

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 878 107**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2019 PCT/EP2019/050433**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2019 WO19141563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2019 E 19701154 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021 EP 3740191**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que comprenden bilastina, una beta-ciclodextrina y al menos un agente de gelificación**

30 Prioridad:

18.01.2018 EP 18382021

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2021

73 Titular/es:

**FAES FARMA, S.A. (100.0%)
Autonomía, 10
48940 Leioa - Vizcaya, ES**

72 Inventor/es:

**HERNÁNDEZ HERRERO, GONZALO;
GONZALO GOROSTIZA, ANA;
MORÁN POLADURA, PABLO;
ZAZPE ARCE, ARTURO;
FERNÁNDEZ HERNANDO, NIEVES;
GONZÁLEZ GARCÍA, TANIA;
TATO CERDEIRAS, PALOMA;
OTERO ESPINAR, FRANCISCO JAVIER;
FERNÁNDEZ FERREIRO, ANXO y
DÍAZ TOMÉ, VICTORIA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 878 107 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 bilastina, una beta-ciclodextrina y al menos un agente de gelificación

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas que contienen una alta concentración de bilastina adecuadas para administración una vez al día y a su uso como composiciones farmacéuticas oftálmicas antihistamínicas y antialérgicas.

10

Antecedentes

Hace mucho que se sabe que la histamina desempeña un papel muy importante en enfermedades de tipo alérgico, tales como rinitis alérgica, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma. Los compuestos antihistamínicos que actúan a nivel del receptor de histamina H₁ son útiles para tratar tales estados.

15

Si los síntomas alérgicos son principalmente oculares, entonces parece preferirse el tratamiento tópico al sistémico. Los agentes tópicos son superiores, con comienzo de acción más rápido (en minutos) que los agentes sistémicos, y, por tanto, son fácilmente capaces de retrasar la respuesta alérgica. En comparaciones directas, varios estudios que utilizan el modelo de exposición a antígeno conjuntival demostraron la superioridad de los agentes tópicos sobre los antihistamínicos sistémicos en el tratamiento de conjuntivitis alérgica. Los antihistamínicos orales pueden ofrecer alivio de otros síntomas de alergia aparte de los oculares, pero tienen un comienzo de acción retrasado en comparación con agentes oculares tópicos. Los agentes antihistamínicos tópicos tienen también menos efectos adversos que los antihistamínicos sistémicos debido a las dosis más bajas requeridas para penetrar en la conjuntiva y los niveles en suero insignificantes a partir del uso tópico.

20

25

A pesar de la eficacia de los productos tópicos disponibles actualmente para tratar la conjuntivitis alérgica, los pacientes que experimentan un alivio de síntomas incompleto es probable que se beneficien del uso de un producto que proporciona alivio de síntomas a lo largo del transcurso de un día entero con la ventaja de la dosificación una vez al día. Evitar una administración más frecuente es más conveniente para los pacientes ya que la administración una vez al día es rentable, ayuda a garantizar un mejor cumplimiento de los pacientes y, de manera más importante, representa una mejora en su calidad de vida.

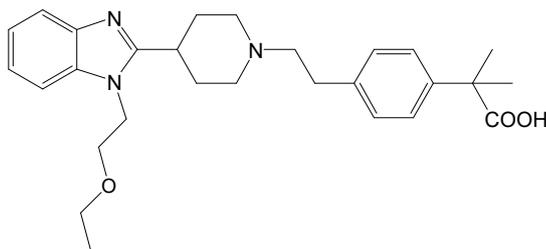
30

Los documentos EP 0818454 A1 y EP 0580541 A1 dan a conocer compuestos de bencimidazol con actividad antihistamínica H₁ selectiva y falta de efectos arritmogénicos. La solicitud de patente EP 3040334 A1 también da a conocer compuestos de bencimidazol que tienen actividad antihistamínica H₁ selectiva potente, que carecen de actividad sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular.

35

Un compuesto particular con las propiedades anteriores es el ácido 2-[4-(2-[1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]-1-piperidinil)etil]fenil]-2-metilpropanoico, también conocido como bilastina, que tiene la fórmula:

40



y desarrollado por Faes Farma, España. La bilastina es un compuesto de bencimidazol antagonista de H₁ sin efectos secundarios sedantes, sin efectos cardiotóxicos y sin metabolismo hepático. Además, la bilastina ha demostrado ser eficaz para el tratamiento sintomático de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria.

45

La bilastina se dio a conocer por primera vez en enero de 1999 y, desde entonces, se han dado a conocer y están comercialmente disponibles muchas disoluciones oftálmicas que comprenden agentes antihistamínicos, por ejemplo el documento EP 2709610 B1 da a conocer una disolución tópica oftálmica que contiene una alta concentración de olopatadina y la Food and Drug Administration (FDA) aprobó recientemente una nueva formulación de disolución oftálmica de clorhidrato de olopatadina al 0,77%. Sin embargo, no existe una sola divulgación habilitante en el estado de la técnica que proporcione una composición farmacéutica oftálmica que contenga una concentración alta de bilastina adecuada para su administración una vez al día.

50

55

La solicitud de patente WO 9413299 A1 da a conocer disoluciones oftálmicas de 1-(2-etoxietil)-2-(4-metil-1-homopiperazinil)-bencimidazol, conocido de otro modo como emedastina. A pesar de ser estructuralmente similar a la bilastina, la emedastina es un derivado de bencimidazol que comprende una cadena de etoxietilo unida al átomo

de nitrógeno del anillo de imidazol, la solubilidad acuosa de emedastina es mucho más alta que la de bilastina lo que permite la provisión de disoluciones oftálmicas que comprenden emedastina (a concentraciones de alrededor de 8 mg/mL) y con excipientes comunes conocidos por el experto tales como EDTA, NaCl, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y reguladores del pH NaOH/HCl y tris(hidroximetil)aminometano.

5 Las únicas divulgaciones en la técnica que abordan el tratamiento de síntomas alérgicos en el ojo administrando bilastina se refieren todas a bilastina administrada por vía oral, realizando la dificultad de proporcionar disoluciones oftálmicas de esta molécula. Por ejemplo, Horak F, *et al.*, *Inflammation Research*, 2010, (59) 391-398 o J Bartra *et al.*, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, vol. 21, supl. 3: 24-33, sólo dan a conocer comprimidos de bilastina.

10 El documento US2007265247 da a conocer una formulación tópica que comprende bilastina.

15 El documento WO 03089425 A1 da a conocer que la bilastina puede usarse para disoluciones oftálmicas pero no proporciona ningún detalle técnico sobre cómo preparar satisfactoriamente dichas disoluciones. El documento WO 2007047253 A2 da a conocer métodos de aumento de la solubilidad acuosa de un azol antifúngico usando una hidroxibutenilciclodextrina. El documento WO 2009003199 A1 da a conocer formulaciones de disoluciones acuosas que comprenden un corticosteroide, un antihistamínico y derivados de sulfoalquil éter ciclodextrina para tejidos nasales y oftálmicos.

20 Este problema se hace evidente cuando se considera que no sólo no existe una sola divulgación de la técnica anterior habilitante que proporcione una composición farmacéutica oftálmica de alta concentración de bilastina, sino que también el estado de la técnica apunta claramente al uso de olopatadina frente a bilastina para el alivio diario de signos y síntomas alérgicos. Beauregard C. *et al.*, ARVO Annual Meeting Abstract, mayo 2008, incluso enseñan que la bilastina no iguala la potencia antihistamínica o la duración de acción de olopatadina *in vivo*.

25 El documento CN 103784462 A describe una preparación oftálmica que comprende bilastina y esteroides como ingredientes activos formulados en combinación con sustancias auxiliares tales como metilcelulosa, ciclodextrina, sorbitol y ácido algínico que permiten administrar dicha composición al ojo para el tratamiento de la conjuntivitis. Sin embargo, no describe la beta-ciclodextrina como se reivindica.

30 El documento WO 2007/117971 A2 se refiere al tratamiento o prevención de afecciones oculares con composiciones de un antagonista H1. Este documento se refiere a dicha preparación tópica que tiene una duración de acción más prolongada y es ventajosa porque puede instilarse una vez al día. No revela la bilastina.

35 El documento US 2005/239745 A1 describe formulaciones oftálmicas tópicas que comprenden fumarato de ketotifeno en combinación con agentes adicionales como ciclodextrinas, agentes gelificantes (ácido hialurónico), agentes de tonicidad (glicerina, sorbitol, manitol) y polímeros (celulosa y polietilenglicol) que proporcionan una preparación cómoda cuando se instila en el ojo para tratar la alergia ocular. Sin embargo, no revela la bilastina.

40 El documento US 5 419 898 A se refiere a una composición antialérgica para uso oftálmico o nasal que comprende compuestos de cetirizina y ciclodextrina, que mejoran la estabilidad del fármaco. El ejemplo 6 muestra los resultados de una prueba de estabilidad de composiciones que comprenden ciclodextrina. Sin embargo, no revela la bilastina.

45 Joel R. Garbow y col., *J Agric Food Chem.*, Vol 49 (4), 2053-2060, 2001, describen que la estabilidad del aspartamo aumenta en presencia de beta-ciclodextrina. Sin embargo, no da a conocer la composición que se reivindica actualmente.

50 Yuejiang Liu y col., *AAPS PHARMSCITECH*, vol. 11, no. 2, 610-620, 2010, describe los resultados de estudios farmacológicos de una solución que comprende agentes gelificantes (alginato y goma gellan desacetilada). Sin embargo, no da a conocer la composición que se reivindica actualmente.

Por tanto, existe la necesidad en la técnica de proporcionar una disolución oftálmica adecuada para su administración una vez al día que incluya altas concentraciones de dichos compuestos de bencimidazol.

55 **Breve descripción de la invención**

60 Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que las formulaciones oftálmicas de la invención, que comprenden bilastina dan como resultado el aumento inesperado en la duración de la eficacia ocular del compuesto. Estos hallazgos son particularmente sorprendentes cuando se tiene en cuenta que tal aumento en la eficacia no se observa en estudios preclínicos que implican bilastina y los compuestos antihistamínicos comparativos olopatadina y azelastina. La presente invención proporciona por tanto por primera vez una formulación oftálmica que se administra una vez al día que comprende bilastina.

65 Consecuentemente, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica que comprende:

- a) al menos el 0,4% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;
- 5 b) al menos una β -ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en β -ciclodextrina sin modificar, C₁-C₆ alquil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ hidroxialquil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ carboxialquil- β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, C₂-C₆ sulfoalquil éter β -ciclodextrina y mezclas de las mismas; y
- 10 c) al menos un agente de gelificación soluble en agua farmacéuticamente aceptable o una sal aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en ácido hialurónico, goma gellan y mezclas de los mismos;
- y en la que el valor de pH de la composición está comprendido entre 4 y 9, incluidos ambos límites superior e inferior del intervalo.

15 En un segundo aspecto, esta invención se refiere a la composición farmacéutica oftálmica acuosa anteriormente mencionada para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o enfermedad susceptible de mejora mediante antagonismo del receptor de histamina H₁, seleccionado de trastorno ocular alérgico o enfermedad alérgica.

20 Otro aspecto de esta invención se refiere a la composición farmacéutica oftálmica acuosa anteriormente mencionada y a un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable adicional.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos se describen también adicionalmente además a continuación en la descripción y se definen en las reivindicaciones.

25

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la estabilidad de disoluciones de bilastina a una concentración por encima de 6,5 mg/mL en presencia del 9% p/v de cinco β -ciclodextrinas en medios de pH diferente a t₀.

30

La figura 2 muestra la estabilidad de disoluciones de bilastina a una concentración por encima de 6,5 mg/mL en presencia del 9% p/v de cinco β -ciclodextrinas en medios de pH diferente a t₁.

35

La figura 3 muestra los tiempos de retención promedio (ART) oculares para composiciones de la invención que comprenden bilastina al 0,4% p/v y HPB al 9% p/v. AH es hialuronato de sodio, GG es goma gellan y MC es metilcelulosa.

40

La figura 4 muestra el efecto de las formulaciones oftálmicas de la invención sobre conjuntivitis inducida con histamina en cobaya.

45

La figura 5 muestra diferencias de tratamiento representadas por puntuación media de prurito ocular calculada como principio activo-vehículo usando medias de mínimos cuadrados (LSMeans), medidas para tres concentraciones de bilastina (bilastina al 0,2% p/v, bilastina al 0,4% p/v y bilastina al 0,6% p/v) a tiempos diferentes (minutos) tras la exposición a alérgeno conjuntival (CAC[®]): al inicio, 16 horas, 8 horas y 15 minutos.

50

La figura 6 muestra puntuaciones de prurito ocular medias (escala 0-4) medidas a tiempos diferentes (minutos) tras CAC[®]: al inicio, 16 horas, 8 horas y 15 minutos.

Descripción detallada de la invención

55

Los inventores han encontrado sorprendentemente que la combinación de bilastina con al menos una β -ciclodextrina y al menos un agente de gelificación soluble en agua farmacéuticamente aceptable o una sal aceptable del mismo, es óptima para aplicaciones oftálmicas, mostrando una acción prolongada excelente en el ojo que permite la provisión de una formulación oftálmica que se administra una vez al día que comprende bilastina. Sorprendentemente, estos resultados no pudieron observarse en pruebas preclínicas, según se muestra en los ejemplos que se refieren a estudios preclínicos y clínicos.

60

Consecuentemente, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica que comprende:

- a) al menos el 0,4% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;

b) al menos una β -ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en β -ciclodextrina sin modificar, C₁-C₆ alquil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ hidroxialquil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ carboxialquil- β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, C₂-C₆ sulfoalquil éter β -ciclodextrina y mezclas de las mismas; y

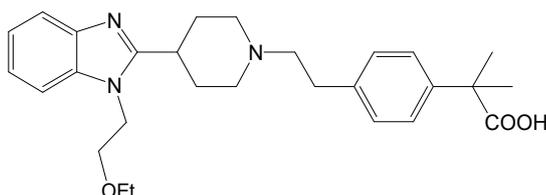
5 c) al menos un agente de gelificación soluble en agua farmacéuticamente aceptable o una sal aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en ácido hialurónico, goma gellan y mezclas de los mismos;

y en la que el valor de pH de la composición está comprendido entre 4 y 9, incluidos ambos límites superior e inferior del intervalo.

10

Bilastina

La composición farmacéutica oftálmica acuosa de la invención comprende bilastina, de fórmula,



15

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. Este compuesto es el ácido 2-[4-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]fenil]-2-metilpropanoico, también conocido como bilastina. La síntesis de bilastina se ha descrito en los documentos EP 0818454 A1, EP 0580541 A1 y EP 3040334 A1.

20

La bilastina puede estar en forma de una sal o solvato, preferiblemente sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona "sales" de los compuestos descritos en el presente documento. A modo de ilustración, dichas sales pueden ser sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o sales de metales, y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un resto ácido o básico por medio de procesos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Tales sales se preparan generalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácidos o bases libres de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o base adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Se prefieren generalmente medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, canforsulfonato, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de bases incluyen sales de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales de bases orgánicas sales tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, sales de aminoácidos básicos, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de metales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

40 El término "solvato" según esta invención se entiende que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención que tiene otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) unida al mismo por medio de formación de enlaces no covalentes. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos. Se conocen generalmente métodos de solvatación en el estado de la técnica.

45 Los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C o de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ¹⁵N están dentro del alcance de esta invención.

50 Una concentración de al menos el 0,4% p/v quiere decir que hay más de 4 mg de bilastina disueltos completamente, es decir, sin ningún signo significativo de precipitación, en tan sólo 1 mL de agua. En la presente invención, todos los porcentajes están en unidades de p/v a menos que se establezca lo contrario. En otra realización, la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de al menos el 0,6% p/v, preferiblemente al menos el 0,7% p/v. En otra realización, la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende al menos el 0,4% p/v, al menos el 0,6% p/v, al menos el 0,7% p/v, al menos el 0,8% p/v, al menos el 0,9% p/v o al menos el 0,6% pero no más del 1,0% p/v de bilastina, en la que la bilastina se disuelve completamente. En otra realización particular, la composición farmacéutica comprende al menos el 0,4% p/v, al menos el 0,6% p/v, al menos el 0,7% p/v, al menos el 0,8% p/v, al menos el 0,9% p/v, o al menos el 0,6% pero no más del 1,0% p/v de bilastina, en la que la bilastina se disuelve

60

completamente. En una realización preferida, la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v.

Ciclodextrinas

5 En el contexto de la presente invención, una ciclodextrina (CD) es una estructura cíclica compuesta por 5 o más unidades de β -D-glucopiranosas unidas en las posiciones 1,4, que tiene normalmente 6 (α -ciclodextrina), 7 (β -ciclodextrina), 8 (γ -ciclodextrina) o 9 (δ -ciclodextrina) unidades de azúcares en una molécula de ciclodextrina.

10 El valor de MS (grado de sustitución molar promedio) es el número promedio de moles de grupos sustituyentes por mol de glucopiranosas. Por ejemplo, en el caso de β -ciclodextrinas, el número promedio de sustituyentes por núcleo de β -ciclodextrina puede calcularse multiplicando el valor de MS por 7 (la β -ciclodextrina comprende 7 unidades de azúcares por molécula de ciclodextrina). Una notación inequívoca para este valor es el DS (grado de sustitución).

15 Tanto las ciclodextrinas amorfas como las cristalinas están dentro del alcance de la presente solicitud. Tal como se usa en el presente documento el término "ciclodextrina" puede referirse a una ciclodextrina o a un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de ciclodextrinas incluyen, pero no se limitan a, α -, β -, γ - y δ -ciclodextrinas modificadas o no modificadas. Las ciclodextrinas de la presente invención son β -ciclodextrinas. Los derivados de
20 ciclodextrinas y particularmente de las β -ciclodextrinas de la invención incluyen aquellos en los que algunos o todos los grupos OH se convierten en grupos OR. Dichos derivados incluyen aquellos con grupos alquilo C_{1-6} tales como por ejemplo ciclodextrinas metiladas, etiladas, propiladas y butiladas, en las que R es un grupo metilo, etilo, propilo o butilo; aquellos con grupos hidroxialquilo sustituidos tales como por ejemplo hidroxipropilciclodextrinas o hidroxietilciclodextrinas, en las que R es un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ o un grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; ciclodextrinas
25 ramificadas tales como ciclodextrinas unidas a maltosa; ciclodextrinas catiónicas; amonio cuaternario; ciclodextrinas aniónicas tales como carboximetilciclodextrina, sulfatos de ciclodextrina y succinatos de ciclodextrina; ciclodextrinas anfóteras tales como ciclodextrinas de carboximetil/amonio cuaternario-ciclodextrinas. Otras modificaciones específicas incluyen uno o más restos de hidroxialquil éter (por ejemplo R es hidroxialquilenos C_{1-6}); uno o más restos de sulfoalquil éter (por ejemplo R es alquilenos $C_{2-6}-\text{SO}_3^-$); restos de carboxialquilo (por ejemplo R es $\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6});
30 restos fenoxilo sustituidos; restos de triptófano; o mezclas de los mismos. El número total de grupos OR por molécula de ciclodextrina se define como grado de sustitución/modificación.

En la presente invención, la ciclodextrina de la composición farmacéutica oftálmica es una β -ciclodextrina. En una
35 realización preferida, la β -ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en C_1 - C_6 alquil- β -ciclodextrina, C_1 - C_6 hidroxialquil- β -ciclodextrina, C_1 - C_6 carboxialquil- β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, C_2 - C_6 sulfoalquil éter β -ciclodextrina y mezclas de las mismas.

En una realización la β -ciclodextrina es una C_1 - C_6 alquil- β -ciclodextrina. Las C_1 - C_6 alquil- β -ciclodextrinas preferidas
40 incluyen metil- β -ciclodextrina; dimetil- β -ciclodextrina; trimetil- β -ciclodextrina; etil- β -ciclodextrina; dietil- β -ciclodextrina; propil- β -ciclodextrina; y butil- β -ciclodextrina. En una realización más preferida la β -ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en metil- β -ciclodextrina o dimetil- β -ciclodextrina.

Los derivados de C_1 - C_6 alquil- β -ciclodextrina tienen preferiblemente un grado de sustitución/modificación de desde
45 aproximadamente 1 hasta aproximadamente 18, desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 16, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 14, desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 12,6, y más preferiblemente desde aproximadamente 4 hasta 6.

En una realización particular la β -ciclodextrina no es una alqueniil- β -ciclodextrina, particularmente la β -ciclodextrina
50 no es hidroxibutenil- β -ciclodextrina.

En otra realización la ciclodextrina es una C_1 - C_6 hidroxialquil- β -ciclodextrina. Las C_1 - C_6 hidroxialquil- β -ciclodextrinas
55 preferidas incluyen hidroxietil- β -ciclodextrina; hidroxipropil- β -ciclodextrina (que es equivalente a 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina) y 2-hidroxibutil- β -ciclodextrina. En una realización más preferida la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD o HP- β -CD).

Los derivados de C_1 - C_6 hidroxialquil- β -ciclodextrina, y particularmente la hidroxipropil- β -ciclodextrina, tienen
preferiblemente un grado de sustitución/modificación de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 14, más preferiblemente desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8.

60 En una realización adicional la ciclodextrina es una C_1 - C_6 carboxialquil- β -ciclodextrina. Las C_1 - C_6 carboxialquil- β -ciclodextrinas preferidas para uso en el presente documento incluyen carboximetil- β -ciclodextrina y (2-carboxietil)- β -ciclodextrina.

En una realización adicional la ciclodextrina es una C_2 - C_6 sulfoalquil éter β -ciclodextrina. Una C_2 - C_6 sulfoalquil éter
65 β -ciclodextrina preferida para uso en el presente documento es sulfobutil éter- β -ciclodextrina.

Los derivados de C₂-C₆ sulfoalquil éter-β-ciclodextrina tienen preferiblemente un grado de sustitución/modificación de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 14, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 7.

5 En una realización preferida la ciclodextrina es una β-ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en C₁-C₆ alquil-β-ciclodextrina, C₁-C₆ hidroxialquil-β-ciclodextrina, C₁-C₆ carboxialquil-β-ciclodextrina, C₂-C₆ sulfoalquil éter β-ciclodextrina y mezclas de las mismas.

10 En otra realización preferida, la ciclodextrina es una β-ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en C₁-C₆ hidroxialquil-β-ciclodextrina, C₁-C₆ carboxialquil-β-ciclodextrina, C₂-C₆ sulfoalquil éter β-ciclodextrina y mezclas de las mismas.

15 En la realización más preferida la ciclodextrina es una β-ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en C₁-C₆ hidroxialquil-β-ciclodextrinas, C₂-C₆ sulfoalquil éter β-ciclodextrinas y mezclas de las mismas.

En los ejemplos de la presente invención se usan las siguientes β-ciclodextrinas:

- β-CD: β-ciclodextrina (ref. de Sigma-Aldrich: C4767-25G).
- 20 - HP-β-CD: 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina con un grado de sustitución de 5,6 (ref. de Sigma-Aldrich: 332607-5G).
- HPB: 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina con un grado de sustitución de 4,5 (Kleptose™ Roquette Pharma).
- 25 - CM-β-CD: sal de sodio de carboximetil-β-ciclodextrina con un grado de sustitución de 3 (ref. de Sigma-Aldrich: 21906-5G).
- DM-β-CD: heptakis(2,6-di-O-metil)-β-ciclodextrina (ref. de Sigma-Aldrich: H0513-5G).
- 30 - SBE-β-CD: sal de sodio de sulfobutil éter β-ciclodextrina - USP con un grado de sustitución de 6,2-6,9 (ref. de Carbosynth: SBECD).

En una realización preferida la ciclodextrina es una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable.

35 En una realización particular, la ciclodextrina está presente en la composición en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 50% p/v. En este caso, p/v significa concentración en porcentaje de peso/volumen (g/100 mL), por ejemplo cuando la ciclodextrina está presente en la composición en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 50% significa que está presente en una cantidad de desde aproximadamente 1 mg/mL hasta aproximadamente 500 mg/mL. En la presente invención, todos los porcentajes están en unidades de p/v a menos que se establezca lo contrario. En realizaciones específicas, la
40 ciclodextrina está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,25% hasta aproximadamente el 30%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 25%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 15% o desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 10% p/v. En una realización preferida, la ciclodextrina de la composición farmacéutica de la invención está en una concentración de al menos el 5% p/v pero no más del 15%
45 p/v, es decir desde aproximadamente 50 hasta 150 mg/mL. Más preferiblemente, la ciclodextrina está presente en una cantidad de al menos el 8% pero no más del 10% p/v. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende el 9% p/v de ciclodextrina.

Agente de gelificación

50 Agentes de gelificación solubles en agua se refieren a sustancias que pueden aumentar la viscosidad de una disolución acuosa tal como la composición farmacéutica oftálmica de la invención, sin cambiar sustancialmente sus otras propiedades, pero que forman un gel, disolviéndose en la fase líquida como una mezcla de coloides que forma una estructura interna débilmente cohesiva. En una realización preferida el al menos un agente de gelificación es un
55 agente de gelificación farmacéuticamente aceptable para fines oftálmicos.

En la presente invención, el al menos un agente de gelificación soluble en agua farmacéuticamente aceptable o una sal aceptable del mismo se selecciona de ácido hialurónico, goma gellan, y mezclas de los mismos.

60 Por tanto, en una realización preferida, el al menos un agente de gelificación soluble en agua farmacéuticamente aceptable es ácido hialurónico o una sal aceptable del mismo.

65 En una realización particular el agente de gelificación o una sal aceptable del mismo está presente en la composición acuosa de la invención en una cantidad de desde aproximadamente el 0,001% p/v hasta aproximadamente el 2% p/v, preferiblemente desde aproximadamente el 0,003% p/v hasta aproximadamente el 1% p/v. En realizaciones particulares el agente de gelificación está presente en la composición acuosa de la invención

en una cantidad de aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,25%, aproximadamente el 0,50%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,5% o aproximadamente el 2%. Todos los porcentajes están en unidades de p/v a menos que se establezca lo contrario. En una realización preferida, el agente de gelificación está presente en la composición acuosa de la invención en una cantidad de al menos el 0,05% p/v pero no mayor del 1% p/v, lo más preferiblemente al 0,1% p/v.

En una realización preferida, la composición farmacéutica oftálmica de la invención comprende:

- a) al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o dicha sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;
- b) al menos una β -ciclodextrina, seleccionada del grupo que consiste en β -ciclodextrina sin modificar, C₁-C₆ alquil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ hidroxialquil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ carboxialquil- β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, C₂-C₆ sulfoalquil éter β -ciclodextrina y mezclas de las mismas, en la que la concentración de dicha β -ciclodextrina es de al menos el 5% p/v pero no más del 15% p/v; y
- c) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la concentración del ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 0,05% p/v pero no más del 1% p/v.

En una realización particular, el agente de gelificación es ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y tiene un peso molecular no mayor de 600000 Da. El peso molecular del agente de gelificación puede medirse según técnicas conocidas en la técnica. Preferiblemente pero sin limitarse a lo mismo, el peso molecular promedio del ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede determinarse usando cromatografía de exclusión molecular acoplada a dispersión de luz láser multiángulo (SEC-MALLS). Alternativamente, el peso molecular promedio del ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede determinarse también usando la viscosidad intrínseca y la relación de Mark-Houwink.

Realizaciones adicionales

En una realización particular, la composición farmacéutica oftálmica de la invención comprende además al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable como agente de viscosidad, seleccionado del grupo que consiste en un derivado de éter de celulosa, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), y mezclas de los mismos.

Polímeros solubles en agua se refieren a polímeros hidrófilos que son, al menos parcialmente, solubles en agua. En una realización preferida el al menos un polímero soluble en agua es un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida el al menos un polímero soluble en agua es un derivado de éter de celulosa, lo más preferiblemente metilcelulosa. En otra realización el al menos un polímero soluble en agua es polietilenglicol.

En una realización particular el polímero soluble en agua está presente en la composición acuosa de la invención en una cantidad desde aproximadamente el 0,001% p/v hasta aproximadamente el 15% p/v, preferiblemente desde aproximadamente el 0,01% p/v hasta aproximadamente el 15% p/v. En realizaciones particulares el polímero soluble en agua está presente en la composición acuosa de la invención en una cantidad de aproximadamente el 0,01%, aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,25%, aproximadamente el 0,50%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 13% o aproximadamente el 15%. Todos los porcentajes están en unidades de p/v a menos que se establezca lo contrario.

- Derivados éter de celulosa

En una realización el polímero soluble en agua es un derivado de éter de celulosa. Un derivado de éter de celulosa se refiere a celulosa en la que los grupos hidroxilo de celulosa se han sustituido parcial o totalmente para proporcionar éteres (-OR) de celulosa. En una realización el derivado de éter de celulosa se selecciona del grupo que consiste en alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosas y mezclas de las mismas.

En una realización preferida, el derivado de éter de celulosa se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboxialquilcelulosa y mezclas de las mismas.

En una realización el derivado de éter de celulosa es alquilcelulosa. Las alquilcelulosas preferidas para uso en el presente documento incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa, etilmetilcelulosa y mezclas de las mismas.

En una realización el derivado de éter de celulosa es una hidroxialquilcelulosa. Las hidroxialquilcelulosas preferidas para uso en el presente documento incluyen hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y etilhidroxietilcelulosa.

5 En una realización el derivado de éter de celulosa es una carboxialquilcelulosa. Las carboxialquilcelulosas preferidas para uso en el presente documento incluyen carboximetilcelulosa (CMC). CMC y carboximetilcelulosa de sodio (CMCNa) son equivalentes.

- Polietilenglicol (PEG)

10 PEG se conoce también como poli(óxido de etileno) (PEO) o polioxitileno (POE). En una realización preferida PEG es un PEG de bajo peso molecular, lo que quiere decir PEG que tiene un peso molecular de entre 300-1000 g/mol. El peso molecular de PEG está más preferiblemente entre 300 y 500 g/mol. En una realización preferida el peso molecular es de 400 g/mol, es decir, PEG400.

15 En una realización particular, la composición tiene una osmolalidad comprendida entre de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 640 mOsm/kg, preferiblemente de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 600 mOsm/kg. En una realización preferida, la osmolalidad es de aproximadamente 240 mOsm/kg a aproximadamente 340 mOsm/kg. La osmolalidad de la disolución farmacéutica oftálmica de la invención puede medirse usando métodos convencionales bien conocidos en la técnica. Preferiblemente, pero sin limitación, la osmolalidad de la disolución farmacéutica oftálmica de la invención puede determinarse mediante la medida del descenso del punto de congelación de la disolución con un osmómetro.

25 En una realización particular, la composición de la invención puede comprender además agentes de osmolalidad o agentes de tonicidad seleccionados de glicerina, sorbitol, manitol, eritritol, arabitol, xilitol, ribitol, galactitol, multitol, macrogol, lactitol, y mezclas de los mismos. Cuando están presentes, dichos agentes de osmolalidad o agentes de tonicidad están en la composición acuosa de la invención en una cantidad de aproximadamente el 0,05%, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,25%, aproximadamente el 0,50%, aproximadamente el 0,75%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 13% o aproximadamente el 15%. En una realización compatible con la anterior, dichos agentes de osmolalidad o agentes de tonicidad están en la composición acuosa de la invención en una cantidad de menos del 15%, el 13%, el 10%, el 7%, el 5%, el 3% o el 2%. Todos los porcentajes están en unidades de p/v a menos que se establezca lo contrario.

35 En una realización preferida, cuando están presentes, los agentes de osmolalidad agentes o agentes de tonicidad están en la composición acuosa de la invención en una cantidad de entre el 0,05% y el 5% p/v.

40 En una realización particular, los inventores han encontrado sorprendentemente que la composición de la invención es estable y ventajosamente no requiere la adición de agentes conservantes, tales como cloruro de benzalconio, imidazolidinilurea, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, EDTA de disodio, timerosal, clorobutanol y ácido sórbico, que se sabe que provocan xeroftalmia e irritación de ojos. Por tanto, en una realización particular, la composición farmacéutica oftálmica de la invención carece de conservantes.

45 En una realización particular, la composición de la invención comprende glicerina. Glicerina es sinónimo de glicerol o propanotriol. Preferiblemente, la glicerina está en la composición acuosa de la invención en una cantidad de entre el 0,05% y el 5% p/v, más preferiblemente entre el 0,05% y el 3% p/v. En una realización preferida, la glicerina está presente como agente de tonicidad a una concentración no mayor del 2,5%. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende glicerina en una cantidad de aproximadamente el 1,6%, preferiblemente del 1,61%. Todos los porcentajes están en unidades de p/v a menos que se establezca lo contrario.

pH

55 La composición acuosa farmacéutica de la invención se ha desarrollado preferiblemente para administración y/o usos oftálmicos, es decir la composición farmacéutica oftálmica acuosa está adaptada a estos fines. El pH fisiológico del ojo, particularmente el ojo humano, se sabe que está entre aproximadamente 6,5-8,0.

60 En una realización preferida, la composición farmacéutica tiene un valor de pH comprendido entre 4 y 9, incluidos ambos límites superior e inferior. En algunas realizaciones el pH de la composición farmacéutica oftálmica acuosa de la presente invención es 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3 ó 9,4.

65 En el contexto de los valores de pH, debe entenderse fácilmente que un valor de pH de 4 puede identificarse también como correspondiendo a un intervalo de pH de desde 3,6 hasta 4,4. De forma similar, un valor de pH de 9

puede identificarse también como correspondiendo a un intervalo de pH de desde 8,6 hasta 9,4. En otra realización preferida, el valor de pH de la composición farmacéutica es de 4,0, 5,5, 7,4, 8,0 ó 9,0.

5 En una realización está presente un agente de ajuste de pH seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o una combinación de los mismos.

En una realización está presente un agente tamponante seleccionado del grupo que consiste en tampón acetato, un tampón citrato, un tampón fosfato, un tampón borato, o una combinación de los mismos.

10 En otra realización la composición tiene un pH en un intervalo que mantiene la estabilidad química, física y/o fisiológica de bilastina y se tolera bien por el ojo.

Usos

15 Se ha encontrado que la bilastina es un antagonista del receptor de histamina H₁ y sería por tanto útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora por antagonismo del receptor de histamina H₁.

20 Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica acuosa tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H₁ seleccionado de trastorno ocular alérgico o enfermedad alérgica.

25 En una realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica acuosa tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno ocular alérgico o enfermedad alérgica. Preferiblemente, una enfermedad o trastorno seleccionado de rinitis, rinoconjuntivitis, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular, picazón, eritema, lagrimeo, quemosis, queratitis seca, queratoconjuntivitis seca o síndrome de disfunción lagrimal. En el contexto de la presente invención, el síndrome del ojo seco incluye queratitis seca, queratoconjuntivitis seca o síndrome de disfunción lagrimal.

30 Preferiblemente, la invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica acuosa tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de conjuntivitis alérgica. En otra realización preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica acuosa tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de síndrome del ojo seco. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica acuosa tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención simultáneos de conjuntivitis alérgica y síndrome del ojo seco.

40 El término "tratamiento" o "tratar" en el contexto de esta memoria descriptiva quiere decir la administración de un compuesto o formulación según la invención para mejorar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad. "Tratamiento" abarca también mejorar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

El término "mejorar" en el contexto de esta invención se entiende como que significa cualquier mejora en la situación del paciente tratado.

45 El término "prevención" o "prevenir" en el contexto de esta memoria descriptiva quiere decir la administración de un compuesto o formulación según la invención para reducir el riesgo de adquirir o desarrollar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad.

Composición farmacéutica

50 La expresión "composición farmacéutica oftálmica acuosa" se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende agua adecuada para uso ocular.

55 En una realización, la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa de la invención a una concentración de al menos el 0,4% p/v. En otra realización, la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa de la invención a una concentración de al menos el 0,6% p/v, preferiblemente al menos el 0,7%. En otra realización, la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa de la invención a una concentración comprendida entre el 0,6 y el 1,0% p/v, preferiblemente a una concentración comprendida entre el 0,6 y el 0,9% p/v, más preferiblemente a una concentración comprendida entre el 0,6 y el 0,8%. Preferiblemente, la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa de la invención a una concentración del 0,6% p/v. En este caso, % p/v quiere decir concentración en porcentaje de peso/volumen (g/100 mL), por ejemplo cuando la bilastina está presente en la composición en una cantidad de desde aproximadamente el 0,6% hasta aproximadamente el 1,0% quiere decir que está presente en una cantidad de desde aproximadamente 6 mg/mL hasta aproximadamente 10 mg/mL. En la presente invención, todos los porcentajes están en unidades de p/v a menos que se establezca lo contrario.

65

En una realización, la cantidad de bilastina en la composición farmacéutica de la invención está preferiblemente por encima de 4500 µg/mL, preferiblemente por encima de 6000 µg/mL, preferiblemente por encima de 6500 µg/mL, preferiblemente por encima de 7000 µg/mL, preferiblemente por encima de 7500 µg/mL, preferiblemente por encima de 8000 µg/mL, preferiblemente por encima de 8500 µg/mL, preferiblemente por encima de 9000 µg/mL y más preferiblemente por encima de 9500 µg/mL. En una realización preferida, la cantidad de bilastina en la composición farmacéutica de la invención es menor de 10500 µg/mL.

En una realización particular la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende bilastina, una β-ciclodextrina y ácido hialurónico o una sal aceptable del mismo, en la que la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa. En otra realización particular la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende bilastina, hidroxipropil-β-ciclodextrina y ácido hialurónico o una sal aceptable del mismo, en la que la bilastina se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” quiere decir aquella cantidad de un medicamento que cuando se administra suministra una cantidad de uno o más agentes farmacéuticamente activos contenidos en la misma para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o estado patológico.

En una realización preferida la composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de bilastina.

La composición farmacéutica oftálmica acuosa de la invención puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables.

La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo, diluyente o adyuvante que se administra con el principio activo. Tales excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Se usan preferiblemente como vehículos agua o disoluciones acuosas salinas y disoluciones de dextrosa y de glicerina acuosas, particularmente para disoluciones inyectables. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en “Remington's Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin, 21ª edición, 2005.

Los excipientes y sustancias auxiliares necesarios para fabricar la forma farmacéutica deseada de administración de la composición farmacéutica de la invención dependerán, entre otros factores, de la forma farmacéutica de administración elegida. Dichas formas farmacéuticas de administración de la composición farmacéutica se fabricarán según métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Una revisión de diferentes métodos de administración de principios activos, excipientes a usarse y procesos para producirlos puede encontrarse en “Tratado de Farmacia Galénica”, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a composiciones y entidades moleculares que son tolerables fisiológicamente y no producen normalmente una reacción alérgica o una reacción desfavorable similar como trastornos gástricos, mareo y semejantes, cuando se administran a un ser humano o animal. Preferiblemente, el término “farmacéuticamente aceptable” quiere decir que está aprobado por una agencia reguladora de un estado o gobierno federal o está incluido en la Farmacopea de los EE.UU. o en otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

Las formulaciones dadas a conocer en el presente documento también comprenden opcionalmente uno o más excipientes oftálmicos. Los excipientes oftálmicos incluyen, a modo de ejemplos no limitantes, al menos un agente seleccionado de un mucoadhesivo, un conservante, un agente de ajuste del pH, un agente de ajuste de la tonicidad, un agente tamponante, un antioxidante, un agente quelante, un conservante antimicrobiano, un conservante químico, un agente de viscosidad o una combinación de los mismos. En una realización particular, la composición oftálmica comprende adicionalmente un polímero soluble en agua, tal como se definió anteriormente.

En una realización particular la composición de la invención no comprende un corticosteroide.

En una realización preferida, la composición farmacéutica oftálmica comprende:

- a) al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o dicha sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;
- b) al menos una C₁-C₆ hidroxialquil-β-ciclodextrina, en la que la concentración de dicha β-ciclodextrina es de al menos el 5% p/v pero no más del 15% p/v;
- c) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la concentración de dicho ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 0,05% p/v pero no más del 1% p/v;

d) desde el 0,001% p/v hasta el 15% p/v de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consiste en un derivado de éter de celulosa, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), y mezclas de los mismos; y

5 e) desde el 0,05% p/v hasta el 5% p/v de al menos un agente de tonicidad seleccionado del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, manitol, eritritol, arabitol, xilitol, ribitol, galactitol, multitol, macrogol, lactitol, y mezclas de los mismos.

10 En otra realización preferida, la composición farmacéutica oftálmica comprende:

a) al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o dicha sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;

15 b) al menos una C₁-C₆ hidroxialquil-β-ciclodextrina, en la que la concentración de dicha β-ciclodextrina es de al menos el 5% p/v pero no más del 15% p/v;

20 c) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la concentración de dicho ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 0,05% p/v pero no más del 1% p/v;

d) desde el 0,001% p/v hasta el 15% p/v de un derivado de éter de celulosa; y

25 e) desde el 0,05% p/v hasta el 5% p/v de glicerina.

En una realización más preferida, la composición farmacéutica oftálmica comprende:

a) al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o dicha sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;

35 b) al menos una C₁-C₆ hidroxialquil-β-ciclodextrina, en la que la concentración de dicha β-ciclodextrina es de al menos el 5% p/v pero no más del 15% p/v;

c) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la concentración de dicho ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 0,05% p/v pero no más del 1% p/v;

40 d) desde el 0,005% p/v hasta el 0,1% p/v de metilcelulosa; y

e) desde el 0,5% p/v hasta el 2% p/v de glicerina.

45 La tabla 1 a continuación proporciona un listado de componentes a modo de ejemplo adecuados para una formulación preferida a modo de ejemplo de la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje de peso/volumen deseado para esos componentes. Se entenderá que la tabla 1 siguiente es a modo de ejemplo y que ciertos componentes pueden añadirse o eliminarse de la tabla y las concentraciones de ciertos componentes pueden cambiarse al tiempo que la formulación puede permanecer dentro del alcance de la presente invención, a menos que se establezca específicamente lo contrario.

50 Tabla 1. Formulación a modo de ejemplo preferida de la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje de peso/volumen deseado para esos componentes.

Componente	% de p/v
Bilastina	0,6
β-Ciclodextrina (hidroxipropil-β-ciclodextrina)	9,0
Agente de gelificación (hialuronato de sodio)	0,1
Agente de tonicidad (glicerina)	1,61
Agente de viscosidad (metilcelulosa)	0,01
Agente de ajuste del pH (NaOH o HCl)	suficiente para lograr pH = 7,4
Agua purificada	C.S. hasta 100

55 Formas farmacéuticas

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición líquida para administración tópica al ojo. Formas líquidas son disoluciones, suspensiones o emulsiones.

5 Los ejemplos de preparaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen gotas oftálmicas (es decir, colirios o lágrimas artificiales), emulsiones oftálmicas y pomadas oftálmicas. En una realización particular las composiciones de la presente invención están en forma de preparaciones oftálmicas como gotas oftálmicas. Las preparaciones oftálmicas pueden incluir un agente antimicrobiano adecuado. En una realización preferida las preparaciones oftálmicas no incluyen un conservante. En una realización más preferida, las preparaciones oftálmicas no incluyen un conservante seleccionado de cloruro de benzalconio, imidazolidinilurea, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol, EDTA de disodio, timerosal, clorobutanol y ácido sórbico.

15 La presente invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica tal como se definió anteriormente. En una realización preferida, dicha composición farmacéutica oftálmica es una composición farmacéutica que se administra una vez al día.

Los ejemplos siguientes son meramente ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención y no puede considerarse que la restrinjan en modo alguno.

20 Ejemplos

Materiales y métodos

25 Se han usado los siguientes materiales: bilastina (suministrada por Sai Life Sciences, lote 5000011325); las ciclodextrinas descritas anteriormente como β -CD, HP- β -CD, HPB, CM- β -CD, DM- β -CD y SBE- β -CD; metilcelulosa 1500 (MC1500) (Acofarma); goma gellan (GG) (Kelcogel CG-LA, CPKelco), hialuronato de sodio (Caref) y glicerina (Merck-Millipore). El agua usada en los siguientes ejemplos era agua purificada obtenida usando un sistema de purificación de agua Elix[®] de Merck-Millipore.

30 Ejemplo 1. Estabilidad de bilastina por encima de 6,5 mg/mL a 25°C, en presencia del 9% de diferentes β -ciclodextrinas en disoluciones acuosas a diferentes valores de pH.

Este ejemplo muestra la estabilidad de disoluciones de bilastina a una concentración por encima de 6,5 mg/mL (0,65% p/v) en presencia del 9,0% p/v de las cinco ciclodextrinas β -CD, HP- β -CD, CM- β -CD, DM- β -CD y SBE- β -CD en disoluciones acuosas a diferentes valores de pH. Cada valor de pH se obtuvo mediante ajuste partiendo de una disolución básica tal como sigue.

Bilastina en disoluciones no tamponadas (ajuste de pH).

40 a. Disolución de bilastina de 7 mg/mL en medio básico: se añadieron 70 mg de bilastina a un matraz volumétrico de 10 mL. Se añadieron aproximadamente 5 mL de agua desionizada y entonces se añadió NaOH 1 M gota a gota agitando la mezcla hasta que se disolvió toda la bilastina. Entonces, se añadieron 900 mg de la ciclodextrina correspondiente y se agitó la mezcla hasta la solubilización completa de la ciclodextrina (excepto en el caso específico de β -CD que no condujo a solubilización total). El volumen se ajustó entonces a 10 mL.

45 b. Se transfirieron 900 μ L de las cinco disoluciones de bilastina+ciclodextrina preparadas en la etapa a, cada una a tubos Eppendorf diferentes.

50 c. Se ajustó el pH en cada Eppendorf al valor deseado mediante adición cuidadosa de AcOH al 50%, HCl 1 M o NaOH 1 M según se requiera.

$t_0 = 0$ días

55 Se mantuvieron las disoluciones en agitación a 30°C durante 1 hora después de lo cual se midió la concentración de bilastina.

$t_1 = 7$ días

60 Se mantuvieron las disoluciones, después del análisis a t_0 , durante un periodo de 7 días en una habitación termostatazada a $22 \pm 2^\circ\text{C}$ sin agitación y se reanalizaron.

65 Se introdujo cada Eppendorf dentro de un incubador (VWR[®] Incubating Mini Shaker) en agitación constante (100 rpm) y se incubó a 30°C durante 1 hora. Entonces, se centrifugaron muestras de 1,5 mL de cada Eppendorf durante 0,5 horas a 12.500 rpm (centrífuga termostatazada SIGMA 2-16P) para eliminar partículas sólidas de bilastina. Se diluyeron apropiadamente muestras del sobrenadante (1:100) para determinar la concentración de bilastina. Se midió la concentración de bilastina usando un espectrofotómetro de matriz de

diodos Hewlett Packard 8452A. Se llevaron a cabo los ensayos por triplicado. Se muestran los resultados a continuación.

5 Tabla 2. Concentración de bilastina (objetivo 7 mg/mL) en presencia del 9% p/v de diferentes ciclodextrinas en disoluciones acuosas no tamponadas a diferentes valores de pH a t_0 .

pH	4,0	5,5	7,4	8,0	9,0
β -CD	7,0	7,0	6,9	7,0	6,9
HP- β -CD	6,4	6,6	6,6	6,6	6,7
CM- β -CD	6,5	6,6	6,7	6,7	6,8
DM- β -CD	6,7	6,8	6,8	6,7	6,8
SBE- β -CD	6,6	6,8	6,9	6,7	6,8

La desviación con respecto a 7 mg/mL en los valores de concentración de bilastina se debe al efecto de dilución después de la etapa de ajuste del pH.

10 Tabla 3. Concentración de bilastina (objetivo 7 mg/mL) en presencia del 9% p/v de diferente ciclodextrinas en disoluciones acuosas no tamponadas a diferentes valores de pH a t_1 (7 días).

pH	4	5,5	7,4	8	9
β -CD	7,2	7,3	7,2	7,1	7,2
HP- β -CD	6,7	6,8	6,8	6,9	6,8
CM- β -CD	6,6	6,8	6,8	6,8	6,9
DM- β -CD	6,7	6,9	6,8	6,9	6,9
SBE- β -CD	6,6	6,8	6,9	6,8	6,8

15 Después de 1 semana los valores están aún por encima de 6,5 mg/mL. En comparación con los resultados a t_0 , hay un aumento pequeño pero general en la concentración de bilastina que está provocado por la ligera evaporación del disolvente.

20 Este ejemplo muestra que una concentración de bilastina de por encima de 6,5 mg/mL es estable en disoluciones no tamponadas después de 1 hora a 30°C y después de 7 días a 22°C para el intervalo de pH de 4,0 a 9,0. Se representan estos resultados en la figura 1 (t_0) y la figura 2 (t_1).

Ejemplo 2. Bioadhesión ocular de bilastina al 0,4% p/v y HPB al 9% en composiciones variables

25 Se midió la bioadhesión de composiciones bilastina al 0,4% p/v y HPB al 9% en el ojo de animales (rata) mediante exploraciones de tomografía por emisión de positrones (PET). Las composiciones variaban en su contenido de viscosidad y agentes de tonicidad: metilcelulosa y glicerina; y agente de gelificación: hialuronato de sodio y/o goma gellan. La adición del trazador emisor de positrones ^{18}F FDG permitió medir el tiempo de retención promedio de cada composición en el tejido ocular de rata.

30 Tabla 4. Tiempo de retención promedio (ART) ocular de composiciones de la invención que comprenden bilastina al 0,4% y HPB al 9%.

Glicerina	Metilcelulosa	Goma gellan	Hialuronato de sodio	ART/min
	---	---	---	80,8
1,61%	0,01%	---	---	59,9
	---	0,2%	---	99,7
1,61%	0,01%	0,2%	---	108,7
	---	---	0,1%	110,4
1,61%	0,01%	---	0,1%	105,7
	---	0,2%	0,1%	111,3
1,61%	0,01%	0,2%	0,1%	107,2

35 La tabla 4 muestra que el tiempo de retención más largo, o la bioadhesión ocular, se logra cuando se usan hialuronato de sodio (HA), goma gellan (GG) o una mezcla de AH y GG en combinación con bilastina y ciclodextrina HPB tanto con como sin metilcelulosa (MC) y glicerina. Por tanto, los resultados muestran que al menos GG o HA son adecuados para aumentar el tiempo de retención ocular de la composición que comprende bilastina y HPB y, opcionalmente, MC y glicerina. Se muestran los resultados en la figura 3.

Ejemplo 3. Eficacia preclínica *in vivo* de formulaciones oftálmicas

40

Modelo animal

Se usaron cobayas Dunkin-Hartley macho, que pesaban 300-349 g a su recepción (Harlan Laboratories Inc./Envigo) y se mantuvieron en condiciones de alojamiento convencionales (2 animales/jaula). Se reutilizaron animales (6-10 por grupo) después de un periodo de *lavado* de al menos 4 días entre dos usos consecutivos para permitir la recuperación completa de la conjuntiva ocular.

Procedimiento experimental

Se prepararon dos formulaciones oftálmicas acuosas de bilastina a una concentración del 0,4% y el 0,6% p/v de bilastina. Ambas formulaciones comprendían también HPB 90 mg/mL, metilcelulosa 0,1 mg/mL, hialuronato de sodio 1 mg/mL y glicerina 16,1 mg/mL.

Se aplicaron las formulaciones oftálmicas mediante instilación en el ojo derecho (25 µL), manteniendo al animal inmovilizado durante de 2 a 3 minutos para garantizar la permanencia del producto en el saco conjuntival. A continuación, el ojo izquierdo recibió el mismo volumen del vehículo correspondiente o NaCl al 0,9% en el caso de colirios comercializados. Cada animal fue su propio control positivo.

Se indujo conjuntivitis aguda, una vez transcurrido el tiempo establecido (podía ser de desde 10 min hasta 24 h), mediante la administración en cada ojo de una disolución de diclorhidrato de histamina (al 5% en NaCl al 0,9%, 25 µL/ojo), manteniendo al animal inmovilizado durante de 2 a 3 minutos. Se evaluó la respuesta a histamina 30 min después de su aplicación.

Se puntuaron los siguientes parámetros para cada ojo: el grado de edema (quemosis conjuntival), el enrojecimiento de la conjuntiva y la inyección vascular (hiperemia conjuntival) y la secreción lagrimal (epifora). Se evaluó el grado de gravedad según una escala subjetiva de desde 0 hasta 4 (prueba n.º 405 de las directrices de OECD: 0 = normal; 1 = mínimo; 2 = moderado; 3 = intenso; 4 = grave). El resultado de añadir las puntuaciones individuales de cada parámetro en cada ojo (puntuación total entre 0 y 12) se consideró como el promedio del grado de conjuntivitis global.

Estadística

Las formulaciones que no alcanzaron significancia estadística o las que alcanzaron significancia estadística pero que antagonizaron el efecto de la histamina en un porcentaje $\leq 30\%$ se consideraron inactivas. Para cada tratamiento, se calcularon los valores medios de puntuación total en el ojo de control (izquierdo) y en el ojo tratado con antihistamínico (derecho). Además, se calculó el porcentaje de inhibición (promedio del efecto farmacológico) según la siguiente fórmula:

$$\text{Inhibición (\%)} = \left[\frac{\text{puntuación de control} - \text{puntuación de tratamiento}}{\text{puntuación de control}} \right] \times 100$$

Los análisis estadísticos implicaron el uso de las pruebas no paramétricas “prueba de rangos con signo de Wilcoxon” (datos emparejados) y la “prueba de la U de Mann-Whitney” (para datos independientes), con el fin de comparar cada tratamiento con su correspondiente control y diferencias entre tratamientos, respectivamente. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

Efecto de formulaciones comerciales

Azelastina 0,5 mg/mL (Aflun®) era activa 9 h después de su aplicación (el 38,4% de inhibición de efectos inducidos por histamina), pero no después de 12 h (el 19,2% de inhibición). Olopatadina 1 mg/mL (Opatanol®) proporcionó una duración de la actividad mucho más larga, ya que se observó actividad inhibidora 24 horas después de la dosificación (el 38,0% de inhibición). Las diferencias observadas entre azelastina y olopatadina en este modelo (véase la figura 4) concuerdan con la evidencia previa que compara la duración de la actividad antihistamínica de los fármacos comercializados para el tratamiento tópico de la conjuntivitis alérgica estacional, usando un modelo de cobaya de permeabilidad vascular conjuntival inducida por histamina (Beauregard C, Stefens D, Roberts L, Gamache D y Gianni J. Duration of action of topical antiallergy drugs in a Guinea pig model of histamine-induced conjunctival vascular permeability. J Ocul Pharmacol Ther. 2007, 23: 315-20). De forma interesante, se confirmó la duración de acción prolongada de una disolución de olopatadina al 0,2% en este modelo animal de filtración vascular inducida por histamina en un ensayo clínico en seres humanos (Vogelsohn CT, Abelson MB, Pasquine T, Stefens DM, Gamache DA, Gross RD, Robertson SM, Gianni JM. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0,2% solution 24 hours after topical ocular administration. Allergy Asma Proc. 2004, 25: 69-75).

Efecto de concentraciones de bilastina

65

Se preparó una formulación de bilastina 4 mg/mL (al 0,4% p/v) descrita anteriormente y se determinó la duración de acción. De una manera similar a azelastina 0,5 mg/mL, la actividad obtenida con esta formulación contra conjuntivitis inducida por histamina en cobayas sigue siendo significativa hasta 9 horas después de su aplicación (el 36,4% de inhibición, figura 4).

5 Se preparó también una formulación de bilastina 6 mg/mL (al 0,6% p/v) descrita anteriormente y se comparó su actividad con la de bilastina 4 mg/mL. Los resultados obtenidos indican una mejora escasa en cuanto a porcentajes de inhibición con la concentración más alta de bilastina tanto después de 9 horas (el 40,5 y el 36,4% de inhibición) como después de 12 h (el 29,0 y el 20,4% de inhibición) de la dosificación. No se encontraron diferencias estadísticas en ningún momento. En los mismos intervalos de tiempo, olopatadina 1 mg/mL mostró una actividad fuerte (el 75,9 y el 63,9% de inhibición a las 9 y 12 horas después de la dosificación respectivamente). Se concluyó que el aumento en la concentración de bilastina no supone una mejora notable en cuanto a eficacia y duración del efecto.

15 **Efecto de metilcelulosa**

Se comparó la eficacia de formulaciones de bilastina al 0,4% p/v equivalentes con y sin metilcelulosa 0,1 mg/mL. Ambas formulaciones comprendían también HPB 100 mg/mL, hialuronato de sodio 1 mg/mL y goma gellan 2 mg/mL. Ambas formulaciones resultaron claramente activas a las 9 horas después de la dosificación (el 44,7 frente al 47,4% de antagonismo de efectos inducidos por histamina respectivamente). Estos resultados indican que la metilcelulosa no contribuye de una manera relevante a la duración de la actividad de la formulación de bilastina al 0,4% p/v.

Efecto de glicerina

25 Se comparó la eficacia de formulaciones de bilastina al 0,4% p/v equivalentes con y sin glicerina 16,1 mg/mL. Ambas formulaciones también comprendían HPB 100 mg/mL, metilcelulosa 0,1 mg/mL, hialuronato de sodio 1 mg/mL y goma gellan 2 mg/mL. Ambas formulaciones resultaron activas a las 9 horas después de la dosificación (el 33,5 frente al 45,8% de inhibición para formulaciones con y sin glicerina respectivamente). Ambas formulaciones resultaron claramente inactivas a las 12 horas de la dosificación (el 24,5 frente al 26,7% de antagonismo respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticas en ningún momento. Estos resultados indican que la glicerina no contribuye de una manera relevante a la duración de la actividad de la formulación de bilastina al 0,4%.

Ejemplo 4. Eficacia clínica *in vivo* de formulaciones oftálmicas

35 Este ejemplo, junto con las tablas 5-6 y las figuras 5-6, muestra los resultados de una evaluación del intervalo de dosis de un único centro, de doble ciego, aleatorizada, controlada por vehículo, de fase 2 de la eficacia de la disolución oftálmica de bilastina (al 0,2% p/v, 0,4% p/v y 0,6% p/v) en comparación con el vehículo para el tratamiento de conjuntivitis alérgica en el modelo de exposición a alérgeno conjuntival (ORA-CAC®).

40 Se prepararon las formulaciones oftálmicas acuosas de bilastina a una concentración de bilastina del 0,2% p/v, 0,4% y 0,6% p/v. La formulación del vehículo no comprendía nada de bilastina. Los excipientes fueron tal como se indicó anteriormente en la tabla 1, es decir, comprendían también HPB 90 mg/mL, metilcelulosa 0,1 mg/mL, hialuronato de sodio 1 mg/mL y glicerina 16,1 mg/mL.

45 El CAC® es un modelo estandarizado para estudiar las terapias en investigación para alergia ocular. El CAC® induce los signos y síntomas de alergia ocular (por ejemplo eritema ocular, hinchazón, lagrimeo y prurito ocular) de una manera controlada mediante administración directa de alérgeno a la conjuntiva.

50 Se administró una dosis (una gota en cada ojo) del artículo de prueba asignado 15 minutos, 8 ó 16 horas antes de una prueba de CAC® y se realizaron evaluaciones de signos y síntomas de conjuntivitis alérgica. El estudio consistió en ocho visitas de consulta a lo largo de un periodo de aproximadamente seis a diez semanas. Se evaluó la eficacia usando el modelo de CAC® llevado a cabo por ORA, Inc., Andover, Massachusetts, Estados Unidos, 01810. El modelo de CAC® incluye un periodo de selección, de tratamiento y de seguimiento.

55 En el periodo de selección, en la visita 1, los sujetos firmaron el consentimiento informado y se llevó a cabo una prueba cutánea de alergia. En la visita 2, cada sujeto calificado se sometió a una valoración de CAC® bilateral usando un alérgeno con el que tenía una reacción positiva en su prueba cutánea. Los sujetos que experimentaron una reacción positiva tras CAC® se sometieron a CAC® de confirmación en la visita 3 usando el mismo alérgeno con el que se calificaron en la visita 2.

60 El periodo de tratamiento comenzó en la visita 4a después de que los sujetos se aleatorizaran. En esta visita, los sujetos recibieron una dosis en el consultorio del tratamiento que se había determinado aleatoriamente que recibiesen. Los sujetos se sometieron a CAC® en la visita 4b, aproximadamente 16 horas después de la instilación de la medicación de estudio. En la visita 5a, los sujetos recibieron una dosis en el consultorio del mismo medicamento de estudio. Los sujetos se sometieron a CAC® en la visita 5b, aproximadamente 8 horas después de la instilación del medicamento de estudio. Los sujetos recibieron una dosis final de medicamento de estudio en la visita

6 aproximadamente 15 minutos antes de CAC®.

En el periodo de seguimiento, se realizó una llamada telefónica de seguimiento el día 29 (± 3) a todos los sujetos. La tabla 5 muestra un resumen del programa de visitas.

5

Tabla 5. Resumen del programa de visitas

Visita 1 (día -50 a día -22):	Selección/consentimiento informado/prueba cutánea
Visita 2 (día -21 \pm 3):	CAC® de valoración
Visita 3 (día -14 \pm 3):	CAC® de confirmación
Visita 4a (día 1):	Inscripción/aleatorización/instilación en el consultorio
Visita 4b (día 1; 16 horas desde la visita 4a):	16 horas de duración de acción de CAC®
Visita 5a (día 15 \pm 3):	Instilación en el consultorio
Visita 5b (día 15 \pm 3; 8 horas desde la visita 5a):	8 horas de duración de acción de CAC®
Visita 6 (día 22 \pm 3):	Instilación en el consultorio/15 minutos de comienzo de acción de CAC®
Día 29 (\pm 3):	Llamada telefónica de seguimiento

10 Se seleccionaron un total de 220 sujetos con el fin de incluir aproximadamente 120 sujetos en un (1) sitio. El objetivo primario era medir el prurito ocular como síntoma principal de conjuntivitis alérgica.

15 En el modelo de CAC®, se dosificó a cada paciente fármaco o vehículo y se expuso a alérgeno a tiempos de exposición específicos. Los tiempos de exposición para el estudio fueron 15 minutos, 8 horas y 16 horas después de la dosificación. Después de eso, se determinó el prurito a los tiempos de determinación de 3, 5 y 7 minutos después de los tiempos de exposición en las visitas 4b (16 horas tras la instilación del medicamento de estudio), 5b (8 horas tras la instilación del medicamento de estudio) y 6 (15 minutos tras la instilación). Se pidió a los pacientes que clasificaran su prurito ocular en una escala de 0 a 4 (permitiendo aumentos de media unidad) para conseguir puntuaciones de prurito y en cada puntuación 0 fue el menor y 4 fue el mayor. Por tanto, los pacientes recibieron tres dosis de fármaco o vehículo y a cada dosis le siguió una exposición a alérgeno y luego el sujeto evaluó el prurito ocular tal como se comentó.

25 Se definió el éxito del tratamiento como al menos una concentración de disolución oftálmica de bilastina que muestra superioridad clínica con respecto al vehículo en al menos 0,5 unidades para todos los 3 puntos de tiempo tras CAC®, y al menos 1 unidad para la mayoría de los puntos de tiempo tras CAC®. Los resultados de esas determinaciones a esos puntos de tiempo se proporcionan en la tabla 6 y esos datos se proporcionan como un gráfico en las figuras 5 y 6.

Tabla 6. Diferencias de tratamiento de puntuación de prurito ocular media calculadas como agente activo-vehículo usando medias de mínimos cuadrados (LSMeans).

Visita	Visita 4b			Visita 5b			Visita 6		
	(16 horas de duración)			(8 horas de duración)			(15 minutos de duración)		
Punto de tiempo (minutos)	3	5	7	3	5	7	3	5	7
Bilastina al 0,2% p/v	-0,776*	-0,861*	-0,742*	-1,097	-1,118	-1,205	-1,859	-1,657	-1,463
Bilastina al 0,4% p/v	-0,857*	-0,926*	-0,843*	-1,340	-1,206	-1,152	-1,812	-1,459	-1,283
Bilastina al 0,6% p/v	-1,444	-1,649	-1,546	-1,694	-1,685	-1,762	-2,137	-1,984	-1,831

30 * Ninguna significancia clínica en las diferencias de tratamiento.

35 Bilastina al 0,6% p/v tenía diferencias de tratamiento clínicamente significativas en el alivio de prurito ocular a los 15 minutos (visitas 6), 8 horas (visitas 5b) y 16 horas (visitas 4b) tras la instilación del medicamento de estudio. Bilastina al 0,2% p/v y al 0,4% p/v tenían diferencias de tratamiento clínicamente significativas en el tratamiento de prurito ocular a los 15 minutos (visitas 6) y 8 horas (visitas 5b) tras la instilación del medicamento de estudio. Todas las concentraciones de bilastina mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al vehículo en el tratamiento de prurito ocular en todas las visitas.

40 Tal como puede observarse a partir de la tabla 6 y las figuras 5-6, la bilastina a una concentración del 0,6% p/v era la única concentración sometida a prueba que era clínica y estadísticamente significativa cuando se administró 16

horas antes de CAC[®] (visitas 4b) para el tratamiento de prurito ocular. Estos datos son particularmente sorprendentes dado que, antes de este estudio de CAC[®], no había ninguna indicación de que una formulación de bilastina a una concentración del 0,6% p/v fuese altamente eficaz reduciendo el prurito ocular a las 16 horas tras la instilación.

5 Se concluyó, en ensayos preclínicos previos (tal como el del ejemplo previo), que evaluaron la eficacia *in vivo* de formulaciones oftálmicas de bilastina a una concentración de 4 mg/mL (al 0,4% p/v) y 6 mg/mL (al 0,6% p/v) en un modelo de cobaya de conjuntivitis aguda, que el aumento en la concentración de bilastina desde el 0,4% hasta el 0,6% p/v no suponía una mejora notable en cuanto a eficacia y duración del efecto. Bilastina al 0,6% p/v se consideró activa 9 horas después de la aplicación, pero no después de 12 horas. Se confirmó también que olopatadina 1 mg/mL (Opatanol[®]) proporcionó una duración de actividad mucho más larga, ya que su actividad inhibidora se observó 24 horas después de la dosificación. De forma interesante, el estado de la técnica confirma en un ensayo clínico en seres humanos la duración prolongada de acción de una disolución de olopatadina al 0,2% en este modelo animal de filtración vascular inducida por histamina (Vogelson CT, Abelson MB, Pasquine T, Stefens DM, Gamache DA, Gross RD, Robertson SM, Yanni JM. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. *Allergy Asthma Proc.* 2004, 25: 69-75). En otro ensayo clínico, el alivio del prurito ocular proporcionado por una formulación de olopatadina al 0,77% se mantiene durante todo un periodo de 24 horas (Torkildsen G., Narvekar A., Bergmann M. Efficacy and safety of olopatadine hydrochloride 0.77% in patients with allergic conjunctivitis using a conjunctival allergen-challenge model. *Clinical Ophthalmology* 2015;9 1703–1713).

En otro estudio, se compararon los efectos antihistamínicos de bilastina y olopatadina en un modelo de cobaya de permeabilidad vascular conjuntival inducida por histamina. Para medir la actividad antihistamínica *in vivo*, se les dio a los cobayas una exposición a histamina subconjuntival después del tratamiento previo con fármaco o vehículo tópico e i.v. cargando con colorante azul de Evans. Cuando se administró bilastina de 2 a 8 horas antes de la exposición a histamina, no se logró el 50% de eficacia, mientras que la olopatadina mantuvo una DE₅₀ por debajo del 0,1% (mayo de 2008, volumen 49, tema 13, ARVO Annual Meeting Abstract, Comparative Effects of Olopatadine, Bepotastine, and Bilastine on Conjunctival Mast Cell Stabilization and Histamine-Induced Vascular Permeability, C. Beauregard; D. J. Stefens; S. T. Miller; L. Roberts; D. A. Gamache; J. M. Yanni). Por tanto, hasta ahora, el estado de la técnica apunta claramente a que la bilastina no es capaz de igualar la potencia o duración de la acción antihistamínica de olopatadina *in vivo*.

Sin embargo, sorprendentemente, los datos en la tabla 6 y las figuras 5-6 muestran que la bilastina a una concentración del 0,6% p/v proporciona alivio estadísticamente significativo del prurito ocular a las 16 horas en relación con el vehículo, tal como se evalúa mediante el modelo de CAC[®], respaldando una dosificación una vez al día de una formulación con un contenido de bilastina mayor del 0,4% p/v en el tratamiento de prurito ocular asociado con conjuntivitis alérgica.

Las limitaciones de medicamentos actualmente disponibles, tales como la necesidad de múltiples dosis diarias y efectos oculares adversos, pueden conducir a poca observancia del tratamiento o a suspensión del tratamiento, particularmente si el impacto negativo sobre la calidad de vida se ve como una carga por encima de la impuesta por la propia conjuntivitis alérgica. Además, los regímenes de una vez al día han mostrado contribuir significativamente al cumplimiento del paciente reduciendo el riesgo de saltarse dosis y mejorando posiblemente los desenlaces del tratamiento y el control de los síntomas.

Por tanto, los pacientes con dificultad gestionando sus síntomas de conjuntivitis alérgica con una dosis de sus gotas oculares antialérgicas, y consecuentemente que tienen que usar una segunda dosis, pueden beneficiarse de la comodidad aumentada de un régimen de dosificación una vez al día de una formulación con un contenido de bilastina de al menos el 0,4% p/v.

Ejemplo 5. Biodistribución ocular *in vivo* de formulaciones oftálmicas

Este ejemplo confirma los resultados del ejemplo 4 mostrando que la bilastina en las formulaciones oftálmicas de la invención, tras la administración a ojos de conejo, se encuentra principalmente en la conjuntiva, en comparación con los tejidos de córnea, iris, retina y lente del cristalino.

Se prepararon las formulaciones oftálmicas acuosas de bilastina a una concentración de bilastina del 0,6% p/v. Los excipientes fueron tal como se indicó anteriormente en la tabla 1, es decir, comprendían también HPB 90 mg/mL, metilcelulosa 0,1 mg/mL, hialuronato de sodio 1 mg/mL y glicerina 16,1 mg/mL.

Se obtuvieron los resultados de este ejemplo de conformidad con las siguientes normas de buenas prácticas de laboratorio:

- Real Decreto (Royal Decree) 1369/2000 del 19 de julio (España)
- OECD Principles of Good Laboratory Practice (revisado en 1997), ENV/MC/CHEM(98)17;

- Directiva de la comisión EC 2004/10/EC del 11 de febrero de 2004;
- Arrêté du 14 Mars 2000 (Francia), 2004/10/EC
- 5 • OECD ENV/JM/MONO (2002) 9, 25 de junio de 2002
- FDA Guidance For Industry – Bioanalytical Method Validation – mayo de 2018, y
- 10 • EMA Guideline on bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev 1 Corr 2 – julio de 2011

Se seleccionaron 42 conejos Dutch Belted, de 4-5 meses de edad como sujetos de ensayo. El peso de los animales al comienzo del tratamiento era de desde 1,6 hasta 2,1 kg.

15	Cuidado y cría de los animales:	
	Aclimatación	12-14 días
	Examen veterinario	A la llegada y antes de comenzar el tratamiento, los animales se examinaron por un cirujano veterinario.
	Condiciones	Condiciones higiénicas óptimas detrás de un sistema de barrera.
		Aire acondicionado con 14-16 cambios de aire por hora, y ambiente monitorizado continuamente con intervalos para temperatura ambiente de 19-21°C y humedad entre el 50 y el 85%. 12 horas de luz fluorescente/12 horas de oscuridad.
	Alojamiento	Jaulas Noryl individuales (65,3 x 65,3 x 47 cm).
	Dieta	Dieta de conejos Teklad 2030C convencional en forma de gránulos a voluntad (suministrada por Envigo RMS, S.L.).
	Agua	Agua del grifo en botellas a voluntad
	Programa de enriquecimiento medioambiental	Se suministraron diferentes tipos de material específico para esta especie para reducir el estrés, potenciar el bienestar y mejorar el comportamiento.

20 Los animales recibieron 30 µL de la formulación oftálmica en cada ojo en una sola ocasión. Se puso la formulación oftálmica directamente sobre ambos ojos de cada animal por medio de una pipeta automática. Se usó una punta de pipeta nueva para cada ojo.

No se lavaron los ojos de los animales de prueba después de la instilación. Se pesaron los animales antes de la administración y se observaron después de la administración para registrar cualquier posible signo clínico.

25 Se sacrificaron dos o tres animales en cada punto de tiempo (0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas) y se recogieron los siguientes tejidos a partir de ambos ojos: humor acuoso, humor vítreo, córnea, conjuntiva, iris/cuerpo ciliar, lente del cristalino y retina/coroides. Directamente después de la toma de muestras, se pesaron todas las matrices sólidas (con precisión de 4 decimales) para determinar la cantidad de cada tejido recogido.

30 Se determinó la concentración de bilastina mediante CL-EM/EM.

Se llevaron a cabo los análisis de bilastina según métodos analíticos:

- 35 - PKH/MOA/1022 para plasma de conejo,
- PKH/MOA/1042 para humor acuoso de conejo,
- PKH/MOA/1043 para humor vítreo de conejo,
- 40 - PKH/MOA/1028 para homogeneizado de córnea de conejo,
- PKH/MOA/1041 para homogeneizado de iris/cuerpo ciliar de conejo,
- PKH/MOA/1036 para homogeneizado de conjuntiva de conejo,
- 45 - PKH/MOA/1032 para homogeneizado de lente del cristalino de conejo,
- PKH/MOA/1029 para homogeneizado de retina/coroides de conejo,

que se desarrollaron y validaron previamente en Eurofins|ADME BIOANALYSES según Guidance for Industry – Bioanalytical Method Validation – FDA mayo de 2018 y EMA Guideline - EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 – 21 de julio de 2011, en los estudios 18-014A a 18-014H.

- 5 Los métodos analíticos implicaron precipitación de proteínas para plasma e implicaron dilución para otras matrices seguido por análisis de CL-EM/EM usando F21201RR (Bilastina-d6) como patrón interno.

- 10 Los resultados mostraron que, 24 horas tras la administración, se encontraron concentraciones significativas de bilastina en la conjuntiva (valor promedio: 388,45 ng/g), mientras que el tejido del ojo restante comprendía menos concentraciones de bilastina: córnea (valor promedio: 28,68 ng/g), iris/cuerpo ciliar (12,42 ng/g), retina/coroides (1,91 ng/g) y lente del cristalino (0,12 ng/g).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oftálmica acuosa que comprende:
 - 5 a) al menos el 0,4% pero no más del 1,0% p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;
 - b) al menos una β -ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en β -ciclodextrina sin modificar, C₁-C₆ alquil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ hidroxialquil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ carboxialquil- β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, C₂-C₆ sulfoalquil éter β -ciclodextrina y mezclas de las mismas; y
 - 10 c) al menos un agente de gelificación soluble en agua farmacéuticamente aceptable o una sal aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en ácido hialurónico, goma gellan y mezclas de los mismos; y en la que el valor de pH de la composición está comprendido entre 4 y 9, incluidos ambos límites superior e inferior del intervalo.
- 15 2. Composición farmacéutica oftálmica según la reivindicación 1, en la que la al menos una β -ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en β -ciclodextrina sin modificar, C₁-C₆ alquil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxibutil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ carboxialquil- β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, C₂-C₆ sulfoalquil éter β -ciclodextrina y mezclas de las mismas.
- 20 3. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende al menos el 0,6% p/v de bilastina o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en la que la bilastina o sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa.
- 25 4. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
 - a) al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o dicha sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;
 - 30 b) al menos una β -ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en β -ciclodextrina sin modificar, C₁-C₆ alquil- β -ciclodextrina, β hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxibutil- β -ciclodextrina, C₁-C₆ carboxialquil- β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, C₂-C₆ sulfoalquil éter β -ciclodextrina y mezclas de las mismas, en la que la concentración de dicha β -ciclodextrina es de al menos el 5% p/v pero no más del 15% p/v; y
 - 35 c) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la concentración de dicho ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 0,05% p/v pero no más del 1% p/v.
- 40 5. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, en la que la β -ciclodextrina es una C₁-C₆ hidroxialquil- β -ciclodextrina, seleccionada del grupo que consiste en hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y 2-hidroxibutil- β -ciclodextrina.
6. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un peso molecular no mayor de 600000 Da.
- 45 7. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el pH está entre 5 y 8, incluidos ambos límites superior e inferior del intervalo.
8. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición tiene una osmolalidad comprendida entre aproximadamente 250 mOsm/kg y aproximadamente 600 mOsm/kg.
- 50 9. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un agente de tonicidad seleccionado del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, manitol, eritritol, arabitol, xilitol, ribitol, galactitol, multitol, macrogol, lactitol, y mezclas de los mismos.
- 55 10. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende:
 - a) al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o dicha sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;
 - 60 b) al menos una C₁-C₆ hidroxialquil- β -ciclodextrina, en la que la concentración de dicha β -ciclodextrina es de al menos el 5% p/v pero no más del 15% p/v;
 - c) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la concentración de dicho ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 0,05% p/v pero no más del 1% p/v;
 - 65 d) desde el 0,001% p/v hasta el 15% p/v de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consiste en un derivado de éter de celulosa, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), y mezclas de los mismos; y

- e) desde el 0,05% p/v hasta el 5% p/v de al menos un agente de tonicidad seleccionado del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, manitol, eritritol, arabitól, xilitol, ribitol, galactitol, multitol, macrogol, lactitol, y mezclas de los mismos.
- 5 11. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende:
- a) al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o dicha sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;
- 10 b) al menos una C₁-C₆ hidroxialquil-β-ciclodextrina, en la que la concentración de dicha β-ciclodextrina es de al menos el 5% p/v pero no más del 15% p/v;
- c) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la concentración de dicho ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 0,05% p/v pero no más del 1% p/v;
- 15 d) desde el 0,001% p/v hasta el 15% p/v de un derivado de éter de celulosa; y
- e) desde el 0,05% p/v hasta el 5% p/v de glicerina.
12. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende:
- a) al menos el 0,6% p/v pero no más del 1,0% p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la bilastina o dicha sal o solvato de la misma se disuelve completamente en la composición farmacéutica oftálmica acuosa;
- 20 b) al menos una C₁-C₆ hidroxialquil-β-ciclodextrina, en la que la concentración de dicha β-ciclodextrina es de al menos el 5% p/v pero no más del 15% p/v;
- c) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la concentración de dicho ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 0,05% p/v pero no más del 1% p/v;
- 25 d) desde el 0,005% p/v hasta el 0,1% p/v de metilcelulosa; y
- e) desde el 0,5% p/v hasta el 2% p/v de glicerina.
13. Composición farmacéutica oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque es una composición farmacéutica oftálmica que se administra una vez al día.
- 30 14. Composición farmacéutica oftálmica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o enfermedad susceptible de mejora mediante antagonismo del receptor de histamina H₁, seleccionado de trastorno ocular alérgico o enfermedad alérgica.
- 35 15. Composición farmacéutica oftálmica acuosa para su uso según la reivindicación 14, en la que el trastorno o enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H₁ es rinitis, rinoconjuntivitis, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis papilar gigante, irritación ocular, picazón, eritema, lagrimeo, quemosis, queratitis seca, queratoconjuntivitis seca o síndrome de disfunción lagrimal.
- 40

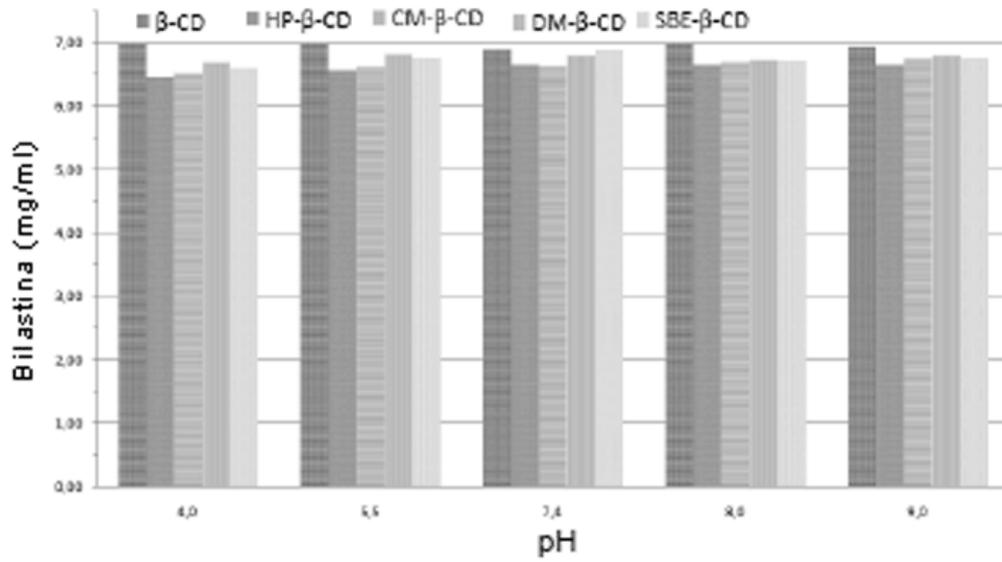


Fig. 1

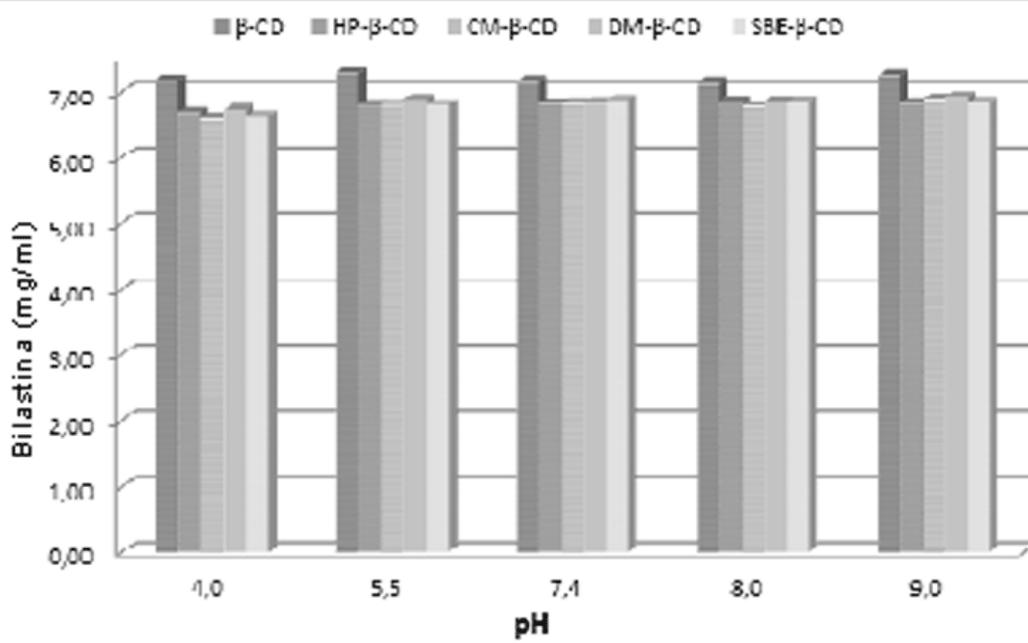


Fig. 2

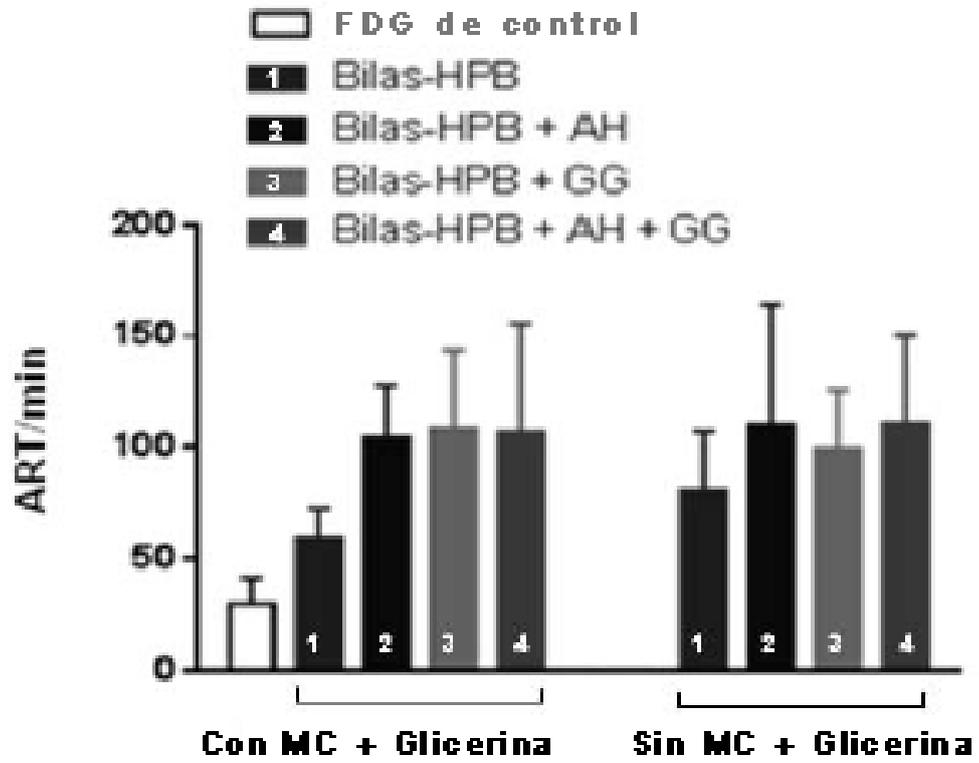


Fig. 3

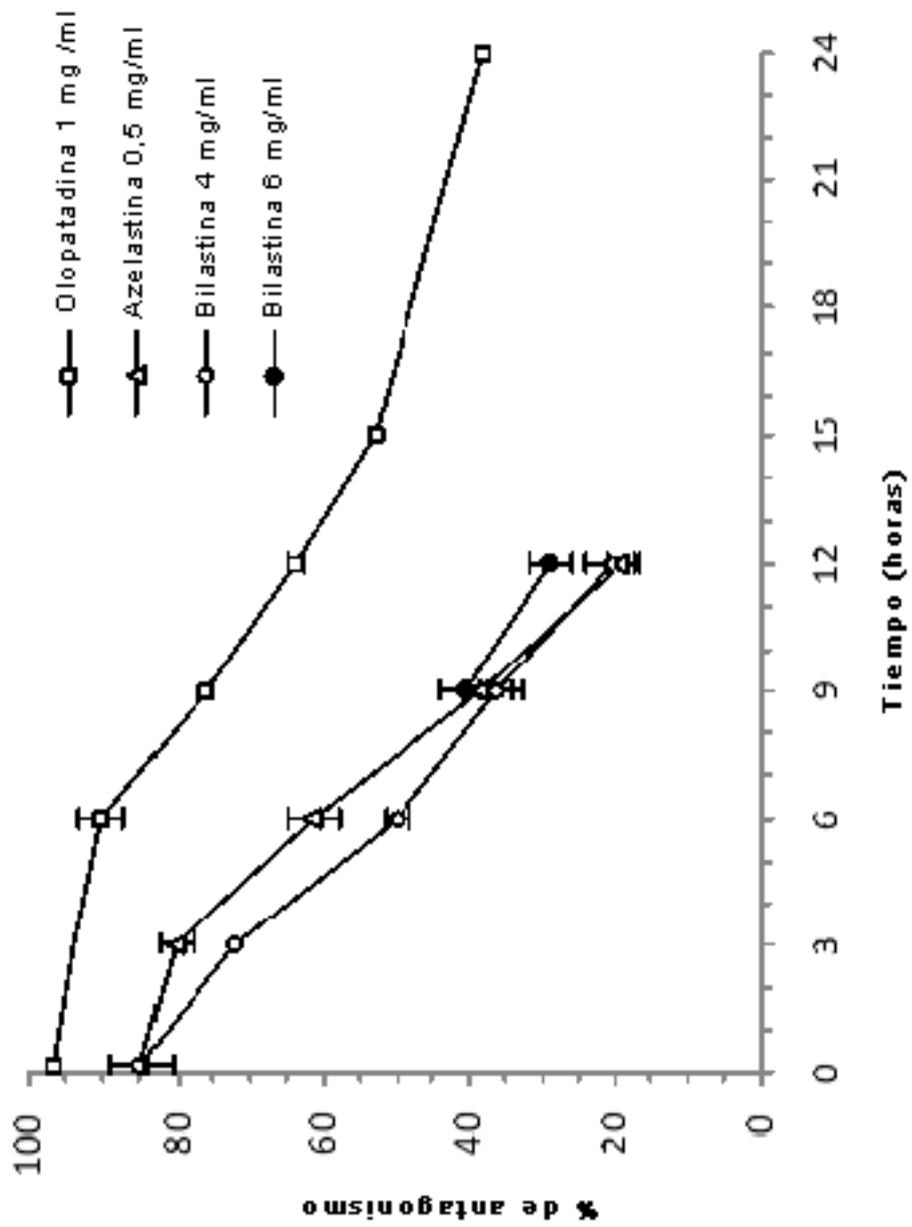


Fig. 4

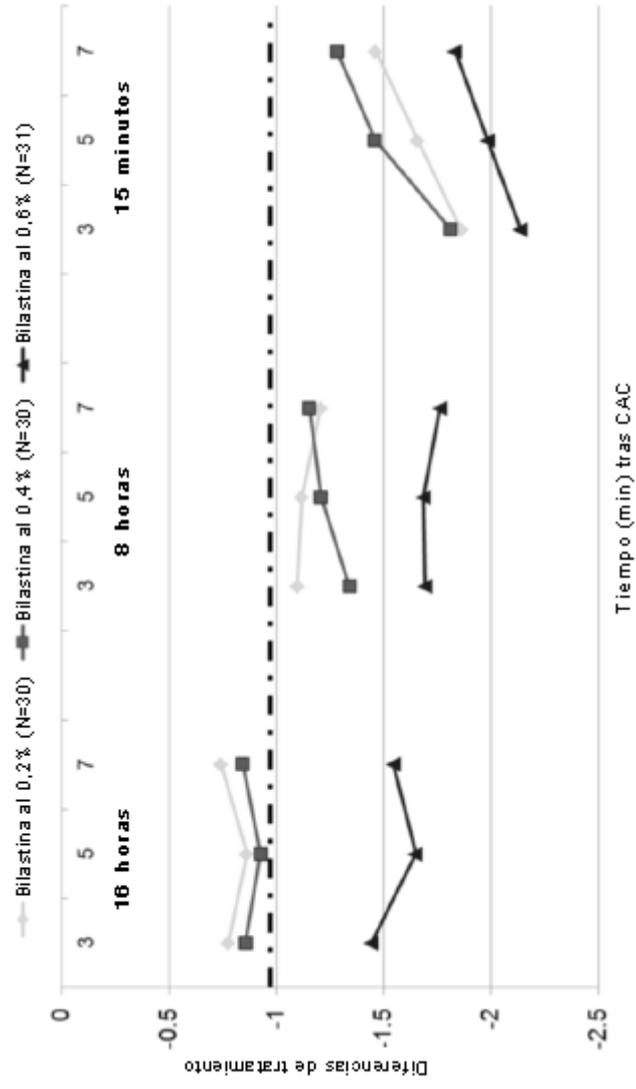


Fig. 5

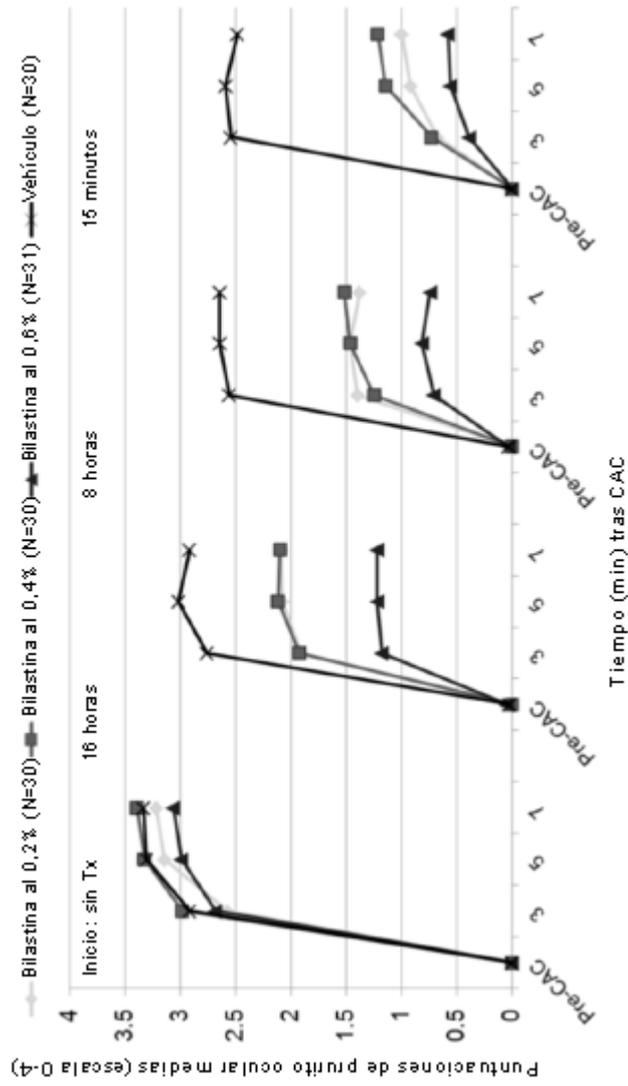


Fig. 6