(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 746 701**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/13	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/FR2013/050557**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13140071**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13715338 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2827840**

(54) Título: **Solución oftálmica acuosa a base de ciclosporina A**

(30) Prioridad:

22.03.2012 FR 1252583
22.03.2012 US 201261614218 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2020

(73) Titular/es:

LABORATOIRES THEA (100.0%)
12, rue Louis Blériot, Zone Industrielle du Brézet
63100 Clermont-Ferrand, FR

(72) Inventor/es:

MURIAUX, EMMANUEL y
MERCIER, FABRICE

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 746 701 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

Solución oftálmica acuosa a base de ciclosporina A

Campo de la Invención

Esta invención propone una solución oftálmica acuosa que contiene un agente inmunosupresor, tal como la ciclosporina A, como principio activo. Dicha solución tiene características toxicológicas y alergénicas que son aceptables para el tratamiento de trastornos de la superficie ocular que tienen un componente inmunológico inflamatorio, tal como sequedad del ojo o pérdida de sensibilidad de la córnea.

Más precisamente, la invención se refiere a una solución oftálmica acuosa en la cual el principio activo, en particular la ciclosporina A, está formulado con un sistema polimérico ternario que permita su solubilización en una cantidad terapéuticamente eficaz y con una buena estabilidad, aún sin ningún conservante.

Antecedentes de la invención

El síndrome de ojo seco, también denominado sequedad ocular o queratoconjuntivitis sicca (KCS), es una patología en la cual la cantidad de lágrimas producidas por las glándulas lacrimales es insuficiente. El resultado de ello es malestar a nivel del ojo, acompañado de picazón, escozor y/o sensaciones de ardor.

La sequedad ocular puede deberse a una anomalía de las glándulas lacrimales, inflamación de los párpados, inflamación ocular debida a una alergia, una cirugía refractiva (en particular las que emplean láser), deficiencia en determinados lípidos en la dieta diaria, uso prolongado de lentes de contacto, alteración hormonal, enfermedad autoinmune o efectos secundarios de determinados medicamentos.

La pérdida de la sensibilidad de la córnea puede deberse, por ejemplo, a secuelas una cirugía, a una ulceración o a una infección vírica (queratitis viral) de la córnea.

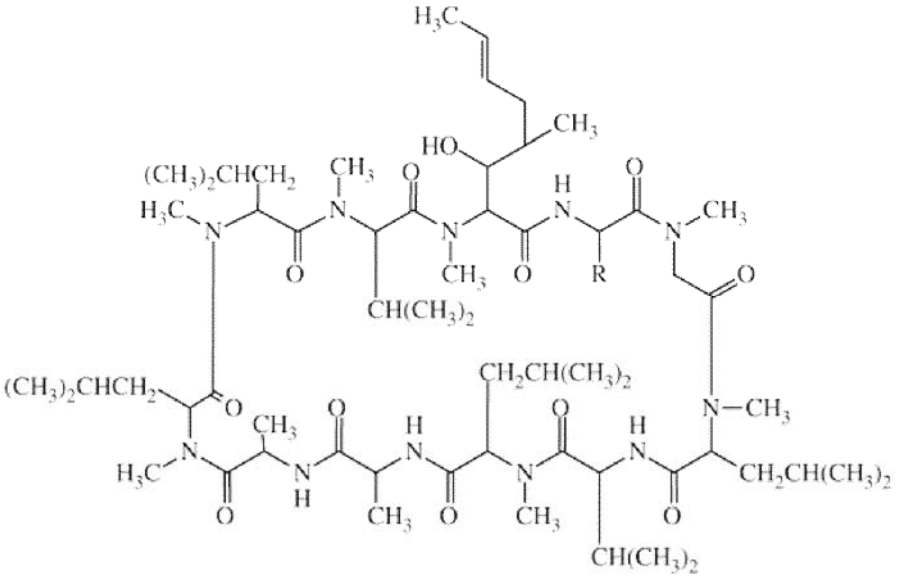
En el tratamiento de la sequedad ocular, la aplicación de lágrimas artificiales, también llamadas gotas oftálmicas lubricantes o humectantes, provee un alivio local a corto plazo, pero no resuelve el problema desde un punto de vista sistémico: no ayudan al organismo a mejorar la cantidad o calidad de las lágrimas y solamente constituyen una solución de substitución temporal. Las lágrimas artificiales de viscosidad baja a media generalmente son a base de alcoholes polivinílicos o derivados celulósicos, mientras que aquellas con mayor viscosidad contienen carbómeros o ácido hialurónico.

Un tratamiento más prometedor de estos dos tipos de condiciones se basa en la aplicación tópica de ciclosporina A.

La ciclosporina A, generalmente denominada ciclosporina, es un agente inmunosupresor eficaz, usado particularmente en el dominio del trasplante de órganos y para prevenir el rechazo agudo de aloinjertos.

Desde el punto de vista de su modo de acción, se cree que la ciclosporina inhibe de calcineurina, una fosfatasa involucrada en la transcripción del gen de la interleuquina 2, secretada normalmente por los linfocitos T. Además, la ciclosporina A inhibe la producción de linfoquinas y la liberación de interleuquinas, lo cual conduce a una reducción sustancial en la actividad de los linfocitos T efectores. En otras palabras, la ciclosporina A es una molécula que puede inhibir o prevenir la actividad del sistema inmune.

La ciclosporina A es un péptido cíclico de once aminoácidos, sintetizado por un hongo microscópico, *Tolypocladium inflatum*. La ciclosporina A tiene la fórmula [R-[[R*,R*-(E)]]-(L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil-3-hidroxi-N,4-dimetil-L-2-amino-6-octenoil-L-α-amino-butiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil) -cíclico (Nº CAS 59865-13-3), y con la siguiente estructura:



CICLOSPORINA

Una dificultad práctica con la ciclosporina A es que presenta una solubilidad muy débil en medios acuosos, en el orden de 20-30 µg/1 a 25 ºC, es decir, entre 0,002 y 0,003 % en peso (p/v). Por otro lado, esta molécula es soluble en alcohol (por ejemplo, etanol o metanol), acetonitrilo, acetato de etilo y aceites (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite de ricino).

Este mismo problema de solubilidad existe con otros agentes oftálmicos inmunosupresores tales como tacrolimus (Nº CAS: 104987-11-3) o rapamicina (Nº CAS: 53123-88-9).

Se han realizado considerables esfuerzos para obtener una formulación de un colirio, para el tratamiento ocular de la sequedad ocular y de la pérdida de sensibilidad de la córnea, con una tolerancia aceptable a la instilación y la biodisponibilidad de la ciclosporina A en los tejidos blanco.

De esta manera, la tolerancia se mide por la irritación causada por el colirio en el ojo después de su instilación, por ejemplo, utilizando la escala producida por Draize et al., (*Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. J. Pharmacol. and Exp. Therapeutics*, 1944; 82: 377-390).

Aún más, la eficacia de la penetración del colirio refleja la biodisponibilidad de la ciclosporina A en los distintos tejidos después de la instilación, es decir, las conjuntivas (bulbares y palpebrales) y la córnea.

Dada la muy baja solubilidad de ciclosporina A en agua, los desarrollos en el área oftálmica se han centrado en los colirios en la forma de emulsiones o soluciones hidroalcohólicas.

De esta manera, la ciclosporina A se encuentra disponible comercialmente en los Estados Unidos de Norteamérica en la forma de una emulsión al 0,05% en aceite de ricino. Este producto, que se comercializa en dosis individuales libres de conservante bajo el nombre de Restasis™, es recomendado para el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca.

En Europa, y más particularmente en Francia, la administración de ciclosporina A se basa esencialmente en preparaciones hospitalarias. Sin embargo, estas preparaciones hospitalarias, en las cuales la concentración varía entre el 0,05 y el 2 % como un activo formulado en un medio oleoso (aceite de oliva, aceite de ricino o aceite de maíz) y/o en la presencia de alcohol, solamente son estables durante unas pocas semanas.

Aún más y en ambos casos, la tolerancia a la instilación no es buena, lo cual impide un buen cumplimiento con el tratamiento, y por consiguiente su eficacia.

En efecto, Nourry *et al.*, (*Etude de la cytotoxicité de différents collyres à base de ciclosporine A buvable* (Sandimmun™), *J. Fr. Ophtalmol*., 2006; 29, 3, 251-257) sugirieron que los excipientes (aceite y/o alcohol) de estos colirios causan efectos secundarios, tales como irritación de las conjuntivas o hiperemia, toxicidad del epitelio de la córnea, picazón o sensaciones de ardor. Los mismos autores compararon la tolerancia de los colirios hidroalcohólicos y oleosos (emulsiones) y concluyeron que los colirios oleosos son menos irritantes con la instilación que los colirios hidroalcohólicos.

Esta es la razón por la cual los desarrollos más recientes en el área de los colirios basados particularmente en la ciclosporina A apuntan a mejorar la eficacia de los colirios oleosos o de emulsiones, a fin de incrementar su tolerancia a la instilación al mismo tiempo que permiten superar los problemas de solubilidad.

No obstante, hay una necesidad de desarrollar formulaciones oftálmicas a base de inmunosupresor, en particular, de ciclosporina A, con las siguientes características:

- se presentan en la forma de soluciones acuosas,
- estables en el tiempo,
- bien toleradas por el ojo después de la instilación,
- poseen buena penetración en la córnea,
- permiten incorporar dosis adecuadas para el tratamiento, en particular del síndrome de ojo seco y de la pérdida de sensibilidad de la córnea.

El documento WO2009/099467 describe composiciones a base de ciclosporina A, eventualmente en forma de soluciones formuladas con 2 polímeros. El documento US2002/173516 describe composiciones a base de tacrolimus, eventualmente en forma de soluciones formuladas con 2 polímeros.

Descripción de la invención

En el contexto de la presente invención y, a pesar de la naturaleza poco soluble de los inmunosupresores oftálmicos, el solicitante ha desarrollado una solución acuosa estable, posiblemente desprovista de conservante, la concentración de ciclosporina A garantiza la eficacia del producto y cuya formulación galénica garantiza una muy buena tolerancia a la instilación.

De esta manera y de acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a una solución oftálmica acuosa que comprende:

- ciclosporina A como agente inmunosupresor;
- un derivado celulósico como primer polímero;
- un derivado polivinílico como segundo polímero;
- un hidroxiestearato de macrogolglicerol como tercer polímero.

El uso combinado de 3 polímeros cuidadosamente seleccionados permite así solubilizar en agua una cantidad terapéuticamente eficaz del inmunosupresor, a saber, ciclosporina A, mientras que confiere a dicha composición una viscosidad adecuada para la aplicación ocular tópica. En otras palabras, los 3 polímeros en presencia juegan un papel en la solubilización y/o en la gelificación y se definen como agentes solubilizantes y/o gelificantes, o cosolubilizantes y/o cogelificantes.

La solución oftálmica acuosa según la invención comprende, por tanto, como principio activo, un agente inmunosupresor poco soluble, la ciclosporina A. Sin embargo, se describe la posibilidad de aplicar este mismo principio de formulación a otros agentes inmunosupresores oculares tópicos que presentan una baja solubilidad en agua como otras formas de ciclosporina, el tracolimus (Número CAS: 104987-11-3) o la rapamicina (Número CAS: 53123-88-9).

Adecuadamente, la concentración de activo, es decir, de ciclosporina A, en la solución está comprendida entre el 0,01 y el 0,02 % en peso de la solución (peso/volumen o p/v), ventajosamente entre el 0,05 y el 0,1 %. Estas cantidades son terapéuticamente eficaces y compatibles con los límites de solubilización del sistema de formulación propuesto. De acuerdo con una realización preferida, la concentración es superior o igual al 0,05 % en peso, o incluso superior al 0,05 %, o incluso superior o igual al 0,1 % en peso, lo que corresponde a una cantidad solubilizada nunca alcanzada en el contexto de una solución acuosa. Para otros agentes inmunosupresores aparte de la ciclosporina, especialmente aquellos que presentan una solubilidad en agua superior, la relación peso/volumen de este agente en la solución de acuerdo con la invención puede ser superior o igual al 0,1 %, o incluso superior o igual al 0,2 %, o incluso superior o igual al 0,5 % o incluso 1 %.

Considérese que una solución de acuerdo con la invención también puede incluir otros activos de la misma clase u otra clase. Adecuadamente, los otros activos también están en forma solubilizada. Ventajosamente, no es un corticosteroide.

De manera característica, la composición según la invención se presenta en forma de una solución acuosa. Por definición, una solución acuosa es una fase líquida que contiene varias especies químicas, de las cuales una ultra mayoría, es decir, agua (H_2O) que sirve como disolvente (o vehículo) para especies ultraminoritarias que constituyen solutos o "especies químicas disueltas". Ventajosamente, la solución de acuerdo con la invención no contiene un disolvente orgánico, en particular, ningún alcohol tal como el etanol.

Por lo tanto, en el contexto de la invención, la ciclosporina se encuentra disuelta en la solución, y no en forma de micelas o en emulsión (en una fase oleosa) como en la técnica anterior.

Ventajosamente, la solución de acuerdo con la invención, por lo tanto, carece de aceite, en particular de origen vegetal tal como el aceite de ricino.

Según otra realización preferida, la solución de acuerdo con la invención está esencialmente desprovista de partículas, en particular, según el método 2.9.19 de la Farmacopea Europea. En particular, la solución carece ventajosamente de micelas.

Según la invención, esta solubilización está asegurada por un sistema ternario de polímeros:
La solución oftálmica acuosa según la invención comprende un primer polímero elegido entre derivados celulósicos, más específicamente éteres de celulosa. Sorprendentemente, aunque estos derivados son conocidos por sus propiedades gelificantes, el solicitante ha observado que permitía una presolubilización del inmunosupresor, a saber, la ciclosporina A. Este primer polímero, por lo tanto, puede definirse como un agente cosolubilizante/cogelificante.

Ventajosamente, el derivado de celulosa se elige del grupo que comprende: metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o sus sales. Aún más ventajosamente, es carboximetilcelulosa de sodio (Na).

Adecuadamente, la concentración de este primer polímero, a saber, un derivado de celulosa, está comprendida entre el 0,1 y el 3 % en peso de la solución (peso/volumen o p/v), ventajosamente entre el 0,5 y el 1,5 %, aún más preferiblemente igual al 0,8%.

Según una realización preferida, el agente inmunosupresor, a saber, la ciclosporina A, se presolubiliza en una primera etapa en presencia de este primer polímero en agua. Esta primera etapa da como resultado una suspensión, que a continuación se mezclará con los otros dos polímeros de la solución.

La solución oftálmica acuosa según la invención comprende un segundo polímero de tipo polivinílico, ventajosamente alcohol polivinílico.

El alcohol polivinílico (Número CAS 9002-89-5) es conocido por sus propiedades gelificantes, de ahí su uso como agente gelificante. Sorprendentemente, este derivado polivinílico participa en la cosolubilización de la ciclosporina A, potencialmente utilizando grupos hidroxilo.

Otro derivado polivinílico que se puede usar es la polivinilpirrolidona o la povidona (PVP) (CAS n.º 9003-39-8).

Adecuadamente, la concentración del segundo polímero, a saber, un derivado polivinílico, está entre el 0,25 y el 3% en peso de la solución (peso/volumen o p/v), ventajosamente igual al 0,5 %.

Sorprendentemente, estas dos categorías de polímeros se eligen entre la familia de excipientes ampliamente utilizados en el marco de la formulación de gotas para el tratamiento de la sequedad ocular. Por lo tanto, aunque en el marco del tratamiento con Restasis™, se recomienda la aplicación concomitante de lágrimas artificiales, la solución oftálmica según la invención es un producto "2 en 1".

De manera característica, la solución oftálmica acuosa según la invención comprende un tercer polímero que actúa como un agente solubilizante principal, ventajosamente un polímero no iónico. Se trata ventajosamente de un polímero que tiene una función lipofílica, a saber, un hidroxiestearato de macrogolglicerol. El hidroxiestearato de macrogolglicerol es un agente solubilizante no iónico capaz de cosolubilizar, por ejemplo, la ciclosporina A, gracias en particular a su parte apolar.

Estos polímeros están compuestos por una molécula de ácido graso C18, omega-9 e hidroxilado, ácido ricinoleico o ácido (*R*)-(+)-12-hidroxi-9Z-octadecenoico (porción apolar) y 35 moléculas de polietilenglicol H-(O-CH=CH)$_n$-OH, de cadena de carbono de longitud variable (C_7, C_{25}, C_{40} o C_{60}) definiendo los grados 7, 25, 40 o 60.

Aún más ventajosamente, el tercer polímero es hidroxiestearato de macrogolglicerol 40, también llamado PEG 40 hydrogenated castor oil (PEG 40 aceite de ricino hidrogenado), que tiene el número CAS 61788-85-0.

Adecuadamente, la concentración del tercer polímero, a saber, hidroxiestearato de macrogolglicerol, está comprendida entre el 0,5 y el 20 % en peso de la solución (peso/volumen o p/v), ventajosamente entre el 5 y el 15 %, todavía más preferiblemente igual al 10 %. Por lo tanto, es el polímero mayoritario del sistema ternario.

Ventajosamente, la solución de acuerdo con la invención no comprende ciclodextrinas. De acuerdo con otra realización, no comprende compuestos llamados "potenciadores de penetración" tales como BAK o DMSO, que se sabe que ayudan a solubilizar los principios activos y desestabilizan las membranas de las células que constituyen el epitelio corneal.

Ventajosamente, la asociación de estos tres polímeros proporciona a la solución según la invención una viscosidad adecuada para la aplicación oftálmica tópica objetivo.

De esta manera y adecuadamente, la solución de acuerdo con la invención presenta una viscosidad inferior o igual a 50 mPa.s (cP) ventajosamente comprendida entre 5 y 50 mPa.s, y aún más ventajosamente entre 5 y 15 mPa.s, cuando se mide con un viscosímetro móvil rotativo BROOKFIELD RVDV III a 25 °C.

En la práctica, esta viscosidad es ventajosamente cercana a la viscosidad de las lágrimas humanas, evaluada a aproximadamente 6,5 mPa.s a 20 ºC y a un gradiente de velocidad cercano a cero. La aplicación de la solución según la invención, por lo tanto, no produce sensación de incomodidad o irritación. De hecho, se ha determinado que la eliminación fácil y no molesta solo es posible si la viscosidad de la mezcla solución oftálmica/lágrima es inferior a 50 mPa.s.

Por supuesto, la solución oftálmica acuosa puede contener además un aditivo seleccionado del grupo de agentes isotonizantes de tipo no iónico, antioxidantes y/o sistemas tampón.

De manera preferida, la solución de acuerdo con la invención presenta un pH neutro, ventajosamente comprendido entre 6,5 y 7. Preferiblemente, corresponde a una formulación isotónica, con una osmolalidad ventajosamente comprendida entre 290 y 350 mosmol / kg.

Según una realización particular, la solución según la invención consiste en los ingredientes enumerados en la tabla a continuación, ventajosamente según la fórmula centesimal indicada:

PRODUCTO	FUNCIÓN	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 g)
Ciclosporina A	Producto activo	0,01 a 0,10 g
Hidroxiestearato de macrogolglicerol 40	Agente cosolubilizante/cogelificante	10,0 g
Carboximetilcelulosa de sodio	Agente cosolubilizante/cogelificante	0,80 g
NaH_2PO_4, H_2O	Agente tampón	0,520 g
Na_2HPO_4, $2H_2O$	Agente tampón	0,652 g
PVA	Agente cosolubilizante/cogelificante	0,50 g
Agua	-	c.s. para completar 100 g

Como se indica en la solicitud, y ventajosamente, la solución de acuerdo con la invención está libre de agente conservante de tipo antimicrobiano, en particular de tipo amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio (BAK).

En el marco de la invención, por "agente conservante de tipo antimicrobiano" o "antimicrobiano" se designa un agente conservante que presenta propiedades antimicrobianas, es decir, un compuesto capaz de garantizar la protección de la solución oftálmica contra una posible contaminación microbiana. Los compuestos de tipo amonio cuaternario, en particular cloruro de benzalconio (BAK) o Polyquad, eventualmente asociados con EDTA se usan generalmente como conservantes.

Otros posibles conservantes son por ejemplo:

- los conservantes basados en guanidina (PHMB, clorhexidina);
- alcohol bencílico;
- parabenos (metil, propil,…);
- conservantes basados en mercurio, tal como timerosal;
- clorobutanol;
- cloruro de bencetonio;
- conservantes oxidativos (Purite, ...);
- …

La formulación de la invención se puede presentar en viales de uso único (unidosis) o en viales de múltiples dosis, del tipo por ejemplo Abak® o Comod® o equivalente, dichos viales permitiendo administrar los colirios sin conservantes durante varios días.

Por lo tanto, la invención tiene también como objeto un vial de uso único (unidosis) o de múltiples dosis que contiene la solución oftálmica descrita previamente, por ejemplo, elaborado de LDPE, ventajosamente, de calidad libre de aditivos de acuerdo con la Farmacopea Europea.

Además, la solución de acuerdo con la invención es estable durante al menos 24 meses, o durante al menos 36 meses, a temperatura ambiente (25 ºC-30 ºC).

Otro objeto de la invención se refiere al uso de esta solución en el tratamiento de trastornos de la superficie ocular que tienen una base inmunológica inflamatoria.

En la oftalmología humana, esta solución es particularmente adecuada para el tratamiento del síndrome de ojo seco y/o de la pérdida de sensibilidad de la córnea.

Las indicaciones relativas a la pérdida de sensibilidad de la córnea se refieren, por ejemplo, a:

- una operación que afecta a la córnea;
- una infección vírica (por ejemplo, por los virus del herpes HSV-I, HSV-II o VZV);
- cirugía queratorrefractiva o queratoplastia penetrante;
- un paciente que presenta una queratotomía radial;
- una queratotomía fotorrefractiva;
- una operación LASIK (queratomileusis *in situ* asistida por láser), en particular LASIK epitelial (EPI-LASIK) o subepitelial (SB-LASIK).

Aún más, se puede usar una solución de acuerdo con la invención en el área veterinaria, en particular en los siguientes casos:

- queratoconjuntivitis sicca en perros;
- problemas de neovascularización corneal, pigmentación corneal y de infiltración celular en la queratitis superficial crónica en perros (CSK del perro), gatos y caballos;
- infiltración linfoplasmocítica de la membrana nictitante en perros;
- queratitis eosinofílica en gatos y caballos;
- queratitis puntual en perros (Teckel, etc.) y en caballos;
- queratouveítis, endotelitis, determinadas úlceras tórpidas y fluxión periódica en caballos;
- en asociación, en el tratamiento de reacciones inflamatorias de origen inmune en perros, gatos y caballos;
- en la prevención de rechazo de injerto corneal en perros, gatos y caballos.

En la práctica, la solución de acuerdo con la invención se administra a seres humanos o animales, por vía tópica, en la forma de una o más gotas por día en cada ojo.

Según otro aspecto y particularmente con relación al uso de un derivado celulósico, la invención se refiere a un proceso para preparar la solución de acuerdo con la invención, que comprende las siguientes etapas:

- presolubilización del agente inmunomodulador, preferiblemente la ciclosporina A, en la presencia de al menos una fracción del primer polímero (ventajosamente 25 % en peso), a saber, un derivado celulósico, en la presencia de agua y preferiblemente bajo agitación;
- mezcla de la eventual la fracción restante del primer polímero (ventajosamente 75 % en peso), a saber, un derivado celulósico, con los otros dos polímeros, agua y eventualmente los sistemas tampón y los agentes de isotonicidad, preferiblemente bajo agitación y/o bajo calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 60 °C;
- mezcla de los productos obtenidos en las etapas precedentes, ventajosamente bajo agitación y/o bajo calentamiento, por ejemplo, hasta una temperatura de 60 °C.

Al final de dicho proceso, en vista de su conservación y de su uso en oftalmología, dicha solución se puede esterilizar por calor, preferiblemente en autoclave.

Como resulta evidente a partir de la presente solicitud, la solución oftálmica acuosa de acuerdo con la invención presenta diversas características originales y ventajas:

- es estable en el tiempo;
- es mejor tolerada por instilación que una emulsión oleosa y/o una solución hidroalcohólica;
- permite una buena penetración en la córnea, sin acumulación en las conjuntivas o sin pasar al humor acuoso o hacia la sangre;
- contiene una dosis de ciclosporina A adecuada para el tratamiento de los trastornos de la superficie ocular con una base inmunológica inflamatoria, tales como sequedad ocular y/o la pérdida de sensibilidad de la córnea.

Ejemplos de realización

La invención y las ventajas resultantes de la misma se ilustran mejor en los siguientes ejemplos, dados a título indicativo y no limitativo, con soporte de las figuras adjuntas, en las que:

La Figura 1A se ilustra la penetración ocular en el tiempo, en la conjuntiva (A) y en la córnea (B), de la ciclosporina A, a tres concentraciones (0,01, 0,05 y 0,1 % respectivamente).
La Figura 2 se ilustra el perfil farmacocinético, en la conjuntiva (Cj) y en la córnea (Co), de una solución de acuerdo con la invención que contiene 0,1 % de ciclosporina A, después de instilaciones repetidas (3 dosis por día durante 9 días (múltiples dosis) y análisis de la dosis 28ava el día D10).

I.- Preparación de una solución del 0,1 % (p/p) de ciclosporina A (lote de 100 kg)

I-1/ Preparación de la fracción A:

Se mezclan 200 g de carboximetilcelulosa de sodio en polvo (correspondiente al primer polímero; 25 % de la cantidad final) con 100 g de ciclosporina A en polvo (correspondiente al principio activo, de una calidad que cumpla con la monografía de la Farmacopea Europea), luego se agregan 3 litros de agua. Esto se mezcla por agitación durante una hora.

La ciclosporina A se encuentra en la forma de un polvo fino, que es tóxico para el operador. Este primer paso de presolubilización produce una suspensión lechosa de ciclosporina A, que es mucho más segura para el operador.

I-2/ Preparación de la fracción B:

Se agregan 500 g de alcohol polivinílico (o PVA, correspondiente al segundo polímero) a aproximadamente 65 litros de agua fría (75 % del volumen final de agua). Esto se mezcla bajo agitación, aumentando gradualmente la temperatura hasta 60 ºC.

Cuando se ha disuelto el PVA (después de un mínimo de 30 minutos a 300 r.p.m.), se agregan 10 kg de hidroxiestearato de macrogolglicerol 40 (o PEG 40 aceite de ricino hidrogenado, correspondiente al tercer polímero). La solución se mezcla bajo agitación durante aproximadamente 20 minutos a 60 ºC.

Luego se incorporan los agentes tampón (NaH_2PO_4, H_2O y Na_2HPO_4, $2H_2O$) y la solución se mezcla bajo agitación durante 20 minutos a 60 ºC. A continuación, bajo las mismas condiciones (aproximadamente 20 min a 60 ºC), se agregan 600 g de carboximetilcelulosa de sodio (correspondiente al primer polímero; 75 % de la cantidad final).

I: -3/ Preparación de la solución final:

Se agrega la Fracción A a la fracción B. Después de la homogeneización, se completa hasta el volumen final con agua y se mezcla durante 10 minutos a 60 ºC.

La solución oftálmica acuosa así obtenida se esteriliza a 121 °C durante 20 minutos bajo agitación. La solución se puede envasar sin ningún conservante, en particular antimicrobiano, ya sea en viales de LDPE (polietileno de baja densidad) de uso único o en viales de ABAK o COMOD de múltiples dosis o de otro tipo.

Se debería tener en cuenta que el tiempo de preparación de la solución oftálmica acuosa estéril de acuerdo con la invención es marcadamente menor (máximo de 8 horas) en comparación con los protocolos de la técnica anterior, particularmente el documento WO2009/099467, en donde al menos una de las etapas del mezclado se lleva a cabo durante toda la noche.

De esta manera, este proceso de fabricación permite un abordaje convencional para la producción industrial de productos oftalmológicos estériles, sin una interrupción prolongada del equipo industrial, lo que constituye un factor de riesgo en términos de crecimiento microbiano.

I -4/ Composición de la solución obtenida:

PRODUCTO	FUNCIÓN	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 g o %)
Ciclosporina A	Principio activo	0,10
Hidroxiestearato de macrogolglicerol 40	Agente solubilizante	10,0
Carboximetilcelulosa de sodio	Agente cosolubilizante/gelificante	0,80
NaH_2PO_4, H_2O	Agente tampón	0,520
Na_2HPO_4, $2H_2O$	Agente tampón	0,652
PVA	Agente gelificante	0,50
Agua	-	c.s. para completar 100

Considérese que se puede aplicar un protocolo idéntico para la preparación de una solución que presente una concentración de ciclosporina A comprendida entre el 0,01 y 0,1 % (p/v), por ejemplo, igual al 0,05 %.

I -5/ Características de la solución obtenida:

Pruebas	Especificaciones
Aspecto	Solución ligeramente opalescente, incolora
pH	6,79
Osmolaridad (mOsmol.kg)	303
Opalescencia (NTU)	3,65
Coloración (método 2.2.2 de la Farmacopea Europea: Se dice que una solución es incolora si se tiene el aspecto de agua o del disolvente, o si no tiene más color que la solución control B_9)	<B9
Partículas (método 2.9.19 de la Farmacopea Europea) Partículas >= 10 µm Partículas >= 25 µm	Conforme 570 (<6000) 17 (<600)
Viscosidad (mPa.s)	7,55
Dosificación de principio activo (g/100 ml)	0,099

Es evidente que la solución obtenida presenta las siguientes ventajas:

- pH neutro;
- una formulación isotónica;
- una viscosidad cercana a la viscosidad de las lágrimas humanas. En efecto, la viscosidad en las lágrimas humanas a 20 °C sería de aproximadamente 6,5 mPa.s con un gradiente de velocidad próximo a cero. Sin embargo, la fuerza ejercida por los párpados durante el parpadeo normal es igual a aproximadamente 0,2 N y durante el parpadeo forzado es de aproximadamente 0,7 – 0,8 N. De esta manera, en la presencia de la solución de acuerdo con la invención, el paciente no experimenta ninguna sensación de molestia o irritación, que aparece durante el parpadeo cuando los párpados deben ejercer una fuerza superior o igual a 0,9 N, ya que esta sensación es causada por el parpadeo reflejo que induce una eliminación rápida por medio de las lágrimas.

De esta manera, esta solución constituye una formulación de gran tolerancia, obtenida a pesar de la muy débil solubilidad del principio activo en la presencia en el agua.

II.- Estabilidad de la solución de acuerdo con la invención

Las pruebas de estabilidad a 25 ºC (Tabla 1) y a 40ºC (Tabla 2) han demostrado una muy buena estabilidad de la solución de acuerdo con la invención, de modo que es posible reivindicar una duración de almacenamiento de 36 meses bajo condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

Tabla 1: Estabilidad de la solución oftálmica acuosa de acuerdo con la invención a 25 ºC y 40 % de humedad relativa

PRUEBAS	NORMAS	Inicial	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Aspecto	Solución viscosa, opalescente e incolora a ligeramente amarilla	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
pH	6,5-7,0	6,79	6,72	6,70	6,71	6,58
Osmolaridad (mOsmol/kg)	290-350	303	300	303	296	301
Opalescencia (NTU)	<5,1 NTU (solución III de la Farmacopea Europea)	3,65	4,33	4,03	4,37	4,81
Coloración	<B9	<B9	<B9	<B9	<B9	<B9
Partículas	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Viscosidad (mPa.s)	>5 mPa.s	7,55	7,55	7,51	7,17	7,25
Contenido de Ciclosporina A	0,090 % - 0,110 %	0,099	0,100	0,100	0,099	0,100
Contenido total de impurezas	<2,5 %	1,15	1,22	1,03	0,92	1,14
Prueba de esterilidad	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tabla 2: Estabilidad de la solución oftálmica acuosa de acuerdo con la invención a 40 ºC y 25 % de humedad relativa

PRUEBAS	NORMAS	Inicial	3 meses	6 meses	12 meses
Aspecto	Solución viscosa, opalescente e incolora a ligeramente amarilla	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Osmolalidad (mOsmol/kg)	290-350	303	304	311	318
Opalescencia (NTU)	<5,1 NTU (solución III de la Farmacopea Europea)	3,65	4,04	4,60	4,62
Coloración	<B9	<B9	<B9	<B9	<B9
Partículas	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Viscosidad (mPa.s)	>5 mPa.s	7,55	7,17	7,08	6,66
Contenido de Ciclosporina A	0,090 % - 0,110 %	0,0994	0,0991	0,0992	0,0981
Contenido total de impurezas	<2,5 %	1,15	1,12	1,23	1,04

III.- Tolerancia ocular de la solución de acuerdo con la invención

Se evaluó una solución del 0,1 % en peso de ciclosporina A, preparada como se describió previamente, en conejos, con 8 instilaciones diarias de 50 µl durante 7 días.

Se efectuaron los siguientes exámenes oculares:

- observaciones oculares de ambos ojos usando un oftalmoscopio para evaluarlos sobre la escala de Draize, antes del tratamiento y después de la última instilación del día;
- exámenes oculares de ambos ojos usando una lámpara de hendidura para evaluarlos usando la escala de McDonald-Shadduck, antes del tratamiento, el día 1 justo antes de la última administración, luego el día 8;
- recogida y fijación de todos los ojos.

Se observó una buena tolerancia ocular de la solución de acuerdo con la invención en los conejos en comparación otras formulaciones, en particular con respecto a una preparación alcohólica con un agente tensioactivo no iónico tal corno MODUSIK-A®.

IV.- Estudio cinético de una solución de acuerdo con la invención con respecto a una emulsión comercial (Restasis™)

Se analizó la distribución ocular de ciclosporina A en una agrupación de conjuntivas (bulbares y palpebrales) y sobre la córnea, después de una sola instilación de 50 µl en el ojo derecho de un conejo con:

- una solución acuosa de acuerdo con la invención, que contiene el 0,05 % (en peso) de ciclosporina A, preparada como se describió en el punto I y rotulada T1580;
- el producto Restasis™, una emulsión comercial que contiene el 0,05 % (en peso) de ciclosporina A.

Para hacerlo, se dividieron 48 conejos pigmentados (Fauve de Bourgogne - ref: HY R NZ 104) en 2 grupos de 24 animales. Cada subgrupo se subdividió luego en 6 grupos de 4 animales, correspondientes a 6 tiempos de análisis (20 minutos, 40 minutos, 1 hora, 4 horas, 12 horas y 24 horas, respectivamente). Los animales recibieron una sola instilación de 50 µl de T1580 o Restasis™ en el ojo derecho. En cada tiempo de análisis, los animales fueron sacrificados para obtener las muestras de las conjuntivas (bulbares y palpebrales) (Cj) y de córnea (Co) , que se conservaron a -20 ºC hasta el momento de la dosificación. El contenido de ciclosporina A se determinó en las conjuntivas y la córnea por HPLC-MS (cromatografía líquida de alto rendimiento combinada con espectrometría de masa).

Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 3, en la que:

- $C_{máx}$ corresponde a la concentración máxima observada;
- $T_{máx}$ representa el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima; y
- AUC ("Area Under the curve") es el área bajo la curva en función del tiempo comprendida entre el tiempo cero y el tiempo correspondiente a la última concentración medible. Para efectuar este cálculo, se empleó el método aleatorio para muestras no sucesivas.

Tabla 3: Comparación farmacocinética de la solución oftálmica acuosa de acuerdo con la invención y de la emulsión comercial Restasis™, cada una de las cuales contiene el 0,05 % de ciclosporina A.

	Ciclosporina A en las conjuntivas (Cj)			Ciclosporina A en la córnea (Co)		
	$C_{máx}$ (ng/g)	$T_{máx}$ (h)	AUC	$C_{máx}$ (ng/g)	$T_{máx}$ (h)	AUC
T1580	453	0.33	966	769	0,66	8189
Restasis™	257	0.33	924	504	1	6516

Se puede observar que después de la instilación de 50 µl de T1580 o de Restasis™ en el ojo derecho de conejos pigmentados, la ciclosporina A se encuentra fundamentalmente en las conjuntivas entre 20 minutos y 4 horas, y en la córnea entre 20 minutos y 24 horas. Los animales tratados con T1580 presentan una mayor cantidad de ciclosporina A en las conjuntivas y en la córnea entre 20 minutos y 12 horas, en particular, en la córnea, en comparación con los animales tratados con Restasis™. Esto muestra que hay una mejor disponibilidad del principio activo cuando se formula de acuerdo con la invención.

V.- Estudio farmacocinético de una solución de acuerdo con la invención administrada en instilación en una sola dosis, a tres concentraciones diferentes

Se determinó la penetración ocular de una sola dosis de solución de acuerdo con la invención en las conjuntivas y en la córnea después de la instilación de 25 µl en cada ojo de conejos pigmentados en función del tiempo (0,33, 0,66, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h después de la instilación). Se evaluaron tres concentraciones de ciclosporina A: 0,01, 0,05 y 0,1 % p/p. El estudio se llevó a cabo con 72 conejos, es decir, 3 conejos por período de tiempo.

La Figura 1A, para las conjuntivas, y en la Figura 1B para la córnea, muestran un efecto dependiente de la dosis entre la concentración de ciclosporina A y el perfil farmacocinético obtenido para las conjuntivas y la córnea.

La AUC obtenida para las córneas representa de 4 a 5 veces la medida para las conjuntivas y la ciclosporina A permanece más tiempo en la córnea que en las conjuntivas, lo cual demuestra un tropismo particular de ciclosporina A para la córnea.

VI.- Estudio farmacocinético de una solución de acuerdo con la invención administrada como instilaciones repetidas

En este estudio, los conejos pigmentados recibieron una instilación en cada ojo (ojo derecho e izquierdo) de una dosis (25 µl) de la solución de acuerdo con la invención que contiene el 0,1 % (p/p) de ciclosporina A, tres veces por día durante 10 días.

Más precisamente, la instilación continuó durante 9 días (es decir, 27 instilaciones), luego se determinó el perfil farmacocinético a la 28^{ava} instilación, es decir, en la mañana del día 10 (D10). Se tomó una muestra en tiempo 0 (C0 por estimación "trough") luego después de 0,33 h y 0,66 h correspondientes a la Cmáx para las conjuntivas y la córnea, luego a 1, 2, 4, 8 y 24 horas.

Los resultados se presentan en la Figura 2. A esta concentración y dosis:

- no hubo acumulación de ciclosporina A en las conjuntivas, y tampoco persistió la concentración. En esta estructura, la cobertura inmunomoduladora sobre el nictémero parece ser limitada en el tiempo;
- se produjo acumulación en la córnea y la dosis de 1.000 a 2.000 ng de ciclosporina A/g de córnea persiste durante 24 horas en la córnea. Por consiguiente, en la córnea, la cobertura inmunomoduladora nictemeral es satisfactoria.

Aún más, no se observó pasaje hacia el humor acuoso y el pasaje hacia la sangre no era significativo.

En conclusión, se ha demostrado la eficacia de la solución de acuerdo con la invención dado que los valores obtenidos son del mismo orden que los datos parciales disponibles para Restasis™ y son compatibles con los descritos en la bibliografía que recomienda una concentración de activo en los tejidos blanco de 100 a 400 ng/g para obtener un efecto inmunomodulador.

REIVINDICACIONES

1. Una solución oftálmica acuosa que comprende:

- la ciclosporina A como agente inmunosupresor;
- un derivado celulósico como primer polímero;
- un derivado polivinílico como segundo polímero;
- un hidroxiestearato de macrogolglicerol como tercer polímero.

2. La solución según la reivindicación 1, caracterizada por que la ciclosporina A representa al menos el 0,05 % en peso de la solución, ventajosamente entre el 0,05 y el 0,1%.

3. La solución según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que no contiene cloruro de benzalconio (BAK).

4. La solución según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que presenta una viscosidad Brookfield a 25 °C inferior a 50 mPa.s, ventajosamente comprendida entre 5 y 15 mPa.s.

5. La solución según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el derivado celulósico es un éter de celulosa, ventajosamente seleccionado entre metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una de sus sales, incluso más ventajosamente la carboximetilcelulosa de sodio.

6. La solución según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el derivado polivinílico es alcohol polivinílico.

7. La solución según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el hidroxiestearato de macrogolglicerol es el hidroxiestearato de macrogolglicerol 40.

8. La solución según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el derivado celulósico representa entre el 0,1 y el 3 % en peso de la solución, ventajosamente entre el 0,5 y el 1,5 %, incluso más ventajosamente el 0,8 %.

9. La solución según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el derivado polivinílico representa entre el 0,25 y el 3 % en peso de la solución, ventajosamente el 0,5 %.

10. La solución según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el hidroxiestearato de macrogolglicerol representa entre el 0,5 % y el 20 % en peso de la solución, ventajosamente entre el 5 y el 15 %, incluso más ventajosamente el 10 %.

11. Un vial de único uso o de dosis múltiple elaborado de LDPE que comprende la solución objeto de una de las reivindicaciones 1 a 10.

12. La solución según una de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de trastornos de la superficie ocular, que tienen una base inmunológica inflamatoria, ventajosamente del síndrome del ojo seco y/o de la pérdida de la sensibilidad de la córnea.

13. La solución para su uso según la reivindicación 12, caracterizada por que se administran de una a varias gotas por día de dicha solución al hombre o al animal, por vía tópica, en cada ojo.

14. Un proceso de preparación de una solución según una de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende las etapas siguientes:

- solubilización del agente inmunosupresor en presencia de por lo menos una fracción del primer polímero, en presencia de agua y preferiblemente bajo agitación;
- mezcla de la eventual fracción restante del primer polímero con los dos otros polímeros, agua y eventualmente los sistemas tampón y agentes isotonizantes, ventajosamente bajo agitación y/o bajo calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 60 ºC;
- mezcla de los productos obtenidos en las etapas precedentes, ventajosamente bajo agitación y/o bajo calentamiento, por ejemplo, a una temperatura de 60 ºC.

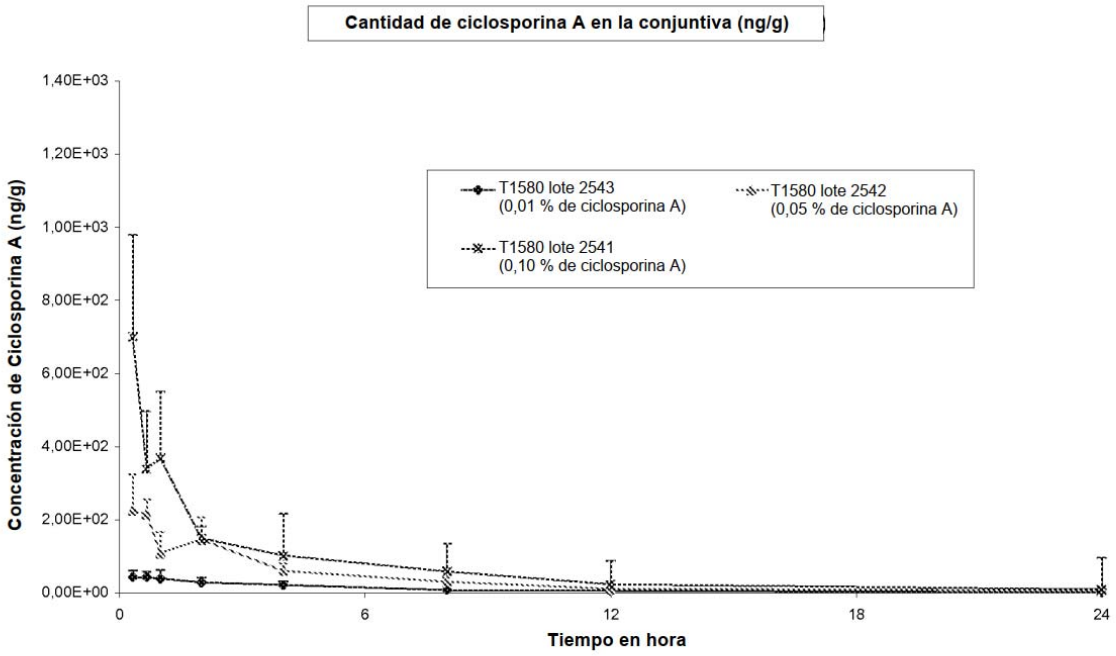


Figura 1A

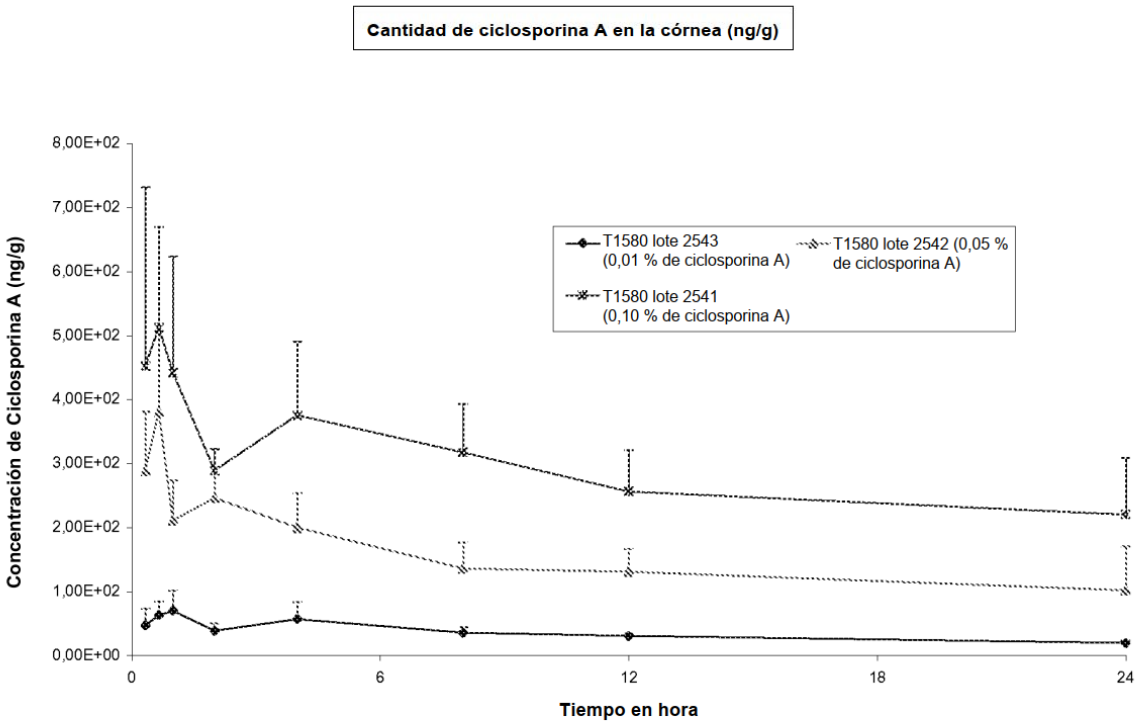


Figura 1B

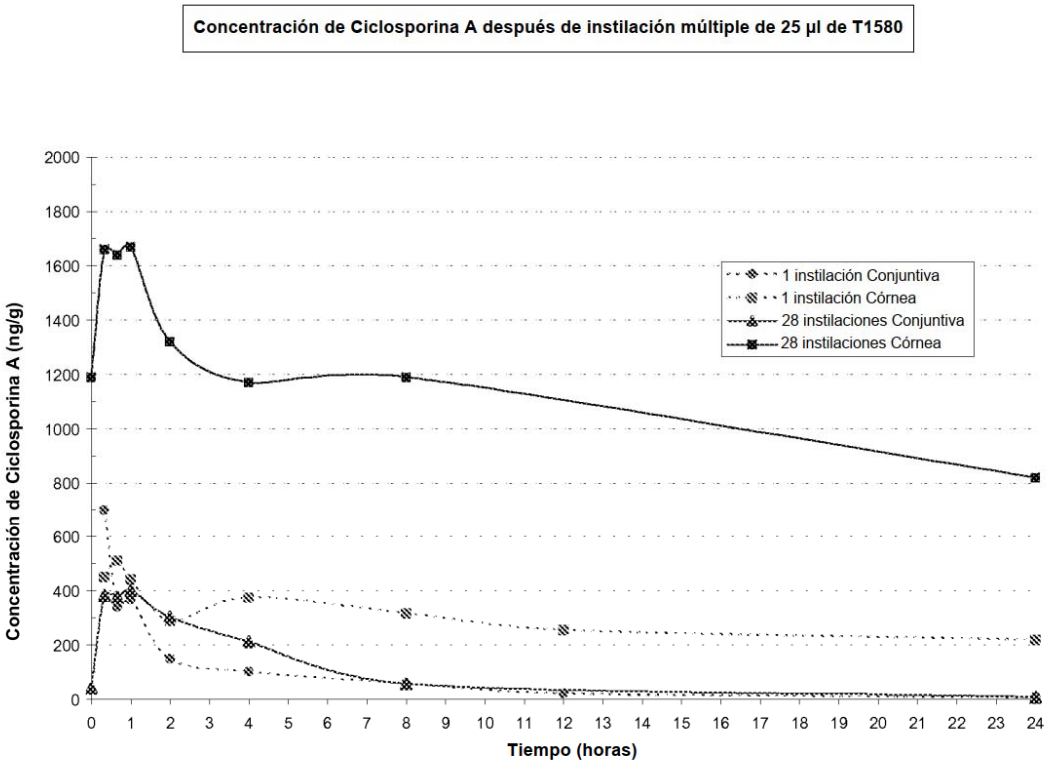

Concentración de Ciclosporina A después de instilación múltiple de 25 µl de T1580
Concentración de Ciclosporina A (ng/g)
Tiempo (horas)
1 instilación Conjuntiva
1 instilación Córnea
28 instilaciones Conjuntiva
28 instilaciones Córnea
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

Figura 2