

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 965 677**

(51) Int. Cl.:

**A61K 38/13** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/06** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2017 PCT/EP2017/074079**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2018 WO18055101**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2017 E 17783740 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023 EP 3515467**

---

(54) Título: **Composiciones oftálmicas que comprenden ciclosporina**

(30) Prioridad:

**23.09.2016 EP 16190431**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.04.2024**

(73) Titular/es:

**NOVALIQ GMBH (100.0%)  
Im Neuenheimer Feld 515  
69120 Heidelberg, DE**

(72) Inventor/es:

**LÖSCHER, FRANK;  
GRILLENBERGER, RALF y  
ENGBLOM, JOHAN**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 965 677 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

Composiciones oftálmicas que comprenden ciclosporina

### **Antecedentes de la invención**

La ciclosporina es un compuesto difícil de formular y administrar debido a su extremadamente pobre solubilidad en agua y su tamaño molecular relativamente grande. En las formulaciones de este compuesto normalmente se requieren excipientes solubilizantes tales como tensioactivos y disolventes orgánicos o a base de aceite.

Muchas formulaciones oftálmicas de ciclosporina descritas en la técnica se basan en emulsiones de aceite en agua en las que la ciclosporina se disuelve en la fase oleosa (por ejemplo, aceite de ricino). Una de las desventajas de usar disolventes o tensioactivos orgánicos o a base de aceite como agentes solubilizantes en formulaciones oftálmicas es que estos a menudo pueden causar irritación ocular tal como dolor o sensación de escocor cuando se administran al ojo y, como resultado, pueden ser mal tolerados. En el caso de los excipientes oleosos, estos también pueden tener un impacto negativo inherente en la visión (por ejemplo, visión borrosa), especialmente cuando están presentes en cantidades sustanciales, debido a diferencias sustanciales en el índice de refracción en comparación con el del fluido lagrimal fisiológico. Las formulaciones de emulsión de aceite en agua también tienen la desventaja de que pueden tener una capacidad de carga de fármaco limitada, ya que si bien el ingrediente activo puede tener cierta solubilidad en la fase oleosa, esta fase sólo se dispersa en la fase acuosa coherente, de modo que la concentración total máxima de fármaco en la formulación es limitada.

El documento WO2011/073134A1 describe composiciones farmacéuticas en forma de disoluciones que comprenden ciclosporina y un alcano semifluorado como vehículo líquido que puede administrarse al ojo de un paciente, tal como para el tratamiento de queratoconjuntivitis. Se describe que la ciclosporina tiene una solubilidad de 2.54 g/l en el alcano semifluorado 1-perfluorobutilpentano (F4H5) en ausencia de cualquier codisolvente. El documento WO2011/073134A1 enseña además que con una pequeña cantidad de etanol como codisolvente, la solubilidad de la ciclosporina en F4H5 aumenta notablemente, por ejemplo a 5.65 g/l cuando se incluye 1.0% en peso de etanol en la composición. En términos generales, el etanol no es muy tolerado por el ojo humano; sin embargo, se menciona que la inclusión de una pequeña cantidad de etanol, tal como 1% en peso, no afecta negativamente a la tolerabilidad. Sin embargo, sería una ventaja si se pudiera evitar el uso de otro excipiente adicional más y de un codisolvente tal como etanol.

De este modo, es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones mejoradas que comprendan ciclosporina que superen estas limitaciones de las formulaciones de la técnica anterior. Otros objetivos de la invención quedarán claros en base a la siguiente descripción de la invención, ejemplos y reivindicaciones.

### **30 Sumario de la invención**

La invención proporciona una composición que se puede obtener disolviendo ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso, basado en el peso total de la ciclosporina, en 1-perfluorobutilpentano, en la que la ciclosporina se disuelve en ausencia de etanol.

Además, la invención proporciona usos médicos de estas composiciones, en particular para su uso en el tratamiento de queratoconjuntivitis seca, disfunción de la glándula de Meibomio o un síntoma de los mismos. En una realización, estas composiciones son para uso oftálmico y se administran tópicamente al ojo, tal como en forma de gotas para los ojos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para preparar una composición en forma de una disolución transparente que comprende ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutil-pentano, en la que la composición está libre de un codisolvente, comprendiendo el método las etapas de a) proporcionar ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso, basado en el peso total de la ciclosporina, y b) disolver dicha ciclosporina en 1-perfluorobutil-pentano.

### **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 representa la sorción de agua de ciclosporina obtenida a partir de calorimetría de sorción a 25°C. El recuadro es un área ampliada de la isoterma de sorción de ciclosporina a los niveles más altos de humedad relativa (HR).

La Figura 2A representa la solubilidad de ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano en función de la humedad relativa.

La Figura 2B representa la solubilidad de ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano en función del contenido de agua de la ciclosporina.

### **50 Descripción detallada de la invención**

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición obtenible disolviendo ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso, basado en el peso total de la ciclosporina, en 1-perfluorobutilpentano, en la que la ciclosporina se disuelve en ausencia de etanol.

La ciclosporina (los sinónimos incluyen ciclosporina A, CsA o ciclosporina) es un péptido cíclico no ribosómico que comprende 11 aminoácidos con la fórmula empírica C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub> y peso molecular de 1202.61. Es un fármaco inmunosupresor que se usa ampliamente en postrasplante de órganos alergénico, para reducir la actividad del sistema inmune del paciente y, por lo tanto, el riesgo de rechazo del órgano. La ciclosporina generalmente se presenta en forma de un polvo blanco o incoloro.

La ciclosporina como se usa para la formulación de la composición y de cualquiera de las realizaciones o preferencias como se describe aquí tiene un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso, basado en el peso total de ciclosporina. En otra realización, la composición de la invención comprende un contenido total de agua residual de menos de alrededor de 0.03 mg/ml. En otra realización más, la composición no comprende contenido de agua residual.

10 La expresión contenido de agua residual como se usa aquí se refiere a la fracción o trazas de agua que puede estar presente en la composición procedente de los componentes de la composición, tales como ciclosporina y 1-perfluorobutilpentano.

15 La contribución predominante al contenido de agua residual en la composición se puede atribuir a la sorción de agua o a la asociación con ciclosporina (p. ej., no limitada a, pero por ejemplo derivada del procedimiento de fabricación, o de su transporte y almacenamiento). La ciclosporina, como usualmente está disponible para uso medicinal y formulación, normalmente tiene un contenido de agua de alrededor de 1.6% en peso basado en el peso de ciclosporina. Por otro lado, la solubilidad de agua en 1-perfluorobutilpentano es esencialmente insignificante, es decir, en cantidades muy bajas, tales como menos de 1.20 × 10<sup>-5</sup>% en peso basado en el peso de 1-perfluorobutilpentano.

20 El contenido de agua residual de ciclosporina, 1-perfluorobutilpentano o de la composición de la invención que comprende ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutilpentano se puede determinar usando métodos y/o aparatos conocidos en la técnica para análisis de humedad, por ejemplo, pero no limitado a métodos tales como la valoración estándar de Karl-Fischer, p. ej., volumétrica o coulométrica.

25 Se ha descubierto que pueden disolverse concentraciones inesperadamente altas de ciclosporina, tales como superiores a alrededor de 2.6 mg/ml, o más preferiblemente superiores a alrededor de 3.0 mg/ml a temperatura ambiente (es decir, 15-25°C), en 1-perfluorobutilpentano sin necesidad de codisolvente. Esto se ha observado en particular cuando el contenido total de agua residual de las composiciones es menos de alrededor de 0.04 mg/ml, en particular menos de 0.03 mg/ml, tal como cuando el contenido de agua residual de la ciclosporina es bajo.

30 Si bien los codisolvientes pueden ser útiles como ayuda para solubilizar la ciclosporina y permitir obtener formulaciones de ciclosporina con concentración más alta, sería preferible que se pudiera evitar su uso. En particular, en el contexto del uso oftálmico, los codisolvientes en forma de excipientes solubilizantes líquidos tales como tensioactivos o disolventes orgánicos no acuosos pueden causar irritación o malestar ocular (por ejemplo, visión borrosa o dolor) cuando se administran tópicamente en el ojo. Los ejemplos de codisolvientes que pueden usarse para ayudar a solubilizar la ciclosporina incluyen aceites tales como aceites glicéricidos o triglicéricidos (p. ej., aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino o aceite de almendras dulces), aceites minerales (p. ej., vaselina o parafina líquida), ácidos grasos oleosos líquidos, alcoholes grasos o ésteres de sorbitol, o disolventes orgánicos, p. ej., glicerol, polietilenglicol, propilenglicol o etanol.

35 En una realización preferida, la composición de la invención está esencialmente libre de un codisolvente tal como se define anteriormente. Tal como se usa aquí, la expresión "esencialmente libre" quiere decir que no hay codisolvente en la composición y, si está presente, entonces está en trazas o cantidades residuales para no conferir ninguna ventaja técnica o relevancia con respecto al objetivo de la invención. Lo más preferiblemente, las composiciones como se describe aquí están esencialmente libres de etanol como codisolvente.

40 La ausencia de un codisolvente orgánico tal como etanol ofrece las ventajas de una formulación de dos componentes más simple (que consiste esencialmente en ciclosporina y 1-perfluorobutilpentano) en comparación con una formulación más compleja de tres componentes que comprende adicionalmente un codisolvente tal como etanol, en términos de factores tales como coste, fabricación, manipulación, envase y también cumplimiento del paciente.

45 Las concentraciones más altas de ciclosporina que se pueden obtener pueden ofrecer ventajas en términos de reducir la frecuencia de dosificación requerida por los pacientes y también pueden conducir a una administración más efectiva de ciclosporina al tejido objetivo previsto, por ejemplo, al ojo. Las composiciones según la invención pueden comprender ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutilpentano en una concentración mayor de alrededor de 2.6 mg/ml, determinada a temperatura ambiente o temperatura ambiente, es decir, alrededor de 15-25°C. En realizaciones adicionales, la concentración de ciclosporina en la composición a 15-25°C es preferiblemente mayor de alrededor de 3.0 mg/ml, o puede estar en el intervalo de alrededor de 2.6 a 4.8 mg/ml, o de 2.8 a 4.8 mg/ml, o preferiblemente de alrededor de 3.0 a 4.8 mg/ml. En una realización preferida adicional, la concentración de ciclosporina disuelta es de alrededor de 4.0 mg/ml determinada a 15-25°C. La concentración de ciclosporina disuelta en la disolución se puede cuantificar usando métodos conocidos en la técnica, tales como HPLC. Como se usa aquí, la expresión "alrededor de" en referencia o conexión con un parámetro tal como la concentración, o el intervalo de concentración de ciclosporina disuelta, o en relación con el contenido de agua residual de ciclosporina, basado en el peso total de la ciclosporina, o en relación con el contenido total de agua residual en una composición según la invención, puede incluir el valor

preciso así como cualquier valor que se encuentre dentro del grado de variabilidad observado usualmente al medir o determinar estos parámetros usando las técnicas y equipos estándar conocidos en la técnica y campo. En una realización, la ciclosporina como se usa aquí es amorfía y no es cristalina ni está predominantemente en ninguna forma cristalina específica. Preferiblemente, la ciclosporina que se disuelve en el 1-perfluorobutilpentano se obtiene mediante

5 una etapa de secado para reducir o retirar el agua residual de la ciclosporina. Por ejemplo, la ciclosporina usada en la preparación de una composición según la invención, tal como con un contenido total de agua residual de alrededor de 1.0%, se obtiene usando métodos de secado conocidos en la técnica tales como secado al vacío, secado en presencia de un desecante o agente secante.

10 Una disolución transparente, como se entiende aquí, se refiere a una disolución líquida en la que todos los solutos son completamente solubles o se disuelven en condiciones de temperatura ambiente, es decir, entre 15-25°C. La disolución transparente no comprende ningún componente en partículas o en fase sólida, por ejemplo, ciclosporina no disuelta y preferiblemente tiene un índice de refracción aproximado al del agua (es decir, 1.333) a temperatura ambiente. En una realización, la disolución transparente presentada por la composición de la invención puede tener un índice de refracción de alrededor de 1.3 a 1.4.

15 En particular, la disolución transparente es termodinámicamente estable entre 15-25°C, lo que significa que, en equilibrio, todos los componentes disueltos, incluida la ciclosporina, permanecen en estado disuelto y que no se produce ninguna separación de fases, precipitación o cambios en la forma física de la disolución. Preferiblemente, la composición en forma de una disolución transparente según la invención como se describe aquí es termodinámicamente estable cuando se almacena a 15-25°C, es decir, temperatura ambiente durante un período de 20 tiempo tal como al menos alrededor de 2 semanas, o alrededor de 1 mes, o 3 meses, o al menos alrededor de 6 meses. Además, la invención puede proporcionar una composición que, cuando se almacena a temperaturas más bajas, tal como en refrigeración, por ejemplo a temperaturas entre 0-10°C, puede precipitar parcialmente, pero cuando se lleva de nuevo a 15-25°C (temperatura ambiente) vuelve a una disolución termodinámicamente estable y transparente con todos los componentes previamente precipitados disueltos nuevamente.

25 El vehículo líquido de la composición según la invención, 1-perfluorobutilpentano, es un alcano semifluorado con la fórmula química  $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$ . Es un líquido inerte, insoluble en agua, con una densidad de 1.284 g/cm<sup>3</sup> a 25°C y un índice de refracción de 1.3204 a 20°C. La nomenclatura alternativa para este compuesto incluye F4H5, en la que F denota un segmento de alcano perfluorado lineal que comprende 4 átomos de carbono y en la que H denota un segmento hidrocarbonado de alcano lineal y no fluorado de 5 átomos de carbono.

30 El 1-perfluorobutilpentano como se presenta en cualquiera de las composiciones o métodos descritos aquí está preferiblemente esencialmente libre de agua. En tal caso, la presencia de agua residual en la composición según la invención se deriva de la ciclosporina u opcionalmente, si está presente, de uno o más excipientes que funcionalmente no son un codisolvente. Más preferiblemente, el 1-perfluorobutilpentano no comprende nada de agua, o tiene un contenido de agua no mayor que la solubilidad máxima del agua en 1-perfluorobutilpentano, por ejemplo, tiene un contenido de agua de menos de  $1.6 \times 10^{-4}$  mg/ml determinado mediante métodos conocidos en la técnica para el análisis de humedad, tales como los métodos de valoración de Karl-Fischer.

35 En una realización, la composición está en forma de una disolución transparente que comprende ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutilpentano, en la que la composición está esencialmente libre de un codisolvente y en la que la composición tiene un contenido de agua residual de menos de alrededor de 0.04 mg/ml.

40 En una realización adicional, la invención proporciona una composición en forma de una disolución transparente que comprende ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutilpentano, en la que la composición está esencialmente libre de un codisolvente, y en la que la composición tiene un contenido de agua residual de menos que alrededor de 0.03 mg/ml.

En realizaciones adicionales, la composición puede tener un contenido total de agua residual de menos de 0.03 mg/ml o de menos de 0.025 mg/ml, o de menos de 0.02 mg/ml, o de menos de 0.015 mg/ml, o menos de 0.01 mg/ml.

45 En particular, la relación relativa de ciclosporina al contenido de agua residual como se presenta en las composiciones descritas en cualquiera de las realizaciones y presentadas aquí puede ser al menos mayor de alrededor de 65 a 1, o preferiblemente, mayor de 100 a 1, o mayor de 200 a 1.

La concentración de ciclosporina en tales composiciones a 15-25°C es preferiblemente de alrededor de 0.5 a 4.8 mg/ml. En realizaciones adicionales, la concentración de ciclosporina determinada a temperatura ambiente de la composición puede estar en el intervalo de alrededor de 2.6 a 4.8 mg/ml, o preferiblemente de alrededor de 3.0 a 4.8 mg/ml. En una realización particularmente preferida, la concentración de ciclosporina disuelta a 15-25°C es de alrededor de 4.0 mg/ml. También se pueden contemplar en la invención concentraciones más bajas de ciclosporina, tales como de alrededor de 0.5 a 2.6 mg/ml, o en el intervalo de alrededor de 0.5 a 1.0 mg/ml de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutilpentano. Debido a la dependencia de la solubilidad en relación con la temperatura, existe una tendencia general de que ingredientes activos tales como la ciclosporina precipiten en la disolución cuando la disolución se almacena en condiciones de temperatura más baja. El bajo contenido de agua de la ciclosporina tal como se describe para la invención puede proporcionar ventajosamente una estabilidad física mejorada a la disolución formada en 1-perfluorobutilpentano, por ejemplo, incluso cuando la disolución se almacena a temperaturas más bajas,

tales como en refrigeración (por ejemplo, a 0-10°C), cualquier precipitación que pueda ocurrir se disolverá fácilmente nuevamente cuando la composición regrese a 15-25°C (temperatura ambiente).

En una realización adicional más, la composición como se describe en cualquiera de las realizaciones o preferencias presentadas aquí, incluyendo cualquier combinación de las mismas, consiste esencialmente en 1-perfluorobutilpentano y ciclosporina y tiene un contenido de agua residual en una cantidad de menos de alrededor de 0.04 mg/ml.

En otra realización más, la composición descrita en cualquiera de las realizaciones o preferencias presentadas aquí, incluyendo cualquier combinación de las mismas, consiste esencialmente en 1-perfluorobutilpentano y ciclosporina y tiene un contenido de agua residual en una cantidad de menos de alrededor de 0.03 mg/ml.

El contenido de agua residual de la composición se puede atribuir principalmente al contenido de agua residual de ciclosporina, por ejemplo, en el que al menos el 99% del contenido de agua residual de la composición se puede atribuir a la ciclosporina. Tal como se usa aquí el término "consiste" y las expresiones relacionadas "que consiste" o "consistir" se debe entender que quieren decir que no están presentes otras características distintas de las precedidas por el término. El término "esencialmente" quiere decir que si está presente en trazas o cantidades residuales no confiere ninguna ventaja técnica o relevancia con respecto al objetivo de la invención.

La composición descrita en cualquiera de las realizaciones anteriores y en las presentes realizaciones, incluyendo cualquier combinación o preferencia de las mismas, puede usarse como medicina y para uso terapéutico. El uso de dichas composiciones en la fabricación de un medicamento o medicina para el tratamiento de un paciente que lo necesita también se proporciona en el contexto de la presente invención.

Se prefiere particularmente el uso de la composición para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca, o un síntoma de la misma. La queratoconjuntivitis seca también se conoce como enfermedad o síndrome del ojo seco o síndrome lagrimal disfuncional. Un paciente que tiene queratoconjuntivitis seca puede experimentar cualquiera de o una combinación de hiperosmolaridad lagrimal, inestabilidad de la película lagrimal o anomalías en la composición de la capa lipídica de la película lagrimal. La enfermedad del ojo seco por deficiencia acuosa, la enfermedad del ojo seco por evaporación, el síndrome de Sjögren, la insuficiencia de la glándula lagrimal y la disfunción de la glándula de Meibomio tal como se entienden aquí pueden considerarse dentro del alcance, por ejemplo, como subtipos, de la queratoconjuntivitis seca.

Los síntomas de la queratoconjuntivitis pueden incluir uno cualquiera o una combinación de los siguientes: una sensación de sequedad, picazón, arenilla o arena en el ojo; sensación de cuerpo extraño; dolor o molestias; escozor o ardor; picor; aumento del parpadeo; fatiga ocular; fotofobia; visión borrosa; enrojecimiento; secreción de moco; intolerancia a las lentes de contacto; lagrimo reflejo excesivo. Se entiende que no todos los pacientes que padecen queratoconjuntivitis seca pueden presentar todos los síntomas simultáneamente. Por consiguiente, actualmente no existe un conjunto uniforme de criterios para diagnosticar la enfermedad. Sin embargo, es importante señalar que, dentro del alcance de la presente invención, se puede abordar cualquiera de los aspectos, síntomas o consecuencias fisiopatológicas de la queratoconjuntivitis seca.

También se prefiere el uso de la composición como se define en cualquiera de las realizaciones descritas aquí para el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio, o un síntoma de la misma. La disfunción de la glándula de Meibomio puede caracterizarse por obstrucción y obturación de la glándula mediante hiperqueratinización de la glándula y aumento de la viscosidad de las secreciones de lípido de Meibomio de los conductos de la glándula de Meibomio. La secreción cuantitativa o cualitativa de los componentes lipídicos necesarios para la película lagrimal puede verse alterada en el caso de pacientes con disfunción de la glándula de Meibomio. Esto puede conducir a un fallo en la formación de una película lagrimal estable y continua, lo que puede ir seguido de pérdida por evaporación e hiperosmolaridad. La disfunción de la glándula de Meibomio puede surgir de una enfermedad primaria relacionada con el margen del párpado o de una enfermedad secundaria que surge de trastornos sistémicos tales como el acné rosácea o la dermatitis seborreica. Además de uno cualquiera de los síntomas descritos para la queratoconjuntivitis seca como se describió anteriormente, los pacientes con disfunción de la glándula de Meibomio también pueden experimentar síntomas que incluyen uno cualquiera o una combinación de los mismos, de picazón, enrojecimiento, hinchazón, dolor o molestias, acumulación de secreción o formación de costras en los márgenes del párpado.

Las composiciones según los usos anteriores son preferiblemente composiciones oftálmicas que se administran tópicamente a la superficie del ojo y a cualquier región o tejido del ojo que pueda ser accesible para la administración tópica, tal como a la córnea o la conjuntiva.

Las composiciones de la invención como se describen aquí pueden proporcionarse como parte de un kit, por ejemplo, un kit que comprende la composición y un recipiente adaptado para contener la composición, en el que el recipiente tiene un medio dispensador adaptado para la administración tópica de la composición al ojo o tejido oftálmico.

Opcionalmente, tal kit puede comprender un desecante de agua o medios desecantes de agua para salvaguardar un contenido de agua residual estable, por ejemplo durante el almacenamiento. Un aumento en el contenido de agua residual puede afectar a la solubilidad de la ciclosporina, lo que a su vez puede afectar a la estabilidad de la composición y puede provocar precipitación. Además, opcionalmente, también pueden incluirse como parte del kit

instrucciones para el uso del kit en el tratamiento de queratoconjuntivitis seca o un síntoma de la misma, o para el uso del kit en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio o un síntoma de la misma.

- 5 La invención proporciona una composición obtenible disolviendo ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso, basado en el peso total de ciclosporina, en 1-perfluorobutilpentano, en la que la ciclosporina se disuelve en ausencia de etanol. La ciclosporina usada para obtener tales composiciones puede tener en otras realizaciones un contenido de agua de menos de alrededor de 0.8% en peso, o 0.6% en peso, o 0.5% en peso, o 0.4% en peso, o 0.3% en peso. Es particularmente preferido el uso de ciclosporina con un contenido de agua de 0.4% en peso o menos, basado en el peso de ciclosporina para obtener una disolución en 1-perfluorobutilpentano, preferiblemente una disolución transparente.
- 10 Se obtiene la composición, incluyendo cualquiera de sus realizaciones o preferencias como se describe anteriormente, en la que la ciclosporina se disuelve en 1-perfluorobutilpentano en ausencia de un codisolvente, por ejemplo, en ausencia de etanol, o cualquiera de los codisolvientes mencionados anteriormente. La concentración de ciclosporina que se puede disolver a 15-25°C para obtener la composición es preferiblemente mayor de 2.6 mg/ml. En realizaciones adicionales, la composición obtenida puede tener una concentración de ciclosporina a 15-25°C mayor de 3.0 mg/ml, o en el intervalo de alrededor de 2.6 a 4.8 mg/ml, o preferiblemente de alrededor de 3.0 a 4.8 mg/ml. En una realización preferida adicional, la concentración de ciclosporina disuelta es de alrededor de 4.0 mg/ml.
- 15 Preferiblemente, la composición obtenida, incluyendo cualquiera de sus realizaciones o preferencias como se describe anteriormente, proporciona una disolución transparente que es termodinámicamente estable a 15-25°C.
- 20 La composición obtenible según cualquiera de las realizaciones anteriores puede usarse como medicamento o usarse para la fabricación de un medicamento. En particular, la composición puede usarse en el tratamiento de queratoconjuntivitis seca o un síntoma de la misma; o para uso en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio o un síntoma de la misma. Preferiblemente, las composiciones que se pueden obtener según cualquiera de las realizaciones descritas aquí son composiciones oftálmicas y se usan para administración tópica en la superficie del ojo y en cualquier región o tejido del ojo que pueda ser accesible a la administración tópica, tal como la córnea o la conjuntiva.
- 25 La invención proporciona un método para preparar una composición como se describe en cualquiera de las realizaciones o preferencias anteriores, concretamente, un método para preparar una composición en forma de una disolución transparente que comprende ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutilpentano, y en la que la composición está esencialmente libre de un codisolvente, comprendiendo el método las etapas de a) proporcionar ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso basado en el peso total de la ciclosporina, y b) disolver dicha ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano.
- 30 En una realización adicional, la etapa a) puede ser la provisión de ciclosporina que tiene un contenido de agua de menos de alrededor de 0.8% en peso, o 0.7% en peso, o 0.6% en peso, o 0.5% en peso o preferiblemente 0.4% en peso basado en el peso de ciclosporina. En otra realización, la etapa a) puede ser la provisión de ciclosporina que tiene un contenido de agua de menos de alrededor de 0.3% en peso, basado en el peso de ciclosporina.
- 35 Además, la etapa a) del método puede comprender secar ciclosporina con un contenido de agua de alrededor de 1.6% en peso o mayor de alrededor de 1.6% en peso basado en el peso total de la ciclosporina.
- 40 La etapa de proporcionar una ciclosporina con un bajo contenido de agua residual, tal como proporcionar ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso basado en el peso total de ciclosporina, puede incluir una etapa de secar la ciclosporina que tiene un mayor contenido de agua, tal como más de 1.6% en peso basado en el peso total de la ciclosporina, o más de alrededor de 1.3% en peso, o alrededor de 1.4% en peso o alrededor de 1.5% en peso, basado en el peso total de la ciclosporina.
- 45 En particular, la etapa de proporcionar ciclosporina que tiene un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso, 0.8% en peso o 0.6% en peso, o preferiblemente 0.4% en peso puede incluir una etapa de someter ciclosporina con un contenido de agua mayor, preferiblemente ciclosporina con un contenido de agua de alrededor de 1.6% en peso, o mayor de 1.6% en peso basado en el peso total de la ciclosporina, a un procedimiento de secado. Los métodos de secado incluyen, entre otros, secar la ciclosporina al vacío, opcionalmente en presencia de un desecante de agua o agente secante. La duración y el método de secado pueden adaptarse para proporcionar el valor de contenido de agua objetivo de la ciclosporina.
- 50 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin embargo no debe entenderse que restringen el alcance de la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

- 55 La calorimetría de sorción isotérmica de ciclosporina a 25°C se determinó usando una celda calorimétrica de dos cámaras de 28 mm insertada en un microcalorímetro doble. Una muestra seca, preparada secando ciclosporina

durante un día al vacío y sobre tamices moleculares, se colocó en la cámara superior (sorción) y se inyectó agua pura en la cámara inferior (vaporización). La actividad del agua se calculó a partir de la potencia del agua evaporada registrada en la cámara de vaporización. Se descubrió que la ciclosporina puede comprender hasta alrededor de 8% en peso de agua cuando se expone a una humedad relativa del 99% HR.

- 5 La Figura 1 representa la sorción de agua de la ciclosporina obtenida en calorimetría de sorción a 25°C. El recuadro en la Figura 1 es un área ampliada de la isoterma de sorción de ciclosporina a niveles más altos de humedad relativa (HR). El contenido de agua de la ciclosporina con una humedad relativa del 99.25% es alrededor de 7.41% en peso.

A continuación se determinó la solubilidad de la ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano en función de su contenido en agua. Las muestras, secadas como anteriormente, se incubaron durante 5 días en desecadores a diferentes 10 humedades relativas fijas a temperatura ambiente. Las distintas humedades relativas se regularon en los desecadores usando disoluciones salinas saturadas ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ).

15 Después de la incubación, se añadió el exceso de ciclosporina de cada muestra a 1-perfluorobutilpentano y cada muestra se selló y se incubó durante 3 días con agitación y temperatura constantes (temperatura ambiente) usando un agitador orbital (IKA KS130 Basic, IKA® -Werke GmbH & Co). Las disoluciones saturadas resultantes se filtraron a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2  $\mu\text{m}$  y se diluyeron con acetonitrilo (factor de dilución de 50, 100 o 200) antes de la determinación de la concentración mediante HPLC-UV de fase inversa. La concentración de ciclosporina se calculó a partir de curvas de calibración de disoluciones estándar (10-100  $\mu\text{g/ml}$ ) preparadas en acetonitrilo. Basándose en la isoterma de sorción de agua de la ciclosporina, se pudo determinar la solubilidad de la ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano en función del contenido de agua de la ciclosporina. La Tabla 1 muestra el conjunto de datos obtenido.

Tabla 1

Humedad relativa (HR)%	Contenido de agua, % en peso	Solubilidad de CsA en F4H5 (mg/ml)
0	0.00	4.75 ± 0.025
11	0.40	3.88 ± 0.027
33	0.76	2.75 ± 0.167
52	1.57	2.64 ± 0.099
53	1.60	2.00 ± 0.099
75	3.05	1.10 ± 0.061
97	6.00	0.90 ± 0.073
100	no disponible	0.52 ± 0.021

25 La Figura 2A representa la solubilidad de ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano en función de la humedad relativa y la Figura 2B representa la solubilidad de ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano en función del contenido de agua en la ciclosporina. Se observó que la solubilidad de la ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano comienza a aumentar rápidamente cuando el residuo de contenido de agua en la ciclosporina es menos de 1.6% en peso basado en el peso total de la ciclosporina (Fig. 2B).

30 También se obtuvieron mediciones de valoración de Karl-Fischer de ciclosporina antes del procedimiento de secado (es decir, sin tratar) y después del secado (es decir, para un día al vacío y en presencia de tamices moleculares, como se describió anteriormente), y se determinó la solubilidad máxima en 1-perfluorobutilpentano. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Ciclosporina	Contenido de agua en CsA (% en peso)	Contenido de agua residual en la composición de CsA-F4H5 <sup>1</sup> (mg/ml)	Solubilidad de CsA en F4H5 (mg/ml)
Tal como se suministra	1.56 ± 0.06	0.0412	2.64 ± 0.10
Seca	0.40	0.0163	4.08 ± 0.39

<sup>1</sup>Valores expresados excluyendo el agua residual negligible en F4H5 de  $<1.6 \times 10^{-4}$  mg/ml.

- 5 Se pueden obtener concentraciones significativamente más altas, es decir, mayores de alrededor de 2.6 mg/ml, y hasta 4.8 mg/ml de ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutilpentano cuando se usa ciclosporina con un contenido de agua bajo y reducido, tal como menos de alrededor de 1.6% en peso, y en particular menos de 1.0% en peso. Se observó un aumento inesperado de aproximadamente 1.6 veces en la solubilidad de la ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano usando ciclosporina con un contenido de agua reducido, de alrededor de 0.4% en peso basado en el peso de la ciclosporina.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición obtenible disolviendo ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso, basado en el peso total de la ciclosporina, en 1-perfluorobutilpentano, en la que la ciclosporina se disuelve en ausencia de etanol.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en la que la ciclosporina se disuelve en ausencia de un codisolvente.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, en la que la concentración de ciclosporina disuelta en la composición a 15-25°C es mayor de alrededor de 2.6 mg/ml.
4. La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que la composición es una disolución transparente y termodinámicamente estable a 15-25°C.
- 10 5. La composición según cualquiera reivindicación anterior, en la que la composición consiste esencialmente en ciclosporina y 1-perfluorobutilpentano.
6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como medicina.
7. La composición para uso según la reivindicación 6, en la que la composición para uso en el tratamiento de queratoconjuntivitis seca o un síntoma de la misma; o para uso en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio o un síntoma de la misma.
- 15 8. Un método para la preparación de una composición en forma de una disolución transparente que comprende ciclosporina disuelta en 1-perfluorobutilpentano, y en la que la composición está libre de un codisolvente, comprendiendo el método las etapas de a) proporcionar ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso basado en el peso total de la ciclosporina, y b) disolver dicha ciclosporina en 1-perfluorobutilpentano.
- 20 9. El método según la reivindicación 8, en el que la etapa a) de proporcionar ciclosporina con un contenido de agua de menos de alrededor de 1.0% en peso basado en el peso total de ciclosporina, comprende una etapa de secar ciclosporina con un contenido de agua de alrededor de 1.6% en peso, o mayor de alrededor de 1.6% en peso basado en el peso total de la ciclosporina.
- 25 10. El método según la reivindicación 8 o 9, en el que la etapa a) comprende secar la ciclosporina al vacío, opcionalmente en presencia de un desecante de agua o agente secante.
11. Un kit farmacéutico, que comprende:
  - (i.) una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5;
  - (ii.) un recipiente adaptado para contener la composición, en el que el recipiente tiene un medio de dispensación adaptado para la administración tópica de la composición al ojo o al tejido oftálmico;
  - 30 (iii.) opcionalmente, un desecante de agua; y
  - (iv.) opcionalmente, instrucciones para el uso del kit en el tratamiento de queratoconjuntivitis seca o un síntoma de la misma, o para el uso del kit en el tratamiento de la disfunción de la glándula de Meibomio o un síntoma de la misma.

# ES 2 965 677 T3

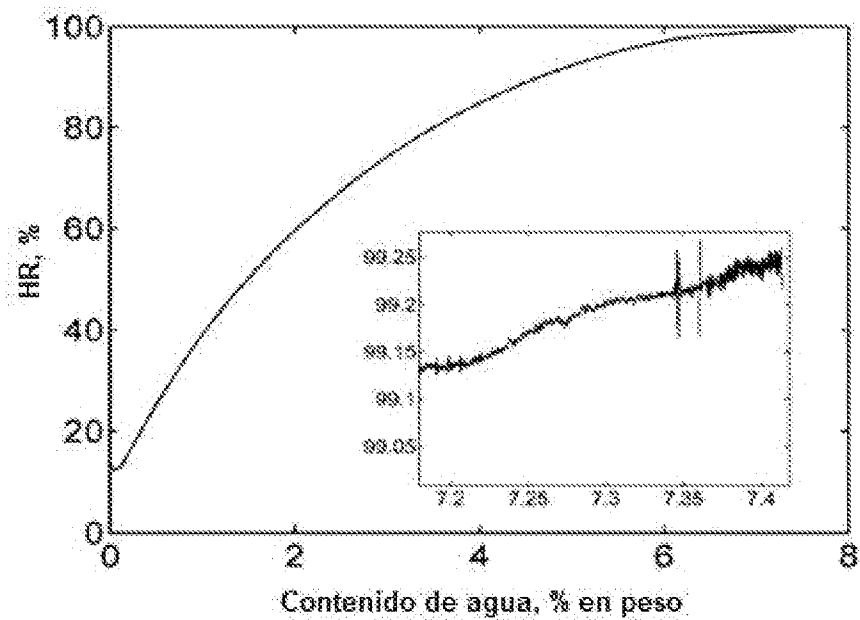


Fig. 1

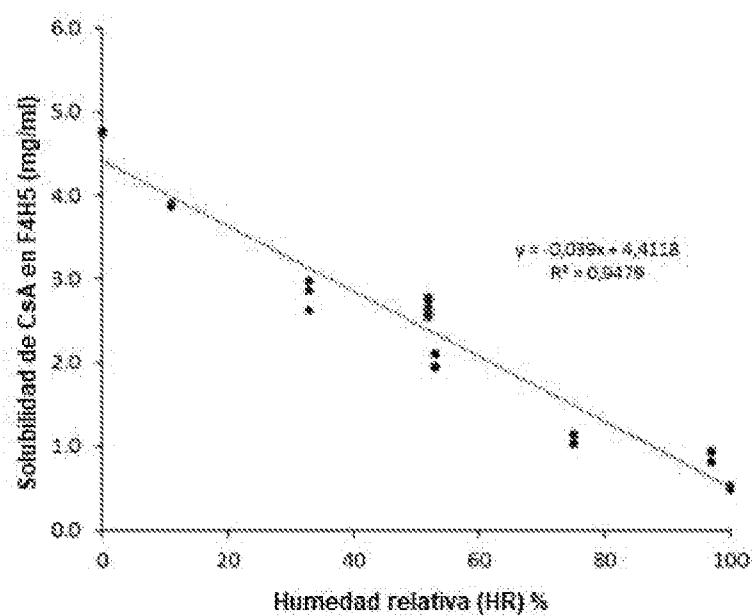


Fig. 2A

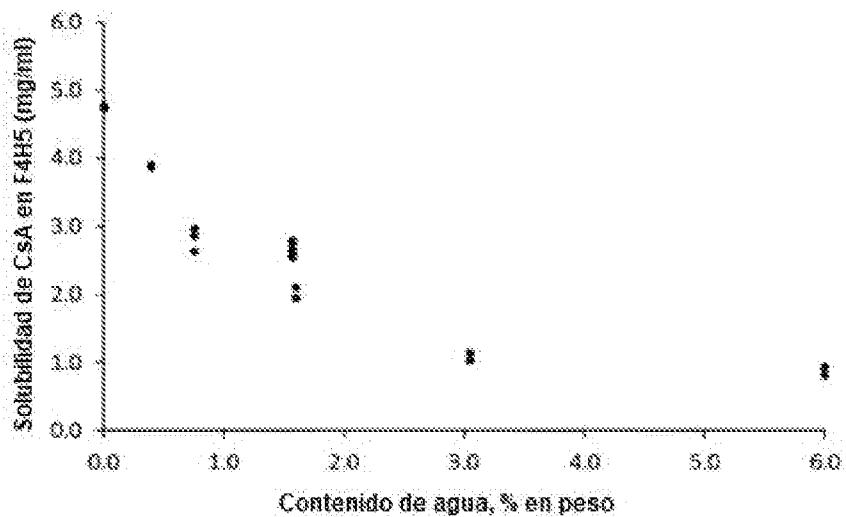


Fig. 2B