

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 122**

51 Int. Cl.:

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2009 E 09720520 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2262506**

54 Título: **Suspensiones de acetónido de triamcinolona altamente floculadas y de baja viscosidad para inyección intravítrea**

30 Prioridad:

11.03.2008 US 35459 P

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

25.06.2014

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)
6201 South Freeway, Mail Code TB4-8
Fort Worth TX 76134, US**

72 Inventor/es:

**KABRA, BHAGWATI P. y
SARKAR, RUMA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 471 122 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Suspensiones de acetónido de triamcinolona altamente floculadas y de baja viscosidad para inyección intravítrea

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones inyectables usadas para el tratamiento de enfermedades o afecciones del ojo. Más particularmente, la presente invención se refiere a formulaciones de suspensión que tienen una baja viscosidad y están altamente (es decir, en forma suelta) floculadas. Las formulaciones de suspensión comprenden el esteroide triamcinolona.

Antecedentes de la invención

10 Las composiciones inyectables que contienen acetónido de triamcinolona han estado disponibles durante numerosos años. Los productos comerciales incluyen Kenalog[®]-10 para Inyección (suspensión inyectable de acetónido de triamcinolona, USP) y Kenalog[®]-40 para Inyección (suspensión inyectable de acetónido de triamcinolona, USP), que están comercializadas por Bristol-Myers Squibb Co. Estos productos contienen 10 mg/ml o 40 mg/ml de acetónido de triamcinolona, respectivamente. De acuerdo con sus prospectos, Kenalog-40 para Inyección está aprobado para ciertos usos intramusculares e intraarticulares. Cuando la terapia oral no es viable o es temporalmente indeseable a juicio del médico, se indica Kenalog-40 para Inyección para uso intramuscular en ciertos casos de trastornos endocrinos, trastornos traumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades dermatológicas, estados alérgicos, enfermedades oftálmicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades respiratorias, trastornos hematológicos, enfermedades neoplásicas, y estado edematoso. La indicación oftálmica aprobada específica es procesos alérgicos e inflamatorios crónicos graves que involucran al ojo, tales como: herpes zoster oftálmico; iritis; iridociclitis; coriorretinitis; uveítis y coroiditis posterior difusa; neuritis óptica; oftalmía simpática; e inflamación del segmento anterior. Kenalog-40 para Inyección está indicado para administración intraarticular o intrabursal, y para inyección en las vainas tendinosas, como terapia adyuvante para administración a corto plazo (para sacar adelante al paciente en un episodio agudo o exacerbación) en las siguientes afecciones: sinovitis de osteoartritis; artritis reumatoide; bursitis aguda y subaguda; artritis gotosa aguda; epicondilitis; tenosinovitis no específica aguda; y osteoartritis post-traumática.

Recientemente, el uso de Kenalog[®]-40 para Inyección para tratar el edema macular diabético, ha sido crecientemente más común. En este uso, el producto se inyecta en el humor vítreo de los pacientes que padecen edema macular diabético. En algunos casos, el producto se procesa por el médico o la farmacia en un intento de retirar el conservante que está presente en la formulación Kenalog-40 para Inyección suministrada por Bristol-Myers Squibb Co. (es decir, alcohol bencílico) debido a que el conservante puede irritar el humor vítreo y los tejidos del segmento posterior del ojo. Además, el producto disponible en el mercado se debe usar inmediatamente después de agitarse para evitar la sedimentación; en el prospecto se puede leer lo siguiente: "Después de la retirada [del vial de producto agitado], inyectar sin demora para evitar la sedimentación en la jeringa".

Lo que se necesita es una composición de suspensión de acetónido de triamcinolona mejorada que sea adecuada para inyección en el ojo, no sedimente rápidamente, y se pueda inyectar fácilmente a través de una aguja pequeña que ofrece el potencial de una herida punzante que se cierra por sí misma (por ejemplo, calibre 27 o calibre 30).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones de suspensión de acetónido de triamcinolona mejoradas que son particularmente adecuadas para inyección en el ojo. Las composiciones de suspensión acuosa mejoradas tienen excelentes características de sedimentación, se resuspenden fácilmente con agitación suave, están libres de conservantes, y son capaces de inyectarse suave y fácilmente a través de agujas de calibre 30. Además, las composiciones de suspensión de la presente invención se pueden esterilizar terminalmente mediante autoclave.

Entre otros factores, la presente invención se basa en el descubrimiento de que se puede obtener una composición de suspensión de acetónido de triamcinolona que tiene características de sedimentación mejoradas con respecto a la composición de acetónido de triamcinolona Kenalog-40 para Inyección disponible en la actualidad. La presente invención también se basa en el descubrimiento de que una composición de suspensión de acetónido de triamcinolona que contiene una cantidad relativamente baja de tensioactivo tiene propiedades de floculación superiores, con respecto a la composición Kenalog-40 para Inyección disponible en la actualidad, mientras sigue siendo procesada fácilmente durante las operaciones de fabricación, transferencia y llenado, y se extruye fácilmente a través de una aguja de calibre 27 a calibre 30.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades de ingrediente se expresan en base a un porcentaje de peso/volumen.

En una realización preferente, las composiciones de suspensión acuosa de la presente invención consisten básicamente en acetónido de triamcinolona, carboximetilcelulosa, polisorbato 80, una sal de cloruro

farmacéuticamente aceptable de ajuste de la tonicidad, un agente de tamponamiento y agua para inyección.

El acetónido de triamcinolona es el esteroide que se puede preparar mediante procedimientos conocidos y está disponible en el mercado en formas micronizadas. Se proporciona un tamaño al acetónido de triamcinolona de forma que el diámetro de volumen promedio sea 3 - 10 μm . Las técnicas para ajustar el tamaño, tales como molido en molinos de bolas, se conocen y se pueden usar para conseguir estos requisitos de tamaño y distribución de partícula. Las composiciones de suspensión de la presente invención contienen 35 - 45 mg/ml (3,5 - 4,5 %) de acetónido de triamcinolona, preferentemente 40 mg/ml (4,0 %) de acetónido de triamcinolona.

Además de acetónido de triamcinolona, las composiciones de suspensión de la presente invención contienen 0,45 - 0,55 % de carboximetilcelulosa sódica ("CMC"). Preferentemente, las composiciones contienen un 0,5 % de CMC. La CMC está disponible en el mercado a partir de una diversidad de fuentes en diferentes calidades. Por ejemplo, las calidades de viscosidad baja (7LF PH), media (7MF PH) y alta (7HF PH) de CMC están disponibles en Hercules Inc. El ingrediente de CMC incluido en las composiciones de la presente invención es preferentemente de calidad de viscosidad baja, de modo que la viscosidad de una solución al 2 % de CMC en agua a 25 °C es 0,025 - 0,05 Pa.s (como se mide usando un viscosímetro Brookfield LVT con un eje CP-42 a 60 rpm).

Las composiciones de la presente invención tienen una viscosidad de 0,002 - 0,012 Pa.s, preferentemente 0,002 - 0,009 Pa.s, y lo más preferentemente 0,002 - 0,008 Pa.s. Sedimentan lentamente y se resuspenden fácilmente. Esta viscosidad relativamente baja asegura que el producto se procese fácilmente durante las operaciones de fabricación, transferencia y llenado, y se extraiga fácilmente a través de agujas de calibre 27 o calibre 30.

Generalmente, las composiciones de suspensión farmacéutica contienen un tensioactivo para humectar y dispersar las partículas de fármaco, y la cantidad de tensioactivo usado es generalmente mayor que la cantidad necesaria para humectar completamente las partículas individuales debido a que tal exceso ayuda a hacer que las partículas se dispersen fácilmente. Sin embargo, puede ser extremadamente difícil conseguir un alto grado de floculación.

La cantidad de polisorbato 80 usada en el Kenalog-40 es un 0,04 %. Sin embargo, se ha descubierto que si la concentración de tensioactivo es considerablemente inferior, por ejemplo, un 0,015 %, las partículas forman flóculos relajados, resultando de este modo un alto grado de floculación. La baja viscosidad y el alto grado de floculación de las composiciones de la presente invención aseguran que se redispersen o resuspendan fácilmente después de agitación suave. Las composiciones de la presente invención contienen por lo tanto una concentración reducida de tensioactivo, con respecto al Kenalog-40. Más específicamente, las composiciones de la presente invención contienen 0,002 - 0,02 % de polisorbato 80. Preferentemente, las composiciones contienen 0,01 - 0,02 % de polisorbato 80, y lo más preferentemente las composiciones contienen un 0,015 % de polisorbato 80.

Como se usa en el presente documento, "Grado de Floculación" significa la proporción de volumen de sedimento final (es decir, como porcentaje del volumen total) con respecto a la concentración de partículas. Por ejemplo, una suspensión con una concentración de partículas (fármaco) de un 4 % y un volumen de sedimento final de un 8 % tendría un Grado de Floculación de 2. De forma análoga, una composición de suspensión con una concentración de partículas de un 4 % y un volumen de sedimento final de un 20 % tendría un Grado de Floculación de 5, y la misma composición con un volumen de sedimento final de un 40 % tendría un Grado de Floculación de 10.

El volumen de sedimento final es el volumen de sedimento (es decir, porcentaje del volumen total) después de almacenamiento prolongado a temperatura ambiente y no cambia significativamente con un tiempo de almacenamiento adicional. El volumen de sedimento final se puede alcanzar rápidamente para suspensiones de baja viscosidad, por ejemplo, de varias horas a unos pocos días, pero puede llevar días o semanas alcanzar el volumen de sedimento final en los sistemas de viscosidad media a alta.

El volumen de sedimento se puede determinar como sigue a continuación: colocar 10 ml de la composición de suspensión en un cilindro graduado del 10 ml y registrar el volumen de sedimento en función del tiempo. Por ejemplo, si el sedimento llega hasta la marca de 1 ml en el cilindro graduado, representa un volumen de sedimento de un 10 %. Si este no cambia significativamente con tiempo de almacenamiento adicional, entonces se usa como volumen de sedimento final.

Las composiciones de la presente invención tienen un Grado de Floculación mayor que 5, preferentemente mayor que 6, y lo más preferentemente mayor que 7.

Las composiciones de la presente invención también comprenden una o más sales de cloruro farmacéuticamente aceptables como agentes de ajuste de la tonicidad. La sal de cloruro más preferente es cloruro sódico. Preferentemente, las composiciones comprenden más de una sal de cloruro. En la realización más preferente, las composiciones comprenden cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de calcio, y cloruro de magnesio. Los agentes de ajuste de la tonicidad están presentes en una cantidad total suficiente para proporcionar las composiciones de la presente invención con una osmolalidad de 250 - 350 mOsm. En una realización, las composiciones comprenden 0,4 - 0,6 % de cloruro sódico, 0,05 - 0,1 % de cloruro potásico, 0,04 - 0,06 % de cloruro de calcio, y 0,01 - 0,04 % de cloruro de magnesio.

Si fuera necesario, las composiciones de suspensión de la presente invención también contienen un agente de

ajuste de pH, tal como NaOH o HCl para ajustar el pH de las composiciones a pH 6 - 7,5. Las composiciones de suspensión contienen un agente de tamponamiento farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de las composiciones dentro del intervalo de 6 - 7,5. Agentes de tamponamiento adecuados incluyen acetato sódico y citrato sódico. Preferentemente, las composiciones contienen una combinación de acetato sódico y citrato sódico.

- 5 Las composiciones de suspensión de la presente invención se envasan preferentemente en depósitos de dosis unitaria, tales como viales de vidrio o plástico. Las composiciones de suspensión también se pueden envasar en jeringas o cartuchos llenados previamente.

10 Como se usa en el presente documento, inyección "en el segmento posterior del ojo" incluye, pero no se limita a, inyección en el cuerpo vítreo, inyección en o debajo de la esclerótica, e inyección externa al cuerpo vítreo y debajo de la cápsula de Tenon.

15 En una realización, la composición de la presente invención se puede usar en un procedimiento de tratamiento de edema macular que incluye, pero no se limita a, edema macular diabético, u oclusión de las venas retinianas, incluyendo oclusiones de las venas retinianas centrales y ramificadas, que comprende inyectar en el segmento posterior del ojo la composición de suspensión que se ha descrito anteriormente. En otra realización, la composición de la presente invención se puede usar en un procedimiento de tratamiento de inflamación postquirúrgica que comprende inyectar en el segmento anterior del ojo la composición de suspensión que se ha descrito anteriormente. En otra realización más, la composición de la presente invención se puede usar en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección oftálmica en el segmento posterior del ojo, que incluye, pero no se limita a, degeneración macular, que comprende inyectar en el segmento posterior del ojo la composición de suspensión que se ha descrito anteriormente. Para estas realizaciones en las que se trata una enfermedad o afección del ojo, las composiciones de la presente invención se inyectan preferentemente (por ejemplo, en el humor vítreo u otras ubicaciones en el segmento posterior del ojo, o en la cámara anterior) de modo que suministren una dosis inicial de 4 mg de acetónido de triamcinolona (por ejemplo, 100 microlitros de una composición de suspensión de 40 mg/ml), con una dosificación posterior según necesidades durante el curso del tratamiento.

25 En aún otra realización, la composición de la presente invención se usa en un procedimiento de aumento de la visualización del humor vítreo durante procedimientos de vitrectomía. En esta realización, la composición de la presente invención se administra intravítreamente de modo que se suministren de 1 a 4 mg de acetónido de triamcinolona (por ejemplo, 25 - 100 microlitros de una composición de suspensión de 40 mg/ml).

En los siguientes ejemplos se ilustran ciertas realizaciones de la invención.

30 **Ejemplo 1:**

La composición de Kenalog[®]-40 se muestra posteriormente en la Tabla 1.1. Contiene un 4 % de acetónido de triamcinolona y un 0,04 % de polisorbato 80. La viscosidad de esta suspensión es aproximadamente 0,014 Pa.s.

Se midieron los datos de tamaño de partícula para varios lotes mediante difracción de luz láser (Microtrac[®] S3000) y se muestran en la Tabla 1.2. El tamaño medio de partícula de los diversos lotes de Kenalog-40 varió de 13 a 22 µm.

35 La fuerza requerida para extraer la suspensión de Kenalog[®]-40 a través de una aguja de 1,27 cm de calibre 30 unida a una jeringa de tuberculina de 1 ml se proporciona en la Tabla 1.3. Los resultados muestran que la suspensión de Kenalog-40 taponó la aguja de calibre 30. La fuerza requerida fue bastante variable y alta. El taponamiento de la aguja es debido al tamaño de partícula grande de esta suspensión.

40 Se determinó que la composición de suspensión de Kenalog[®]-40 tenía un volumen de sedimento final de aproximadamente un 14 % y por lo tanto tiene un Grado de Floculación de 3,5. Por lo tanto, esta suspensión está solo ligeramente floculada, con respecto a las composiciones de suspensión de la presente invención.

Tabla 1.1: Composición de KENALOG-40

Componente	KENALOG-40 % P/V
Acetónido de triamcinolona	4
Carboximetilcelulosa sódica	0,75
Polisorbato 80	0,04
Alcohol bencílico	0,99
Cloruro sódico	0,75
Hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico	5,0 a 7,5
Agua proyección	cs. hasta un 100 %

Tabla 1.2: Datos de tamaño de partícula para seis lotes de KENALOG-40, medidos usando Microtrac

Número de lote del fabricante (fecha de caducidad)	Tamaño de partícula (μm) x ₁₀ (mediante Microtrac)	Tamaño de partícula (μm) x ₅₀ (mediante Microtrac)	Tamaño de partícula (μm) x ₉₀ (mediante Microtrac)
5L01206 (10/2007)	5,0	20,2	50,0
6B19016 (02/2008)	3,5	13,6	38,6
6D16625 (04/2008)	4,3	21,1	57,4
6F11285 (04/2008)	3,4	13,6	40,9
6F15845 (04/2008)	5,6	21,7	54,0
6D18800 (04/2008)	4,2	15,7	41,6

Tabla 1.3: Datos de fuerza de extrusión para Kenalog-40

(Jeringa de tuberculina de 1 ml con aguja de calibre 30 x 1,27 cm)		
Descripción de la formulación	Fuerza de carga promedio en N (desviación estándar)	Fuerza de carga máxima en N
Kenalog 40 mg/ml lote 6F11285 Cad. 04/08	23,7 (19,83)	45,4 (taponado en 4 muestras de 10)

Ejemplo 2

- 5 Se prepararon suspensiones de acetónido de triamcinolona con diferentes concentraciones de polisorbato 80 pero sin CMC como se muestra en la Tabla 2.1. El tamaño de partícula de volumen promedio de la sustancia acetónido de triamcinolona usada en estas composiciones fue 5 - 6 μm (medido usando un instrumento Microtrac[®] S3000).

Se realizó un estudio de sedimentación con estas formulaciones colocando 10 ml de cada una de las muestras en cilindros graduados de 10 ml distintos y registrando el volumen de sedimento en función del tiempo. Se estudió Kenalog[®]-40 como control. Los resultados se proporcionan en la Tabla 2.2. Estos resultados muestran que las formulaciones de triamcinolona al 4 % con concentraciones de polisorbato 80 menores que un 0,02 % tienen altos volúmenes de sedimento final. Para estas composiciones, el volumen de sedimento se estabilizó en el transcurso de un día y no cambió durante 7 días. El Grado de Floculación para estas muestras varió de 9,5 a 13,5, indicando que las composiciones están altamente floculadas. Sin embargo, las formulaciones con una concentración de polisorbato 80 mayor o igual que un 0,02 % formaron una capa compacta de sedimento en el fondo del cilindro graduado. El volumen de sedimento en estos casos fue menor de un 10 % y el Grado de Floculación fue aproximadamente 2. Por lo tanto, las formulaciones con una concentración de polisorbato 80 \geq 0,02 % no están altamente floculadas.

Tabla 2.1: Composición de suspensión de acetónido de triamcinolona sin agentes de viscosidad usada en el estudio de sedimentación

Composición	A	B	C	D	E	F
Acetónido de triamcinolona	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %
Polisorbato 80	0,002 %	0,005 %	0,01 %	0,015 %	0,02 %	0,025 %
Cloruro sódico	0,64 %	0,64 %	0,64 %	0,64 %	0,64 %	0,64 %
Cloruro potásico	0,075 %	0,075 %	0,075 %	0,075 %	0,075 %	0,075 %
Cloruro de calcio (dihidrato)	0,048 %	0,048 %	0,048 %	0,048 %	0,048 %	0,048 %
Cloruro de magnesio (hexahidrato)	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
Acetato sódico (trihidrato)	0,39 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %

ES 2 471 122 T3

(continuación)

Composición	A	B	C	D	E	F
Citrato sódico (dihidrato)	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %
Hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico	Ajuste de pH a 6,8	Ajuste de pH a 6,8	Ajuste de pH a 6,8	Ajuste de pH a 6,8	Ajuste de pH a 6,8	Ajuste de pH a 6,8
Agua para inyección	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 100 %

Tabla 2.2: Estudio de sedimentación de Kenalog-40 y suspensión de acetónido de triamcinolona sin CMC a diferentes concentraciones de polisorbato 80

Punto de tiempo	Fase de sedimentación en cada cilindro volumétrico de 10 ml (% en volumen de sedimentación)					
	A	B	C	D	E	F
Composición	Kenalog-40					
Polisorbato 80	0,04 %	0,005 %	0,01 %	0,015 %	0,02 %	0,025 %
Inicial (0 min)	Homogénea: 10 ml	Homogénea: 10 ml	Homogénea: 10 ml	Homogénea: 10 ml	Homogénea: 10 ml	Homogénea: 10 ml
1 Hora	Sedimento: 7,4 ml (74 %)	Sedimento: 5,2 ml (54 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 3,8 ml (38 %)	Sedimento: 7,4 ml (74 %)	Sedimento: 7,2 ml (72 %)
2 Horas	Sedimento: 5,0 ml (50 %)	Sedimento: 5,2 ml (54 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 3,8 ml (38 %)	Sedimento: 4,8 ml (48 %)	Sedimento: 4,2 ml (42 %)
4 Horas	Sedimento: 1,4 ml (14 %)	Sedimento: 5,2 ml (54 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 3,8 ml (38 %)	Sedimento: 1,0 ml (10 %)	Sedimento: 1,0 ml (10 %)
6 Horas	Sedimento: 1,4 ml (14 %)	Sedimento: 5,0 ml (50 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 4,0 ml (40 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)
1 Día	Sedimento: 1,4 ml (14 %)	Sedimento: 5,0 ml (50 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 4,0 ml (40 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)
2 Días	Sedimento: 1,4 ml (14 %)	Sedimento: 5,0 ml (50 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 3,8 ml (38 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)
5 Días	Sedimento: 1,4 ml (14 %)	Sedimento: 5,0 ml (50 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 3,8 ml (38 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)
7 Días	Sedimento: 1,4 ml (14 %)	Sedimento: 5,0 ml (50 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 3,8 ml (38 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)	Sedimento: 0,8 ml (8 %)
Grado de Floculación	3,5	13,5	13	9,5	2	2

Ejemplo 3

5 A continuación se describen composiciones de suspensiones de acetónido de triamcinolona al 4 % con un 0,015 % de polisorbato 80 y diferentes concentraciones de CMC en la Tabla 3.1. El tamaño de partícula de volumen promedio de la sustancia acetónido de triamcinolona usada en estas composiciones fue 5 - 6 μm (medido usando un instrumento Microtrac[®] S3000).

Se realizó un estudio de sedimentación con estas formulaciones colocando 10 ml de cada una de las muestras en cilindros graduados de 10 ml distintos y registrando el volumen de sedimento en función del tiempo. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3.2. El Grado de Floculación en cada caso es > 10. Por lo tanto, estas composiciones son ejemplos representativos de las composiciones altamente floculadas de la presente invención.

Tabla 3.1: Composiciones de inyección de triamcinolona con CMC

Composición	G	H	I	J
Triamcinolona	4 %	4 %	4 %	4 %
Polisorbato 80	0,015 %	0,015 %	0,015 %	0,015 %
Carboximetilcelulosa sódica (7LFPH)	0 %	0,25 %	0,5 %	0,75 %
Cloruro sódico	0,64 %	0,64 %	0,64 %	0,64 %
Cloruro potásico	0,075 %	0,075 %	0,075 %	0,075 %
Cloruro de calcio (dihidrato)	0,048 %	0,048 %	0,048 %	0,048 %
Cloruro de magnesio (hexahidrato)	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %
Acetato sódico (trihidrato)	0,39 %	0,39 %	0,39 %	0,39 %
Citrato sódico (dihidrato)	0,17 %	0,17 %	0,17 %	0,17 %
Hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico	Ajuste de pH a 6,8	Ajuste de pH a 6,8	Ajuste de pH a 6,8	Ajuste de pH a 6,8
Agua para inyección	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 100 %

10

Tabla 3.2: Estudio de sedimentación de suspensiones de acetónido de triamcinolona con un 0,015 % de polisorbato 80 a diferentes concentraciones de CMC

Punto de tiempo	Fase de sedimentación en cada cilindro volumétrico de 10 ml (% en volumen de sedimentación)			
	G	H	I	J
Composición	G	H	I	J
Concentración de polisorbato 80	0,015 %	0,015 %	0,015 %	0,015 %
Concentración de carboximetilcelulosa sódica, 7LFPH	0 %	0,25 %	0,5 %	0,75 %
Inicial (0 minutos)	Homogénea: 10 ml	Homogénea: 10 ml	Homogénea: 10 ml	Homogénea: 10 ml
5 minutos	Sedimento: 9,0 ml (90 %)	Sedimento: 9,8 ml (98 %)	Sedimento: 9,9 ml (99 %)	Sedimento: 0
10 minutos	Sedimento: 8,2 ml (82 %)	Sedimento: 9,8 ml (98 %)	Sedimento: 9,6 ml (96 %)	Sedimento: 9,8 ml (98 %)
20 minutos	Sedimento: 6,4 ml (64 %)	Sedimento: 9,0 ml (90 %)	Sedimento: 9,2 ml (92 %)	Sedimento: 9,6 ml (96 %)
30 minutos	Sedimento: 6,4 ml (64 %)	Sedimento: 8,2 ml (82 %)	Sedimento: 9,0 ml (90 %)	Sedimento: 9,3 ml (93 %)
21 horas	Sedimento: 4,8 ml (48 %)	Sedimento: 5,6 ml (56 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)	Sedimento: 5,4 ml (54 %)

(continuación)

Punto de tiempo	Fase de sedimentación en cada cilindro volumétrico de 10 ml (% en volumen de sedimentación)			
Composición	G	H	I	J
24 horas	Sedimento: 4,8 ml (48 %)	Sedimento: 5,6 ml (56 %)	Sedimento: 5,4 ml (54 %)	Sedimento: 5,2 ml (52 %)
Grado de Floculación	12	14	13,5	13

Ejemplo 4

- 5 A continuación se describe una composición de suspensión representativa de las composiciones de la presente invención en la Tabla 4.1. Esta formulación tiene un 4 % de acetónido de triamcinolona y un 0,015 % de polisorbato 80. La viscosidad de esta formulación es aproximadamente 0,005 Pa.s (viscosímetro Brookfield LVT que usa un eje CP-42 a 60 rpm.).
- La medida de tamaño de partícula de un lote representativo de esta composición se proporciona en la Tabla 4.2 (las medidas se realizaron usando un instrumento Microtrac® S3000). El tamaño medio de partícula es 5,6 µm.
- 10 La fuerza requerida para extraer esta composición a través de una aguja de calibre 30 de 1,27 cm unida a una jeringa de tuberculina de 1 ml se proporciona en la Tabla 4.3. Los resultados muestran que la fuerza requerida fue mucho menor que para la suspensión de Kenlaog-40 (véase el Ejemplo 1, Tabla 1.3). En este caso, no se produjo ningún taponamiento en la aguja de calibre 30.
- 15 También se realizó el estudio de sedimentación que se ha descrito en el Ejemplo 2 y la Composición K tuvo un Grado de Floculación de aproximadamente 13, indicando que es una composición altamente floculada.

Tabla 4.1

Composición de inyección de acetónido de triamcinolona		
Componente	Composición K	mg/ml
Acetónido de triamcinolona	4,0	40
Polisorbato 80	0,015	0,15
Carboximetilcelulosa sódica	0,5	5,0
Cloruro sódico	0,55	5,5
Cloruro potásico	0,075	0,75
Cloruro de calcio (dihidrato)	0,048	0,48
Cloruro de magnesio (hexahidrato)	0,03	0,3
Acetato sódico (trihidrato)	0,39	3,9
Citrato sódico (dihidrato)	0,17	1,7
Hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico	Ajuste de pH a aprox. 6,8	Ajuste de pH a aprox. 6,8
Agua para inyección	cs. hasta un 100 %	cs. hasta un 1 ml

Tabla 4.2

Datos de tamaño de partícula para el lote representativo de suspensión de acetónido de triamcinolona FID 110300			
Composición	Tamaño de partícula (µm) x ₁₀ (mediante Microtrac)	Tamaño de partícula (µm) x ₅₀ (mediante Microtrac)	Tamaño de partícula (µm) x ₉₀ (mediante Microtrac)
K	1,6	5,6	10,8

Tabla 4.3

Datos de fuerza de extrusión para suspensión estéril de acetónido de triamcinolona (Jeringa de tuberculina de 1 ml con aguja de calibre 30 x 1,27 cm)		
Composición	Fuerza de carga promedio en N (desviación estándar)	Fuerza de carga máxima en N
K	2,45 (0,912)	4,9 (no se produjo taponamiento)

REIVINDICACIONES

1. Composición de suspensión acuosa particularmente adecuada para inyección en el ojo, en la que la composición de suspensión no contiene conservante, tiene un pH de 6 - 7,5, una viscosidad de 0,002 - 0,012 Pa.s, y un Grado de Floculación mayor que 5, y en el que la composición de suspensión consiste básicamente en:
- 5 a) 3,5 - 4,5 % (p/v) de acetónido de triamcinolona que tiene un diámetro de volumen promedio de 3 - 10 μm ;
 b) 0,45 - 0,55 % (p/v) de carboximetilcelulosa sódica;
 c) 0,002 - 0,02 % (p/v) de polisorbato 80;
 d) una o más sales de cloruro farmacéuticamente aceptables como agentes de ajuste de la tonicidad en una cantidad total suficiente para causar que la composición de suspensión tenga una osmolalidad de 250 - 350 mOsm;
- 10 e) un agente de tamponamiento;
 f) agua para inyección; y
 g) opcionalmente un agente de ajuste de pH para ajustar el pH a 6 - 7,5.
2. La composición de suspensión de la reivindicación 1 en la que la composición de suspensión tiene un Grado de Floculación mayor que 6, preferentemente mayor que 7.
3. La composición de suspensión de la reivindicación 1 en la que la concentración de acetónido de triamcinolona es un 4 % (p/v).
4. La composición de suspensión de la reivindicación 1 en la que la carboximetilcelulosa sódica tiene un peso molecular tal que una solución al 2 % (p/v) de la carboximetilcelulosa sódica en agua a 25 °C tiene una viscosidad de 0,025 - 0,05 Pa.s.
- 20 5. La composición de suspensión de la reivindicación 1 en la que la concentración de carboximetilcelulosa sódica es un 0,5 % (p/v).
6. La composición de suspensión de la reivindicación 1 en la que la concentración de polisorbato 80 es 0,01 - 0,02 % (p/v), preferentemente un 0,015 % (p/v).
- 25 7. La composición de suspensión de la reivindicación 1 en la que la composición de suspensión comprende cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de calcio, y cloruro de magnesio, preferentemente 0,4 - 0,6 % (p/v) de cloruro sódico, 0,05 - 0,1 % (p/v) de cloruro potásico, 0,04 - 0,06 % (p/v) de cloruro de calcio, y 0,01 - 0,04 % (p/v) de cloruro de magnesio.
- 30 8. La composición de suspensión de la reivindicación 1 en la que el agente de tamponamiento comprende acetato sódico y citrato sódico.
9. La composición de suspensión de la reivindicación 1 en la que la composición de suspensión tiene una viscosidad de 0,002 - 0,009 Pa.s, preferentemente 0,002 - 0,008 Pa.s.
10. Composición de suspensión que consiste esencialmente en:
- 35 a) de un 3,5 a un 4,5 % (p/v) de acetónido de triamcinolona, en la que el fármaco tiene un diámetro de volumen promedio de 3 - 10 μm ;
 b) 0,45 - 0,55 % (p/v) de carboximetilcelulosa sódica;
 c) 0,002 - 0,02 % (p/v) de polisorbato 80;
 d) una o más sales de cloruro farmacéuticamente aceptables como agentes de ajuste de la tonicidad;
- 40 e) agua para inyección;
 f) opcionalmente un agente de tamponamiento; y
 g) opcionalmente un agente de ajuste de pH para ajustar el pH a 6 - 7,9.
 para su uso en un procedimiento de aumento de visualización del humor vítreo durante una vitrectomía que comprende la administración mediante inyección intravítrea de modo que suministre de 1 a 4 mg de acetónido de triamcinolona.