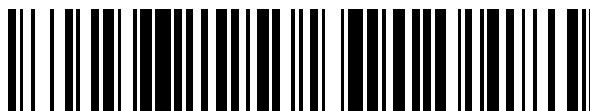


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 711**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2012 PCT/EP2012/064895**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13017571**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2012 E 12741334 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2736485**

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

30 Prioridad:

29.07.2011 DE 102011108948

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

06.05.2020

73 Titular/es:

UNIVERSITÄT REGENSBURG (100.0%)

Universitätsstrasse 31

93053 Regensburg, DE

72 Inventor/es:

LUSCHMANN, CHRISTOPH y

GÖPFERICH, ACHIM

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 758 711 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 acuosas de sustancias lipófilas, en especial disoluciones farmacológicas

5 Son objeto de la presente invención formulaciones líquidas acuosas para el empleo tópico en el ojo para principios activos farmacéuticos lipófilos, poco hidrosolubles, según la reivindicación 1, que se pueden aplicar en el cuerpo humano o animal. La formulación líquida acuosa es apropiada en especial para la producción de composiciones oftálmicas.

10 Muchos principios activos potentes, que son apropiados para la terapia eficiente de las más diversas enfermedades, no son frecuentemente empleables desde el punto de vista terapéutico debido a su muy mala solubilidad en agua. Esta propiedad de baja solubilidad se puede definir según la Farmacopea Europea a través de las proporciones máscas de disolvente, que se requiere para la producción de una disolución de una parte máscas 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
- 15 - muy poco soluble
por parte de sustancia se requieren 1000 a 10000 partes de disolvente
- prácticamente insoluble
por parte de sustancia se requieren más de 10000 partes de disolvente.

Se entiende por una disolución una distribución homogénea de dos o más sustancias diferentes entre sí. En este caso se diferencia:

- 20 - disoluciones reales,
- disoluciones coloidales.

En disoluciones reales, la sustancia disuelta está distribuida en dispersión molecular en el disolvente, es decir, se presenta en moléculas individuales discretas. En el caso de disoluciones coloidales, la sustancia se encuentra en cargas hasta 100 % en partículas, como por ejemplo micelas, de tamaño coloidal, es decir, entre 1 y 500 nm.

25 Se deben diferenciar emulsiones, que son sistemas polifásicos de dos líquidos no miscibles entre sí de una disolución, que representa un sistema bifásico.

De una mala solubilidad del medicamento en el medio acuoso resultan diversos problemas:

- insuficiente concentración de principio activo en el lugar de acción,
- necesidad de empleo de disolventes con mala compatibilidad,
- 30 - desarrollo de recetas costosas,
- costes de producción elevados.

35 Son conocidas numerosas estrategias para la mejora de la solubilidad en agua y para la administración de principios activos farmacéuticos poco solubles lipófilos. De este modo, existen numerosas propuestas para la producción de preparados estables en forma de disoluciones o sistemas micelares, por medio de disolventes apropiados, como por ejemplo polietilenglicoles líquidos, o solubilizadores, es decir, agentes tensioactivos, que complejan o encapsulan el medicamento coloidalmente, y de este modo mantienen el principio activo en disolución. Se encuentran ejemplos a tal efecto, entre otros, en los documentos DE 102008059201 A1, US 5,474,979, EP 0945136 B9, US 6,267,985, US 6,309,663 y US 2010/0305046 A1.

40 El documento DE102008059201 A1 describe preparados con polietilenglicoles líquidos como disolvente, cuyo principio activo, preferentemente ciclosporina A, precipita en nanoestructuras en contacto con líquidos acuosos, preferentemente el líquido lagrimal.

45 El documento US 5,474,979 describe una emulsión de aceite en agua para ciclosporina A con 0,05 % de contenido en principio activo. Como fase lipófila se emplean glicéridos de ácido graso, como por ejemplo aceite de ricino. Como solubilizadores sirven agentes tensioactivos, como polisorbato 80, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano. La emulsión de aceite en agua se aplica preferentemente en el ojo, y será estable durante 9 meses.

En el documento EP 0945136 B9 se describe una nanoemulsión para ciclosporina A. En este caso se obtiene una formulación estable bajo empleo de triglicéridos como fase lipófila y al menos un fosfolípido, preferentemente lecitina.

Lo mismo sucede para el documento US 6,267,985. Su objeto se refiere a una solubilidad, o bien dispersabilidad mejorada de triglicéridos como fase lipófila en líquidos acuosos, y una aplicabilidad de medicamentos acrecentada de este modo. Esta solubilidad, distribución y estabilidad elevada se garantiza mediante una combinación de al menos dos agentes tensioactivos, siendo hidrófilo al menos un agente tensioactivo.

- 5 En el documento US 6,309,663 se emplean igualmente al menos dos solubilizadores, de los cuales uno es hidrófilo y el otro es hidrófobo. En este caso se trata de un sistema exento de triglicéridos, pero para principios activos hidrófilos. La combinación de agentes tensioactivos tendrá como consecuencia una resorción mejorada, es decir, una absorción de principio activo mejorada, en células y tejidos.

10 También el documento US 2010/0305046 A1 describe una emulsión estable para empleo en el ojo, que contiene ciclosporina. En este caso, la emulsión O/W se ajusta con un tamaño de partícula de fase interna menor que 1 μm . Para la mejora de la solubilidad se describe un sistema constituido por al menos un aceite y una combinación de emulsionante hidrófilo del grupo de éter de alcohol graso de óxido de polietileno (Brij) y un emulsionante hidrófobo obtenido a partir de plantas, con cadenas laterales insaturadas. La ciclosporina empleada es preferentemente ciclosporina A.

- 15 Todos los ejemplos indicados describen sistemas, que recurren a fases oleaginosas, o en el caso de renuncia a éstas, aplican principios activos hidrófilos y, por consiguiente, convenientemente solubles en agua, o bien requieren varios solubilizadores para mejorar la solubilidad del medicamento y la estabilidad de la formulación.

20 En el documento WO 2007/065588 se presenta una formulación liposomal. A tal efecto, en medio acuoso se seleccionan mezclas de solubilizadores del grupo de fosfolípidos y emulsionantes no iónicos, como polioxietilenaquiléter y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, para obtener una distribución estable de medicamento. En este caso, el medicamento es nuevamente ciclosporina A, y de modo preferente encerrada en forma liposomal. El producto es un sistema líquido.

25 El documento EP 1 712 220 A1 describe una composición de aerosol farmacéutica con un principio activo poco hidrosoluble, empleándose para la disolución del principio activo dos agentes tensioactivos, un agente tensioactivo no iónico y un fosfolípido.

El documento US 2002/0045601 A1 describe composiciones oftálmicas con ciclosporina, un principio activo poco hidrosoluble. Para la producción es necesario disolver previamente el principio activo en primer lugar en etanol, o bien propilenglicol como codisolvente, y añadir entonces agua a la disolución obtenida.

30 El documento US 2009/0286718 A1 se refiere igualmente a composiciones oftálmicas con ciclosporina como principio activo poco hidrosoluble, disolviéndose en primer lugar el principio activo en etanol también en este caso, y añadiéndose después agua a la disolución obtenida.

El documento WO 99/32089 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas con un glucocorticoide lipófilo poco hidrosoluble para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias del tracto respiratorio, así como para el tratamiento del tracto intestinal.

- 35 La disolución básica acuosa se obtiene mediante introducción con agitación de agua en una mezcla de un único agente tensioactivo y el glucocorticoide.

40 LAZZARI P ET AL, Antinociceptive activity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol non-ionic microemulsions, in Int. J. Pharm. 393 (2010) 238-243, describe una composición farmacéutica con Δ^9 -tetrahydrocannabinol, un principio activo poco hidrosoluble, para la administración parenteral (interaperitoneal e intergástrica), obteniéndose la disolución básica acuosa mediante mezclado de Solutol® HS15 como agente tensioactivo, principio activo y agua.

45 Si se disuelve un principio activo lipófilo en disolventes lipófilos, es mucho más difícil poner a disposición éste en el lugar de acción en concentraciones apropiadas para resorción, ya que el enlace en el disolvente es muy fuerte. Éste es el caso tanto en emulsiones como también en sistemas puramente oleaginosos. De este modo se pueden producir fluctuaciones de la biodisponibilidad del medicamento y la exactitud de dosificación deficiente, o bien dosificaciones erróneas. Las sustancias llegan a sus estructuras objetivo, como por ejemplo receptores a la superficie celular, preferentemente cuando éstas están disueltas en el medio acuoso. Por lo tanto, la composición del preparado juega un papel destacado a tal efecto.

50 La composición de la formulación, además de la resorción, juega un papel muy importante también justamente respecto a la complejidad de la producción, así como los costes vinculados a la misma. Si se prescinde de componentes oleaginosos, lo que es ventajoso en el ámbito de la producción y la aplicación, por regla general se requieren dos o más solubilizadores para garantizar concentraciones suficientes y estabilidad de los principios activos en el medio acuoso.

Es conocido un sistema acuoso que requiere solo un solubilizador. En el caso del solubilizador se trata de un grupo de agentes tensioactivos desarrollado especialmente, copolímeros en bloques de MPEG-hexPLA.

5 No obstante, hasta la fecha, en ambos casos está vinculada siempre una producción extremadamente costosa, independientemente de que se emplee uno o varios solubilizadores. Es decir, a modo de ejemplo se elaboran disoluciones separadas con solubilizadores y medicamento en diferentes disolventes, como por ejemplo agua, etanol, etc, después se mezclan para eliminar finalmente el disolvente orgánico a través de evaporación.

Un sistema constituido por pocos componentes, que se puede producir sin grandes desvíos, a modo de ejemplo solo mediante mezclado y agitación, mejoraría considerablemente la producción, así como su reproducibilidad y calidad, y minimizaría sus costes.

10 La condición básica para evitar los problemas citados anteriormente consiste en que las sustancias se pueden llevar a una forma farmacológica apropiada al lugar de aplicación de modo que se presenten en distribución lo más homogénea, es decir, uniforme y fina posible, para que se puedan reabsorber eficazmente. De este modo se garantiza que se disponga de manera rápida y duradera una concentración lo más elevada posible en el ámbito de la solubilidad.

15 Para el especialista son conocidos numerosos procedimientos para alcanzar este objetivo. La estrategia más sencilla, pero muy desfavorable como ya se ha mencionado, es la disolución del principio activo en aceites, como por ejemplo triglicéridos líquidos, como se encuentran 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 los inconvenientes indicados anteriormente. 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 normalmente una merma 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.

25 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 la aplicación cutánea 5.0/0123 y preparados semisólidos para la aplicación en el ojo 5.0/1163).

30 Si bien su tiempo de residencia en el ojo ha aumentado, su producción estéril requiere un proceso de producción aplicado asépticamente, 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 baja fluidez de los sistemas, que impide o dificulta un paso a través de una cánula.

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

40 Los sistemas coloidales, como liposomas, ofrecen en principio un planteamiento muy prometedor. No obstante, las formulaciones conocidas hasta la fecha son complejas, costosas en la producción, y muestran frecuentemente una carga de principio activo o estabilidad reducida.

45 Por lo tanto, la posibilidad más prometedora hasta la fecha para formular y aplicar medicamentos lipófilos son emulsiones, como se ha indicado anteriormente con ciclosporina A como principio activo. En los USA 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. Debido al sistema "emulsión", la ciclosporina A se presenta disuelta en una fase lipófila también en este caso, lo que es a su vez desfavorable para la resorción, como se ha descrito anteriormente.

Por lo tanto, sería deseable una formulación que disolviera sustancias lipófilas en líquidos acuosos pero no recurriera a disolventes, o bien codisolventes oleaginosos. El propio paciente ya no debe tener ningún tipo de

5 influencia, como por ejemplo agitación, sobre el producto antes de la aplicación, y debe poder aplicarlo directamente. En la aplicación no se debe producir ningún tipo de efectos secundarios no deseados, como quemazón o formación de halos, y el principio activo se debe distribuir y reabsorber uniformemente. Además, el sistema se debe poder producir de manera sencilla y económica y ser esterilizable por medio de filtración. Tal sistema garantizaría una elevada comodidad de aplicación en la terapia en el ojo, ya que éste sería fácilmente aplicable en el ojo mediante goteo sin formación de halos o quemazón, y de modo convenientemente compatible para el organismo.

10 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 la biodisponibilidad – es decir, la velocidad y la medida en la que el principio activo del preparado se absorbe o se presenta en el lugar de acción – de principios activos lipófilos, poco solubles a prácticamente insolubles en agua, en el cuerpo humano o animal o dentro del mismo, y que fuera obtenible de modo sencillo, económico, por ejemplo por medio de filtración estéril.

15 Según la invención, esta tarea se soluciona mediante una disolución acuosa para el empleo tópico en el ojo constituido por al menos un principio activo farmacéutico lipófilo, seleccionado entre ciclosporina A, budenosida, beclometasona, triamcinolonacetona, dexametasona, fluticasona dipropionato, un agente tensioactivo seleccionado a partir del grupo de éteres de alcohol graso de polioxietileno y sus derivados, ésteres de ácido graso de polioxietileno y sus derivados, así como agentes tensioactivos catiónicos y agua, obteniéndose la disolución acuosa mediante agitación de al menos un principio activo farmacéutico, del agente tensioactivo y agua.

20 Según la invención se descubrió que un agente tensioactivo seleccionado a partir del grupo de éter de alcohol graso de polioxietileno y sus derivados, éster de ácido graso de polioxietileno y sus derivados y agentes tensioactivos catiónicos es apto para disolver un principio activo lipófilo poco soluble en un medio acuoso. Es especialmente ventajoso que sea suficiente emplear un único tipo de agente tensioactivo. Al contrario de lo discutido en el estado de la técnica, ya no es necesario emplear varios disolventes y/o una combinación de dos o más tipos diferentes de agentes tensioactivos como solubilizadores.

25 Otra ventaja consiste en que se puede obtener una carga de principio activo elevada, es decir, el agente tensioactivo empleado según la invención es apto para disolver coloidalmente y solubilizar una proporción elevada de principio activo lipófilo añadido. Otra ventaja consiste en que la disolución acuosa según la invención se puede producir de manera sencilla mediante introducción con agitación en agua y subsiguiente filtración estéril.

La disolución acuosa según la invención contiene micelas finamente distribuidas, cargadas con el principio activo lipófilo. La disolución según la invención es una disolución coloidal.

30 La disolución según la invención es muy especialmente apropiada para la aplicación de medicamentos lipófilos en el ojo.

35 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 contrapartida a la disolución con agua según la invención, estos disolventes oleaginosos o lipófilos formarían una emulsión, es decir, un sistema bifásico. Con el sistema según la invención es posible en especial garantizar una producción sistemáticamente sencilla también sin disolventes lipófilos. Por lo tanto, debido a su simplicidad en el proceso de producción, el sistema según la invención es apropiado también para órdenes de magnitud industriales.

40 Según la invención, se emplea agua como disolvente. Los agentes tensioactivos empleados para la invención pueden disolver sustancias lipófilas, de modo que se produce una disolución coloidal. Se emplean agentes tensioactivos que son compatibles fisiológicamente y no son tóxicos. Son especialmente preferentes agentes tensioactivos que proporcionan disoluciones transparentes, incoloras y poco viscosas con agua.

45 Los agentes tensioactivos empleados según la invención pueden formar en especial una disolución acuosa coloidal en la que al menos se presenta una sustancia lipófila en cargas hasta 100 % en las micelas de tamaño coloidal, es decir, entre 1 y 500 nm. Se presenta una carga de hasta 100 % si la sustancia lipófila añadida en total se disuelve en forma de micelas y está solubilizada.

Según la invención es suficiente emplear los agentes tensioactivos en una concentración que sea menor que 20 % (m/v). Preferentemente, la concentración es menor que 10 %, preferentemente menor que 5 %, y de modo especialmente preferente menor que 2 % (m/v). No obstante, la concentración de agente tensioactivo se ajusta al principio activo lipófilo a disolver, en especial a su solubilidad y cantidad.

50 Según la invención, como agentes tensioactivos se emplean éteres de alcohol graso de polioxietileno y sus derivados, ésteres de ácido grasos de polioxietileno y sus derivados, y agentes tensioactivos catiónicos.

Son ejemplos de éteres de alcohol graso de polioxietileno y ésteres de ácido graso de polioxietileno aquellos a base de alcoholes grasos, o bien de ácidos grasos con C11-C18 y 1 - 25 unidades etilenglicol. Se pueden emplear tanto los mono-, como también los diésteres, como agentes tensioactivos para la presente invención.

5 Son ejemplos de alcoholes grasos apropiados alcohol láurico con C12, alcohol mirístico con C14, alcohol cetílico con C16 y alcohol esteárico con C18.

Son ejemplos de ácidos grasos apropiados ácido láurico con C12, ácido mirístico con C14, ácido palmítico con C16 y ácido esteárico con C18.

10 Son ejemplos de éteres de alcohol graso de polioxietileno, que son apropiados para la presente invención, polioxietilenaureiléter con 4, 9, o bien 23 monómeros de etilenglicol, polioxietilencetiléter con 2, 10, 20 monómeros de etilenglicol, polioxietiléneter de alcohol cetilesteárico (16/18 átomos de C), que son conocidos también bajo la denominación macrogolcetilsteáriléter, con 6, 20, o bien 25 monómeros de etilenglicol (INCI: Cetareth-6, Cetareth-20 y Cetareth-25), polioxietileneasteáriléter con 2, 10, o bien 20 monómeros de etilenglicol y polioxietilenoileiléter con 2, 10, o bien 20 monómeros de etilenglicol.

15 Son ejemplos de ésteres de ácido graso de polioxietileno estearato de 2-hidroxietilo, polioxietiléneter de ácido esteárico con 8 monómeros de etilenglicol, polioxietiléneter de ácido 12-hidroxiesteárico con 15 monómeros de etilenglicol (Solutol® HS15 producido por la firma BASF; denominación química: macrogol-15-hidroxiestearato).

20 Son ejemplos de agentes tensioactivos catiónicos copolímeros en bloques de polietilenglicol-polilactida (copolímeros en bloques de PEG-PLA), que están funcionalizados preferentemente en los extremos hidrófilos con grupos cargados positivamente. Se describen copolímeros en bloques de PEG-PLA apropiados, por ejemplo en el documento DE 199 30 729 A1, al que se remite expresamente en este caso.

Un ejemplo de un grupo cargado positivamente, como se pueden emplear para los copolímeros en bloques de PEG-PLA citados anteriormente, son grupos amina cargados positivamente.

También son agentes tensioactivos catiónicos apropiados sales amónicas cuaternarias, como por ejemplo sales de alquiltrimetilamonio con una cadena de alquilo lineal saturada o insaturada C6 a C16.

25 Son agentes tensioactivos especialmente preferentes según la invención aquellos con la denominación química macrogol-15-hidroxiestearato (nombre comercial Solutol® HS15), Steareth 20 (nombre comercial Sympatens AS), Cetareth 20 (nombre comercial Sympatens ACS), así como Cetareth 25tres (nombre comercial Cremophor A25).

La presente invención se refiere a medicamentos lipófilos farmacéuticos según la reivindicación 1.

30 Son ejemplos a tal efecto sustancias como ciclosporina A, budenosida, beclometasona, triamcinolonacetona, dexametasona, fluticasondipropionato. Son muy especialmente preferentes ciclosporina A y budenosida.

Según la invención se pueden disolver, por ejemplo, ciclosporina A en una concentración hasta 0,05 %, en especial hasta 1,0 %, y de modo especialmente preferente hasta 3,0 % (m/v) y budenosida en una concentración hasta 0,025 %, en especial hasta 0,05 %, y de modo especialmente preferente hasta 0,1 % (m/v).

35 El sistema básico sencillo está constituido por un agente tensioactivo apropiado según la invención, un principio activo lipófilo y agua. Mediante disolución de los componentes por medio de agitación se produce un sistema coloidal, preferentemente claro, en el que la sustancia lipófila está encapsulada en micelas. Con los agentes tensioactivos empleados según la invención se pueden obtener en especial sistemas coloidales con micelas de un tamaño menor que 30 nm. Los sistemas transparentes y líquidos se pueden formular, por ejemplo, tanto para budenosida como también para ciclosporina A, también análogamente a macrogol-15-hidroxiestearato Solutol® HS15 con Steareth 20 (Sympatens AS) y Cetareth (Sympatens ACS). En este caso, ya con 5 % (m/v) de agente tensioactivo es posible disolver al menos 1 % (m/v) de ciclosporina A. Esto corresponde a menos de un cuarto de la cantidad de Solutol que se requiere.

45 A continuación se enumeran ejemplos de diversas formas de realización de la presente invención, por medio de los cuales se muestra cómo el empleo de agentes tensioactivos empleados según la invención en diferentes concentraciones puede mejorar las propiedades de disolución de principios activos.

En tanto no se indique lo contrario, los datos porcentuales se refiere a (m/v). Como solubilizadores se emplearon los siguientes agentes tensioactivos:

- Sympatens AS-INCI: Steareth 20 (un éster de ácido graso de polioxietileno de ácido esteárico con 20 unidades etilenglicol);
- Sympatens ACS-INCI: Cetareth 20, (un éter de alcohol de ácido graso de polioxietileno de alcohol cetilesteárico (16/18 átomos de C) con 20 unidades etilenglicol); así como
- Solutol HS15, nombre químico, macrogol-15-hidroxiestearato (un éster de ácido graso de polioxietileno de ácido esteárico, presentándose mono- y diésteres con 8-20 unidades etilenglicol (en promedio 15)).

Ejemplo 1: disolución de ciclosporina A, Solutol® HS15 y agua

Ciclosporina A	mg	15,2	1,26	0,86	0,46	0,12
Solutol® HS15	mg	300,00	200,00	100,00	50,00	10,0
Agua bidest.	ml	hasta 1,00	hasta 1,00	hasta 1,00	hasta 1,00	hasta 1,00

Se pesaron principio activo y agente tensioactivo y se añadió agua bidest. hasta 1 ml. Esta carga se disolvió durante la noche mediante agitación a temperatura ambiente (21°C). Esta formulación dió por resultado un sistema coloidal transparente, ligeramente viscoso, con un tamaño de micela promedio de 14 nm. Las mediciones se realizaron por medio de espectrometría de correlación de fotones.

Ejemplo 2: disolución de budenosida, Solutol® HS15 y agua

Budesonida	mg	1,32	0,77	0,41	0,09
Solutol® HS15	mg	200,00	100,00	50,00	10,00
Agua bidest.	ml	hasta 1,00	hasta 1,00	hasta 1,00	hasta 1,00

La producción se efectuó análogamente a la descripción en el Ejemplo 1. También estas formulaciones dieron por resultado sistemas transparentes, ligeramente viscosos, con un tamaño de micela promedio de 14 nm.

Ejemplo 3: solubilidad y estabilidad por medio de Sympatens ACS, Sympatens AS y Solutol® HS15

Se produjeron tres preparados acuosos con (a) 5 % (m/v) de Sympatens AS, (b) 5 % (m/v) de Sympatens ACS, (c) 15 % (m/v) de Solutol y respectivamente 1 % (m/v) de ciclosporina A, o bien 0,1 % de budenosida. Este preparado se agitó durante la noche a temperatura ambiente (21°C). Los sistemas acabados eran transparentes, ligeramente viscosos, y tenían tamaños de micela independientes del principio activo de (a) 9 nm, (b) 9 nm y (c) 13 nm. Éstos se almacenaron a 5°C 1 año (ciclosporina A), o bien 9 meses (budenosida), y se extrajo respectivamente una muestra en momentos definidos. La analítica cuantitativa por medio de cromatografía líquida de alta presión no mostraba ningún tipo de modificaciones en el contenido de las muestras. Del mismo modo no se registraron modificaciones en tamaño de micela y distribución de tamaños por medio de dispersión lumínica. Éstas eran estables al menos durante este intervalo de tiempo.

Ejemplo 4: compatibilidad en células de córnea primarias epiteliales

Se analizaron tres formulaciones acuosas de (a) 5 % de Sympatens AS, (b) Sympatens ACS y (c) 10 % de Solutol® HS15 respecto a su compatibilidad en células de córnea primarias epiteliales. A tal efecto se sometieron estos sistemas a ajuste euhídrico e isotónico. Las formulaciones se condujeron a través de las células en un aparato de flujo y se documentó la modificación de la superficie celular por medio de la cámara. Como estándar se empleó una formulación de colirio con hialuronato de Na disponible en el mercado. Bajo la influencia de las muestras, las células se comportaban como bajo la influencia de la referencia. Las formulaciones no mostraban inconvenientes frente a la referencia.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Disolución acuosa para el empleo tópico en el ojo constituida por al menos un principio activo farmacéutico lipófilo, seleccionado entre ciclosporina A, budenosida, beclometasona, triamcinolonacetona, dexametasona o fluticasona dipropionato, un agente tensioactivo seleccionado a partir del grupo de éteres de alcohol graso de polioxietileno y sus derivados, ésteres de ácido graso de polioxietileno y sus derivados, así como agentes tensioactivos catiónicos y agua, obteniéndose la disolución acuosa mediante agitación de al menos un principio activo farmacéutico, del agente tensioactivo y agua.
- 10 2.- Disolución acuosa según la reivindicación 1, siendo el principio activo, al menos uno, ciclosporina A o budenosida.
- 15 3.- Disolución acuosa según una de las reivindicaciones 1 o 2, siendo el ácido graso, o bien el alcohol graso, un alcohol graso C11 a C18, o bien ácido graso, y presentando la cadena de polioxietileno 1 a 25 monómeros de etilenglicol.
- 4.- Disolución acuosa según una de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionándose el agente tensioactivo catiónico a partir del grupo de polilactidas de polietilenglicol, que están modificadas con grupos cargados positivamente, y de sales amónicas cuaternarias.
- 5.- Disolución acuosa según una de las reivindicaciones 1 a 4, obteniéndose una disolución coloidal mediante disolución de los componentes por medio de agitación, en la que al menos un principio activo farmacéutico lipófilo se encuentra disuelto encapsulado en micelas.