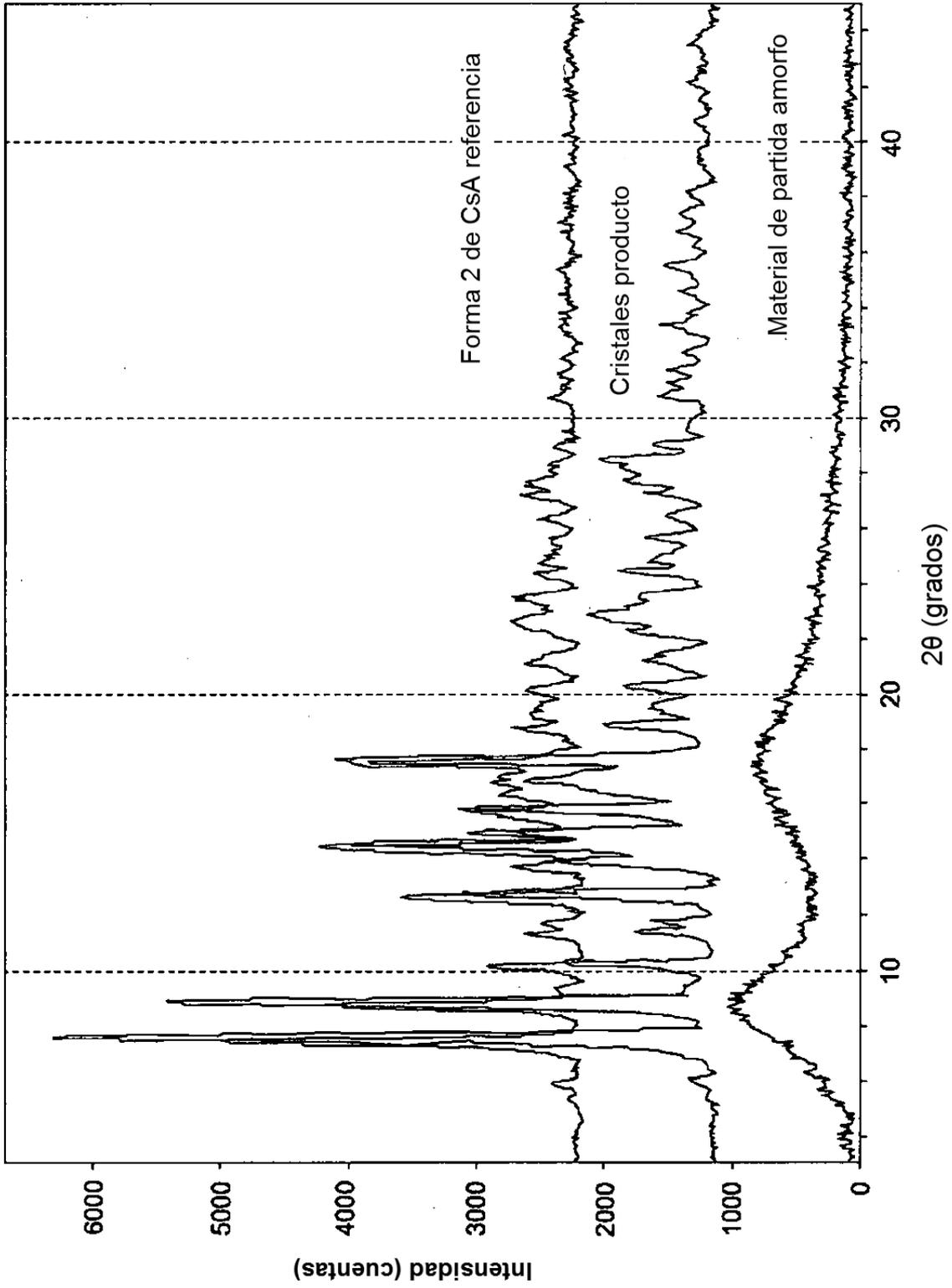


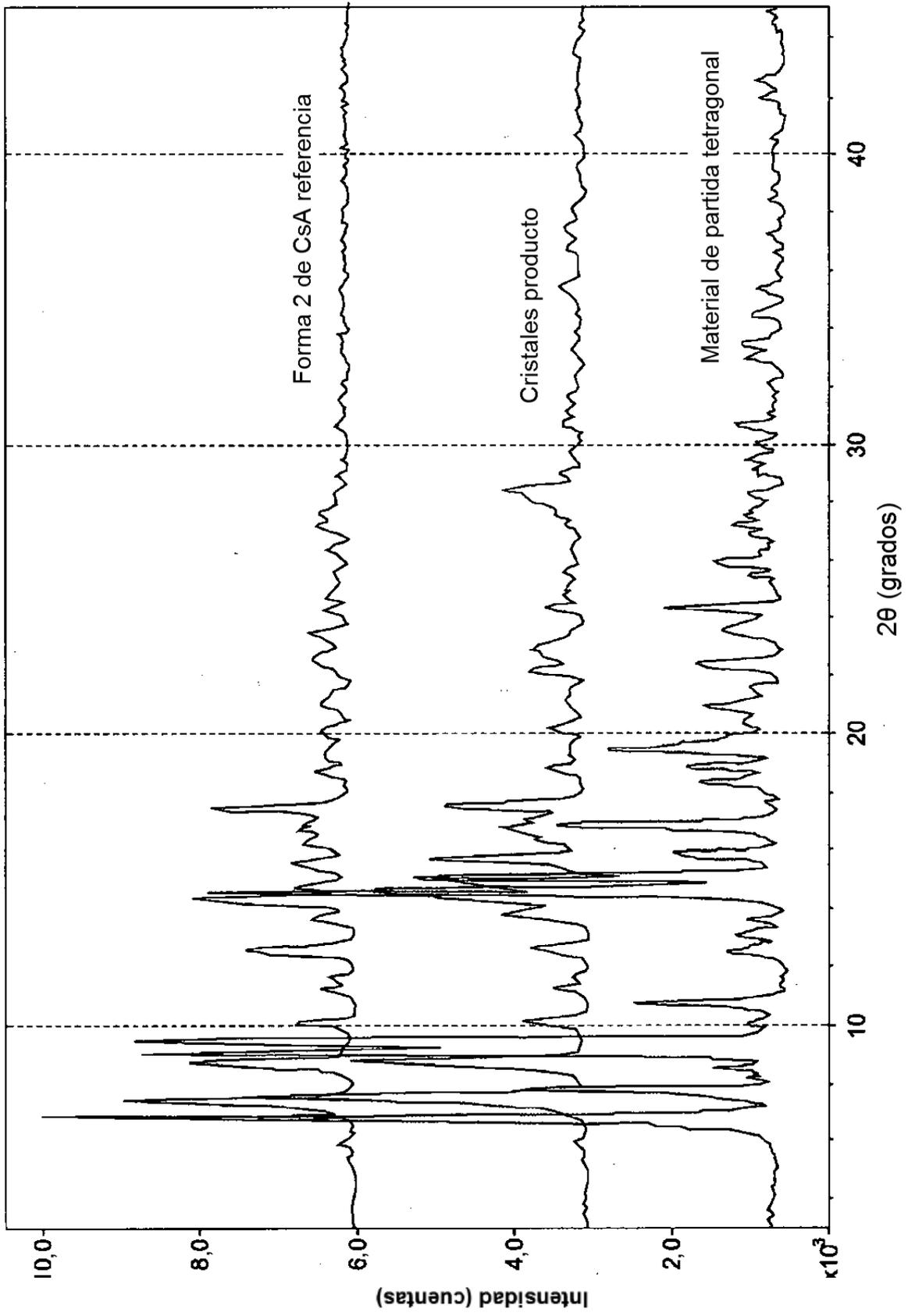
FIG. 4



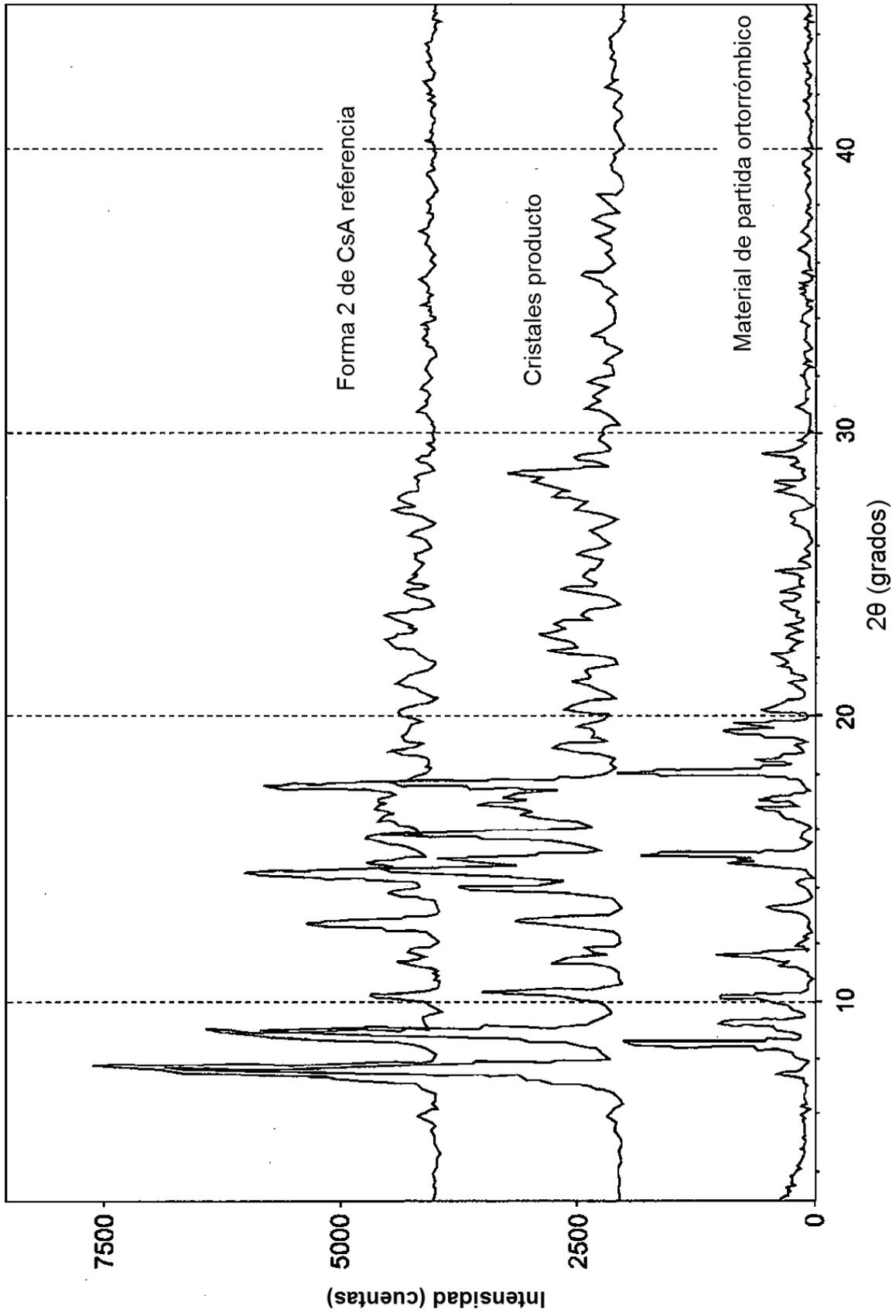
**FIG. 5**



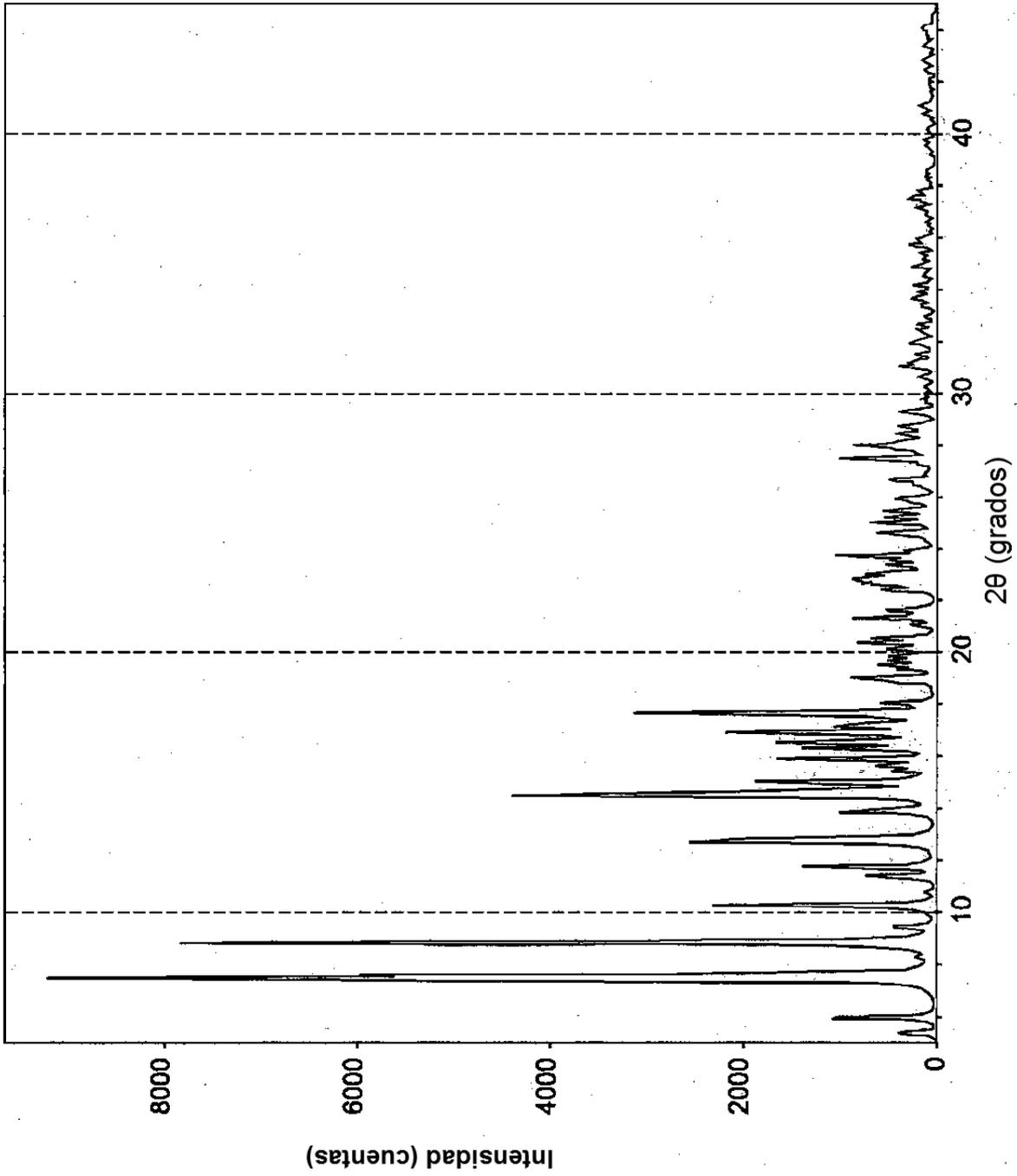
**FIG. 6**



**FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 9**