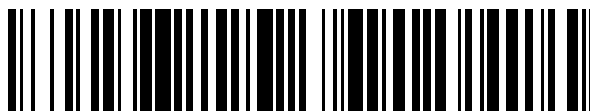


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 751**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2012** **PCT/US2012/065011**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013** **WO13074625**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2012** **E 12794830 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 2779994**

54 Título: **Suspensiones de forma 2 de ciclosporina A**

30 Prioridad:

15.11.2011 US 201161559866 P

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

05.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GORE, ANURADHA V.;
MOHANTY, PREM SWAROOP y
FARNES, E. QUINN

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 791 751 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

Suspensiones de forma 2 de ciclosporina A

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a los campos de nanotecnología y tecnología de formulación de fármacos.

Antecedentes

10 La ciclosporina A es el principio activo en Restasis®, un fármaco que se usa para tratar la enfermedad de sequedad ocular. La ciclosporina A es muy poco soluble en agua, y por tanto se formula actualmente o bien mediante la disolución del fármaco en aceite para formar una emulsión, o bien mediante el mezclado del fármaco con niveles altos de tensioactivos y/o solubilizadores para formar una disolución acuosa. Los inventores han descubierto una formulación de ciclosporina A que usa un nuevo polimorfo cristalino de ciclosporina A para crear nanosuspensiones que comprenden partículas de ciclosporina A que tienen un tamaño promedio de alrededor de 1 micrómetro o menos (para poner ese número en perspectiva, el grosor promedio de un cabello humano es de alrededor de 100 micrómetros).

20 Una nanosuspensión de ciclosporina A, cuando se administra por vía tópica al ojo, puede tener una o más ventajas, incluyendo las siguientes:

- una mayor biodisponibilidad en comparación con las suspensiones, debido a la mayor área superficial disponible para la disolución;
- 25 • una retención más duradera en el ojo debido a las partículas más pequeñas, lo que conduce a una mejora adicional en la biodisponibilidad;
- un menor potencial para la sensación de cuerpos extraños o irritación por partículas, reduciendo de ese modo el lagrimeo y el drenaje de las formulaciones del ojo;
- 30 • un menor nivel de tensioactivos o solubilizadores en la formulación, lo que mejora la tolerabilidad y biodisponibilidad del fármaco.

35 El documento WO 2012/166610A1 pertenece al estado de la técnica en virtud del Artículo 54(3) del CPE. Divulga formas cristalinas de ciclosporina A y, en particular, una forma de ciclosporina A recién identificada. Este documento se refiere además a métodos para su preparación y a métodos para el tratamiento de determinados trastornos oculares.

Breve descripción de las figuras

40 La figura 1 muestra la distribución de tamaño de partícula de nanosuspensiones de forma 2 de ciclosporina A preparadas usando un homogeneizador de alta presión en comparación con suspensiones antes de la molienda.

45 La figura 2 compara la distribución de tamaño de partícula de nanosuspensiones de forma 2 de ciclosporina A preparadas usando diferentes tensioactivos y estabilizadores.

La figura 3 muestra la distribución de tamaño de partícula de la formulación diluida en un vehículo que contiene CMC de Na.

50 La figura 4 muestra el tamaño de partícula promedio de una nanosuspensión que usa forma 3 de ciclosporina A en comparación con nanosuspensiones que usan forma 2 después de la molienda usando un microfluidizador. La forma 2 forma una nanosuspensión (tamaño de partícula < 1 µm) mientras que la forma 3 no.

55 Las figuras 5-13 muestran los resultados cuando se administran cuatro formulaciones diferentes según la invención (resumidas en la tabla 2) y Restasis® a conejos NZW hembra (dos conejos en total, una formulación por ojo) en una sola dosis tópica:

La figura 5 muestra concentraciones en la córnea.

60 La figura 6 resume los datos farmacocinéticos.

La figura 7 muestra concentraciones en la conjuntiva bulbar.

La figura 8 muestra concentraciones en la conjuntiva palpebral.

65 La figura 9 resume los datos farmacocinéticos para la conjuntiva bulbar y la conjuntiva palpebral.

La figura 10 muestra concentraciones en la conjuntiva bulbar.

La figura 11 muestra concentraciones en la conjuntiva palpebral.

La figura 12 muestra concentraciones en la glándula lagrimal.

La figura 13 resume los datos farmacocinéticos para la glándula lagrimal.

La figura 14 representa patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos de CsA en una nueva forma cristalina (denominada forma 2 en el presente documento), forma tetragonal (denominada forma 1 en el presente documento) y forma ortorrómbica (denominada forma 3 en el presente documento).

La figura 15 representa el difractograma de XRPD de la forma cristalina 2 de CsA.

La figura 16 representa el perfil de sorción/desorción de agua de la forma 2 de CsA.

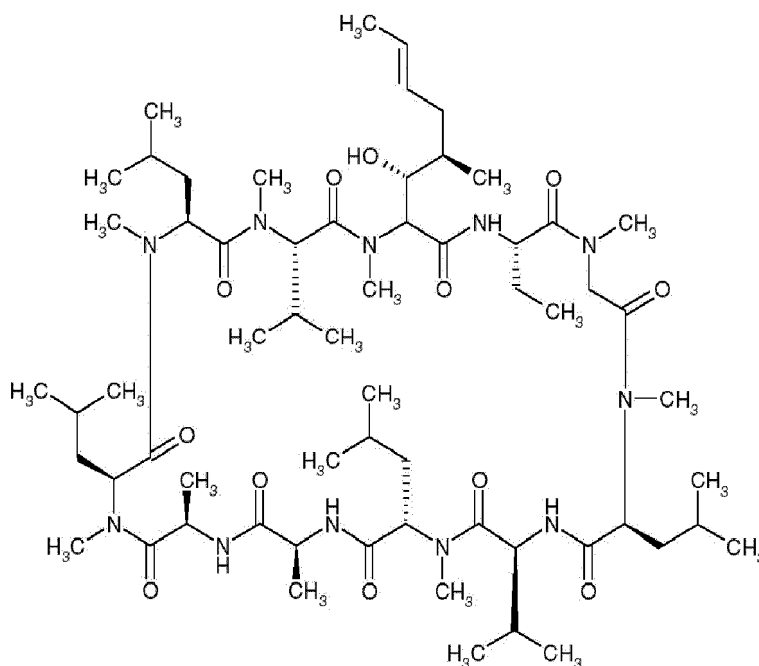
La figura 17 representa el análisis mediante MDSC de la forma 2 de CsA recuperada a partir de una formulación al 0,04% con el 1% de PS80.

La figura 18 muestra el patrón de XRPD simulado de formas de ciclosporina A.

Descripción detallada

Ciclosporina A

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



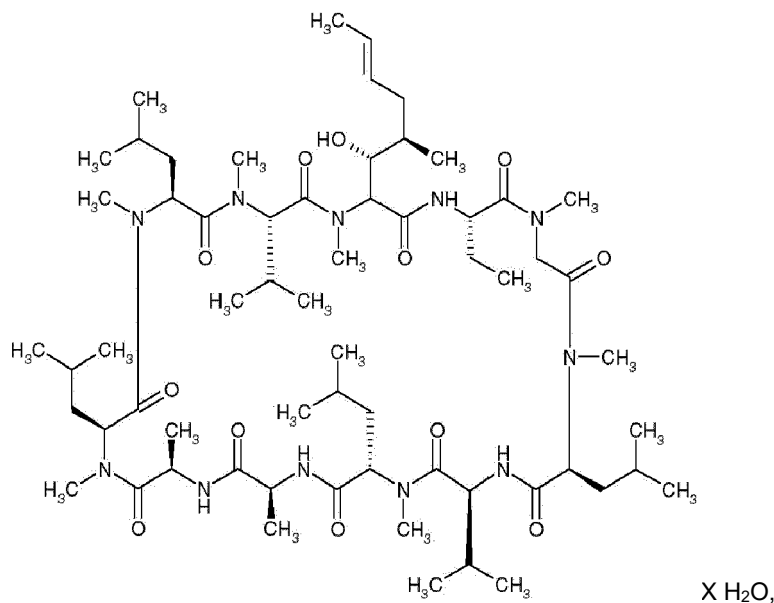
Su nombre químico es ciclo[[*(E)*-(2*S*,3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-L-2-aminobutiril-*N*-metilglicil-*N*-metil-L-leucil-L-valil-*N*-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-*N*-metil-L-leucil-*N*-metil-L-leucil-*N*-metil-L-valil]]. También se conoce por los nombres ciclosporina, ciclosporina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

Forma 2 de ciclosporina A

Se sabe que la ciclosporina A existe en una forma amorfa, forma de cristal líquido, forma cristalina tetragonal (forma 1) y forma ortorrómbica (forma 3). Recientemente se ha descubierto una nueva forma cristalina, la forma 2 de ciclosporina A.

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

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



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

La forma 2 parece ser una forma de CsA cinéticamente estable en suspensiones acuosas. Las suspensiones que contienen la forma 2 no muestran conversión en otras formas polimorfas o pseudomorfos conocidas tras el almacenamiento. Se ha encontrado que la forma 1 y la forma amorfa se convierten en la forma 2 en presencia de agua.

Se ha determinado la estructura de cristal individual de la forma hidratada de la forma 2 de CsA y los parámetros de la estructura de cristal se enumeran en la tabla 2. Estos resultados indican que la forma 2 es única en comparación con otras formas cristalinas de ciclosporina A conocidas.

Tabla 1: datos del cristal y parámetros de recopilación de datos de la disolución de estructura cristalina de la forma 2 de CsA.

fórmula	C ₆₂ H ₁₁₅ N ₁₁ O ₁₄
peso de la fórmula	1238,67
grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (n.º 19)
a (Å)	12,6390(5)
b (Å)	19,7582(8)
c (Å)	29,568(2)
volumen (Å ³)	7383,8(7)
Z	4
d _{calc} (g cm ⁻³)	1,114
dimensiones del cristal (mm)	0,27 x 0,18 x 0,12
temperatura (K)	150
radiación (longitud de onda en Å)	Cu K α (1,54184)

monocromador	óptica confocal
coef. de abs. lineal (mm ⁻¹)	0,640
corrección de absorción aplicada	empírica ^a
factores de transmisión (mín, máx)	0,80, 0,93
difractómetro	dispositivo Rigaku RAPID-II
intervalo de h, k, l	de -13 a 13, de -21 a 21, de -32 a 21
intervalo de 2θ (grad.)	5,38-115,00
mosaicidad (grad.)	1,31
programas usados	SHELXTL
F_{000}	2704,0
ponderación	$1/[\sigma^2(F_o^2)+(0,0845P)^2+0,0000P]$, en la que $P=(F_o^2+ 2Fc^2)/3$
datos recopilados	37360
datos únicos	9964
R_{int}	0,077
datos usados en el refinamiento	9964
punto de corte usado en los cálculos del factor R	$F_o^2 > 2,0s(F_o^2)$
datos con $I > 2,0s(I)$	6597
número de variables	834
Mayor desviación/esd en el ciclo final	0,00
$R(F_o)$	0,061
$R_w(F_o^2)$	0,145
bondad de ajuste	1,037
determinación de la estructura absoluta	parámetro de Flack ^b (0,0(3))

La unidad asimétrica de esta forma 2 de CsA contiene una molécula de ciclosporina A y dos moléculas de agua. Es posible que cualquier molécula pequeña que pueda unirse por el hidrógeno al agua pueda desempeñar el papel de elemento de relleno de espacio, lo que daría una gama de posibles estructuras que van desde el dihidrato ortorrómbico hasta el dihidrato monocíclico distorsionado. El patrón de XRPD calculado a partir de la estructura de cristal individual se muestra en la figura 8 y coincide con el patrón experimental mostrado en la figura 2. Estos patrones coincidentes corroboran además que la forma 2 es una forma cristalina de ciclosporina A única y pura.

Sin desear estar unido a una teoría, el análisis termogravimétrico combinado con valoración de KF y el análisis de sorción-desorción de vapor (VSA) sugieren que la forma 2 de CsA es un hidrato no estequiométrico de CsA. El análisis de sorción de vapor de la forma 2 de ciclosporina indica que el contenido de agua en la nueva forma de cristal varía de manera reversible con la humedad relativa tal como se muestra en la figura 16. De manera similar a la forma tetragonal, la nueva forma de CsA experimenta una transición de fase a una forma de cristal líquido o amorfa a 124,4°C antes de la fusión tal como se indica por el análisis mediante calorimetría diferencial modulada (MDSC) (figura 17).

La forma 2 de ciclosporina A puede obtenerse suspendiendo ciclosporina A amorfa al 0,05% (p/v) en polisorbato 80 al 1%, calentando la disolución hasta 65°C, manteniéndola a esa temperatura durante 24 horas y luego recuperando el precipitado mediante filtración a vacío. Luego puede usarse la forma 2 de ciclosporina A obtenida de ese modo para generar cantidades adicionales, usando la forma 2 de ciclosporina A como cristal de siembra; en este método, se suspenden aproximadamente 30 g de ciclosporina A en una disolución de 900 ml de agua que contiene polisorbato 80 al 1% (p/v), se calienta la disolución hasta 65°C y luego se siembra con 0,2 g de forma 2 de ciclosporina A a una temperatura de 52°C. Luego se agita la disolución durante aproximadamente 22 horas a una temperatura de entre aproximadamente 61°C y 65°C, y luego se recupera el precipitado resultante.

Detalles adicionales en cuanto a la forma 2 de CsA pueden encontrarse en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/480.710.

Suspensiones de forma 2 de ciclosporina A

Las composiciones de la invención son suspensiones oftálmicamente aceptables de la forma 2 de ciclosporina A. Por "oftálmicamente aceptable", los inventores quieren decir que las suspensiones se formulan de tal manera que no sean irritantes cuando se administran al ojo de un mamífero, tal como un humano. En una realización, las composiciones

son suspensiones; es decir, comprenden partículas de forma 2 de ciclosporina A que tienen un tamaño de partícula promedio mayor de aproximadamente 1 μm , dispersadas por la totalidad de un vehículo líquido. En otra realización, las composiciones son nanosuspensiones; es decir, comprenden partículas de forma 2 de ciclosporina A que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 1 μm , que se dispersan por la totalidad de un vehículo líquido.

En una realización, la suspensión comprende la forma 2 de ciclosporina A a una concentración de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 10% (p/v). En una realización, la suspensión comprende la forma 2 de ciclosporina A a una concentración de aproximadamente el 0,001% (p/v) a aproximadamente el 0,01%, de aproximadamente el 0,001% (p/v) a aproximadamente el 0,04% (p/v), de aproximadamente el 0,001% (p/v) a aproximadamente el 0,03% (p/v), de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 0,02% (p/v) o de aproximadamente el 0,001% (p/v) a aproximadamente el 0,01% (p/v). En otra realización, la suspensión comprende la forma 2 de ciclosporina A a una concentración de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 0,05%, de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 0,04% (p/v), de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 0,03% (p/v), de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 0,02% (p/v) o de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 0,01% (p/v). En otra realización, la suspensión comprende la forma 2 de ciclosporina A a una concentración de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 0,1%, de aproximadamente el 0,1% (p/v) a aproximadamente el 0,5% (p/v), de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 1% (p/v) o de aproximadamente el 1% (p/v) a aproximadamente el 10%.

Por ejemplo, las suspensiones pueden comprender aproximadamente el 0,001% (p/v), aproximadamente el 0,002% (p/v), aproximadamente el 0,003% (p/v), aproximadamente el 0,004% (p/v), aproximadamente el 0,005% (p/v), aproximadamente el 0,006% (p/v), aproximadamente el 0,007% (p/v), aproximadamente el 0,008% (p/v), aproximadamente el 0,009% (p/v), aproximadamente el 0,01% (p/v), aproximadamente el 0,015% (p/v), aproximadamente el 0,02% (p/v), aproximadamente el 0,025% (p/v), aproximadamente el 0,03% (p/v), aproximadamente el 0,035% (p/v), aproximadamente el 0,04% (p/v), aproximadamente el 0,045% (p/v), aproximadamente el 0,05% (p/v), aproximadamente el 0,055% (p/v), aproximadamente el 0,06% (p/v), aproximadamente el 0,065% (p/v), aproximadamente el 0,07% (p/v), aproximadamente el 0,075% (p/v), aproximadamente el 0,08% (p/v), aproximadamente el 0,085% (p/v), aproximadamente el 0,09% (p/v), aproximadamente el 0,095% (p/v), aproximadamente el 0,1% (p/v), aproximadamente el 0,15% (p/v), aproximadamente el 0,2% (p/v), aproximadamente el 0,25% (p/v), aproximadamente el 0,3% (p/v), aproximadamente el 0,35% (p/v), aproximadamente el 0,4% (p/v), aproximadamente el 0,45% (p/v), aproximadamente el 0,5% (p/v), aproximadamente el 0,55% (p/v), aproximadamente el 0,6% (p/v), aproximadamente el 0,65% (p/v), aproximadamente el 0,7% (p/v), aproximadamente el 0,75% (p/v), aproximadamente el 0,8% (p/v), aproximadamente el 0,85% (p/v), aproximadamente el 0,9% (p/v), aproximadamente el 0,95% (p/v) o aproximadamente el 1,0% (p/v) de la forma 2 de ciclosporina A.

La formulación de la invención comprende un tensioactivo. En una realización, el tensioactivo se selecciona de monooleato de polioxietilen(20)sorbitano (polisorbato 80), hidroxistearato de polietilenglicol 660 (Solutol), estearato de polioxietileno (40) Myrj 52 (POE-40-Stearate), pluronic F68 (Polaxamer 188), monolaurato de polioxietilensorbitano (polisorbato 20) y glicocolato de sodio (NaGC). El vehículo puede contener todos estos tensioactivos, o uno, dos, tres, cuatro o cinco de los mismos.

Puede usarse entre aproximadamente el 0,001% (p/v) y aproximadamente el 5% (p/v) del tensioactivo. En una realización, las suspensiones contienen de aproximadamente el 0,001% (p/v) a aproximadamente el 1% (p/v), de aproximadamente el 0,001% (p/v) a aproximadamente el 0,1% (p/v), de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 0,1% (p/v) o de aproximadamente el 0,1% (p/v) a aproximadamente el 1% (p/v) del tensioactivo. Por ejemplo, las suspensiones pueden contener aproximadamente el 0,001% (p/v), aproximadamente el 0,002% (p/v), aproximadamente el 0,003% (p/v), aproximadamente el 0,004% (p/v), aproximadamente el 0,005% (p/v), aproximadamente el 0,006% (p/v), aproximadamente el 0,007% (p/v), aproximadamente el 0,008% (p/v), aproximadamente el 0,009% (p/v), aproximadamente el 0,01% (p/v), aproximadamente el 0,02% (p/v), aproximadamente el 0,03% (p/v), aproximadamente el 0,04% (p/v), aproximadamente el 0,05% (p/v), aproximadamente el 0,06% (p/v), aproximadamente el 0,07% (p/v), aproximadamente el 0,08% (p/v), aproximadamente el 0,09% (p/v), aproximadamente el 0,1% (p/v), aproximadamente el 0,2% (p/v), aproximadamente el 0,3% (p/v), aproximadamente el 0,4% (p/v), aproximadamente el 0,5% (p/v), aproximadamente el 0,6% (p/v), aproximadamente el 0,7% (p/v), aproximadamente el 0,8% (p/v), aproximadamente el 0,9% (p/v), aproximadamente el 1% (p/v), aproximadamente el 2% (p/v), aproximadamente el 3% (p/v), aproximadamente el 4% (p/v) o aproximadamente el 5% (p/v) del tensioactivo.

Cuando se usa más de un tensioactivo, la suspensión puede contener cantidades iguales o diferentes de cada uno.

Además de un tensioactivo, las formulaciones de la invención comprenden un estabilizador. En una realización, el estabilizador se selecciona de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, Pemulen® y Pemulen® TR-2. Pemulen® es el nombre comercial de copolímeros reticulados de alto peso molecular de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ producidos por Lubrizol Corp. Pemulen® TR-2 es un polímero cruzado de acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ que contiene un nivel de grupos hidrófobos mayor que otros polímeros

de Pemulen®. El vehículo puede contener todos estos estabilizadores o ninguno de los mismos, o puede contener uno, dos, tres, cuatro o cinco de los mismos.

Puede usarse entre aproximadamente el 0,01% (p/v) y aproximadamente el 10% (p/v) del estabilizador. En una realización, las suspensiones contienen de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 1% (p/v), o de aproximadamente el 0,01% (p/v) a aproximadamente el 0,1% (p/v), o de aproximadamente el 0,1% (p/v) a aproximadamente el 1% (p/v) del estabilizador. Por ejemplo, las suspensiones pueden contener aproximadamente el 0,01% (p/v), aproximadamente el 0,02% (p/v), aproximadamente el 0,03% (p/v), aproximadamente el 0,04% (p/v), aproximadamente el 0,05% (p/v), aproximadamente el 0,06% (p/v), aproximadamente el 0,07% (p/v), aproximadamente el 0,08% (p/v), aproximadamente el 0,09% (p/v), aproximadamente el 0,1% (p/v), aproximadamente el 0,2% (p/v), aproximadamente el 0,3% (p/v), aproximadamente el 0,4% (p/v), aproximadamente el 0,5% (p/v), aproximadamente el 0,6% (p/v), aproximadamente el 0,7% (p/v), aproximadamente el 0,8% (p/v), aproximadamente el 0,9% (p/v), aproximadamente el 1% (p/v), aproximadamente el 2% (p/v), aproximadamente el 3% (p/v), aproximadamente el 4% (p/v), aproximadamente el 5% (p/v), aproximadamente el 6% (p/v), aproximadamente el 7% (p/v), aproximadamente el 8% (p/v), aproximadamente el 9% (p/v) o aproximadamente el 10% del estabilizador.

Cuando se usa más de un tensioactivo, la suspensión puede contener cantidades iguales o diferentes de cada uno.

Además de un tensioactivo, el vehículo también puede comprender un ajustador de la tonicidad seleccionado de glicerina, manitol, citrato de sodio dihidratado, cloruro de potasio, ácido bórico y borato de sodio decahidratado. El ajustador de la tonicidad se añade según sea necesario para lograr la tonicidad deseada; el vehículo puede contener todos estos ajustadores de la tonicidad o ninguno de los mismos, o puede contener uno, dos, tres, cuatro o cinco de los mismos. En una realización, los ajustadores de la tonicidad están presentes en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1% (p/v) y aproximadamente el 10% (p/v). Cuando se usa más de un ajustador de la tonicidad, la suspensión puede contener cantidades iguales o diferentes de cada uno.

La suspensión contiene normalmente agua, en una cantidad suficiente para proporcionar un pH, una tonicidad deseados y otras características que harían que la suspensión sea apropiada para la administración al ojo.

Métodos de preparación de suspensión de forma 2 de ciclosporina A

Las formulaciones de la invención pueden elaborarse mezclando la forma 2 de ciclosporina A con los tensioactivos, estabilizadores y ajustadores de la tonicidad apropiados, tal como se describió anteriormente, para formar una suspensión. En el método de la invención, luego se muele la suspensión. Si se desean partículas finas de ciclosporina A, la suspensión se muele usando un homogeneizador de alta presión, tal como aquellos disponibles comercialmente de Microfluidics Int'l Corp. de Newton, Massachusetts. Una propiedad única y sorprendente de la forma 2 de ciclosporina A es que puede molerse, si se desea, para obtener una suspensión con un tamaño de partícula promedio (d90) de menos de 1 µm. La ciclosporina A en una nanosuspensión de este tipo tiene una mayor biodisponibilidad en comparación con otras (macro)suspensiones de ciclosporina A, debido a la mayor área superficial disponible para la disolución; la biodisponibilidad se mejora adicionalmente porque las partículas más pequeñas permiten que la ciclosporina A se retenga en el ojo durante más tiempo. Las partículas más pequeñas de las nanosuspensiones dan como resultado una formulación con un menor potencial para producir una sensación de cuerpos extraños u otra irritación que un sujeto percibe cuando se infunde la formulación en el ojo. Además, dado que las partículas son más pequeñas, se asocian más fácilmente con tensioactivos y estabilizadores, permitiendo se ese modo que se usen menores concentraciones de los mismos.

Después de molerse la suspensión de forma 2 de ciclosporina A, se diluye para obtener el producto final.

Formulaciones para su uso en métodos de tratamiento

La invención también se refiere a una formulación para su uso en un método de tratamiento de un estado seleccionado de sequedad ocular, blefaritis, enfermedad de las glándulas de Meibomio, sensibilidad corneal alterada, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica, queratoconjuntivitis vernal y pterigión, comprendiendo el método la etapa de administrar la formulación a un paciente que tiene un estado de este tipo. Generalmente, las composiciones de la invención pueden usarse para tratar cualquier estado del ojo que se sabe que es susceptible de tratamiento tópico con ciclosporina A (tal como con Restasis®) a las concentraciones indicadas en el presente documento. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden usarse para tratar pacientes que padecen sequedad ocular, para tratar blefaritis y enfermedad de las glándulas de Meibomio, para restaurar la sensibilidad corneal que se ha alterado debido a cirugía refractiva en el ojo, para tratar conjuntivitis alérgica y queratoconjuntivitis vernal y atópica, y para tratar pterigión, inflamación conjuntival y corneal, queratoconjuntivitis, enfermedad de injerto contra huésped, glaucoma postrasplante, trasplantes corneales, queratitis micótica, queratitis puntiforme superficial de Thygeson, uveítis y queratoconjuntivitis límbica superior de Theodore, entre otros estados.

El taller internacional sobre sequedad ocular (DEWS) define la sequedad ocular como “una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que da como resultado síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con posible daño a la superficie ocular, acompañados de osmolaridad aumentada de la película

lagrimal e inflamación de la superficie ocular". Incluye aquellos estados, tales como queratoconjuntivitis seca, que están provocados por deficiencia de lagrimas o evaporación excesiva de lagrimas.

La blefaritis es un trastorno crónico que produce inflamación del borde del párpado anterior y posterior, con implicación de piel y sus estructuras relacionadas (vello y glándulas sebáceas), la unión mucocutánea y las glándulas de Meibomio. También afecta a la conjuntiva, la película lagrimal y la superficie corneal en etapas avanzadas y puede asociarse con sequedad ocular. La blefaritis se clasifica comúnmente en blefaritis anterior o posterior, afectando la anterior a la región que soporta las pestañas de los párpados y afectando la posterior principalmente a los orificios de las glándulas de Meibomio.

La enfermedad de las glándulas de Meibomio se produce más a menudo como una de tres formas: meibomitis primaria, meibomitis secundaria y seborrea meibomiana. La seborrea meibomiana se caracteriza por una secreción meibomiana excesiva en ausencia de inflamación (enfermedad de las glándulas de Meibomio hipersecretora). La meibomitis primaria, por el contrario, se distingue por secreciones meibomianas estancadas y espesas (enfermedad de las glándulas de Meibomio hipersecretora obstructiva). La meibomitis secundaria representa una respuesta inflamatoria localizada en la que las glándulas de Meibomio se inflaman de manera secundaria en puntos a partir de una blefaritis del borde del párpado anterior.

La sensibilidad corneal alterada se produce a menudo después de una cirugía refractiva, tal como queratectomía fotorrefractiva, queratomileusis subepitelial asistida por láser (LASEK), EPI-LASEK, ablación transepitelial sin contacto personalizada u otros procedimientos en los que se cortan los nervios corneales. La sensibilidad corneal alterada también puede producirse después de una infección viral, tal como por los virus VHS-1, VHS-2 y VZV. Los pacientes con sensibilidad corneal alterada se quejan a menudo de sensación de sequedad ocular, incluso cuando la producción y evaporación de lagrimas puede ser normal, lo que sugiere que la "sequedad" en tales pacientes es realmente una forma de neuropatía corneal que resulta de cuando se cortan los nervios corneales mediante cirugía o se inflaman después de una infección viral.

La conjuntivitis alérgica es una inflamación de la conjuntiva que resulta de la hipersensibilidad a uno o más alérgenos. Puede ser aguda, intermitente o crónica. Puede producirse por estaciones, es decir, sólo en determinados momentos del año, o puede producirse de forma perenne, es decir, de manera crónica durante todo el año. Los síntomas de conjuntivitis alérgica estacional y perenne incluyen, además de inflamación de la conjuntiva, lacrimación, lagrimeo, dilatación vascular conjuntival, picor, hiperplasia papilar, quemosis, edema palpebral y secreción ocular. La secreción puede formar una costra sobre los ojos después de una noche de sueño.

La queratoconjuntivitis atópica es una forma crónica grave de conjuntivitis alérgica que a menudo conduce a deficiencia visual. Los síntomas incluyen picor, escozor, dolor, enrojecimiento, sensación de cuerpos extraños, sensibilidad a la luz y visión borrosa. A menudo hay una secreción, especialmente al despertar de una noche de sueño; la secreción puede ser viscosa, pegajosa y mucoidea. La conjuntiva inferior a menudo se ve afectada de manera más prominente que la conjuntiva superior. La conjuntiva puede variar desde pálida, edematosa y sin rasgos característicos hasta tener las características de enfermedad avanzada, incluyendo hipertrofia papilar, fibrosis subepitelial, acortamiento del fórnix, triquiasis, entropión y madarosis. En algunos pacientes, la enfermedad progresa hasta erosiones epiteliales punteadas, neovascularización corneal y otras características de queratopatía que pueden dificultar la visión. Normalmente hay proliferación de células caliciformes en la conjuntiva, formación pseudotubular epitelial y un número aumentado de eosinófilos y mastocitos desgranulantes en el epitelio. Los linfocitos T CD25+, los macrófagos y las células dendríticas (HLA-DR.sup.+, HLA-CD1+) están significativamente elevados en la sustancia propia.

Al igual que la queratoconjuntivitis atópica, la queratoconjuntivitis vernal es una forma grave de conjuntivitis alérgica, pero tiende a afectar a la conjuntiva superior de manera más prominente que a la inferior. Se produce en dos formas. En la forma palpebral, están presentes papilas cuadradas, duras, aplanadas, compactas; en la forma bulbar (limbar), la conjuntiva pericorneal se vuelve hipertrofiada y grisácea. Ambas formas a menudo están acompañadas de una secreción mucoidea. Puede producirse pérdida de epitelio corneal, acompañada de dolor y fotofobia, al igual que las placas corneales centrales y los gránulos de Trantas.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Los inventores prepararon las siguientes composiciones:

Tabla 1 - Formulaciones de ciclosporina A preparadas en el ejemplo 1

	A	B	C	D	E	F
Componente	Concentración, % (p/v)					
CsA	de 0,01 a 0,05					
Polisorbato 80	de 0,001 a 0,05					
Glicerina	1	1,2	1,2	1	1,2	2,2
Manitol	0,5					
CMC	0,5					
HEC		0,1-0,5				
Pemulen TR-2			0,01-0,1			0,05-0,1
HPMC				0,1-1,0		
PVP					0,1-10,0	
Citrato de sodio dihidratado	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	
Cloruro de potasio	0,14					
Ácido bórico	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	
Borato de sodio decahidratado	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

Las formulaciones de la tabla 1 se prepararon mediante el siguiente procedimiento:

- 5 1. Preparación de nanosuspensiones concentradas de ciclosporina A
 - a. Se mezcló ciclosporina A con un vehículo apropiado para formar una suspensión. La concentración de ciclosporina A en esta suspensión está en el intervalo del 1-10%.
 - 10 b. Se molió la suspensión de ciclosporina A usando un homogeneizador de alta presión (un dispositivo Microfluidizer®, fabricado por Microfluidics, Newton, MA) o un molino de bolas para conseguir nanosuspensiones tales que $d_{90} < 11 \mu\text{m}$.
 - 15 c. Los vehículos usados para la preparación de concentrado de nanosuspensión son tal como se enumeran en la tabla 1
2. Preparación de producto final
 - 20 a. Se diluyeron las nanosuspensiones concentradas preparadas en el etapa 1 en vehículos adecuados para dosificación oftálmica para obtener el producto final a una concentración de dosis requerida de ciclosporina A. Los vehículos adecuados para la dilución pueden contener tampones, estabilizadores, agentes gelificantes y/o dilución para obtener formulaciones finales con una concentración de CsA deseada.
 - 25 b. Las composiciones de formulaciones de nanosuspensión preparadas después de la dilución de los concentrados de nanosuspensión se enumeran en la tabla 2.

La distribución de tamaño de partícula de las diferentes formulaciones se muestra en las figuras 1, 2 y 3.

- 30 La figura 1 muestra la distribución de tamaño de partícula de nanosuspensiones de forma 2 de ciclosporina A preparadas usando un homogeneizador de alta presión en comparación con suspensiones antes de la molienda.

La figura 2 compara la distribución de tamaño de partícula de nanosuspensiones de forma 2 de ciclosporina A preparadas usando diferentes tensioactivos y estabilizadores.

- 35 La figura 3 muestra la distribución de tamaño de partícula de una formulación diluida en vehículo que contiene CMC de Na (tabla 2, vehículo A). Cabe destacar que no se observan cambios en el tamaño de partícula en las formulaciones diluidas a lo largo de 2 semanas en comparación con el concentrado de nanosuspensión.

- 40 El tamaño de partícula promedio de la forma 3 de ciclosporina A se muestra en la figura 4. La forma 2 de ciclosporina A forma una nanosuspensión (tamaño de partícula $< 1 \mu\text{m}$) mientras que la forma 3 no.

Estos experimentos muestran que la forma 2 produjo sistemáticamente nanosuspensiones con un tamaño de partícula

menor que cualquier otra forma cristalina de CsA. El tamaño de partícula más pequeño de las nanosuspensiones de la forma 2 es una ventaja con respecto a otras formas; entre otros motivos, se espera que muestren una mayor biodisponibilidad debido a la mayor área superficial para la disolución y una retención más duradera en el ojo, así como estabilidad física mejorada.

Ejemplo 2

Los inventores prepararon las nanosuspensiones de ciclosporina A enumeradas en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2 - Formulaciones de ciclosporina A preparadas en el ejemplo 2

		Restasis®	A	A1*	B1	D
	Componente	Concentración (% p/p)				
Nano-suspensión	CsA	--	0,05	0,05	0,01	0,05
	Polisorbato 80	--	0,005	0,005	0,001	--
	Glicocolato de Na	--	--	--	--	de la suspensión
Fase oleosa	CsA	0,05	--	--	--	--
	Aceite de ricino	1,25	--	--	--	--
Vehículo acuoso	PS80	1	0,045	0,045	0,049	0,05
	Glicerina	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
	Ácido cítrico*H ₂ O	--	--	0,007	--	--
	Na ₂ HPO ₄ *7H ₂ O	--	--	0,134	--	--
	Pemulen TR-2	0,05	0,05	--	0,05	0,05
	Goma gellan	--	--	0,6	--	--
	Agua purificada	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

*Esta muestra no forma parte de la invención y se proporciona sólo con fines informativos.

Los inventores administraron las formulaciones anteriores a conejos NZW hembra (dos conejos en total, una formulación por ojo) en una sola dosis tópica. Los resultados se resumen en las figuras 5-13. Muestran que la formulación B1 administra una dosis de ciclosporina A 5 veces menor (el 0,01% frente al 0,05%) pero mantiene una exposición comparable de la córnea a Restasis® al 0,05%, así como mejora la administración a la conjuntiva bulbar y palpebral.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n que comprende
5 forma 2 de ciclosporina A, y
un veh3culo, en la que el veh3culo comprende al menos un tensioactivo y al menos un estabilizador.
2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la ciclosporina est3 a una concentraci3n del 0,01% al 10%.
3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que el veh3culo comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis tensioactivos seleccionados cada uno del grupo que consiste en monooleato de polioxietilen(20)sorbitano, hidroxiestearato de polietilenglicol 660, estearato de polioxietileno (40) Myrj 52, pluronic F68, monolaurato de polioxietilensorbitano y glicocolato de sodio.
4. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que el veh3culo comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis tensioactivos seleccionados cada uno del grupo que consiste en monooleato de polioxietilen(20)sorbitano a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v), hidroxiestearato de polietilenglicol 660 a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v), estearato de polioxietileno (40) Myrj 52 a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v), pluronic F68 a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v), monolaurato de polioxietilensorbitano a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v) y glicocolato de sodio a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v).
5. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 3, en la que el veh3culo comprende uno, dos, tres o cuatro estabilizadores seleccionados cada uno del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa.
6. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 4, en la que el veh3culo comprende uno, dos, tres o cuatro estabilizadores seleccionados cada uno del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v), hidroxipropilmetilcelulosa a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v), hidroxietilcelulosa a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v), y polivinilpirrolidona a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v) y carboximetilcelulosa a una concentraci3n del 0,1% al 5% (p/v).
7. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 6, en la que el veh3culo comprende adem3s uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve componentes seleccionados de glicerina, manitol, Pemulen TR-2, citrato de sodio dihidratado, cloruro de potasio, 3cido b3rico, borato de sodio decahidratado y agua.
8. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 6, en la que el veh3culo comprende adem3s uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve componentes seleccionados de glicerina a una concentraci3n del 1,0% al 2,2%, manitol a una concentraci3n del 0,5%, Pemulen TR-2 a una concentraci3n del 0,01% al 0,1%, citrato de sodio dihidratado a una concentraci3n del 0,4%, cloruro de potasio a una concentraci3n del 0,14%, 3cido b3rico a una concentraci3n del 0,25%, borato de sodio decahidratado a una concentraci3n del 0,41% y agua.
9. M3todo de preparaci3n de una formulaci3n de ciclosporina, comprendiendo el m3todo las etapas de
45 mezclar la forma 2 de ciclosporina A con un veh3culo para formar una suspensi3n;
moler la suspensi3n.
10. M3todo seg3n la reivindicaci3n 9, en el que la suspensi3n se muele durante entre 10 minutos y 120 minutos.
11. M3todo seg3n la reivindicaci3n 9, en el que la suspensi3n se muele durante 60 minutos.
12. Formulaci3n que comprende
55 part3culas de forma 2 de ciclosporina A; y
un veh3culo,
en la que el tama3o promedio (d90) de las part3culas es menor de 10 μm, en la que el veh3culo comprende al menos un tensioactivo y al menos un estabilizador.
13. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 12, en la que el tama3o promedio de las part3culas es menor de 1 μm.
14. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en un m3todo de tratamiento de un estado seleccionado de sequedad ocular, blefaritis, enfermedad de las gl3ndulas de Meibomio, sensibilidad corneal alterada, conjuntivitis al3rgica, queratoconjuntivitis at3pica, queratoconjuntivitis vernal y pterigi3n,

comprendiendo el método la etapa de administrar la formulación a un paciente que tiene un estado de este tipo.

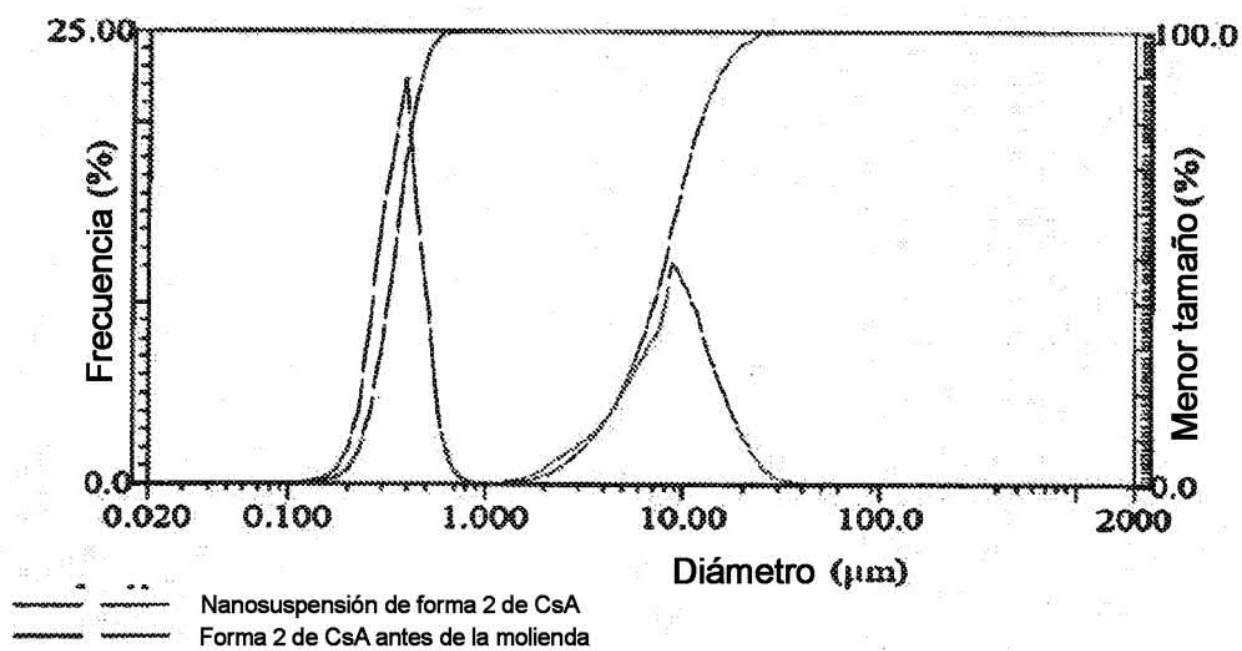


FIG. 1

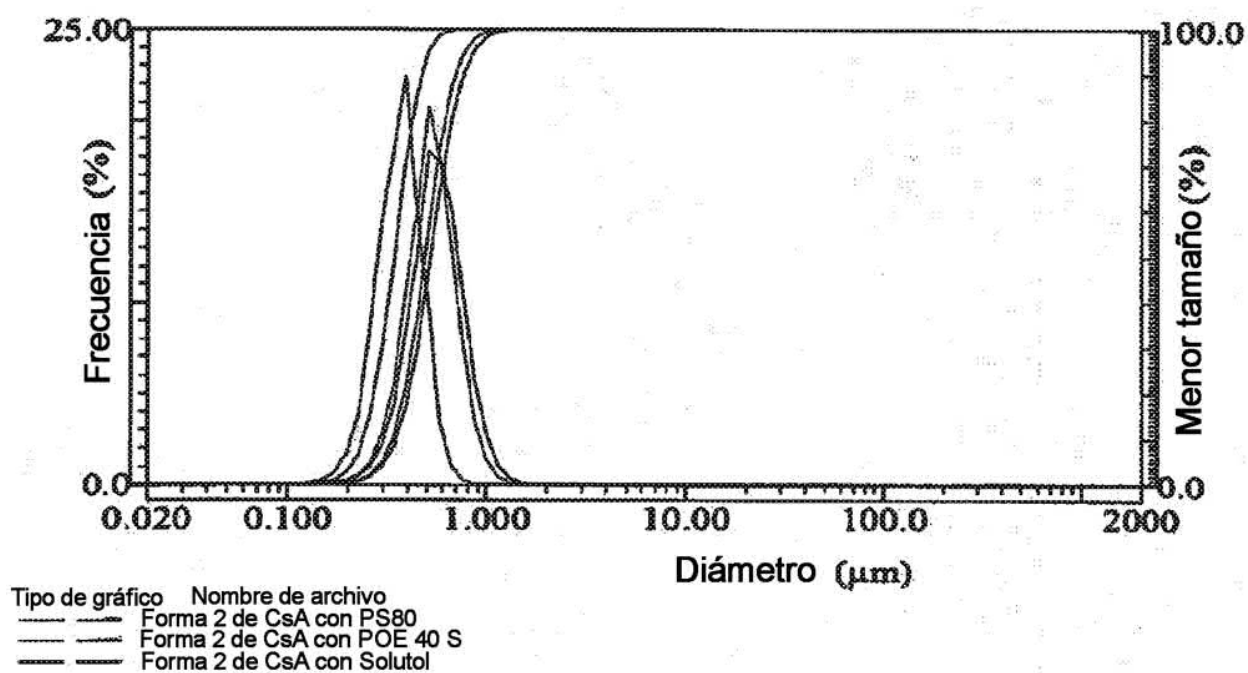


FIG. 2

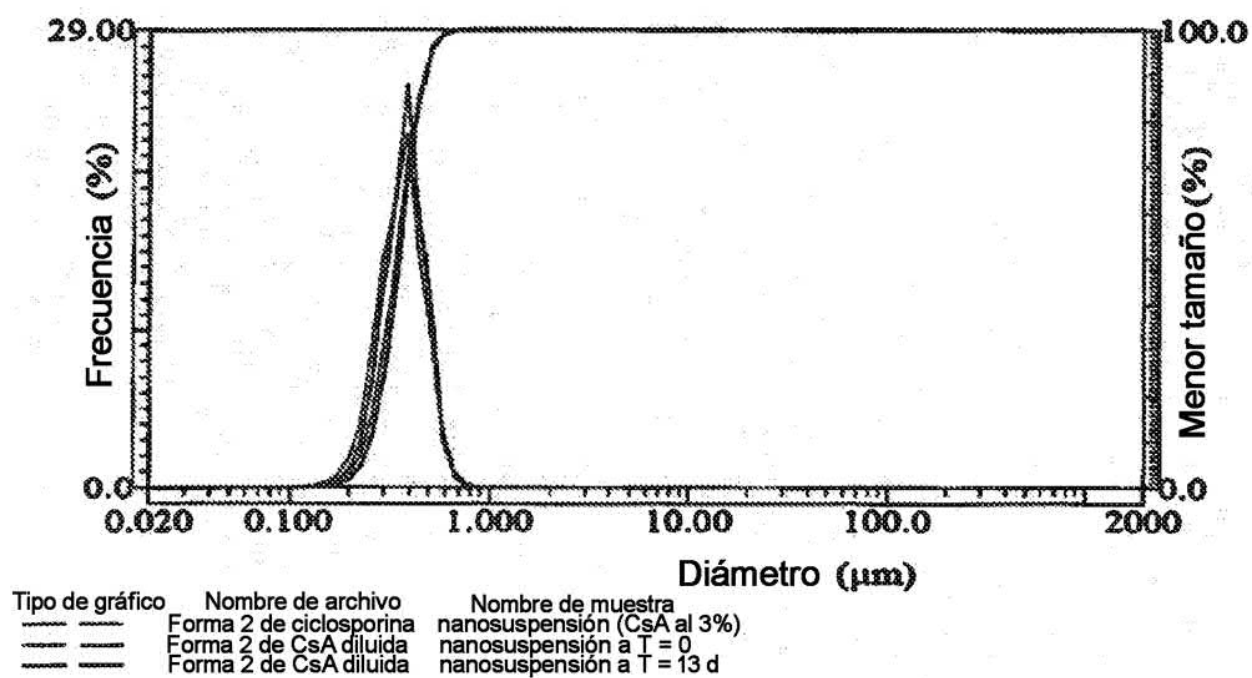


FIG. 3

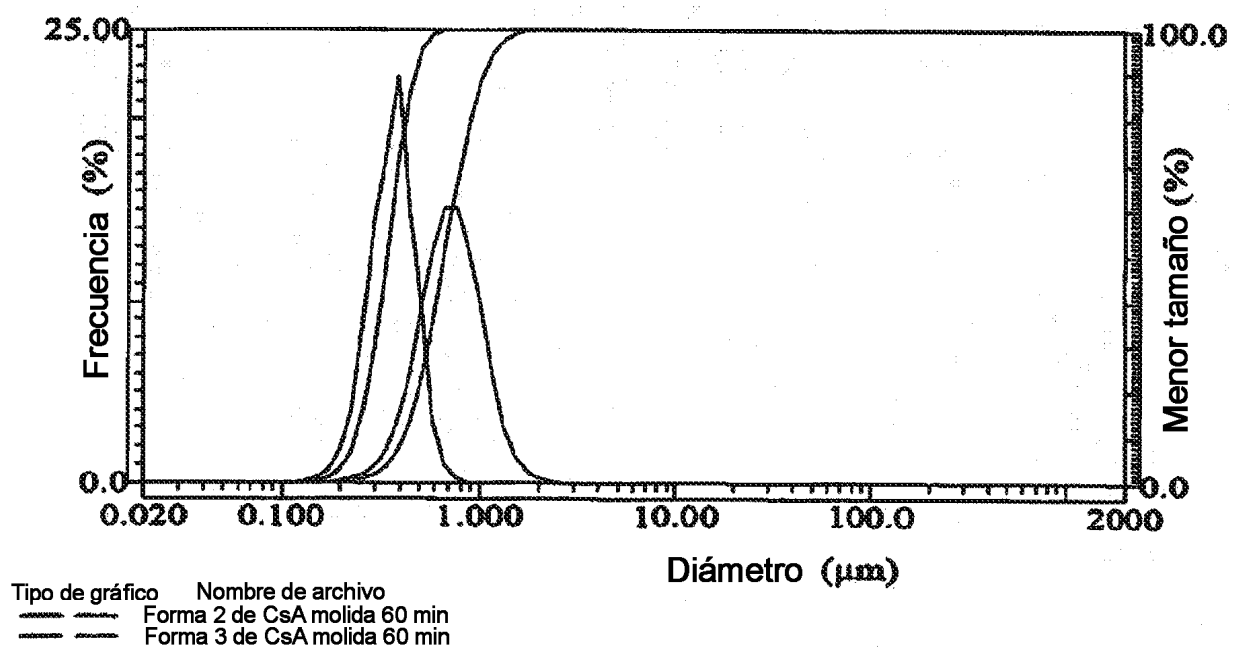


FIG. 4

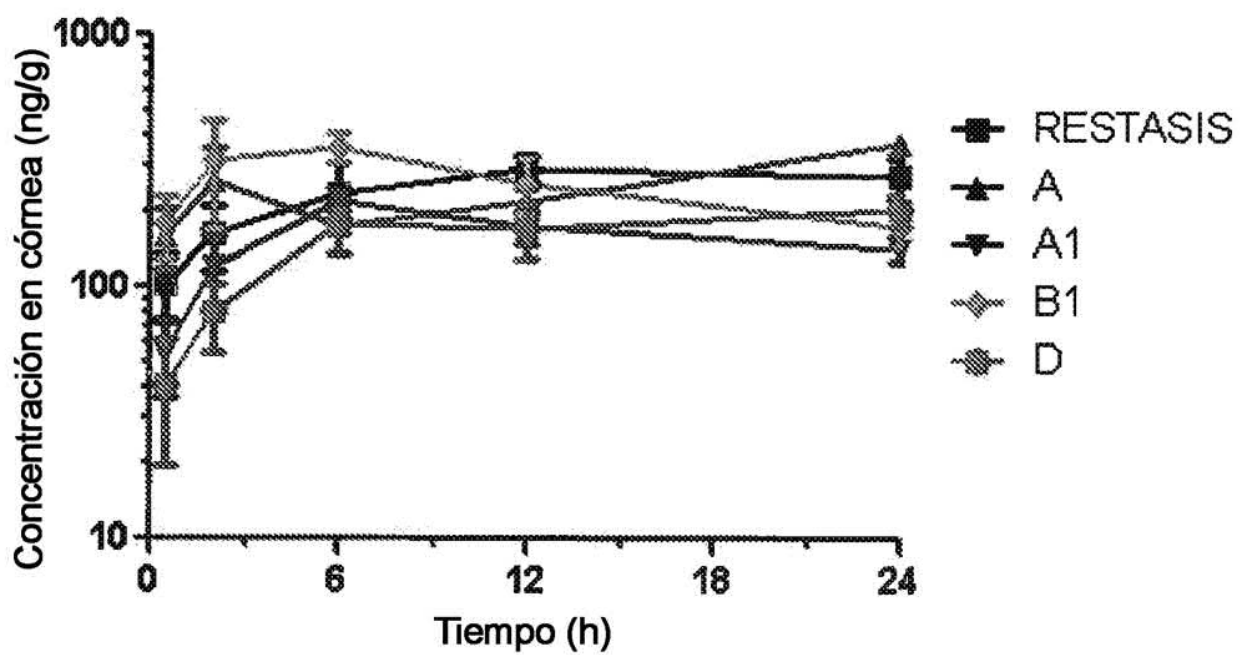


FIG. 5

Formulación	Valores medios			
	$C_{\max}$ (ng/g)	AUC_{0-24} (ng h/g)	Relativo % de F	$T_{\max}$ (h)
A	369 ± 64	5940 ± 467	98	24
A1	217 ± 57	3900 ± 309	64	6
B1	358 ± 96	6230 ± 761	515	6
D	205 ± 58	3940 ± 428	65	24
Restasis	296 ± 65	6050 ± 574	100	12

FIG. 6

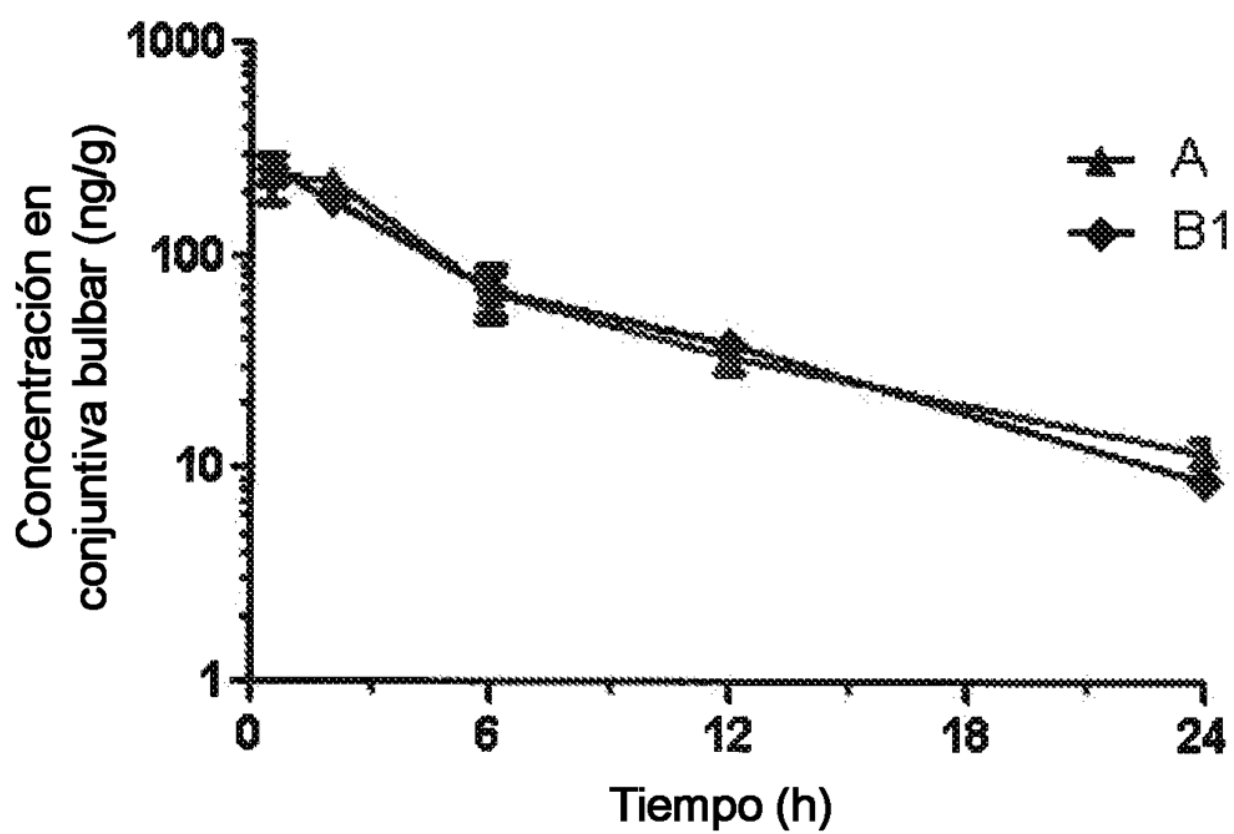


FIG. 7

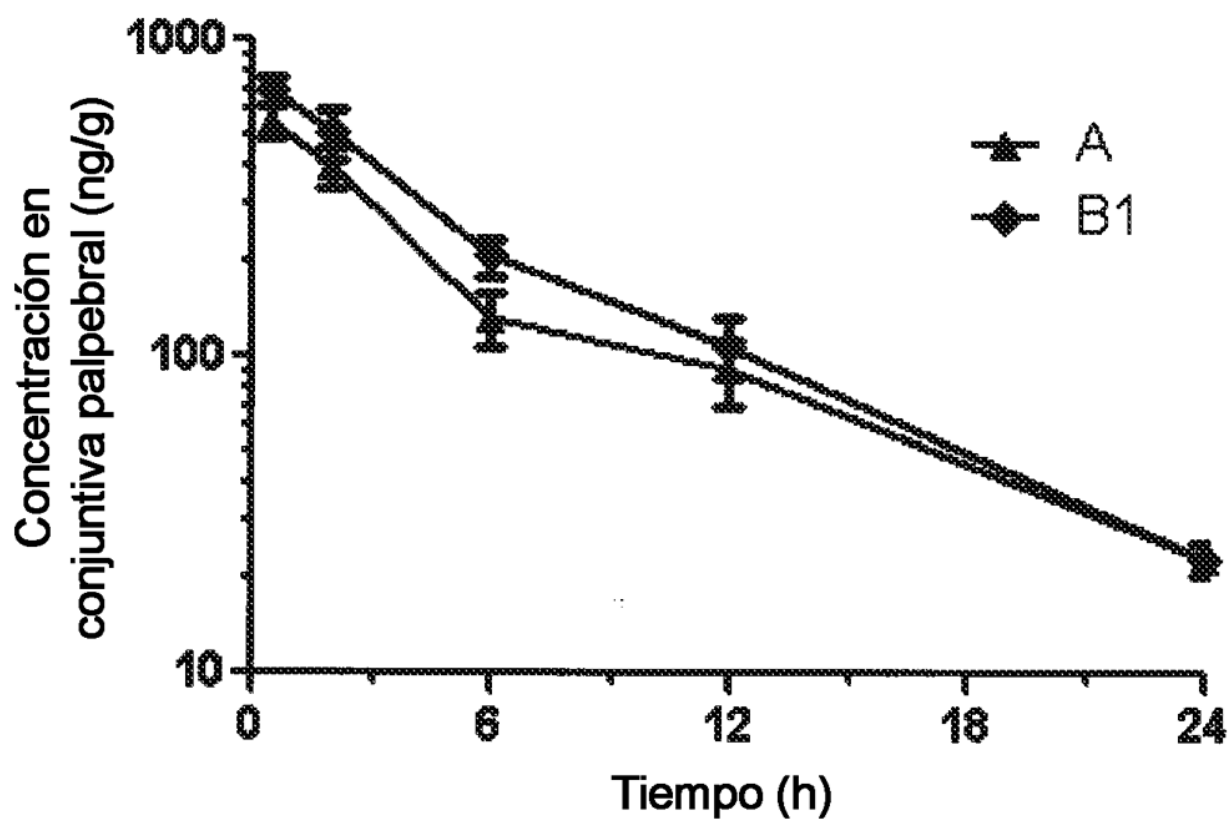
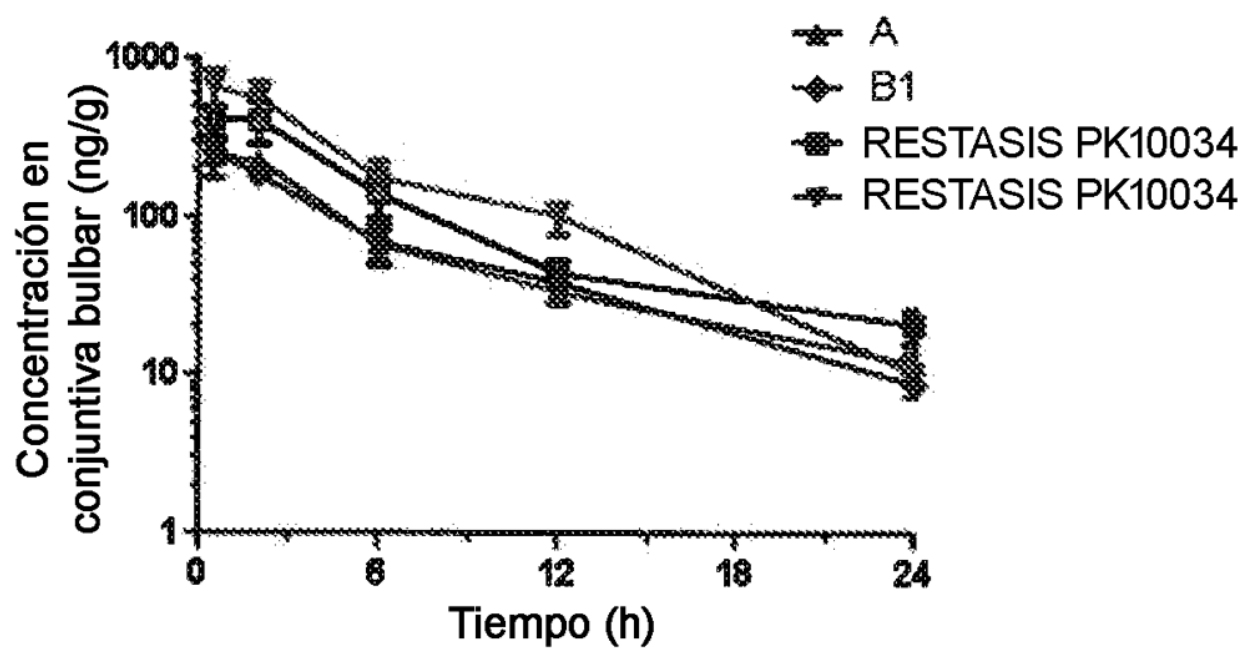
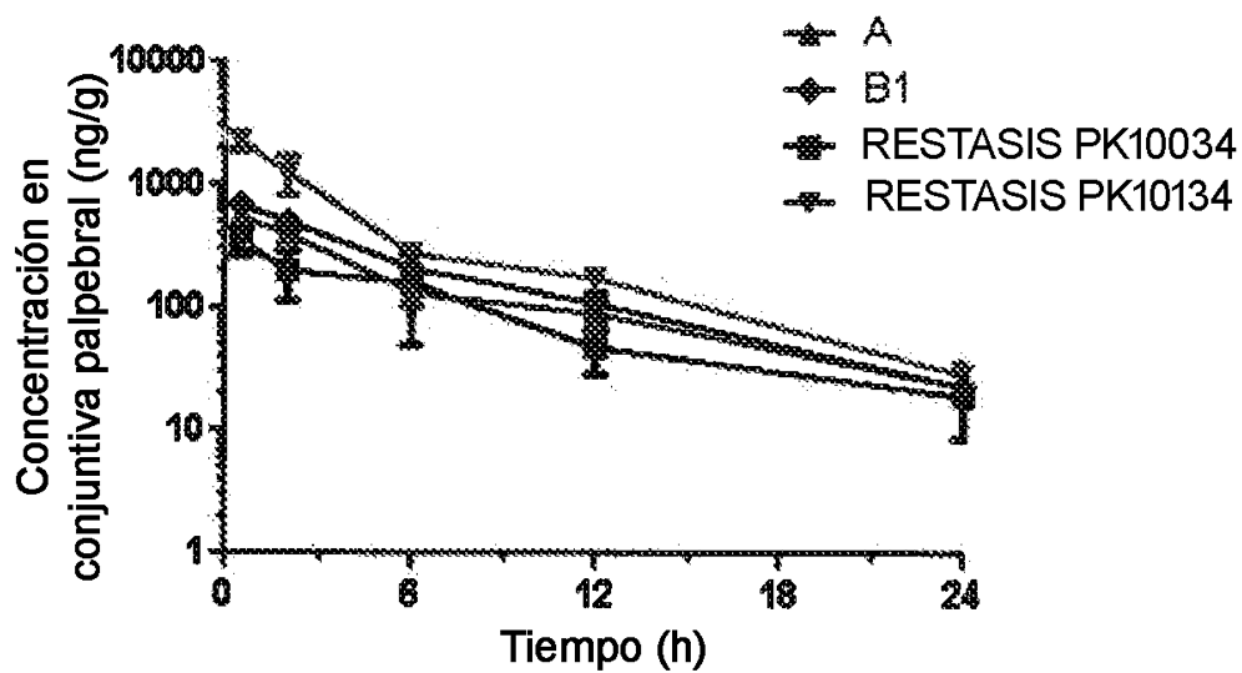


FIG. 8

	Conjuntiva bulbar				Conjuntiva palpebral			
	C_{max} (ng/g)	AUC_{0-24} (ng h/g)	Relativo % de F	T_{max} (h)	C_{max} (ng/g)	AUC_{0-24} (ng h/g)	Relativo % de F	T_{max} (h)
A	240 ± 120	1580 ± 136	100	0.5	553 ± 132	3280 ± 288	100	0.5
B1	261 ± 80	1530 ± 117	484	0.5	667 ± 142	4250 ± 359	648	0.5

FIG. 9

**FIG. 10**

**FIG. 11**

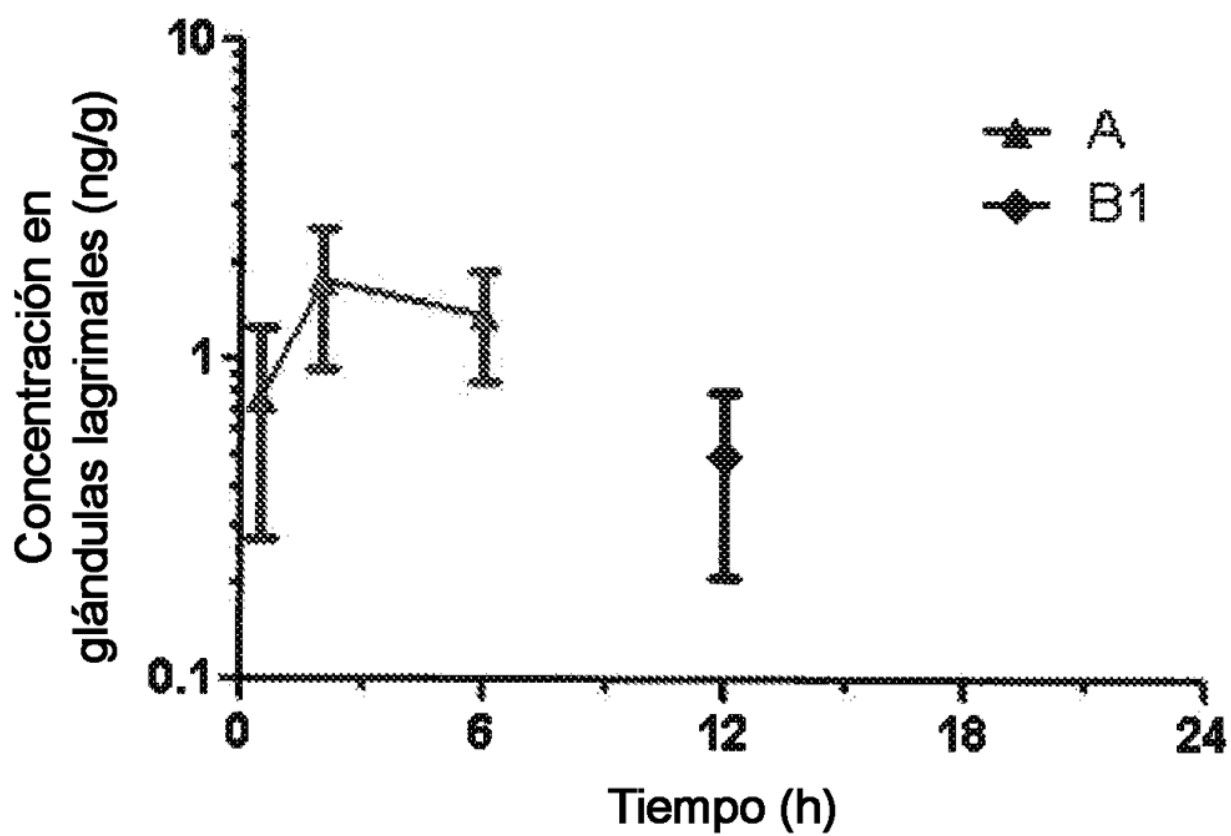


FIG. 12

Formulación	Glándula lagrimal auxiliar		
	$C_{\max}$ (ng/g)	AUC_{0-24} (ng h/g)	$T_{\max}$ (h)
A	1.77 ± 1.66	8.40 ± 2.54	0.5
B1	0.502 ± 0.588	NC	0.5

FIG. 13

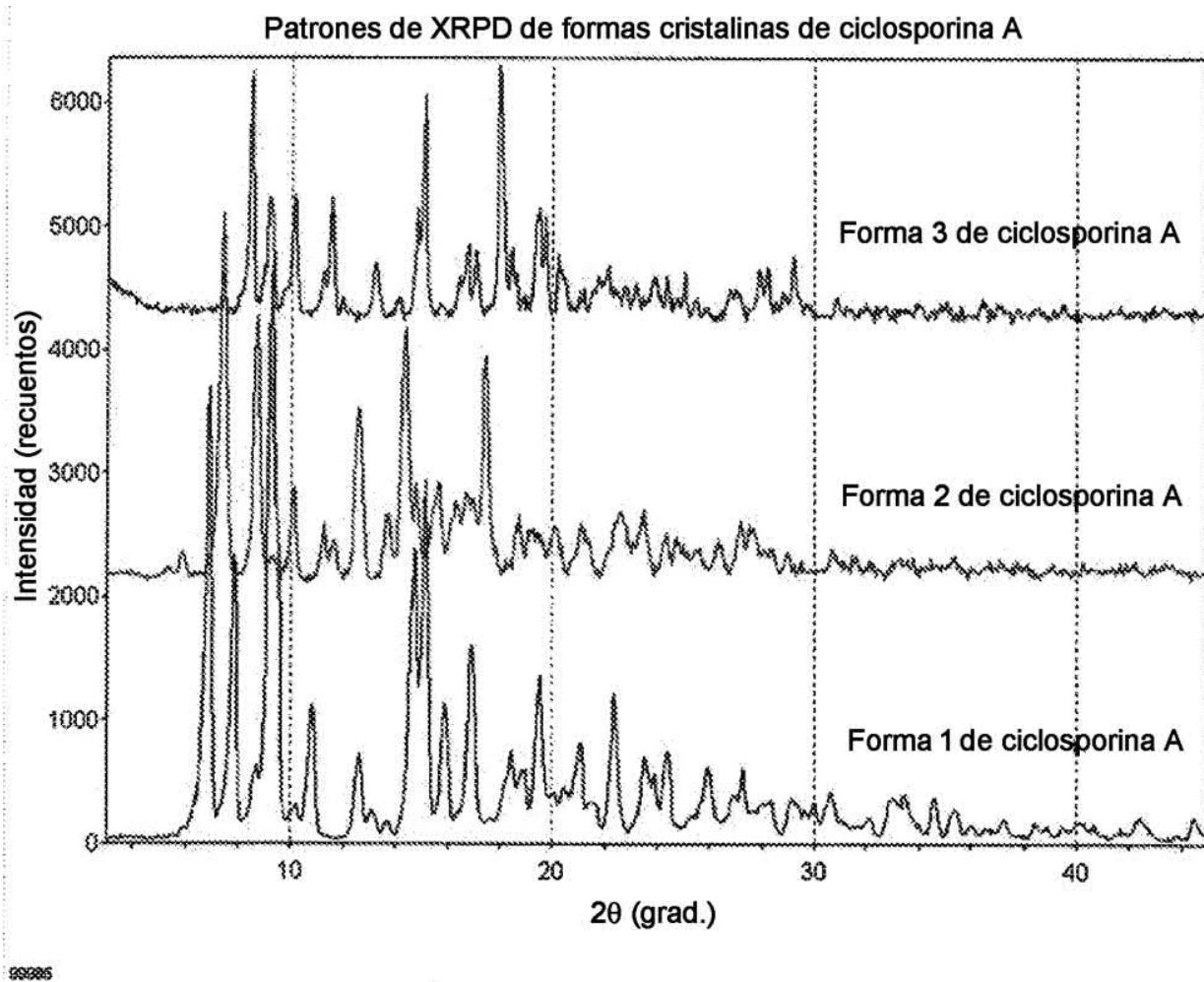
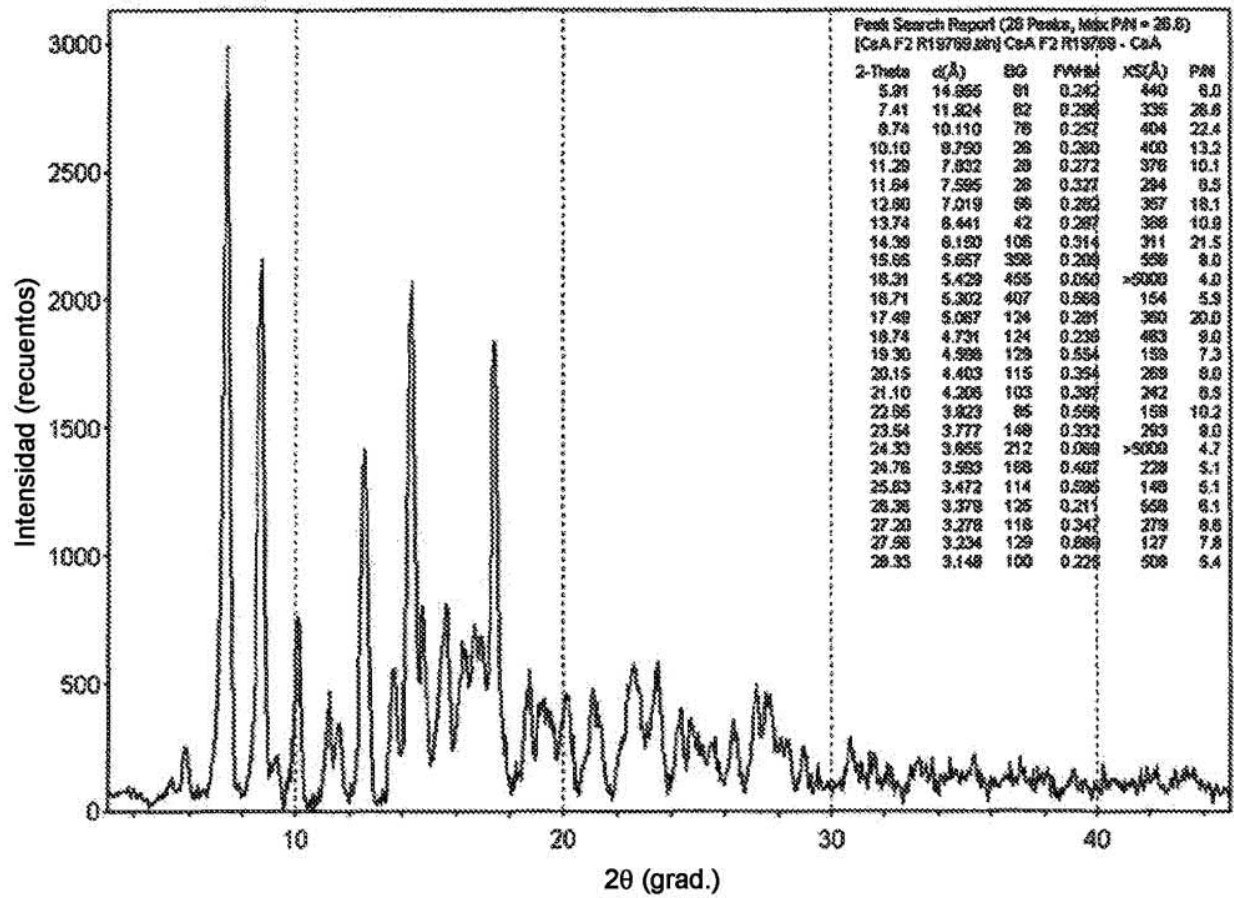


FIG. 14

Patrón de XRPD de forma 2 de ciclosporina A



99985

FIG. 15

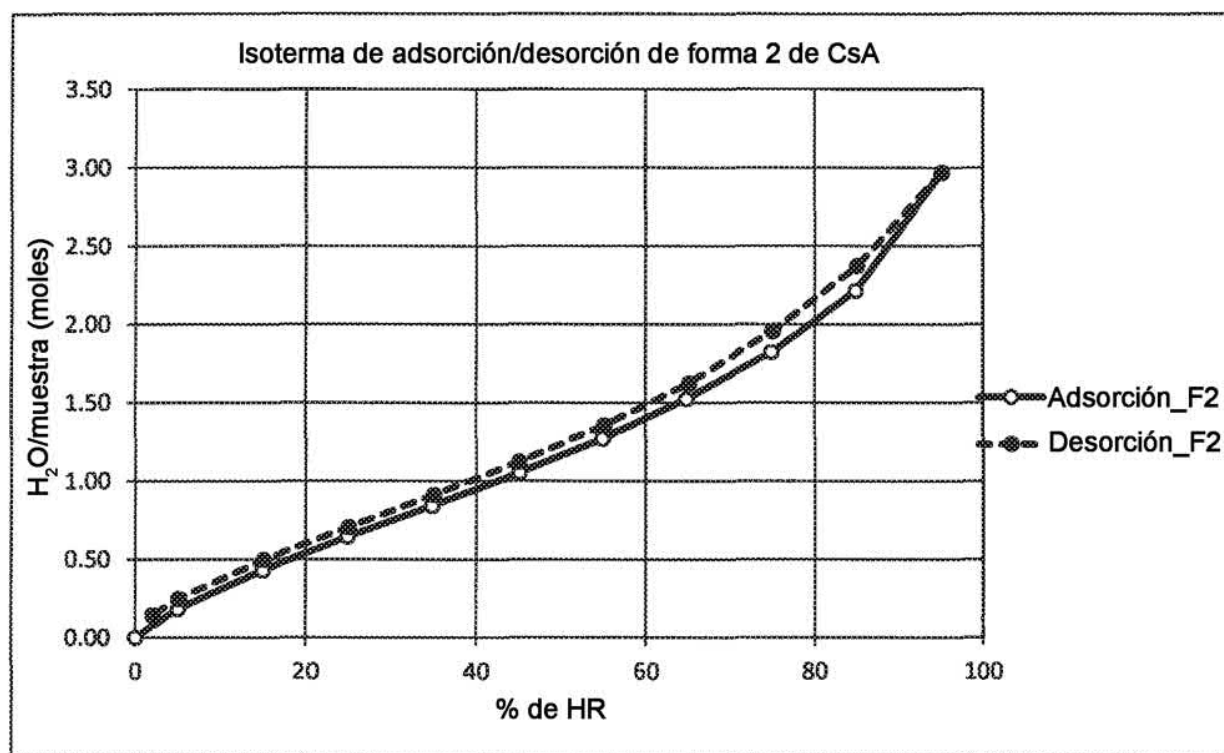


FIG. 16

Muestra: CsA Form_2R19769
Tamaño: 0,0000 mg
Método: CsA Solvias
Comentario: SOL21689-3. CSO# 219635

DSC

Archivo: C:\...CsA Form 2_R19769_nonhermetic
Operador: K. Wu
Fecha de ejecución: 08-Nov-2010 19:56
Instrumento: DSC Q2000 V24.4 Build 116

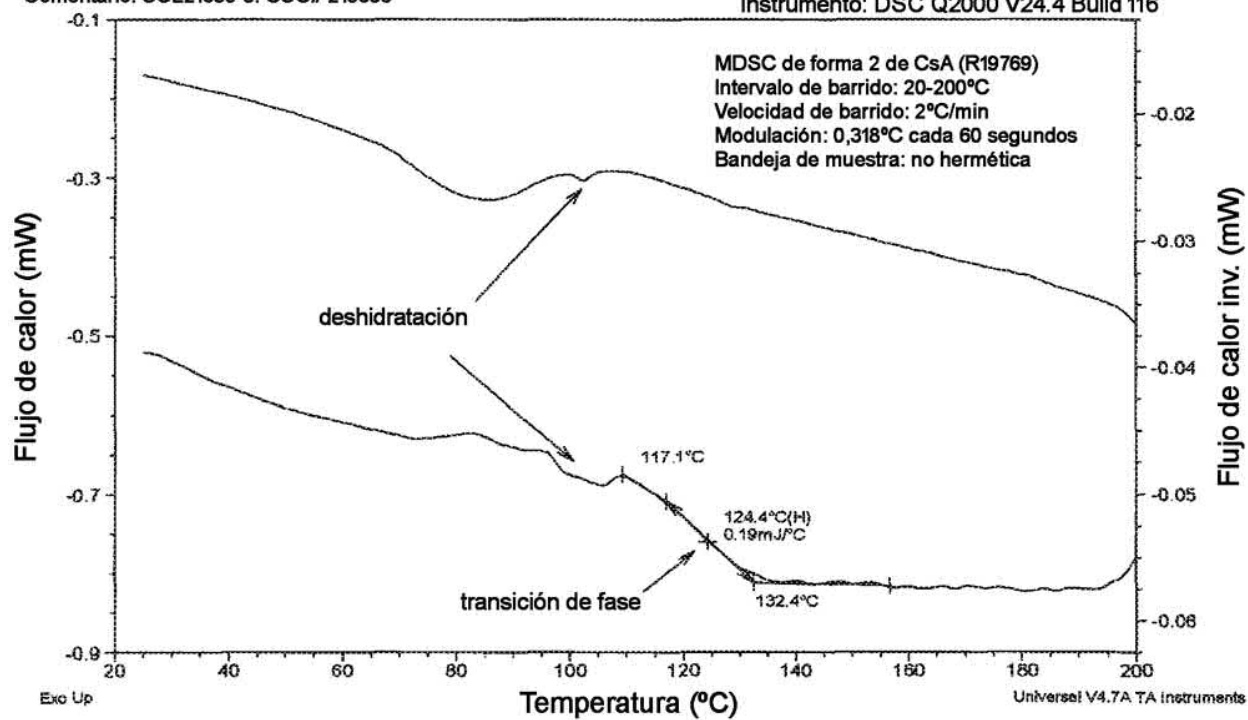


FIG. 17

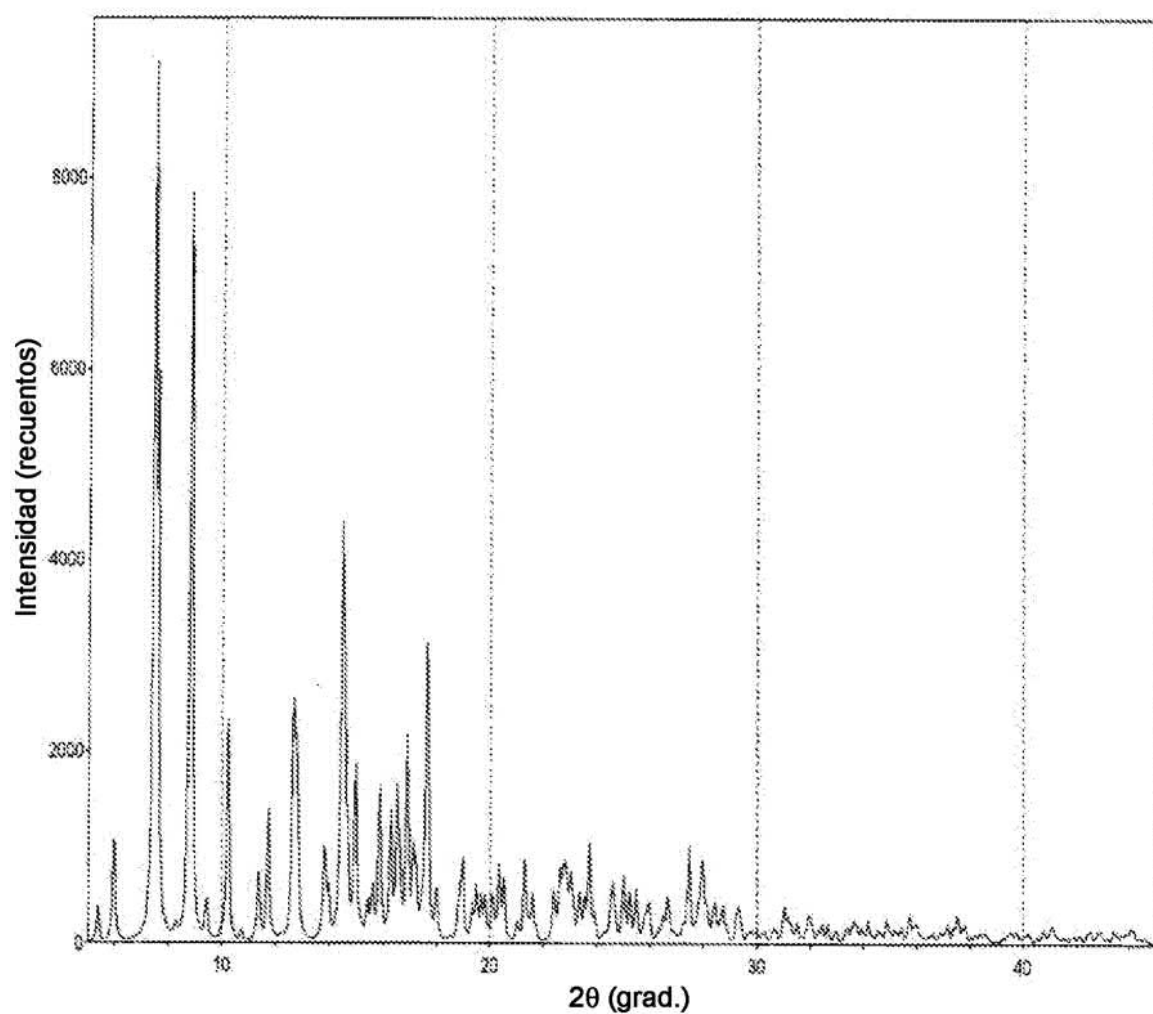


FIG. 18