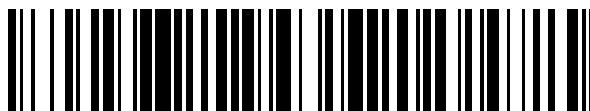


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 672**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7036 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04818514 .4**
96 Fecha de presentación: **12.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1683526**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Preparación en solución acuosa que comprende un antibiótico aminoglicósido y bromfenaco**

30 Prioridad:
14.11.2003 JP 2003384646

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2012

73 Titular/es:
**SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
5-8, HIRANOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP**

72 Inventor/es:
SAWA, Shirou

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 381 672 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

Preparación en solución acuosa que comprende un antibiótico aminoglicósido y bromfenaco.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación en solución acuosa que comprende un antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable y un antiinflamatorio no esteroideo bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable.

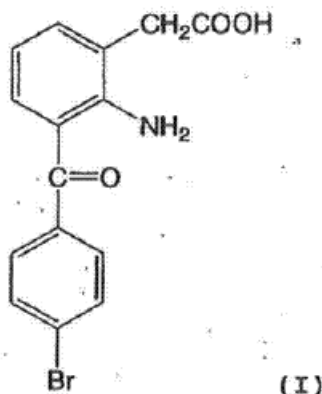
Antecedentes de la técnica

10 Los antibióticos aminoglicósidos tienen un amplio espectro antibacteriano frente a las bacterias gram-positivas y gram-negativas, y se dice que su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de las proteínas bacterianas. Incluso una vez que la concentración sanguínea de los antibióticos aminoglicósidos haya disminuido hasta una concentración de MIC (concentración mínima inhibitoria) o menos, y los antibióticos aminoglicósidos presenten un efecto post-antibiótico (PAE) en la inhibición del crecimiento bacteriano, se sabe que los antibióticos aminoglicósidos presentan un efecto inhibitor de larga duración en la inhibición del crecimiento bacteriano incluso después de un corto período de contacto con bacterias gram-positivas y gram-negativas. Por esta razón, diferentes antibióticos aminoglicósidos tales como gentamicina, tobramicina, estreptomycin, amikacina, arbekacina, y similares han sido utilizados ampliamente mediante administración sistémica de preparaciones orales, inyectables, o similares, o mediante administración tópica de gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas o similares para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por *Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia coli* o *Staphylococcus* tales como septicemia, bronquitis, neumonía, pielitis, cistitis, peritonitis, blefaritis, orzuelos, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, timpanitis, otitis externa, parasinusitis, y similares.

20 Como se ha mencionado antes, los antibióticos aminoglicósidos son eficaces frente a las enfermedades infecciosas. Sin embargo, es importante suprimir simultáneamente las inflamaciones asociadas con la infección en las enfermedades infecciosas. Es sabido que el uso de la combinación de antibióticos con agentes anti-inflamatorios puede mejorar rápidamente el sitio infeccioso de las inflamaciones. Con respecto a las preparaciones en solución acuosa, se ha usado en la práctica un fármaco de combinación de un antibiótico aminoglicósido con un agente anti-inflamatorio esteroideo, por ejemplo, un fármaco de combinación de sulfato de fradiomicina con betametasona fosfato sódico en la forma de una preparación en solución acuosa en el campo de la oftalmología y otorrinolaringología.

30 Sin embargo, existe el problema de que dichos fármacos de combinación producen los efectos adversos que son conocidos en las preparaciones esteroideas, tales como inducción de la infección, exacerbación de las enfermedades infecciosas, hipocorticosteroidismo secundario, glaucoma, catarata subcapsular posterior, y similares. Por esta razón, se considera que sería muy útil una preparación en solución de una combinación de un antibiótico aminoglicósido con un agente antiinflamatorio no esteroideo, que no tenga los efectos secundarios que se han mencionado antes. Sin embargo, por ejemplo, cuando se combina la tobramicina con diclofenaco sódico que es un agente antiinflamatorio no esteroideo, existe el problema de que se produce la formación de un precipitado o de una suspensión (véase la publicación, no de patente: Ion-paired codrug for increased ocular absorption, Proceed. Int' Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 24 (1997)), lo que hace difícil preparar una preparación en solución acuosa que comprenda un antibiótico aminoglicósido y un agente anti-inflamatorio no esteroideo.

El bromfenaco es un agente antiinflamatorio no esteroideo representado por la fórmula (I):



40

5 y su nombre químico es ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético. El bromfenaco es eficaz frente a enfermedades inflamatorias (por ejemplo blefaritis, conjuntivis, escleritis, inflamación postoperatoria) del segmento extraocular o del segmento ocular anterior en el campo de la oftalmología, y en particular, su eficacia para tratar la uveitis es igual a la de los agentes antiinflamatorios no esteroideos que se han usado previamente (véase la publicación de patentes 1: patente japonesa nº 2683676 correspondiente a la patente de Estados Unidos N° 4.910.225). El bromfenaco se ha usado prácticamente como su sal de sodio en la forma de gotas oftálmicas en el campo de la oftalmología.

10 Sin embargo, con respecto a una preparación en solución acuosa combinada que comprenda bromfenaco y un antibiótico aminoglicósido, aún no se conocen preparaciones combinadas estables, debido a la dificultad de formulación del antibiótico aminoglicósido anterior con el agente antiinflamatorio no esteroideo.

15 El documento WO-A-02/30395 describe composiciones tópicas de antibióticos para el tratamiento de las infecciones oculares que comprenden: uno o más fármacos antibacterianos de oxazolidinona, uno o más antibióticos eficaces frente a los gram-negativos tales como gentamicina o tobramicina, y/o uno o más fármacos tales como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los AINE) como el bromfenaco. Describe además la adición de: polímeros como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa, tensioactivos no iónicos como polisorbato 80, ciclodextrina, y/o agentes para ajuste de pH, tales como el ácido cítrico.

Descripción de la invención

Problema a resolver por la invención

20 Es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación en solución acuosa estable y límpida que contenga un antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable y bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable.

Medios para resolver el problema

25 Los inventores de la presente invención han estudiado detenidamente los problemas anteriores, encontrando que una preparación en solución acuosa que contiene un antibiótico aminoglicósido y bromfenaco no produce precipitación cuando se ajusta el pH a 7,0 o por encima, lo que era un hallazgo inesperado. Sin embargo, se encontró que la precipitación ocurría gradualmente cuando se conservaba dicha solución acuosa. Entonces, los inventores de la presente invención han estudiado además un método que no causa precipitación ni siquiera después de la conservación. Como resultado, han encontrado que se proporcionaba una solución acuosa estable en la que no aparecía precipitación cuando se añadía además a la solución acuosa anterior ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable, monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable, nicotinamida, un polímero no iónico soluble en agua o un tensioactivo no iónico. La presente invención se ha completado en base a estos hallazgos.

Esto es, la presente invención se refiere a lo siguiente.

35 (1) Una preparación en solución acuosa que comprende (a) un antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable, (b) bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable, y (c) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable, monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable, y nicotinamida.

(2) La preparación en solución acuosa según el anterior punto (1), en la que el pH de dicha preparación está comprendido dentro de un intervalo de 7,0 a 8,5.

40 (3) La preparación en solución acuosa según el anterior punto (2), que comprende además (d) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un polímero no iónico soluble en agua y un tensioactivo no iónico.

(4) La preparación en solución acuosa según uno cualquiera de los anteriores puntos (1) a (3), en la que el antibiótico aminoglicósido es tobramicina o gentamicina.

45 (5) La preparación en solución acuosa según uno cualquiera de los anteriores puntos (1) a (4), en la que la concentración del antibiótico aminoglicósido o de su sal farmacológicamente aceptable en la preparación en solución acuosa está comprendida dentro de un intervalo desde un mínimo de 0,01 % p/v hasta un máximo de 35,0 % p/v, y la concentración del bromfenaco o de su sal farmacológicamente aceptable en la preparación en solución acuosa está comprendida dentro de un intervalo desde un mínimo de 0,01 % p/v hasta un máximo de 0.5 % p/v.

50 (6) La preparación en solución acuosa según uno cualquiera de los anteriores puntos (1) a (5), que está en forma de gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas o un inyectable.

Efecto de la invención

Por la presente invención, se puede proporcionar una preparación en solución acuosa estable y límpida como se ha definido antes.

- 5 Por lo tanto, la preparación en solución acuosa de la presente invención se puede usar como gotas oftálmicas para el tratamiento de, por ejemplo, blefaritis, orzuelos, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, etc., como gotas nasales para el tratamiento de, por ejemplo, rinitis aguda, sinusitis paranasal aguda, sinusitis (empiema), etc., como gotas óticas para el tratamiento de, por ejemplo, colesteatoma del canal auditivo externo, otitis externa aguda, pericondritis, flema del conducto auditivo externo, cellulitis auricular, otitis externa maligna, otitis externa necrótica, otitis externa causada por *Pseudomonas aeruginosa*, otitis externa difusa, otras otitis externas infecciosas, u otitis media aguda, o como un inyectable para el tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas.

Mejor modo de realizar la invención

Los antibióticos aminoglicósidos usados en la preparación en solución acuosa de la presente invención incluyen tobramicina, astromicina, amikacina, arbekacina, isepamicina, kanamicina, gentamicina, sisomicina, dibekacina, estreptomycin, netilmicina, paromomicina, fradiomicina, bekanamicina, micromomicina, ribostamicina, y similares.

- 15 La sal farmacológicamente aceptable de los antibióticos aminoglicósidos incluye una sal inorgánica (por ejemplo hidrócloruro, sulfato, etc.) y una sal orgánica (por ejemplo acetato, etc.).

Entre los antibióticos aminoglicósidos o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, son especialmente preferidos la tobramicina, la gentamicina, y el sulfato de gentamicina.

- 20 El bromfenaco usado en la preparación en solución acuosa de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, por el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, vol. 27, pp. 1370-1388 (1984) o en el documento US-A-1.136.375, o según el método descrito en esta memoria.

- 25 Son ejemplos de la sal farmacológicamente aceptable de bromfenaco, las sales de metales alcalinos (por ejemplo sal de sodio, sal de potasio, etc.) y las sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sal de calcio, sal de magnesio, etc.). Entre estas sales, la sal de sodio es especialmente preferible. Además, el bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable se pueden obtener en la forma de hidratos, dependiendo de las condiciones de síntesis y de las condiciones de recristalización. Estos hidratos se pueden usar en la preparación en solución acuosa de la presente invención. Tales hidratos incluyen, por ejemplo, el 3/2 hidrato.

- 30 La preparación en solución acuosa de la presente invención contiene ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable, monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable, o nicotinamida. Estos compuestos se pueden usar solos o en combinación.

- 35 La sal farmacológicamente aceptable de ácido cítrico usada en la preparación en solución acuosa de la presente invención incluye las sales de metales alcalinos (por ejemplo sal de sodio, sal de potasio, etc.), las sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sal de calcio, sal de magnesio, etc.), la sal de amonio, y similares. Además, el ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable pueden ser un hidrato. Los ejemplos de ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable incluyen, por ejemplo, anhídrido cítrico, ácido cítrico monohidrato, citrato de monopotasio, citrato de tripotasio anhidro, citrato de tripotasio monohidrato, citrato de calcio tetrahidrato, citrato de sodio, citrato de disodio, citrato de trisodio anhidro, citrato de trisodio dihidrato, dihidrogenocitrato de sodio anhidro, citrato de magnesio nonahidrato, citrato de amonio, citrato de triamonio, dihidrogenocitrato de amonio, y similares.

- 40 La sal farmacológicamente aceptable de monoetanolamina usada en la preparación en solución acuosa de la presente invención incluye sales inorgánicas (por ejemplo hidrócloruro, sulfato, etc.), sales orgánicas (por ejemplo acetato, etc.), y similares.

El ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable, la monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable, o la nicotinamida se pueden usar solos o en combinación.

- 45 Además, la preparación en solución acuosa de la presente invención puede contener preferiblemente un polímero no iónico soluble en agua o un tensioactivo no iónico. El polímero no iónico soluble en agua incluye, por ejemplo, alcohol polivinílico, éter polivinilmetílico, polivinilpirrolidona (por ejemplo povidona K-30, etc.), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, α -ciclodextrina, y similares. Los ejemplos preferibles de polímero no iónico soluble en agua son polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico o α -ciclodextrina.

- 50 El tensioactivo no iónico incluye, por ejemplo, ésteres de ácido graso y polioxietileno sorbitán (por ejemplo polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, etc.); tiloxapol; monoestearato de polioxil 40; aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (por ejemplo aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (40), aceite de ricino

hidrogenado polioxietilenado (60), etc.); poloxámero; y similares. Los ejemplos preferibles de tensioactivo no iónico son polisorbato 80, tiloxapol o monoestearato de polioxil 40.

El polímero no iónico soluble en agua o el tensioactivo no iónico mencionados antes se pueden usar solos o en combinación.

5 En adición, el polímero no iónico soluble en agua o el tensioactivo no iónico mencionados antes se pueden usar en combinación con el ácido cítrico anterior o su sal farmacológicamente aceptable, con la monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable, o con la nicotinamida. Los ejemplos preferibles de tal combinación pueden ser, por ejemplo, ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable y un polímero no iónico soluble en agua (por ejemplo povidona K-30, alcohol polivinílico, α -ciclodextrina, etc.); ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable y un
10 tensioactivo no iónico (por ejemplo tiloxapol, polisorbato 80, monoestearato de polioxil 40, etc.); monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable y un polímero no iónico soluble en agua (por ejemplo povidona K-30, alcohol polivinílico, α -ciclodextrina, etc.); monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable y un tensioactivo no iónico (por ejemplo tiloxapol, polisorbato 80, monoestearato de polioxil 40, etc.); N-metilglucamina o su sal farmacológicamente aceptable y un polímero no iónico soluble en agua (por ejemplo povidona K-30, alcohol polivinílico, α -ciclodextrina, etc.); nicotinamida y un polímero no iónico soluble en agua (por ejemplo povidona K-30, alcohol polivinílico, α -ciclodextrina, etc.); nicotinamida y un tensioactivo no iónico (por ejemplo tiloxapol, polisorbato 80, monoestearato de polioxil 40, etc.); un tensioactivo no iónico (por ejemplo tiloxapol, polisorbato 80, monoestearato de polioxil 40, etc.) y un polímero no iónico soluble en agua (por ejemplo povidona K-30, alcohol polivinílico, α -ciclodextrina, etc.), o similares.

20 La preparación en solución acuosa de la presente invención se ajusta preferiblemente a un pH arbitrario con un agente de ajuste de pH. Como agente de ajuste de pH, es posible usar cualquier agente de ajuste de pH siempre que sea uno convencional usado en la producción de preparaciones farmacéuticas. Ejemplos de tales agentes de ajuste de pH son ácidos o bases, incluyendo, por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, ácido fosfórico, y ácido acético. Con respecto al pH de la preparación en solución acuosa de la
25 presente invención, por ejemplo, la preparación en solución acuosa que comprende un antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable y bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable se ajusta preferiblemente a un pH de aproximadamente no inferior a 7,0, usualmente comprendido dentro de un intervalo de pH de 7,0 a 8,5. Es preferible ajustar el pH dentro de un intervalo de 7,0 a 8,5 incluso en el caso en que el ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable, la monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable, la N-metilglucamina o su sal farmacológicamente aceptable, o la nicotinamida se añadan adicionalmente a la preparación en solución acuosa que comprende el antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable y el bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable. En adición, se puede preparar una preparación en solución acuosa estable en un intervalo de pH de 6,0 a 7,0, usualmente de 6,0 a 8,5, en el caso en que se añada
30 adicionalmente un polímero no iónico soluble en agua o un tensioactivo no iónico a la preparación en solución acuosa que comprende el antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable y el bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable. El intervalo de pH más preferible de la preparación en solución acuosa de la presente invención es de 7,5 a 8,5.

No hay ninguna limitación particular sobre la cantidad del agente de ajuste de pH, y tal agente de ajuste de pH a añadir se puede usar solo o en combinación.

40 Aunque la concentración del principal ingrediente antibiótico aminoglicósido en la preparación en solución acuosa de la presente invención varía dependiendo del tipo de antibiótico aminoglicósido a utilizar, y no hay ninguna limitación particular de la misma, se selecciona de manera apropiada usualmente dentro de un intervalo de concentración mínima de 0,01 % p/v, preferiblemente 0,1 % p/v, hasta una concentración máxima de 35,0 % p/v, preferiblemente 10,0 % p/v. Por ejemplo, en el caso de la tobramicina, su concentración está comprendida usualmente dentro de un
45 intervalo de concentración mínima de 0,01 % p/v, preferiblemente 0,1 % p/v, hasta una concentración máxima de 5,0 % p/v, preferiblemente 1,0 % p/v. La concentración especialmente preferible de tobramicina es de 0,3 a 0,5 % p/v. En el caso de sulfato de gentamicina, su concentración está comprendida usualmente dentro de un intervalo de concentración mínima de 0,01 % p/v, preferiblemente 0,1 % p/v, hasta una concentración máxima de 10,0 % p/v, preferiblemente 5,0 % p/v. La concentración especialmente preferible de sulfato de gentamicina es de 0,3 a 0,5 %
50 p/v.

Es preferible variar apropiadamente la concentración del antibiótico aminoglicósido, dependiendo del propósito de su utilización y del grado del proceso de la enfermedad a la que se aplica.

Aunque no hay ninguna limitación particular sobre la concentración del bromfenaco que es otro ingrediente principal, o de su sal farmacológicamente aceptable, en la preparación en solución acuosa de la presente invención, está
55 comprendida usualmente dentro de un intervalo de concentración mínima de 0,01 % p/v, preferiblemente 0,05 % p/v, hasta una concentración máxima de 0,5 % p/v, preferiblemente 0,2 % p/v. La concentración especialmente preferida es de 0,1 a 0,2 % p/v.

Es preferible variar apropiadamente la concentración de bromfenaco, dependiendo del propósito de su utilización y del grado del proceso de la enfermedad a la que se aplica.

5 Aunque no hay ninguna limitación particular sobre la concentración de ácido cítrico o de su sal farmacológicamente aceptable usado en la preparación en solución acuosa de la presente invención, está comprendida usualmente dentro de un intervalo de concentración mínima de 0,01 % p/v, preferiblemente 0,05 % p/v, hasta una concentración máxima de 5,0 % p/v, preferiblemente 0,3 % p/v.

10 Aunque no hay ninguna limitación particular sobre la concentración de la monoetanolamina o de su sal farmacológicamente aceptable, o de la nicotinamida usada en la preparación en solución acuosa de la presente invención, está comprendida usualmente dentro de un intervalo de concentración mínima de 0,01 % p/v, preferiblemente 0,05 % p/v, hasta una concentración máxima de 5,0 % p/v, preferiblemente 1,0 % p/v. Además, no hay ninguna limitación particular sobre la concentración del polímero no iónico soluble en agua o del tensioactivo no iónico en la preparación en solución acuosa de la presente invención, pero está comprendida dentro de un intervalo de concentración mínima de 0,01 % p/v, preferiblemente 0,05 % p/v, hasta una concentración máxima de 10,0 % p/v, preferiblemente 1,0 % p/v.

15 La preparación en solución acuosa de la presente invención se puede usar apropiadamente en forma de gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas o inyectables.

La preparación en solución acuosa de la presente invención se puede preparar por el método conocido *per se* o según el método descrito en la Farmacopea japonesa, 14^a Edición, Reglas Generales para Preparaciones, Líquidos y Soluciones o Soluciones Oftálmicas.

20 Por ejemplo, en la producción de gotas oftálmicas, se disolvió un aditivo usado comúnmente en las gotas oftálmicas en un disolvente (por ejemplo agua purificada o agua para inyectables), y se añadieron a esta solución un antibiótico aminoglicósido (por ejemplo sulfato de gentamicina, etc.) y bromfenaco sódico. Se disolvió la mezcla y se ajustó a un pH no inferior a 7,0, preferiblemente a un pH de 7,5 a 8,5, utilizando un agente de ajuste de pH.

25 Alternativamente, se pueden añadir al disolvente anterior ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable, monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable, nicotinamida, y un aditivo usado comúnmente en las gotas oftálmicas, para preparar de este modo una solución. Se añadieron a la solución un antibiótico aminoglicósido (por ejemplo tobramicina, sulfato de gentamicina, etc.) y bromfenaco sódico, y se ajustó la solución resultante a un pH no inferior a 7,0, preferiblemente de 7,5 a 8,5.

30 En adición, se pueden añadir un polímero no iónico soluble en agua o un tensioactivo no iónico y un aditivo usado comúnmente en las gotas oftálmicas y se pueden disolver en el disolvente mencionado antes, para preparar de este modo una solución. Se añadieron a la solución un antibiótico aminoglicósido (por ejemplo tobramicina, sulfato de gentamicina, etc.) y bromfenaco sódico, y se ajustó la solución resultante a un pH no inferior a 6,0, preferiblemente de 7,5 a 8,5.

35 Los ejemplos de los aditivos usados en las gotas oftálmicas anteriores incluyen, por ejemplo, agentes isotónicos (por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, manitol, sorbitol, ácido bórico, glucosa, propilenglicol, etc.), tampones (por ejemplo tampón de fosfato, tampón de acetato, tampón de borato, tampón de carbonato, tampón de citrato, tampón Tris, ácido glutámico, ácido ϵ -aminocaproico, etc.), conservantes (por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, ésteres de ácido p-oxibenzoico, edetato de sodio, ácido bórico, etc.). Aunque la cantidad de estos aditivos varía dependiendo de su tipo y del uso, se pueden añadir y usar a cualquier concentración siempre que se alcance el propósito de la presente invención.

En la producción de gotas nasales, gotas óticas o inyectables, se puede usar un aditivo convencional usado en las gotas oftálmicas anteriores.

45 Los ejemplos de los aditivos usados comúnmente en los inyectables son, por ejemplo, estabilizantes (por ejemplo edetato de sodio, ácido tioglicólico, etc.), agentes balsámicos (por ejemplo alcohol bencílico, etc.), isotónicos (por ejemplo cloruro de sodio, glicerina, glicerina concentrada, manitol, etc.), tampones (por ejemplo citrato de sodio, ácido cítrico, acetato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, etc.) o conservantes (por ejemplo clorobutanol, etc.).

Se pueden añadir apropiadamente a la preparación en solución acuosa de la presente invención otros tipos iguales o diferentes de ingredientes farmacéuticos siempre que no se opongan al propósito de la presente invención.

50 La preparación en solución acuosa de la presente invención se puede aplicar a los animales de sangre caliente tales como el ser humano, la rata, ratón, conejo, vaca, cerdo, perro, gato, y similares.

La preparación en solución acuosa de la presente invención se puede usar en forma de gotas oftálmicas para el tratamiento de, por ejemplo, blefaritis, orzuelos, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, etc. La dosis en el caso en que se apliquen gotas oftálmicas que comprenden 0,1 % p/v de bromfenaco sódico hidrato y 0,3 % p/v de tobramicina o 0,3 % p/v de sulfato de gentamicina puede ser de 1 a 2 gotas en administración única y tres a seis veces al día. Dependiendo del grado del proceso de la enfermedad, se variará apropiadamente la frecuencia de administración.

5 En el caso en que la preparación en solución acuosa de la presente invención que comprende, por ejemplo, 0,1 % p/v de bromfenaco sódico hidrato y 0,3 % p/v de tobramicina o 0,3 % p/v de sulfato de gentamicina, se aplique en la forma de gotas nasales para el tratamiento de, por ejemplo, rinitis aguda, sinusitis paranasal aguda, sinusitis (empiema), etc., la dosis puede ser de 1 a 3 gotas en administración única y 3 a 6 gotas al día.

10 En el caso en que la preparación en solución acuosa de la presente invención que comprende, por ejemplo, 0,1 % p/v de bromfenaco sódico hidrato y 0,3 % p/v de tobramicina o 0,3 % p/v de sulfato de gentamicina, se aplique en la forma de gotas óticas para el tratamiento de, por ejemplo, colesteatoma del canal auditivo externo, otitis externa aguda, pericondritis auricular, cellulitis del conducto auditivo externo, cellulitis auricular, otitis externa maligna, otitis externa necrótica, otitis externa causada por *Pseudomonas aeruginosa*, otitis externa difusa, otras otitis externas infecciosas, u otitis media aguda, la dosis puede ser de 1 a 2 gotas en administración única y 3 a 6 gotas al día.

15 Para el tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas por la preparación en solución acuosa de la presente invención, se puede aplicar un inyectable que comprende, por ejemplo, 0,1 % p/v de bromfenaco sódico hidrato y 0,3 % p/v de tobramicina o 0,3 % p/v de sulfato de gentamicina, intramuscularmente o subcutáneamente en una cantidad apropiada.

20 La presente invención será ilustrada en más detalle por medio de los siguientes Ejemplos, pero se debe interpretar que la presente invención no está limitada por estos Ejemplos.

Ejemplo 1

Ensayo -1 del cambio en la formulación

25 Se prepararon las formulaciones que se muestran en la Tabla 1. La formulación 1 se preparó disolviendo ácido bórico y bórax en una cantidad fija de agua purificada y añadiendo tobramicina y bromfenaco sódico a la solución, seguido por disolución. Con respecto a la formulación 2, se añadió además citrato de sodio a la formulación 1, y después se añadió a la misma agua purificada hasta una cantidad prescrita. La formulación 3 se preparó disolviendo ácido bórico y bórax en una cantidad fija de agua purificada y añadiendo a la misma sulfato de gentamicina y bromfenaco sódico para hacer una solución. Después, se ajustaron los valores de pH de estas formulaciones por adición de ácido clorhídrico y de hidróxido de sodio. Se observó el aspecto de estas formulaciones a simple vista.

30 Se determinó el aspecto basándose de los siguientes criterios.

Límpido: la solución es transparente

Turbio: la solución es turbia amarillenta cuando se observa sobre un fondo negro

Ligeramente turbio: el grado de turbidez de la solución es más bajo en comparación con el anterior criterio de "turbio"

35 Suspensión: finas partículas están flotando en la solución, y la solución es turbia amarillenta cuando se observa sobre un fondo negro

Fuertemente turbio: finas partículas están flotando en la solución hasta tal punto que el fondo no es visible, o se forman precipitados.

Tabla 1

Composición	Formulación de la solución en combinación (% p/v)		
	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Bromfenaco sódico	0,1	0,1	0,1
Tobramicina	0,3	0,3	--
Gentamicina sulfato	--	--	0,3
Ácido bórico	1,1	1,1	0,57
Bórax	1,1	1,1	2,25
Citrato de sodio	--	0,3	--
Ácido clorhídrico	c.s.	c.s.	c.s.
Hidróxido de sodio	c.s.	c.s.	c.s.

Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.
-----------------	------	------	------

Los resultados del ensayo sobre los cambios en la formulación se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3	
pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto
7,83	Amarilla límpida	7,46	Amarilla límpida	7,35	Amarilla límpida
7,61	Amarilla límpida	7,12	Amarilla límpida	7,08	Amarilla límpida
7,27	Ligeramente turbia	6,59	Suspensión	6,96	Ligeramente turbia
7,16	Turbia			6,79	Turbia
6,66	Suspensión			6,49	Suspensión

- 5 Como se ve en la Tabla 2, se encontró que la formación de turbidez y suspensión tuvo lugar con la reducción del pH. Esto es, cuando el pH está comprendido dentro de un intervalo inferior a 6,6, tiene lugar la precipitación en una cualquiera de las formulaciones 1, 2, y 3. Se obtuvo una preparación en solución amarilla límpida en la formulación 1 ajustando el pH a no menos de 7,5. En la formulación 2 en la que se añadió 0,3 % p/v de citrato de sodio, se obtuvo también una preparación en solución amarilla límpida ajustando el pH a no menos de 7,1. En el caso de la
- 10 formulación 3, se obtuvo una preparación en solución amarilla límpida ajustando el pH a no menos de 7,1.

Ejemplo 2

Ensayo -2 del cambio en la formulación

- 15 Se preparó una solución de combinación que comprende tobramicina y bromfenaco sódico como se muestra en la Tabla 3 (formulación 4). Se añadieron ácido bórico y bórax a una cantidad fija de agua purificada y se disolvieron, y se añadieron a esta solución tobramicina y bromfenaco sódico, seguido por disolución. Por separado, se añadió cada aditivo a la cantidad prescrita de agua purificada y se disolvieron para dar una solución de aditivos (mostrada en la Tabla 4). La solución de combinación anterior y la solución de aditivos se mezclaron en una relación de 1:1, y se ajustó la mezcla a un pH de 7,0 por adición de ácido clorhídrico. Se observó el aspecto de cada solución de muestra a simple vista. Se determinó el aspecto según los criterios descritos en el Ejemplo 1.

20 Tabla 3

Formulación de la solución de combinación	
Componente	Formulación 4 % p/v
Bromfenaco sódico	0,2
Tobramicina	0,6
Ácido bórico	1,14
Bórax	4,5
Ácido clorhídrico	c.s.
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.

Tabla 4

Concentración de cada aditivo en las soluciones de aditivos	
Aditivo	% p/v
Ningún aditivo (agua purificada)	0
Monoetanolamina	2,0
N-Metilglucamina*	2,0
Nicotinamida	2,0
Glicirrhizinato de dipotasio	0,2
Sorbato de potasio	0,4

Glutamato de sodio	0,6
N-Metil-2-pirrolidona	2,0
Povidona K-30	4,0
Alginato de sodio	0,2
Condrotin sulfato de sodio	2,0
Polisorbato 80	0,6
Tiloxapol	0,6
Monoestearato de polioxil 40	0,6
Cloruro de benzalconio	0,2
Laurilsulfato de sodio	0,2

*) no contemplada en la invención

Los resultados del ensayo del aspecto de las soluciones de combinación que contienen un aditivo se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Aditivo	Concentración final	Aspecto
Control (sin aditivo)	--	turbio
Monoetanolamina	1,0 % p/v	límpido
N-Metilglucamina*	1,0 % p/v	ligeramente turbio
Nicotinamida	1,0 % p/v	límpido
Glicirrhizinato de dipotasio	0,1 % p/v	fuertemente turbio
Sorbato de potasio	0,2 % p/v	turbio
Glutamato de sodio	0,3 % p/v	turbio
N-Metil-2-pirrolidona	1,0 % p/v	turbio
Povidona K-30	2,0 % p/v	límpido
Alginato de sodio	0,1 % p/v	fuertemente turbio
Condrotin sulfato de sodio	1,0 % p/v	fuertemente turbio
Polisorbato 80	0,3 % p/v	límpido
Tiloxapol	0,3 % p/v	límpido
Monoestearato de polioxil 40	0,3 % p/v	límpido
Cloruro de benzalconio	0,1 % p/v	fuertemente turbio
Laurilsulfato de sodio	0,1 % p/v	fuertemente turbio

*) no contemplada en la invención

5

La anterior Tabla 5 indica que el aspecto es preferible en el orden de "límpido", "ligeramente turbio" y "turbio" para las preparaciones en solución acuosa de la presente invención. Sin embargo, la preparación con aspecto "fuertemente turbio" no es preferida para la preparación en solución acuosa de la presente invención. Como se ve en la Tabla 5, la aparición de turbidez en las preparaciones se inhibió o se redujo añadiendo una amina orgánica tal como monoetanolamina y N-metilglucamina (no contemplada en la invención); nicotinamida; un polímero no iónico soluble en agua tal como povidona K-30; o un tensioactivo no iónico tal como polisorbato 80, tiloxapol, y monoestearato de polioxil 40.

10

Ejemplo 3

Ensayo -3 del cambio en la formulación

15

Se prepararon soluciones de combinación que comprenden sulfato de gentamicina y bromfenaco sódico como se muestra en la Tabla 6 (formulaciones 5 y 6). Se preparó la formulación 5 añadiendo dihidrogenofosfato de sodio y glicerina concentrada a una cantidad fija de agua purificada, disolviendo la mezcla, y añadiendo sulfato de gentamicina y bromfenaco sódico a la misma, seguido por disolución. Con respecto a la formulación 6, se añadieron ácido bórico y bórax y se disolvieron en una cantidad fija de agua purificada, y a esta solución se añadieron sulfato de gentamicina y bromfenaco sódico, y después se disolvió la mezcla. Por separado, se preparó cada solución de aditivo como se muestra en la Tabla 7. Se añadió cada aditivo a una cantidad prescrita de agua y se disolvieron. La solución de combinación anterior y la solución de aditivos se mezclaron en una relación de 1:1. Se mezclaron alcohol polivinílico y α -ciclodextrina respectivamente con la formulación 5, y otros aditivos se mezclaron cada uno con la formulación 6. Se ajustaron cada una de las soluciones resultantes a un pH de 6,5 por la adición de ácido clorhídrico. La solución con adición de polisorbato 80 y α -ciclodextrina se ajustó también a un pH de 6,0. Se

20

25

observaron los aspectos de las soluciones mezcladas así preparadas a simple vista. Se determinó el aspecto según los criterios descritos en el Ejemplo 1.

Tabla 6

Componente	Formulación de la solución de combinación (% p/v)	
	Formulación 5	Formulación 6
Bromfenaco sódico	0,2	0,2
Gentamicina sulfato	0,6	0,6
Ácido bórico	--	1,14
Bórax	--	4,5
Dihidrogenofosfato de sodio	0,2	--
Glicerina concentrada	5,2	--
Ácido clorhídrico	c.s.	c.s.
Hidróxido de sodio	c.s.	c.s.
Agua purificada	c.s.	c.s.

5 Tabla 7

Concentración de cada aditivo en las soluciones de aditivos	
Aditivo	% p/v
Ningún aditivo (agua purificada)	0
Citrato de sodio	0,2
Monoetanolamina	2,0
N-Metilglucamina*	2,0
Nicotinamida	2,0
Sorbato de potasio	0,4
Povidona K-30	4,0
Alcohol polivinílico	2,0
α -Ciclodextrina	4,0
Alginato de sodio	0,2
Polisorbato 80	0,6
Tiloxapol	0,6
Monoestearato de polioxil 40	0,6
Cloruro de benzalconio	0,2
Laurilsulfato de sodio	0,2

*) no contemplada en la invención

El aspecto de las soluciones en el ensayo del cambio en las formulaciones se muestra en la Tabla 8 en términos de aditivos.

Tabla 8

Aditivo		Formulación de combinación	pH	Aspecto
Componente	Concentración final (% p/v)			
Control (sin aditivo)	--	Formulación 6	6,5	Suspensión
Citrato de sodio	0,1	Formulación 6	6,5	Límpido
Monoetanolamina	1,0	Formulación 6	6,5	Límpido
N-Metilglucamina*	1,0	Formulación 6	6,5	Ligeramente turbio
Nicotinamida	1,0	Formulación 6	6,5	Límpido
Sorbato de potasio	0,2	Formulación 6	6,5	Suspensión
Povidona K-30	2,0	Formulación 6	6,5	Límpido
Alcohol polivinílico	1,0	Formulación 5	6,5	Límpido
α -Ciclodextrina	2,0	Formulación 5	6,5	Límpido
α -Ciclodextrina	2,0	Formulación 5	6,0	Límpido
Alginato de sodio	0,1	Formulación 6	6,5	Fuertemente

				turbio
Polisorbato 80	0,3	Formulación 6	6,5	Límpido
Polisorbato 80	0,3	Formulación 6	6,0	Límpido
Tiloxapol	0,3	Formulación 6	6,5	Límpido
Monoestearato de polioxil 40	0,3	Formulación 6	6,5	Límpido
Cloruro de benzalconio	0,1	Formulación 6	6,5	Fuertemente turbio
Laurilsulfato de sodio	0,1	Formulación 6	6,5	Fuertemente turbio

*) no contemplada en la invención

- 5 En la anterior Tabla 8, el aspecto de las soluciones es preferible en el orden de "límpido", "ligeramente turbio", y "turbio" para la preparación en solución acuosa de la presente invención. La preparación con aspecto de "suspensión" o "fuertemente turbio" no es preferida para la preparación en solución acuosa de la presente invención.
- 10 Como se ve claramente en la Tabla 8, la aparición de turbidez en las preparaciones se inhibe o se reduce añadiendo citrato de sodio; una amina orgánica tal como monoetanolamina y N-metilglucamina (no contemplada en la invención); nicotinamida; un polímero no iónico soluble en agua tal como povidona, alcohol polivinílico, y α -ciclodextrina; o un tensioactivo no iónico tal como polisorbato 80, tiloxapol, y monoestearato de polioxil 40. Además, cuando se añadió α -ciclodextrina como un polímero no iónico soluble en agua, o polisorbato 80 como un tensioactivo no iónico, se inhibió la formación de precipitado incluso a un pH de 6,0.

Ejemplo de formulación 1: gotas oftálmicas

Tabla 9

Bromfenaco sódico 3/2 hidrato	0,1 g
Tobramicina	0,3 g
Ácido bórico	1,4 g
Bórax	0,8 g
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada	c.s.
Volumen total	100 ml
pH	7,8

- 15 Se disolvió el bórax en aproximadamente 80 ml de agua purificada. Se añadieron a la solución tobramicina y bromfenaco sódico, y se disolvió la mezcla. Se añadió a la solución ácido bórico, y se disolvió la mezcla. Se ajustó el pH de la solución con ácido clorhídrico, y se añadió agua purificada a la misma hasta un volumen total de 100 ml.

Ejemplo de formulación 2: gotas oftálmicas

Tabla 10

Bromfenaco sódico 3/2 hidrato	0,1 g
Tobramicina	0,3 g
Ácido bórico	1,8 g
Citrato de sodio	0,3 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Volumen total	100 ml
pH	8,0

- 20 Se añadieron tobramicina y bromfenaco sódico a aproximadamente 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Se añadieron a la solución citrato de sodio y ácido bórico, y se disolvió la mezcla. Se ajustó el pH de la solución con hidróxido de sodio, y se añadió agua purificada a la misma hasta completar un volumen total de 100 ml.

Ejemplo de formulación 3: gotas nasales

Tabla 11

Bromfenaco sódico 3/2 hidrato	0,1 g
Gentamicina sulfato	0,3 g
Polisorbato 80	0,3 g
Dihidrogenofosfato de sodio	0,1 g
Glicerina concentrada	2,6 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Volumen total	100 ml
pH	7,5

- 5 Se añadieron dihidrogenofosfato de sodio, glicerina concentrada y polisorbato 80 a aproximadamente 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Se añadieron a la solución gentamicina sulfato y bromfenaco sódico, y se disolvió la mezcla. Se añadió hidróxido de sodio a la solución para ajustar el pH, y se añadió agua purificada a la misma hasta completar un volumen total de 100 ml.

Ejemplo de formulación 4: gotas oftálmicas

Tabla 12

Bromfenaco sódico 3/2 hidrato	0,1 g
Tobramicina	0,3 g
Ácido bórico	1,6 g
Povidona K-30	2,0 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Volumen total	100 ml
pH	7,8

- 10 Se añadieron tobramicina y bromfenaco sódico a aproximadamente 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Se añadieron a la solución povidona K-30 y ácido bórico, y se disolvió la mezcla. Se ajustó el pH de la solución con hidróxido de sodio, y se añadió agua purificada a la misma hasta completar un volumen total de 100 ml.

Ejemplo de formulación 5: gotas oftálmicas

Tabla 13

Bromfenaco sódico 3/2 hidrato	0,1 g
Tobramicina	0,3 g
Ácido bórico	1,6 g
Bórax	0,7 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Tiloxapol	0,02 g
Povidona K-30	1,0 g
Edetato de sodio	0,02 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Volumen total	100 ml
pH	8,0

- 15 Se añadieron tobramicina y bromfenaco sódico a aproximadamente 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Se añadieron a la solución tiloxapol, povidona K-30, edetato de sodio, cloruro de benzalconio, ácido bórico y bórax, y se disolvió la mezcla. Se ajustó el pH de la solución con hidróxido de sodio, y se añadió agua purificada a la misma hasta completar un volumen total de 100 ml.

20 Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, es posible obtener una preparación en solución acuosa límpida que comprende un antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable y bromfenaco sódico o su sal farmacológicamente aceptable.

5 Por consiguiente, la preparación en solución acuosa de la presente invención se puede usar, por ejemplo, como gotas oftálmicas para el tratamiento de blefaritis, orzuelos, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, etc., o como gotas nasales para el tratamiento de, por ejemplo, rinitis aguda, sinusitis paranasal aguda, sinusitis (empiema), etc., como gotas óticas para el tratamiento de, por ejemplo, colesteatoma del canal auditivo externo, otitis externa aguda, pericondritis auricular, flema del conducto auditivo externo, cellulitis auricular, otitis externa maligna, otitis externa necrótica, otitis externa causada por *Pseudomonas aeruginosa*, otitis externa difusa, otras otitis externas infecciosas, u otitis media aguda, o como un inyectable para el tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación en solución acuosa que comprende (a) un antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable, (b) bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable y (c) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico o su sal farmacológicamente aceptable, monoetanolamina o su sal farmacológicamente aceptable, y nicotinamida.
2. La preparación en solución acuosa según la reivindicación 1, en la que el pH de dicha preparación está comprendido dentro de un intervalo de 7,0 a 8,5.
3. La preparación en solución acuosa según la reivindicación 1, que comprende además (d) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un polímero no iónico soluble en agua y un tensioactivo no iónico.
- 10 4. La preparación en solución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el antibiótico aminoglicósido es tobramicina o gentamicina.
- 15 5. La preparación en solución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la concentración del antibiótico aminoglicósido o su sal farmacológicamente aceptable en la preparación en solución acuosa está comprendida dentro de un intervalo desde un mínimo de 0,01 % p/v hasta un máximo de 35,0 % p/v, y la concentración del bromfenaco o su sal farmacológicamente aceptable en la preparación en solución acuosa está comprendida dentro de un intervalo desde un mínimo de 0,01 % p/v hasta un máximo de 0,5 % p/v.
6. La preparación en solución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se presenta como gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas o como un inyectable.
- 20 7. Una preparación en solución acuosa como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso
- como gotas oftálmicas para el tratamiento de blefaritis, orzuelos, conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis;
 - como gotas nasales para el tratamiento de rinitis aguda, sinusitis paranasal aguda, sinusitis (empiema);
 - como gotas óticas para el tratamiento del colesteatoma del canal auditivo externo, otitis externa aguda, pericondritis, flema del conducto auditivo externo, cellulitis auricular, otitis externa maligna, otitis externa necrótica, otitis externa causada por *Pseudomonas aeruginosa*, otitis externa difusa u otitis media aguda; o
- 25 - como un inyectable para el tratamiento de enfermedades infecciosas.