

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 800**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2009 PCT/EP2009/065982**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10060989**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2009 E 09764233 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2355794**

54 Título: **Disoluciones de sustancias lipófilas, en especial disoluciones farmacológicas**

30 Prioridad:

**27.11.2008 DE 102008059201**

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

**30.04.2020**

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄT REGENSBURG (100.0%)  
Universitätsstrasse 31  
93053 Regensburg, DE**

72 Inventor/es:

**GÖPFERICH, ACHIM y  
LUSCHMANN, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 757 800 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

Disoluciones de sustancias lipófilas, en especial disoluciones farmacológicas

5 Son objeto de la presente invención en especial formulaciones farmacológicas para principios activos lipófilos, poco hidrosolubles, preferentemente medicamentos. El sistema es muy especialmente apropiado para la aplicación tópica, en especial en el ojo.

10 Se dispone de principios activos muy potentes para numerosas enfermedades. No obstante, éstos son muy lipófilos y, por lo tanto, poco hidrosolubles. Esta propiedad de baja solubilidad se puede definir según la Farmacopea Europea a través de las proporciones máxicas de disolvente, que se requiere para la producción de una disolución de una parte máxica de sustancia (Farmacopea Europea 5.0/1.04.00.00). En esta composición se diferencia:

- poco soluble  
por parte de sustancia se requieren 100 a 1000 partes de disolvente
- muy poco soluble  
por parte de sustancia se requieren 1000 a 10000 partes de disolvente
- 15 - prácticamente insoluble  
por parte de sustancia se requieren más de 10000 partes de disolvente.

Se conocen numerosas propuestas para la solubilización y administración de principios activos farmacéuticos lipófilos poco solubles.

20 De este modo se encuentran propuestas para la producción de disoluciones estables de los respectivos principios activos para la administración oral, debiéndose mantener el principio activo en disolución de manera estable mediante empleo de sistemas disolventes y mediante adición de solubilizadores. Se encuentran ejemplos a tal efecto en los documentos DE 40 03 844 A1, EP 0 488 181 A1, EP 0 650 730 A1, WO 95/29677 A1 y WO 99/08684 A2. El documento DE 40 03 844 A1 se refiere en especial a la evitación de etanol para la producción de una composición líquida farmacéutica que contiene ciclosporina como principio activo.

25 Los documentos EP 0 488 181 A1, EP 0 650 730 A1, así como WO 95/29677 A1, se refieren especialmente a sistemas disolventes adaptados especialmente a determinados principios activos, como nifedipina, rapamicina, o bien camptotecina. Según el documento WO 95/29677 A1, la disolución estable obtenida se puede inyectar también por vía parenteral.

30 Los sistemas disolventes aquí descritos pueden contener, entre otros, polietilenglicol como codisolvente o como potenciador de disolución. El objetivo es mantener el principio activo en disolución de manera estable, no está prevista una precipitación del principio activo en el lugar de aplicación.

35 En el documento DE 694 02 022 T2 se describe una disolución farmacológica estabilizada para la aplicación parenteral de principios activos, que están sujetos a una degradación catalizada por iones carboxilato. Para la solubilización se propone una mezcla de un disolvente y un solubilizador no iónico, pudiéndose emplear polietilenglicol como disolvente. Mediante el solubilizador se asegura la obtención de una disolución estable, no es deseable una precipitación de principio activo.

40 El documento US 4,000,263 describe un medio líquido almacenable para el tratamiento de acné, presentándose eritromicina como principio activo en una mezcla de disolventes de propilenglicol, alcohol etílico y un éter etoxilado de alcohol láurico. El lugar a tratar se frota con la disolución, permaneciendo el principio activo en el lugar tras evaporación de los componentes muy volátiles.

El documento WO 2006/133510 A1 se refiere a una formulación para la administración parenteral de docetaxel o de una sal del mismo eficaz desde el punto de vista farmacéutico. También en este caso, la mezcla de disolventes que se emplea y sus aditivos se seleccionan de modo que el principio activo permanezca en disolución de manera estable. No es deseable una precipitación.

45 El documento WO 2008/101344 A1 se refiere a una composición que contiene compuestos lipófilos bioactivos, como en especial coenzima Q10. La composición se puede emplear para aplicaciones medicinales, cosméticas o para productos alimenticios. El principio activo se mezcla y se funde con un emulsionante no iónico, y la fusión se introduce en agua con agitación bajo formación de una disolución clara. En este caso se emplea polietilenglicol como estabilizador para la liofilización, pero no como disolvente.

50 La patente US 4,000,263 A se refiere a una disolución estable al almacenaje que contiene eritromicina, propilenglicol, alcohol etílico y un éter etoxilado de alcohol láurico. Esta disolución se emplea para el tratamiento de acné y se aplica

sobre la piel a tal efecto.

El documento WO 99/08684 se refiere a una disolución farmacéutica que contiene un azasteroide, polietilenglicol y propilenglicol. Este documento se refiere en especial a cápsulas de gelatina, que están cargadas con esta disolución. Según este documento, la disolución farmacéutica se puede administrar en forma de disolución, como cápsula de gelatina o como comprimido. No obstante, no se encuentra ninguna referencia a la administración en el ojo ni a la formación de una nanosuspensión en contacto con un líquido corporal acuoso.

En el caso de sustancias lipófilas, poco solubles a prácticamente insolubles, en el ámbito de una terapia es problemática la baja disponibilidad de principio activo en el lugar de acción en forma disuelta. Esto es de extrema importancia, ya que, por regla general, únicamente la sustancia disuelta en medio acuoso biológico puede llegar a su estructura objetivo, como por ejemplo receptores en la superficie de la célula.

Además resultan problemas respecto al transporte de sustancias poco solubles a través de barreras biológicas, como la pared del intestino tras aplicación oral, o la córnea en el caso de aplicación en el ojo, ya que generalmente solo la sustancia disuelta puede difundirse a través de células y tejidos, y bajas concentraciones conllevan pequeños gradientes y, de este modo, una corriente másica de sustancia reducida.

Una condición básica para evitar los problemas descritos anteriormente consiste en llevar las sustancias en una forma farmacológica apropiada al lugar de aplicación de modo que se presenten distribuidas del modo más homogéneo posible, es decir, uniformemente, en el mismo. De este modo se garantiza que se mantenga una concentración lo más elevada posible de manera rápida y duradera en el ámbito de la solubilidad.

Para conseguir este objetivo, para el especialista son conocidos numerosos procedimientos. La estrategia más sencilla es la disolución de principio activo en aceites, como por ejemplo triglicéridos líquidos, como se encuentra en numerosos aceites vegetales, o como son conocidos a modo de aceite neutro bajo el nombre comercial Miglyol. Si bien tales disoluciones se pueden aplicar en el ojo y también por vía parenteral, es decir, por ejemplo en forma de inyecciones, éstas tienen el inconveniente de liberar el principio activo en el medio acuoso con dificultad. Además se pueden producir problemas con la compatibilidad con el tejido en el lugar de aplicación. La aplicación de disoluciones oleaginosas va acompañada frecuentemente de reacciones inflamatorias. En el ámbito de la aplicación en el ojo se produce parcialmente una reducción de la capacidad visual debida a la formación de halos, que se puede atribuir a que el aceite no se mezcla con el líquido lagrimal. Además, el tiempo de residencia en el ojo es insuficiente.

Para mejorar la disponibilidad del medicamento, especialmente para aplicaciones en el ojo se ofrece emplear pomadas en el sentido de la farmacopea (Farmacopea Europea 5.0, preparados semisólidos para aplicación cutánea 5.0/0123 y preparados semisólidos para aplicación en el ojo 5.0/1163). Si bien su tiempo de residencia en el ojo aumenta, su producción estéril requiere un proceso de producción aplicado de manera aséptica, lo que aumenta en gran medida los costes frente a una disolución que se puede esterilizar por filtración. Además, estos preparados van acompañados de un cumplimiento muy bajo, ya que el paciente debe soportar la sensación de cuerpo extraño y un impedimento de la visión temporal sustancial debido a la formación de halos. Además, la aplicación parenteral de tales sistemas fracasa frecuentemente en la viscosidad de los sistemas, que impide un paso a través de una cánula.

Los "solubilizadores" intentan evitar el empleo de soportes lipófilos, como aceite, o parcialmente también pomadas para sustancias lipófilas, envolviéndose la sustancia en solubilizador. Mediante la superficie hidrófila de estos agregados producida en este caso se mejora la solubilidad en agua de sustancias poco solubles. Ciclodextrinas y sustancias de superficie activa, los denominados tensioactivos, ofrecen, a modo de ejemplo, esta posibilidad de mejora de la solubilidad. Sin embargo, de ello resultan en último término disoluciones con tiempo de residencia en el ojo muy corto, y de este modo una menor resorción.

Los sistemas soporte coloidales son otro ensayo para obtener niveles de principio activo útiles. No obstante, la formulación micelar ofrece estabilidad al almacenaje y durabilidad demasiado reducidas, los preparados liposomiales son muy costosos en desarrollo y producción. Ambas variantes se pueden esterilizar por filtración solo de manera limitada, en caso de ser posible, y otros procedimientos de esterilización, como tratamiento en autoclave o esterilización por radiación, cargarían los medicamentos en tal medida que también en este caso se hace indispensable una producción aséptica costosa.

Las suspensiones, o bien nanosuspensiones de medicamentos lipófilos ofrecen la posibilidad de ajustar los requisitos esbozados anteriormente a la aplicación, proporcionando éstos una distribución "fina" y homogénea del medicamento en el lugar de aplicación. No obstante, a esto se opone una producción extremadamente costosa. En especial en suspensiones se añade la baja estabilidad al almacenaje debido a aglomeración o sedimentación, que se deben suprimir tanto tiempo como sea posible con gran gasto.

La posibilidad de envasar y aplicar medicamentos lipófilos más prometedor hasta la fecha son emulsiones. En América se encuentra ya en el mercado un preparado de gotas oculares con Restasis®, que proporciona niveles de

principio activo efectivos en el caso de aplicación diaria múltiple. No obstante, también en este caso representan un problema los costes de producción y desarrollo elevados, así como durabilidad y estabilidad insuficiente del sistema en presencia de agua. Otro inconveniente consiste en que el paciente debe disponer por sí mismo el preparado, como por ejemplo en el caso de Restasis®, para la aplicación y redispersar la emulsión, de modo que el éxito de la terapia depende de la preparación y aplicación correcta del paciente.

Por lo tanto, sería deseable una formulación que disolviera las sustancias lipófilas pero no recurriera a disolventes oleaginosos, que no son miscibles con agua, a tal efecto. Tras aplicación, el sistema debía ser miscible con agua en el lugar de aplicación, de modo que se liberara el medicamento por completo y de forma uniforme localmente. Además, el sistema deberá ser producible de manera económica, siendo éste esterilizable por filtración, por ejemplo como disolución. Tal sistema garantizaría una alta comodidad de aplicación en la terapia, ya que sería aplicable tanto por vía parenteral a través de inyección, o en el ojo mediante goteo sin formación de halos, y convenientemente compatible para el organismo.

En relación con una distribución uniforme de un medicamento en un lugar de aplicación, las suspensiones de nanopartículas a partir de una sustancia lipófila con un tamaño menor que 10 µm cumplen los requisitos citados anteriormente. Mediante su gran superficie, las nanopartículas proporcionan la sustancia aplicada para una velocidad de disolución elevada y, de este modo, una biodisponibilidad mejorada de la sustancia aplicada.

No obstante, aparte de ello, las nanosuspensiones tienen inconvenientes graves. Éstas son costosas en la producción, los procedimientos encarecen considerablemente el desarrollo y la producción de tales sistemas, y la estabilidad está limitada debido, a modo de ejemplo, a la tendencia a la agregación y al crecimiento del tamaño de partículas.

Por lo tanto, era tarea de la presente invención poner a disposición un sistema mejorado que cumpliera los requisitos citados anteriormente, con el que se pudiera aumentar y facilitar la biodisponibilidad de sustancias lipófilas en el cuerpo humano o animal, y que fuera obtenible de manera sencilla, económica, por ejemplo mediante esterilización por filtración.

Según la invención, esta tarea se soluciona mediante una composición farmacéutica para la administración en el ojo, que contiene al menos un disolvente miscible con agua, biocompatible, y al menos un principio activo farmacéutico lipófilo disuelto en el mismo, formando la composición farmacéutica una nanosuspensión en contacto con el líquido ocular acuoso, en la que se presenta suspendido al menos un principio activo lipófilo farmacéutico en forma de nanopartículas.

La presente invención recurre a las ventajas de una nanosuspensión, es decir, de las partículas dispersadas muy finamente, pero disocia éstas de los inconvenientes representados anteriormente, que son intrínsecos de nanosuspensiones. Por consiguiente, la composición según la invención es extraordinariamente apropiada para la administración de principios activos lipófilos en hombre y animal. En especial, la composición según la invención es apropiada para la aplicación de principios activos lipófilos en el ojo.

La presente invención se basa en el principio de que la composición con el principio activo lipófilo, en contacto con agua, libera el principio activo disuelto bajo formación de nanoestructuras definidas, que ofrecen condiciones de recepción mejoradas para principios activos poco hidrosolubles debido a su gran superficie y a su distribución uniforme.

A tal efecto, el principio activo lipófilo se elabora con un disolvente que no es miscible con agua para dar una verdadera disolución, es decir, en especial dispersa molecularmente, estable. La suspensión del principio activo lipófilo se forma espontáneamente en el lugar de aplicación solo en el caso de introducción de esta disolución, actuando el agua como un denominado antidisolvente, extrayendo el disolvente de la mezcla por así decirlo. La composición según la invención se puede emplear siempre que esté presente un líquido acuoso. A modo de ejemplo, en el caso de aplicación en el ojo, la precipitación del principio activo se puede desencadenar mediante contacto con el líquido lagrimal.

Por consiguiente, con la presente invención es posible aplicar principios activos lipófilos como disoluciones sin recurrir a disolventes "oleaginosos" u otros disolventes lipófilos, como triglicéridos o colesterol. En el caso de estos disolventes oleaginosos o lipófilos se trata de disolventes que no son miscibles con agua, en contrapartida a los disolventes empleados según la invención, en tanto formen una emulsión, es decir, un sistema bifásico, en el caso de mezclado con agua.

Según la invención se emplean disolventes que son miscibles con agua, y forman en especial un sistema homogéneo con agua.

Los disolventes apropiados para la invención pueden disolver completamente los principios activos lipófilos, de modo que se produce una disolución. Los disolventes deberán ser preferentemente compatibles desde el punto de vista fisiológico y no tóxicos. De modo especialmente preferente, éstos deberán ser transparentes. Éstos deberán ser

líquidos y presentar preferentemente un punto de fusión próximo o por debajo de la temperatura corporal de aproximadamente 37°C.

Son disolventes empleados según la invención polietilenglicoles (PEG), glicerol, propilenglicol, dimetilsulfóxido (DMSO) y N-vinilpirrolidona.

5 También se pueden emplear mezclas de dos o más de estos disolventes.

En especial son preferentes polietilenglicoles, propilenglicol y N-vinilpirrolidona.

10 Los polietilenglicoles, o bien sus derivados, apropiados como disolventes presentan en especial un peso molecular en un intervalo de 50 a 100.000 Da, preferentemente de 100 a 1.000 Da, y de modo especialmente preferente de 200 a 600 Da. Son especialmente preferentes polietilenglicoles con un peso molecular con el que los polietilenglicoles se presentan en forma líquida en el intervalo de temperatura corporal de aproximadamente 37°C.

Los polietilenglicoles sólidos de peso molecular elevado se pueden emplear, por ejemplo, en mezcla con polietilenglicoles líquidos u otros disolventes líquidos.

15 La presente invención es apropiada en principio para todos los principios activos farmacéuticos lipófilos, como medicamentos. De este modo se pueden aplicar con éxito sustancias lipófilas, poco solubles a prácticamente insolubles en agua. La presente invención también es apropiada en especial para principios activos muy poco hidrosolubles a prácticamente insolubles en agua. Son ejemplos a tal efecto sustancias como ciclosporina A, budenosida, beclometasona, triamcinolonacetona, dexametasona, fluticasona dipropionato.

20 Si la composición con el principio activo disuelto según la invención se pone en contacto con agua se producen interacciones, mezclándose el disolvente con agua, y la solubilidad descendente para el principio activo provocada de este modo conduce a la precipitación de partículas mínimas de producto sólido del principio activo lipófilo.

25 Las partículas de producto sólido, es decir, las nanopartículas, tienen en general un tamaño en el intervalo de hasta 10 µm. Son preferentes partículas con un tamaño en un intervalo de hasta 1 µm, y de modo especialmente preferente partículas con un tamaño menor que 1 µm. Para la aplicación según la invención son especialmente apropiadas partículas con un tamaño de partícula lo menor posible. De este modo, por ejemplo se pueden emplear partículas con un tamaño de pocos nanómetros, por ejemplo de hasta 1 nm.

Las partículas obtenidas pueden presentar una superficie y forma irregular. Por lo tanto, el tamaño se refiere al eje principal de las partículas, es decir, al eje con la máxima extensión.

La presencia de nanopartículas en la suspensión y su determinación se puede efectuar por medio de procedimientos conocidos en sí, por ejemplo, por medio de difracción de láser y espectroscopía de correlación fotónica.

30 Las propiedades de la composición según la invención, así como de las nanopartículas, se pueden variar, o bien ajustar de múltiples maneras, según los requisitos de una aplicación concreta. En este caso se puede recurrir a principios y medios que son conocidos en sí por el farmacéutico para la formulación de medicamentos líquidos.

35 De este modo, la precipitación de nanopartículas a partir de la disolución se puede controlar mediante introducción de uno o varios agentes tensioactivos (sustancias tensioactivas). Para la presente invención se emplean de modo preferente agentes tensioactivos compatibles desde el punto de vista fisiológico. Son ejemplos a tal efecto alcohol cetílico, alcohol esteárico, cetilesteáril sulfato sódico, monoestearato de glicerol y éster de ácido graso de sorbitano. De modo especialmente preferente se emplean agentes tensioactivos como los que se presentan en el medio fisiológico del organismo humano y animal, como por ejemplo lecitina, colesterol, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina.

40 A tal efecto también se pueden variar las propiedades de disolución del disolvente mediante adición de un codisolvente, pudiéndose obtener una modificación de tamaño de partícula según combinación.

También se pueden emplear fosfolípidos anfífilos, como por ejemplo diheptanoilglicero fosfolina (DHGPC), una fosfatidilcolina que no se presenta fisiológicamente, que también pueden actuar como codisolventes.

45 Una posibilidad de controlar el tamaño de partícula consiste en influir sobre el crecimiento de partículas a través de las propiedades fisicoquímicas de la disolución según la invención con la sustancia disuelta en la misma.

Una de estas propiedades es la viscosidad. Mediante aumento de la viscosidad del sistema se puede obtener una agregación de partículas limitada en difusión. En este caso se producen estructuras fractales, es decir, partículas con alta irregularidad superficial, que se distinguen, por lo tanto, por una superficie especialmente grande.

5 Para el aumento de la viscosidad se pueden añadir, a modo de ejemplo, agentes espesantes que son conocidos por el farmacéutico para la aplicación parenteral. Son ejemplos a tal efecto polímeros espesantes, así como polietilenglicol, éteres de celulosa, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico.

10 Algunas sustancias pueden formar compuestos de inclusión con las nanopartículas, rodeándose de nanopartículas. También mediante la formación de tales compuestos de inclusión se puede ajustar el tamaño de partícula, ya que de este modo se impide un crecimiento, así como la aglomeración de partículas. Un ejemplo de tal sustancia es polivinilpirrolidona, que actúa simultáneamente como agente espesante.

Según aplicación o sistema disolvente puede ser ventajoso que las nanopartículas producidas permanezcan el mayor tiempo posible en el lugar de liberación para aumentar la cuota de resorción. Esto se puede obtener, a modo de ejemplo, mediante reducción de la movilidad de las nanopartículas.

15 La movilidad de las nanopartículas se puede provocar, a modo de ejemplo, mediante adición de agentes espesantes o mediante optimización de las fuerzas de atracción electrostáticas.

Para el aumento de la viscosidad se pueden emplear, a modo de ejemplo, los agentes espesantes citados anteriormente.

Para la reducción de la movilidad de nanopartículas se puede aprovechar la interacción electrostática de nanopartículas con el tejido en el lugar de aplicación.

20 A modo de ejemplo, el potencial zeta de las nanopartículas se puede ajustar en sentido contrario al potencial del tejido. El potencial en sentido contrario puede ser una propiedad de sustancia de las nanopartículas. Se pueden añadir aditivos para el ajuste del potencial zeta, como por ejemplo fosfatos o citratos. Tales aditivos para el ajuste del potencial zeta son conocidos por el especialista, a modo de ejemplo como peptizadores.

25 Basándose en los anteriores principios se pueden obtener las más diversas composiciones de sistema disolvente según la invención.

A continuación se indican ejemplos de diferentes formas de realización, por medio de los cuales se muestra cómo se pueden variar las propiedades del sistema disolvente según la invención, o bien de las nanopartículas, mediante combinación de uno o varios aditivos y sustancias auxiliares.

30 1. La variante más sencilla es una formulación binaria de un disolvente apropiado según la invención con una sustancia lipófila. Mediante adición de un codisolvente se pueden variar las propiedades de la disolución, pudiéndose obtener tamaños de partícula deseados en dependencia de la respectiva combinación.

2. Se pueden obtener más posibilidades para la influencia y el control de la producción, el tamaño y la funcionalidad de nanopartículas con sistemas ternarios, que contienen otros aditivos o adyuvantes adicionalmente al disolvente, o bien a la mezcla de disolventes, y la sustancia lipófila.

35 a) Mediante adición de agentes tensioactivos u otras sustancias anfífilas se puede influir sobre el proceso de crecimiento de las nanopartículas.

b) Mediante adición de agentes espesantes se puede retardar el crecimiento de partículas y la difusión de nanopartículas precipitadas.

40 Para el aumento de la viscosidad también se pueden emplear sustancias gelificantes in situ. En el caso de sustancias gelificantes "in situ", la gelificación se efectúa solo en el lugar de aplicación mediante modificación de las condiciones ambientales, como el valor de pH, la temperatura, la carga por cizallamiento u otras influencias externas.

c) Mediante variación del potencial zeta se puede retardar el transporte de nanopartículas. A tal efecto se pueden emplear preferentemente agentes para el ajuste del potencial zeta, que pueden ajustar positivamente el potencial zeta de las nanopartículas.

45 d) Se puede obtener una funcionalización de nanopartículas, o bien del sistema total de formulaciones descritas anteriormente en 2a a c) mediante selección apropiada de los agentes anfífilos, o bien espesantes.

i) De este modo, en el caso de empleo de agentes tensioactivos cargados, las nanopartículas incluidas en éstos se pueden fijar a superficies de carga opuesta durante más tiempo en función de la carga.

ii) Mediante el empleo de agentes espesantes cargados o sustancias gelificantes in situ se puede retener el sistema total para determinados intervalos en superficies de carga opuesta.

5 3. Partiendo de las formas de realización de 1. y 2. citadas anteriormente se pueden introducir aún más variables en el sistema, y con ello una elevada especificidad y efectividad mediante formulaciones cuaternarias.

a) De este modo se pueden añadir dos sustancias anfífilas diferentes a una disolución según 1). Según combinación y propiedades de estas sustancias anfífilas, como carga, tamaño de parte lipófila, etc., se pueden intensificar, o bien optimizar los efectos descritos para los tensioactivos según 2a).

10 b) La presencia de un agente tensioactivo en la forma de realización según 2a) permite la incorporación de proporciones reducidas de agua en la formulación, con lo cual se favorece la reacción de precipitación espontánea en contacto con agua en el lugar de aplicación.

15 c) Se puede obtener una alta efectividad mediante adición de una combinación de agentes espesantes y agentes tensioactivos respecto a la forma de realización según 1. En este caso, las nanopartículas pueden permanecer cargadas o no cargadas, finamente distribuidas en un estado gelatinoso durante más tiempo y emitir el principio activo de manera más efectiva. Para el aumento de la viscosidad se puede añadir un agente espesante, o una sustancia gelificante in situ.

Las formas de realización enumeradas anteriormente se entienden únicamente como ejemplos para la ilustración de las diversas posibilidades de variación que ofrece la composición según la invención.

20 Naturalmente, según 1., a la forma de realización básica se pueden añadir los aditivos citados anteriormente, así como otros aditivos comunes para el farmacéutico, según las necesidades en cualquier combinación.

25 En el caso de empleo según la invención de la composición según la invención, con el contacto con líquidos acuosos se produce un precipitado del principio activo disuelto previamente en forma de nanopartículas, ya que la solubilidad del principio activo se reduce en el mezclado de disolventes con agua. Se puede mantener el tamaño de partícula lo más reducido posible e impedir aglomerados mediante los aditivos anfífilos a emplear "activamente" en este caso, mediante aditivos espesantes, o bien mediante una combinación de los mismos.

30 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una nanosuspensión producida in situ con funcionalidades de las nanopartículas producidas ajustables de diferente manera, y reúne de este modo las ventajas de una verdadera disolución con las ventajas de una nanosuspensión, sin conllevar los inconvenientes de ambas en este caso. Por consiguiente, la invención representa un producto producible económicamente, esterilizable por filtración, con aplicación y resorción mejorada, con lo cual se obtiene una biodisponibilidad más elevada.

La composición según la invención es apropiada en especial como una composición farmacéutica para la administración de un principio activo farmacéutico en el ojo.

35 Se entiende que, en caso necesario, para la producción de una composición farmacéutica a base de la disolución según la invención, la composición farmacéutica puede contener adicionalmente otros adyuvantes, como son habituales para el farmacéutico para la respectiva aplicación.

A continuación se ilustra adicionalmente el principio de la presente invención, así como la producción de la disolución según la invención, por medio de ejemplos.

#### Ejemplos

40 Ejemplo 1: miscibilidad de disolventes y agua

Se mezcló polietilenglicol 400, un disolvente claro, líquido, en diferentes proporciones de 1:10 a 1:1 (H<sub>2</sub>O : PEG 400) con agua, y se caracterizó la disolución resultante. Se mezcló la disolución en un mezclador de vórtice a temperatura ambiente (21°C). Todas las proporciones analizadas proporcionaron una mezcla transparente, homogénea.

Ejemplo 2: disolución de principio activo y disolvente

45 Como disolvente sirvió polietilenglicol 400. En 1 ml de este líquido claro, ya algo más viscoso, se disolvieron 20 mg de ciclosporina A (c(CsA) = 20 mg/ml). La disolución se efectuó a temperatura ambiente (21 °C) bajo agitación en un

mezclador de vórtice. La disolución resultante era transparente y estaba exenta de partículas en suspensión. Esto se confirmó bajo el microscopio. En el caso de adición de 100 µl de agua a 500 µl de esta disolución se formó espontáneamente una turbidez. En la observación bajo el microscopio se pudo identificar un precipitado de estructura gruesa con cristales claros.

5 Ejemplo 3: disolución de principio activo, reguladores y disolvente

En 1 ml de polietilenglicol 400 se disolvieron 20 mg de fosfolípido (diheptanoilglicerofosfocolina (DHGPC)) en el mezclador de vórtice. Esto proporcionó una disolución clara a temperatura ambiente (21 °C). Después se disolvieron en ésta 20 mg de ciclosporina A en las mismas condiciones. La mezcla resultante era transparente y estaba exenta de partículas en suspensión. Las imágenes microscópicas demostraban esto. La adición gota a gota de 100 µl de agua a 500 µl de esta disolución provocó una precipitación espontánea. En la observación bajo el microscopio se pudo identificar que se habían formado estructuras finamente distribuidas sin cristales mayores visibles.

Ejemplo 4: capacidad de absorción para agua

Se produjo una disolución de 10 mg de fosfolípido y 2 mg de ciclosporina A en 1 ml de polietilenglicol 400. La disolución de las sustancias se efectuó a temperatura ambiente (21 °C) en un mezclador de vórtice. A esta disolución se añadió gota a gota agua en proporciones de 1:10 a 3,5:10 (H<sub>2</sub>O : disolución) y se mezcló. El sistema se enturbió inicialmente. Esta turbidez desapareció poco después en todas las proporciones hasta 3:10 (H<sub>2</sub>O : disolución) y se produjo una disolución transparente, exenta de partículas en suspensión. Bajo el microscopio se pudo identificar partículas muy finamente dispersadas, claramente protegidas por una capa de fosfolípidos. Las mezclas con una proporción de agua más elevada no se aclararon, y se formó un precipitado duradero.

20



**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Composición farmacéutica para la administración en el ojo que contiene al menos un disolvente miscible con agua biocompatible y un principio activo farmacéutico lipófilo disuelto en el mismo, formando la composición farmacéutica una nanosuspensión en el contacto con líquido lacrimal acuoso, en el que el principio activo farmacéutico lipófilo se presenta suspendido en forma de nanopartículas, seleccionándose el disolvente miscible con agua biocompatible entre un polietilenglicol, glicerol, propilenglicol, dimetilsulfóxido, N-vinilpirrolidona y mezclas de los mismos.
- 2.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1, conteniendo la disolución adicionalmente al menos un aditivo seleccionado entre un agente tensioactivo, un aditivo espesante y agentes para el ajuste del potencial zeta de las nanopartículas.
- 10 3.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, conteniendo la disolución dos o más principios activos farmacéuticos lipófilos.
- 4.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, siendo las nanopartículas menores que 10  $\mu\text{m}$  (referido al eje principal).
- 15 5.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, presentando las nanopartículas un tamaño de 1 nm o más (referido al eje principal).
- 6.- Empleo de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la producción de un medicamento para la administración de uno o varios principios activos farmacéuticos lipófilos en un ojo de un hombre o un animal.