

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 615**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2011 E 11778348 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2566331**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y procedimientos de fabricación de las mismas**

30 Prioridad:

05.05.2010 US 331715 P

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

07.11.2014

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED (100.0%)

**980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

GUPTA, MANISH K.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 519 615 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 farmacéuticas y procedimientos de fabricación de las mismas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos de fabricación las mismas, en particular a formulaciones farmacéuticas adecuadas para su administración ocular

Antecedentes

10 Pazopanib es un multiinhibidor de tirosina quinasa altamente biodisponible del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)-1, -2, -3, el receptor del factor derivado de las plaquetas (PDGFR) α , β , el receptor de citocinas (cKit), la tirosina quinasa (Itk) inducible por el receptor de interleucina-2, la tirosina quinasa específica de leucocitos (Lck) y la tirosina quinasa receptor de la glicoproteína transmembrana (c-Fms) El documento WO 2007/064752 describe el uso de pazopanib para tratar la degeneración macular relacionada con la edad. Es deseable proporcionar una formulación ocular estable de pazopanib en la que el pazopanib se solubilice en la formulación. El pazopanib es un fármaco poco hidrosoluble que tiene una solubilidad en tampón fosfato de aproximadamente 0,000006 mg/ml ($1,37 \times 10^{-8}$ mol/l) a un pH de 5,0 y a una temperatura de aproximadamente 15 25°C.

20 Las ciclodextrinas se usan en formulaciones de fármacos como potenciadores de la solubilidad por su capacidad para formar complejos de inclusión hidrosolubles con fármacos por otro lado poco hidrosolubles La propiedad fundamental que describe la potencia de la interacción entre un fármaco y una ciclodextrina es la constante de unión (o constante de estabilidad) K. El número de utilidad de la ciclodextrina (U_{CD}) es un número adimensional que se puede usar para evaluar la viabilidad del uso de las ciclodextrinas en formas de dosificación El U_{CD} permite al formulador determinar si el uso de ciclodextrinas en la formulación de fármacos poco hidrosolubles tiene el potencial de proporcionar una ventaja significativa de solubilización. El U_{CD} se calcula usando la ecuación siguiente:

$$U_{CD} = (K S_0 / 1 + K S_0) (m_{CD} / m_D) (MW_D / MW_{CD})$$

en la que:

25 m_D es la dosis del fármaco;
 m_{CD} es la dosis de ciclodextrina;
 MW_D es el peso molecular del fármaco;
 MW_{CD} es el peso molecular de la ciclodextrina; y
 K_0 es la constante de unión.

30 Cuando el número adimensional U_{CD} es superior o igual a 1, la solubilización se proporciona adecuadamente mediante la formación de complejos de ciclodextrinas con el fármaco. Cuando el número adimensional es inferior a 1, la formación de complejos por sí sola no es suficiente para completar la solubilización. Para las formulaciones oftálmicas, la cantidad viable de la ciclodextrina, m_{CD} , puede depender de la tonicidad deseada de la solución. Véase, V.M. Rao & V.J. Stella, When Can Cyclodextrins Be Considered for Solubilization Purposes?, J. Pharm. Sci., 35 Vol. 92, No. 5 (2003).

40 Un póster titulado "Inhibidor de tirosina quinasa receptora de múltiples dianas para el tratamiento de la DMA neovascular: Soporte preclínico del desarrollo clínico de las gotas oculares de pazopanib", presentado el 6 de mayo de 2990 en el congreso anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO) ("póster ARVO") comunicó una formulación de gotas oculares para su uso en estudios de toxicidad ocular en perros y conejos. El póster notificó que la formulación incluía un 7% de ciclodextrina modificada, fosfato sódico, cloruro sódico y 0,01% de cloruro de benzalconio (indicando que el cloruro de benzalconio no está en la formulación clínica actual) a un pH de 5. El póster comunicó concentraciones de 2 y 5 mg/ml de pazopanib.

45 En un estudio preclínico de toxicidad, es importante que la formulación no modifique el efecto tóxico del principio activo (ni enmascararlo ni potenciarlo). Es muy importante porque en muchos casos la formulación clínica final puede ser bastante diferente en la composición de la de las formas de dosificación usadas para la evaluación de la seguridad en animales. Por ejemplo, la formulación clínica final tendrá que mostrar estabilidad durante un periodo de tiempo que permita su fabricación, inventario, entrega en la farmacia, dispensación al paciente y administración al paciente durante todo el ciclo de tratamiento para la prescripción dada. Este periodo de tiempo puede ser tan corto como de un mes o dos, o tan largo como de seis meses a un año o más. Por el contrario, la formulación usada para 50 un estudio de toxicidad preclínico no tiene que exhibir estabilidad a largo plazo, sino que en su lugar se puede preparar unos días antes de la dosificación.

Con algunas asunciones, se puede calcular un número U_{CD} en base a la formulación del estudio de toxicidad

propuesta en el póster ARVO. El pazopanib tiene un peso molecular de 437,5 y una ciclodextrina modificada tal como Captisol® (β -ciclodextrina sulfobutiléter) tiene un peso molecular de 2.200. Se determinó que un valor de la constante de unión de pazopanib, K, era de aproximadamente 10.000. Como se ha indicado anteriormente, la solubilidad de pazopanib en tampón fosfato a un pH 5 y a una temperatura de aproximadamente 25°C es de 0,000006 mg/ml, que corresponde a $1,37 \times 10^{-8}$ mol/l. Para una formulación de 2 mg/ml de pazopanib usando 7 % en peso/peso de Captisol® (sulfobutiléter-ciclodextrina), el valor de U_{CD} sería de 0,001 a pH 5. Para una formulación de 5 mg/ml de pazopanib usando 7 % en peso/peso de Captisol® (sulfobutiléter-ciclodextrina), el valor de U_{CD} sería de 0,0004 a pH 5. Como se ha descrito anteriormente con referencia al artículo de Rao, el U_{CD} permite que el formulador determine si el uso de ciclodextrinas en la formulación de fármacos poco solubles en agua tiene el potencial de proporcionar una ventaja significativa de solubilización. Cuando el número adimensional es menor de 1, la formación de complejos por sí sola no es suficiente para completar la solubilización. En vista de los valores tan bajos de U_{CD} para estas formulaciones del estudio preclínico de toxicidad, no cabría esperar que formulaciones como estas exhiban la estabilidad necesaria para su uso como formulaciones en el ensayo clínico.

Sería deseable proporcionar una formulación de gotas oculares estable en la que una cantidad de una sal de adición de ácido de pazopanib equivalente a 10 mg/ml de pazopanib en base libre se solubiliza en la formulación.

Sumario de la invención

En un aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica incluye aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0 % en peso/peso de una ciclodextrina modificada, seleccionándose dicha ciclodextrina modificada de un modo tal que la ciclodextrina modificada tenga como resultado que la pK_a de pazopanib con dicha ciclodextrina modificada en agua es menor que la pK_a de pazopanib solo en agua, un agente de ajuste de pH según sea necesario para proporcionar un pH de 3,5 a 5,7, un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm, y agua. La composición es estable durante al menos 2 meses.

En otro aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica incluye aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0 en peso/peso de una ciclodextrina modificada, un agente de ajuste del pH según sea necesario para proporcionar un pH de 3,5 a 5,7, un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm, y agua. La composición es adecuada para administrar en el ojo de un ser humano y tiene un valor de U_{CD} en el intervalo de 0,0002 a 0,6 a una temperatura de aproximadamente 25°C. La composición es estable durante al menos 2 meses.

En otro aspecto más de la presente invención, una composición farmacéutica incluye aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0 en peso/peso de una ciclodextrina modificada, un agente de ajuste del pH según sea necesario para proporcionar un pH de 3,5 a 5,7, un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm, y agua, en la que la composición es una solución acuosa supersaturada de pazopanib. La composición es estable durante al menos 2 meses.

En todavía otro aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica incluye aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0 en peso/peso de una ciclodextrina modificada, un agente de ajuste del pH según sea necesario para proporcionar un pH de 3,5 a 5,7, un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm, y agua.

En otro aspecto de la presente invención, un procedimiento de preparación de una composición supersaturada incluye formar una solución acuosa de una sal de adición de ácido de pazopanib y una ciclodextrina modificada y ajustar el pH de dicha solución a entre aproximadamente 4 a aproximadamente 5, para obtener una solución supersaturada de pazopanib que sea estable durante al menos 2 meses.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, "solución supersaturada" significa una solución que contiene más soluto de lo que tendría una solución saturada en condiciones dadas de temperatura y presión.

Como se usa en el presente documento, "estable" significa que la composición es físicamente estable de acuerdo con la Farmacopea de EE.UU. (USP) <789> "Materia Particulada en soluciones oftálmicas" cuando la composición se envasa en un envase de extrusión llenado y sellado de un solo uso que se envuelve usando papel de aluminio para envoltura de flujo blanco y la temperatura de la formulación envasada se mantiene a 5°C.

En un aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica incluye aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0 % en peso/peso de una ciclodextrina modificada, seleccionándose dicha ciclodextrina modificada de un modo tal que la ciclodextrina modificada tenga como resultado que la pK_a de pazopanib con dicha ciclodextrina modificada en agua es menor que la pK_a de pazopanib solo en agua, un agente de ajuste de pH según sea necesario para proporcionar un pH de 3,5 a

5,7, un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm, y agua. La composición es estable durante al menos 2 meses.

5 En algunas realizaciones de acuerdo con este aspecto de la presente invención, la ciclodextrina modificada se selecciona de un modo tal que la ciclodextrina modificada tiene como resultado que la pK_a de pazopanib con dicha ciclodextrina modificada en agua es al menos 0,4 menor que la pK_a de pazopanib solo en agua. En otras realizaciones de acuerdo con este aspecto de la presente invención, la ciclodextrina modificada se selecciona de un modo tal que la ciclodextrina modificada tiene como resultado que la pK_a de pazopanib con una cantidad dada de la ciclodextrina modificada en agua es al menos 0,8 menor que la pK_a de pazopanib en agua.

10 La pK_a de pazopanib en agua con una cantidad dada de ciclodextrina modificada se puede medir mediante potenciometría como se describe en el Ejemplo 7. La pK_a de pazopanib en una solución de 10 mg/ml de agua se puede determinar teóricamente usando el software predictivo ACD como entenderán los expertos en la técnica.

15 En otro aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica incluye aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0 en peso/peso de una ciclodextrina modificada, un agente de ajuste del pH según sea necesario para proporcionar un pH de 3,5 a 5,7, un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm, y agua. La composición es adecuada para administrar en el ojo de un ser humano y tiene un valor de U_{CD} en el intervalo de 0,0002 a 0,6 a una temperatura de aproximadamente 25°C. La composición es estable durante al menos 2 meses.

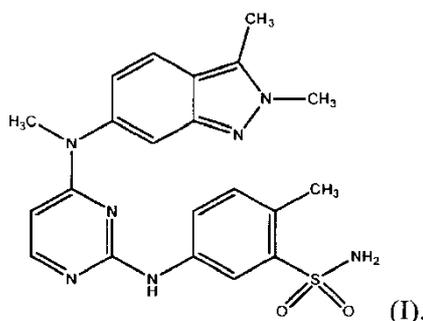
20 En otro aspecto más de la presente invención, una composición farmacéutica incluye aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0 en peso/peso de una ciclodextrina modificada, un agente de ajuste del pH según sea necesario para proporcionar un pH de 3,5 a 5,7, un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm, y agua, en la que la composición es una solución acuosa supersaturada de pazopanib. La composición es estable durante al menos 2 meses.

25 En todavía otro aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica incluye aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0 en peso/peso de una ciclodextrina modificada, un agente de ajuste del pH según sea necesario para proporcionar un pH de 3,5 a 5,7, un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm, y agua.

30 En otro aspecto de la presente invención, un procedimiento de preparación de una composición supersaturada incluye formar una solución acuosa de una sal de adición de ácido de pazopanib y una ciclodextrina modificada y ajustar el pH de dicha solución a entre aproximadamente 4 a aproximadamente 5, para obtener una solución supersaturada de pazopanib que sea estable durante al menos 2 meses.

35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los diversos aspectos de la invención descritas en el presente documento son preferentemente adecuadas para administración tópica en el ojo de un ser humano. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con los diversos aspectos de la invención descritas en el presente documento son adecuadas para administración tópica como gotas oculares en el ojo de un ser humano. Un experto en la técnica puede usar uno cualquiera de los diversos procedimientos disponibles para determinar si la composición es adecuada para administración tópica en el ojo de un ser humano y es adecuada para la administración tópica en el ojo de un ser humano como gotas oculares.

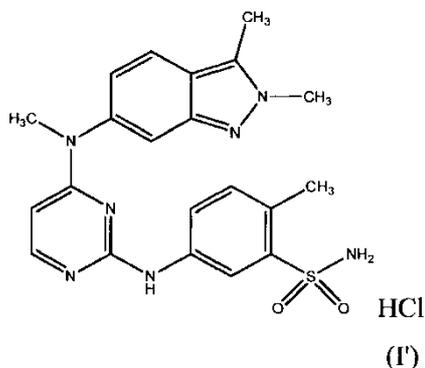
40 Como se usa en el presente documento, el nombre químico "pazopanib" hace referencia al compuesto 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilmino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida, compuesto que está representado por la estructura I:



45

En algunas realizaciones de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención descritos en el presente

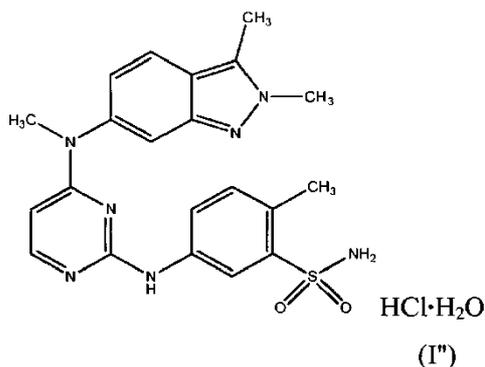
documento, la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) es una sal clorhidrato. En una forma de realización concreta, la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) es una sal monoclóhidrato como se ilustra con la fórmula (I').



- 5 La sal monoclóhidrato del compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato.

En otras formas de realización, la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) es un solvato monoclóhidrato monohidrato del compuesto de fórmula (I). El solvato monoclóhidrato monohidrato del compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino)-2-metilbencenosulfonamida monoclóhidrato monohidrato, como se ilustra en la fórmula (I'').

10



La base libre, las sales y solvatos del compuesto de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de la solicitud de patente internacional nº PCT/US01/49367, presentada el 19 de diciembre de 2001 y publicada como WO 02/059110 el 1 de agosto de 2002, y la solicitud de patente internacional nº PCT/US03/19211 presentada el 17 de junio de 2003 y publicada como WO 03/106416 el 24 de diciembre de 2003 o de acuerdo con los procedimientos proporcionados en el presente documento.

15

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales de adición de ácido" son sales derivadas de uno o más nitrógenos sobre un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). Sales representativas incluyen las sales siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro, trimetilamonio y valerato.

20

25

El pazopanib es un fármaco poco soluble en agua que tiene una solubilidad aproximada a 25°C en tampón fosfato del siguiente modo: 0,000006 mg/ml ($1,37 \times 10^{-8}$ mol/l) a pH 5,0; 0,000025 mg/ml ($5,71 \times 10^{-8}$ mol/l) a pH 4,5; 0,000534 mg/ml ($1,22 \times 10^{-6}$ mol/l) a pH 4,25; 0,001043 mg/ml ($2,38 \times 10^{-6}$ mol/l) a pH 4,0; y 0,02 mg/ml ($4,57 \times 10^{-5}$ mol/ml) a pH 3,5.

El número de utilidad de la ciclodextrina, U_{CD} , es un número adimensional usado para evaluar la viabilidad del uso de ciclodextrina en formas de dosificación. U_{CD} es un parámetro agregado que consiste en la dosis del fármaco, la cantidad viable de CD, la constante de unión y la solubilidad en fármaco en ausencia de CD. El U_{CD} se puede usar para predecir la solubilidad de los fármacos ionizables que muestran un incremento sinérgico de la solubilidad debido a la ionización y la formación de complejos. Véase Rao, V.M., Stella, V.J., J Pharm Sci, 92, 5 927, May 2003.

30

35 El U_{CD} se calcula usando la siguiente ecuación:

$$U_{CD} = (K S_o / 1 + K S_o) (m_{CD} / m_D) (MW_D / MW_{CD})$$

en la que,

m_D es la dosis del fármaco;

m_{CD} es la dosis de ciclodextrina;

5 MW_D es el peso molecular del fármaco;

MW_{CD} es el peso molecular de la ciclodextrina; y

- K_o es la constante de unión.

En algunas realizaciones, el valor de U_{CD} está en el intervalo desde un límite inferior a de aproximadamente 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 10 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085, 0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,105, 0,11, 0,115, 0,12, 0,125, 0,13, 0,135, 0,14, 0,145, 0,15, 0,155, 0,16, 0,165, 0,17, 0,175, 0,18, 0,185, 0,19, 0,195, 0,2, 0,205, 0,21, 0,215, 0,22, 0,225, 0,23, 0,235, 0,24, 0,245, 0,25, 0,255, 0,26, 0,265, 0,27, 0,275, 0,28, 0,285, 0,29, 0,295, 0,3, 0,305, 0,31, 0,315, 0,32, 0,325, 0,33, 0,335, 0,34, 0,345, 0,35, 0,355, 0,36, 0,365, 0,37, 0,375, 0,38, 0,385, 0,39, 0,395, 0,4, 0,405, 0,41, 0,415, 0,42, 0,425, 0,43, 15 0,435, 0,44, 0,445, 0,45, 0,455, 0,46, 0,465, 0,47, 0,475, 0,48, 0,485, 0,49, 0,495, 0,5, 0,505, 0,51, 0,515, 0,52, 0,525, 0,53, 0,535, 0,54, 0,545, 0,55, 0,555, 0,56, 0,565, 0,57, 0,575, 0,58, 0,585, 0,59, 0,595 o 0,6 a una temperatura de 25 ° C.

La ciclodextrina modificada se selecciona preferentemente de un modo tal que cuando está en la composición farmacéutica oftálmica, la ciclodextrina modificada es adecuada para la administración en el ojo de un ser humano. Si una ciclodextrina modificada es adecuada o no para la administración en el ojo de un ser humano se puede determinar usando uno cualquiera de varios procedimientos y métodos disponibles conocidos por los expertos en la 25 técnica para determinar si las composiciones y los componentes son adecuados para su administración en el ojo de un ser humano.

En algunas formas de realización de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención descritos en el presente documento, la ciclodextrina modificada se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfobutiléter y combinaciones de los mismos. En otras 30 realizaciones, la ciclodextrina modificada es β -ciclodextrina sulfobutiléter. Una β -ciclodextrina sulfobutiléter se comercializa con el nombre comercial Captisol®.

En algunas formas de realización de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención descritos en el presente documento, la cantidad de la ciclodextrina modificada está en el intervalo de un límite inferior de 35 aproximadamente 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 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 o 9,0 %, en peso/peso, hasta un límite superior de aproximadamente 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, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12,0, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9 o 13,0 % en peso/peso.

40 La Farmacopea de Estados Unidos (USP) <1151> titulada "Preparaciones oftálmicas de formas farmacéuticas de dosificación" proporciona la siguiente guía con respecto a la isotonicidad de las soluciones oftálmicas.

Con respecto a los valores de isotonicidad, la USP < 1151 > establece que el líquido lagrimal es isotónico con la sangre y tiene un valor de isotonicidad correspondiente al de una solución de cloruro sódico al 0,9%. Idealmente, una solución oftálmica debe tener este valor de isotonicidad; pero el ojo puede tolerar valores de isotonicidad tan 45 bajos como los de una solución de cloruro sódico al 0,6 % y tan altos como los de una solución de cloruro sódico al 2,0 % sin molestias marcadas. Estos valores corresponden aproximadamente a valores de osmolalidad de 200 mOsm para una solución de NaCl en peso/volumen al 0,6 % en agua, 290 mOsm para una solución de NaCl en peso/volumen al 0,9 % y 631 mOsm para una solución de NaCl en peso/volumen al 2,0%. No obstante, una investigación de los productos oftálmicos aprobados por la FDA, incluyendo Timoptic-Xe® (solución de formación de gel oftálmico de maleato de timilol), Voltaren® (solución oftálmica de diclofenaco sódico), Aphasgen® (solución oftálmica de tartrato de brimonidina), Ocufer® (solución oftálmica de flurbiprofeno sódico, USP), Travatan Z® (solución oftálmica de travaprost), Vitoptic® (solución oftálmica de trifluridina), Alamast® (solución oftálmica de pemirolast potásico), Vigamox® (solución oftálmica de moxifloxacino clorhidrato) y Poly-Pred® (solución oftálmica de acetato de prednisolona, sulfato de neomicina, polimixina B sulfato, USP) revela que estos productos aprobados 50 tienen osmolalidades en el intervalo de una baja de 240 mOsm a una alta de 350 mOsm, estando la mayoría centradas alrededor de 290 mOsm. Por tanto, sería deseable tener una formulación oftálmica que tuviera una

osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm.

5 En algunas formas de realización de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención descritos en el presente documento, la osmolalidad de la composición está en el intervalo de un límite inferior de aproximadamente 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, o 330 mOsm a una límite superior de aproximadamente 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390 o 400 mOsm. Las ciclodextrinas modificadas contribuyen a la tonicidad de la composición farmacéutica. Por ejemplo, los solicitantes han descubierto que Captisol® (β -ciclodextrina sulfobutiléter) contribuye a la osmolalidad de la solución del siguiente modo:

Tabla 1

Captisol % (p/v)	Osmolalidad (mOsm)
2	20
3	50
4	80
5	110
6	140
7	170
8	201
9	231
10	261
11	291
12	321
13	351

10

El hecho de que las ciclodextrinas modificadas contribuyen a la osmolalidad y de que la osmolalidad tiene que ser de 400 mOsm o menor impone un límite superior sobre la cantidad de ciclodextrina modificada que se puede usar para solubilizar el pazopanib en la composición farmacéutica.

15

La tonicidad es la osmolalidad eficaz y es igual a la suma de las concentraciones de los solutos que tienen la capacidad de ejercer una fuerza osmótica a través de la membrana. El agente de ajuste de la tonicidad utilizado en realizaciones de la presente invención puede ser cualquiera de los diversos agentes de este tipo conocidos por los expertos en la técnica que son adecuados para la inclusión en una composición para la administración ocular en el ojo humano. Por ejemplo, la Farmacopea de Estados Unidos 29-NF-24 enumera cinco excipientes clasificados como agentes de "tonicidad", incluidos dextrosa, glicerina, manitol, cloruro potásico y cloruro sódico. Los expertos en la técnica entenderán, por supuesto, que se pueden usar otros excipientes en la formulación como agentes de ajuste de la tonicidad. Por ejemplo, los agentes de tamponamiento tales como tampones de fosfato (por ejemplo, tampones de fosfato sódico o de fosfato potásico) no sólo tamponan el pH de la solución sino que también actúan como agentes de ajuste de la tonicidad. En algunas realizaciones, el agente de ajuste de la tonicidad se selecciona del grupo que consiste en dextrosa, glicerina, manitol, cloruro potásico, cloruro sódico y tampones de fosfato. En general, la cantidad del agente de tonicidad será suficiente para proporcionar una osmolalidad de la composición farmacéutica que es de un límite inferior de 200 hasta un límite superior de 400 mOsm. En algunas realizaciones, el agente de ajuste de la tonicidad es cloruro sódico. En algunas realizaciones, la cantidad de cloruro sódico está en el intervalo de un límite inferior de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 mM, hasta un límite superior de aproximadamente 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140,

30

141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 o 150 mM. Las cantidades de otros agentes de ajuste de la tonicidad pueden ser la cantidad del agente de ajuste de la tonicidad requerida para proporcionar contribuciones a la osmolalidad similares a la proporcionada por las cantidades descritas de cloruro sódico. En algunas realizaciones se usan combinaciones de agentes de ajuste de la tonicidad.

5 En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica incluye también un agente de tamponamiento. El agente de tamponamiento puede ser cualquiera de los diversos agentes de tamponamiento que los expertos en la técnica saben que son útiles para las formulaciones oftálmicas. Por ejemplo, el agente de tamponamiento puede ser un tampón fosfato, tal como fosfato sódico o fosfato potásico. En algunas realizaciones, la cantidad del agente de tamponamiento está en el intervalo de un límite inferior de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 mM, hasta un límite superior de aproximadamente 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mM. En algunas realizaciones se usan combinaciones de agentes de tamponamiento.

15 El agente de ajuste del pH puede ser varios de dichos agentes que los expertos en la técnica saben que son adecuados para su inclusión en una composición para la administración ocular en el ojo humano. En algunas realizaciones de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención, el agente de ajuste del pH se selecciona del grupo que consiste en hidróxido sódico, ácido clorhídrico y combinaciones de los mismos.

20 La Farmacopea de Estados Unidos (USP) <1151> titulada "Preparaciones oftálmicas de formas farmacéuticas de dosificación" proporciona la siguiente guía con respecto al pH de las soluciones oftálmicas. Las lágrimas normales tienen un pH de aproximadamente 7. En algunos casos, el pH de las soluciones oftálmicas puede variar de 3,5 a 8,5. Por tanto, sería deseable tener una formulación oftálmica con un pH en el intervalo de 3,5 a 8,5.

25 En algunas realizaciones de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención descritos en el presente documento, el pH de la composición está en el intervalo de un límite inferior de aproximadamente 3,5, 3,55, 3,6, 3,65, 3,7, 3,75, 3,8, 3,85, 3,9, 3,95, 4,0, 4,05, 4,1, 4,15, 4,2, 4,25, 4,3, 4,35, 4,4, 4,45, 4,5, 4,55, 4,6, 4,65, 4,7, 4,75, 4,8, 4,85, 4,9, 4,95, o 5,0 a un límite superior de aproximadamente 5,0, 5,05, 5,1, 5,15, 5,2, 5,25, 5,3, 5,35, 5,4, 5,45, 5,5, 5,55, 5,6, 5,65, o 5,7. Aunque la USP <1151> indica que se puede usar un pH hasta 8,5 para las formulaciones oftálmicas, la solubilidad del pazopanib varía con el pH, disminuyendo la solubilidad a medida que el pH aumenta. Por tanto, para niveles de pH superiores a 5,7, la solubilidad de pazopanib es tan baja que la cantidad de la ciclodextrina modificada no se puede aumentar hasta un nivel suficiente para solubilizar el pazopanib sin aumentar la tonicidad de la formulación hasta un nivel que es superior al nivel superior deseado de 400 mOsm.

30 En algunas realizaciones de acuerdo con los diversos aspectos de la presente invención descritos en el presente documento, la composición es estable durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses.

Los ejemplos siguientes son para fines ilustrativos únicamente y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

35 **Ejemplo 1: Composición**

A continuación en la Tabla 2 se proporciona una composición de solución de pazopanib monoclóhidrato. El pH se puede ajustar para proporcionar el pH deseado, tal como un pH en el intervalo de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,7.

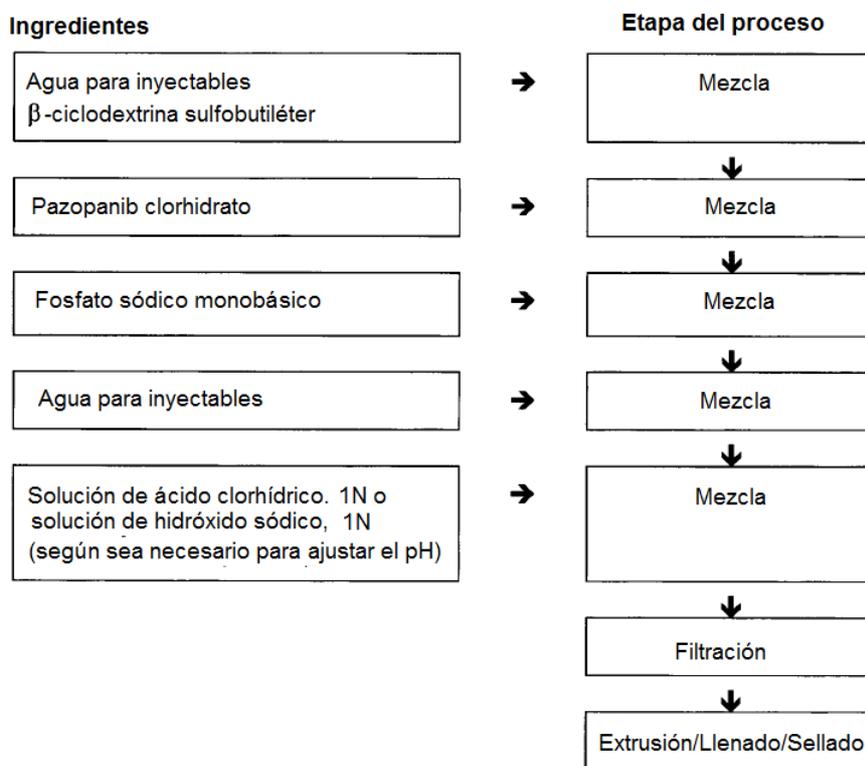
Tabla 2

Componente	10 mg/ml	Función
Pazopanib clorhidrato (mg/ml)	10,834	Ingrediente activo pazopanib en forma de la sal monoclóhidrato
β-ciclodextrina sulfobutiléter (mg/ml)	90,000	Potenciador de la solubilidad
Fosfato sódico monobásico (mg/ml)	3,450	Agente tampón
Agua para inyectables	c.s.	Disolvente
Hidróxido sódico	c.s.	Ajuste de pH
Ácido clorhídrico	c.s.	Ajuste de pH

Ejemplo 2: Procedimiento de preparación de una composición de 10 mg/ml de pazopanib monoclorhidrato en solución

5 Una formulación como se describe en el Ejemplo 1 anterior se prepara mediante un procedimiento como se describe en este Ejemplo 2. La fabricación de la solución a granel se realiza en un ambiente de Calidad C. En un recipiente adecuado que contiene agua para inyectables (WFI) se añade β-ciclodextrina sulfobutiléter (p. ej., Captisol® de
 10 Cydex Pharmaceuticals, Inc., Lenexa, KS) y se mezclan suavemente hasta que están disueltos a la vista. Después, los ingredientes siguientes se añaden al recipiente individualmente en orden, se mezclan suavemente y se dejan disolver antes de proceder con la siguiente adición: el ingrediente activo (pazopanib en forma de la sal monoclorhidrato) y fosfato sódico monobásico, monohidrato. La solución se lleva hasta un volumen con WFI y se mezcla suavemente. El pH de la solución se ajusta hasta el pH deseado, tal como un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,7, en caso necesario, usando una solución de ácido clorhídrico 1N o hidróxido sódico 1N. La solución resultante se filtra usando dos filtros de esterilización de 0,22 μm estériles (en serie), seguido de un tercer filtro de 0,22 μm dentro del equipo de extrusión de sellado y llenado antes de cargar.

Diagrama de flujo de un proceso de fabricación de solución de pazopanib clorhidrato, 10 mg/ml



15

Ejemplo 3: Determinación de la estabilidad de una composición de 10 mg de pazopanib/ml

Para los fines de este ejemplo 3, la estabilidad física de una composición de pazopanib monoclorhidrato de 10 mg de pazopanib/ml (la "indicación en la etiqueta), tal como la composición descrita anteriormente en el Ejemplo 1 envasada en un envase de extrusión de llenado y sellado de un solo uso que se envuelve usando papel de aluminio para envolver, se determina midiendo la claridad, el color, el pH, el contenido en pazopanib en forma del porcentaje de la indicación en la etiqueta, el recuento de partículas ≥ 10 μm y el recuento de partículas ≥ 25 μm de la composición.

20

Procedimientos

Claridad y color

25 Equipo

- i. Viales: viales idénticos de vidrio incoloro, transparente y neutro

- ii. Pipeta: Vidrio de clase A o digital
- iii. Tubos de ensayo: 13 mm x 100 mm, borosilicato, (Baxter T-1290-4)
- iv. Fuente de luz fluorescente: Macbeth SpectraLight II Booth
- v. Pizarra Blanco/Negro

5 **Reactivos**

- i. Ácido clorhídrico concentrado (HCl): calidad analítica (37%)
- ii. Cloruro cobaltoso (CoCl₂ .6H₂O): Calidad de reactivo
- iii. Sulfato cúprico (CuSO₄.5H₂O): Calidad de reactivo
- iv. Cloruro férrico (FeCl₃.6H₂O): Calidad de reactivo

- 10 v. Agua desionizada: Barnstead NanoPure

Soluciones

Soluciones madre

1% en peso/volumen de solución de ácido clorhídrico: diluir con agua 135 ml de HCl concentrado hasta 5 litros.

Solución roja (cloruro cobaltoso, CS)

- 15 Solución azul (sulfato cúprico, CS)

Solución amarillo (cloruro férrico, CS)

Proceder de acuerdo con la actual USP en Reactivos, Solución, Soluciones Colorimétricas (CS). Almacenar las soluciones en recipientes herméticos adecuadamente resistentes y almacenar a 5°C en oscuridad. Las soluciones CS se vuelven a normalizar cada 12 meses. Estas soluciones se usan en la preparación de los patrones colorimétricos para comparar el color según la USP <631> Color y Acromicidad.

20

Soluciones patrón colorimétricas

Usando las tres soluciones CS madre anteriores, preparar las cinco soluciones patrón indicadas más adelante. Almacenar las soluciones patrón en recipientes de vidrio sellados herméticamente. Estas soluciones son estables durante doce meses cuando se almacenan a 5°C en oscuridad.

25 **Soluciones patrón**

	Solución amarilla (ml)	Solución roja (ml)	Solución azul (ml)	1% en peso/volumen de HCl (ml)
B (marrón)	60,0	60,0	48,0	32,0
BY (amarillo parduzco)	48,0	20,0	8,0	124,0
Y (amarillo)	48,0	12,0	0,0	140,0
GY (amarillo verdoso)	192,0	4,0	4,0	0,0
R (rojo)	20,0	40,0	0,0	140,0

Soluciones de referencia

Como se define en las tablas siguientes, transferir un alícuota de una de las cinco soluciones patrón indicadas en la Sección 4.2 (anterior) a matraces aforados de 50 ml individuales. Diluir hasta 50 ml con HCl al 1%. Almacenar las soluciones de referencia en recipientes de vidrio sellados herméticamente. Las soluciones de referencia son

30

ES 2 519 615 T3

estables durante doce meses a temperatura ambiente.

Solución de referencia	Solución patrón B (ml)
B1	37,5
B2	25,0
B3	18,75
B4	12,5
B5	6,25
B6	2,5
B7	1,25
B8	0,75
B9	0,5

Solución de referencia	Solución patrón BY (ml)
BY1	50,0
BY2	37,5
BY3	25,0
BY4	12,5
BY5	6,25
BY6	2,5
BY7	1,25

Solución de referencia	Solución patrón Y (ml)
Y1	50,0
Y2	37,5
Y3	25,0
Y4	12,5
Y5	6,25
Y6	2,5
Y7	1,25

Solución de referencia	Solución patrón GY (ml)
-------------------------------	--------------------------------

Solución de referencia	Solución patrón GY (ml)
GY1	12,5
GY2	7,5
GY3	4,25
GY4	2,5
GY5	1,5
GY6	0,75
GY7	0,375
Solución de referencia	Solución patrón R (ml)
R1	50,0
R2	37,5
R3	25,0
R4	18,75
R5	12,5
R6	6,25
R7	2,5

Procedimientos

- 5 Todas las unidades de dosificación se inspeccionan visualmente y se observa la uniformidad por toda la muestra. Si toda la muestra parece uniforme, se selecciona una muestra para su análisis detallado. Si toda la muestra no es uniforme se seleccionan dos muestras que representan los extremos de cada intervalo de variación observado para su análisis detallado.

Claridad

- 10 El grado de claridad de la solución se determina cuando una muestra de la solución se compara con un volumen igual de agua en un recipiente similar usando un fondo tanto blanco como negro.

Color

- 15 La comparación de los colores como se indica en las pruebas de la farmacopea se lleva a cabo, preferentemente, en tubos de comparación de igual color o en un colorímetro adecuado en condiciones que garanticen que la solución de referencia colorimétrica y la de la muestra en análisis se tratan de forma similar en todos los aspectos. El mejor modo de realizar la comparación de colores es en capas de igual espesor y vistas transversalmente contra un fondo blanco con luz fluorescente. Es particularmente importante que las soluciones se comparen a la misma temperatura, preferentemente a 25 °C. El color de una solución se determina cuando una muestra de la solución se compara con un volumen igual de agua en un recipiente similar. Si no existe diferencia, se indica que la solución es incolora. Si la solución difiere del agua, se compara con las soluciones de referencia B9, BY7, Y7, GY7, y R7; se indica que es incolora si la muestra es más clara que estas soluciones de referencia. Por otro lado, se selecciona la solución de referencia, que es comparable a la solución de muestra y se compara con las otras soluciones de referencia en el mismo grupo (p. ej., Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6, y Y7) para acotar la solución en ensayo. Se registra la identidad de la solución de referencia que se asemeje más estrechamente a la muestra. Si el color de la muestra está entre dos soluciones de referencia, se comunica que el resultado está entre los valores de las dos soluciones de referencia.
- 25 Se indica "incolore" para las soluciones que no exhiben color (igual que el agua) o que exhiben un color más claro

que el de las soluciones de referencia B9, BY7, Y7, GY7 o R7.

pH

El pH se mide mediante un procedimiento adecuado, como entenderán los expertos en la técnica.

Contenido de pazopanib (% de la indicación en la etiqueta)

5 Equipo

Resto: Mettler MT5 o MX5

Cromatografía: Sistema HPLC capaz de realizar elución por gradiente equipado con un detector de UV de longitud de onda variable

Columna: Phenomenex Develosil RPAqueous-3, C-30, 3 µm, 150 mm x 4,6 mm

10 **Sistema de adquisición de datos:** Atlas o Empower

Filtro: Millex-GV PVDF, 0,22 µm, diámetro de 33 mm, filtro de jeringa estéril; o Acrodisc Nylon, 0,2 µm, filtro de jeringa de diámetro de 25 mm

Jeringa: Becton and Dickinson 10 ml de plástico

Reactivos

15 **Pazopanib:** Patrón de referencia analítica

Acetonitrilo (ACN): Calidad HPLC

Ácido trifluoroacético (TFA): Calidad HPLC

Agua: Agua desionizada, de calidad Milli-Q o HPLC

Preparación de soluciones

20 **Preparación del disolvente de disolución**

Preparar una mezcla de ACN:Agua:TFA en la proporción de 50:50:0,1 en volumen. Por ejemplo, mezclar bien 1 ml de TFA y 500 ml de agua. Añadir 500 ml de acetonitrilo y mezclar bien.

Preparación de la fase móvil A

25 Preparar una mezcla de Agua:ACN:TFA en la proporción de 90,5:9,5:0,1 en volumen. Por ejemplo, mezclar bien 1 ml de TFA y 905 ml de agua. Añadir 95 ml de ACN y mezclar bien. Desgasificar antes de usar.

Preparación de la fase móvil B

Preparar una mezcla de Agua:ACN:TFA en la proporción de 40,5:59,5:0,1 en volumen. Por ejemplo, mezclar bien 1 ml de TFA y 405 ml de agua. Añadir 595 ml de ACN y mezclar bien. Desgasificar antes de usar.

Preparación de la solución patrón (por duplicado)

30 Preparar 0,1 mg/ml (como base libre) de la solución patrón de referencia GW786034B en el disolvente de disolución transfiriendo aproximadamente $10,8 \pm 1,1$ mg del patrón de referencia analítica GW786034B (ajustar el peso para la pureza según se requiera) pesado con precisión en un matraz aforado de 100 ml. No dejar la cubeta para pesada en el matraz. Diluir hasta llenar aproximadamente 2/3 con disolvente de disolución y someter a ultrasonidos al menos 5 minutos o hasta que se disuelva. Dejar equilibrar hasta la temperatura ambiente, después diluir hasta un volumen con disolvente de disolución. La solución patrón es estable durante al menos 40 días a 5°C o a temperatura ambiente sin protección de la luz del laboratorio.

NOTA: Se pueden usar otros esquemas de preparación que tienen como resultado una concentración final comparable.

Preparación de la solución para comprobar la sensibilidad

40 Diluir 5 ml de la solución patrón hasta 100 ml con disolvente de disolución. Diluir adicionalmente un alícuota de 1 ml de esta solución hasta 100 ml en un matraz aforado para dar una solución patrón de comprobación de la sensibilidad al 0,05% (v/v). Esta solución es estable durante al menos 8 días a temperatura ambiente sin protección de la luz de laboratorio.

NOTA: Se pueden usar otros esquemas de preparación que tienen como resultado una concentración final comparable.

Preparación de las soluciones de muestra de placebo y de principio activo de trabajo

Preparar las soluciones de muestra por duplicado usando soluciones madre por separado.

5 Preparación de solución de gotas oculares

Esquema de preparación de la muestra

Concentración de la dosificación	Alícuota tomado para dilución	Volumen de dilución	Concentración final diana
10 mg/ml	2 ml	200 ml	0,1 mg/ml

10 La solución de muestra de trabajo de la preparación de 2 mg/ml es estable durante al menos 2 días a temperatura ambiente sin protección de la luz del laboratorio. La solución de muestra de trabajo de las preparaciones de 5 mg/ml, 8 mg/ml, 10 mg/ml y 12 mg/ml es estable durante al menos 7 días a temperatura ambiente sin protección de la luz del laboratorio.

NOTA: Se pueden usar otros procedimientos de preparación de la solución de la muestra equivalente, que dan la misma concentración final o una concentración dentro del intervalo lineal del procedimiento.

Procedimiento experimental

15 Parámetros del instrumento

Columna	Phenomenex Develosil RP-Acuoso, 3 μ m, 150 x 4,6 mm		
Temperatura de la columna	35 °C		
Caudal	1,0 ml/min		
Perfil del Gradiente	Tiempo (min)	%A	% B
	0	100	0
	1	100	0
	31	10	90
	33	100	0
	40	100	0
Longitud de onda del detector	268 nm		
Volumen de inyección	10 μ l		
Tiempo de recorrido	40 minutos		

Procedimiento de ensayo

20 Inyectar la(s) solución(es) blanco, patrón y la(s) solución(es) de muestra. Tras el análisis se lavará la columna con una mezcla 50:50 de acetonitrilo:agua durante al menos 30 minutos antes de almacenar. La columna se almacenará en 50:50 de acetonitrilo:agua. Si es posible, se deberá usar un vial de lavado con aguja para minimizar el arrastre de pazopanib entre inyecciones. Ningún pico que se halle en los cromatogramas blanco para la HPLC debe evitar la integración de picos de interés notificables y se excluirán de los cromatogramas de muestra. El arrastre de pazopanib en los cromatogramas blanco deberá ser menor o igual a 0,1%. Si persiste un arrastre elevado, lavar todas las líneas del sistema de HPLC, así como el inyector de HPLC con alcohol isopropílico.

Ensayo de la identidad

5 La identidad de una muestra se confirma si el tiempo de retención del pico del pazopanib en la solución de muestra está en $\pm 3\%$ del tiempo de retención del pico de pazopanib en el cromatograma patrón de referencia. La identidad de la solución de placebo se confirma en ausencia de un pico al mismo tiempo de retención que se observa para el pico principal en los cromatogramas del material de referencia de pazopanib o si la concentración calculada en la muestra placebo es inferior o igual a 0,1 % de una dosis de 2 mg/ml de principio activo.

Cálculo del contenido de pazopanib

Factor de respuesta, K

$$K = (P \times S \times C_s) / A_s$$

10 en la que:

As = la respuesta del área del pico para una única inyección de la solución patrón.

P= pureza del patrón de referencia GW786034B (en términos decimales).

S= el factor para convertir la sal clorhidrato de pazopanib en equivalentes de base libre (es decir, 0,923).

Cs = Concentración de pazopanib en la solución patrón (mg/ml).

15 % de la indicación de la etiqueta

$$A_u \times K_{av} \times D_u \times (1/L) \times 100 = \% \text{ de la indicación de la etiqueta}$$

en la que:

Au= la respuesta del área del pico de la solución de muestra.

Kav = el factor de respuesta promedio para todas las inyecciones de la solución patrón.

20 Du = factor de dilución para la solución de muestra

L = indicación de la etiqueta

Recuento de partículas

Procedimiento A

25 El recuento de partículas se determina de acuerdo con la farmacopea de EE.UU. (USP) <789> "Materia particulada en soluciones oftálmicas".

Procedimiento B

Equipo

Contador de partículas: HIAC-Royco 9703

Sistema de adquisición de datos: PharmSpec

30 Reactivos

Agua: agua desionizada sin partículas

Preparación de soluciones

Consultar la USP<789>, Materia particulada en soluciones oftálmicas para todos los procedimientos de preparación de muestras.

35 Procedimiento de eliminación de burbujas de gas para la solución de gotas oculares

Antes de analizar las partículas, cada solución de la muestra de gotas oculares se debe desgasificar por medio de un desecador al vacío siguiendo el procedimiento siguiente:

1. Cubrir sin apretar el recipiente de la muestra a granel con una tapa e introducirlo en un desecador de vacío.

ES 2 519 615 T3

2. Cerrar la tapa del desecador y garantizar que la válvula de liberación está abierta.
3. Fijar un calibrador calibrado al desecador y fijar el desecador a una tapa de vacío.
4. Encender la llave de vacío hasta alcanzar una presión manométrica de a -67,7 a -84,5 Pa, después apagar la llave de vacío. Es posible que se tenga que encender y apagar la llave de vacío periódicamente para mantener la presión de vacío en el intervalo de -67,7 a -84,5 Pa durante la aplicación de vacío.
5. Tras 5 minutos, liberar cuidadosamente el vacío.
6. Una vez restablecida la presión normal, abrir la tapa del desecador.
7. Realizar las pruebas con las partículas inmediatamente.

10 Los resultados del recuento de partículas deben notificarse como el número de partículas por ml. Recuento de partículas/ml= (promedio del número de partículas ($\geq 10 \mu\text{m}$ o $\geq 25 \mu\text{m}$))/volumen, en la que: Volumen= 5 ml

Procedimiento C

15 El procedimiento C es similar al procedimiento B anterior, a excepción de que debe tenerse especial cuidado (p. ej., los guantes se pueden lavar con agua sin partículas antes de preparar la muestra; los recipientes de la muestra se pueden lavar únicamente con agua sin partículas; sumergir la aguja de obtención de muestras en el agua sin partículas cuando no está en uso) con el fin de evitar la contaminación con partículas durante la preparación de la muestra y la potencial introducción de aire en la aguja de obtención de muestras

Resultados

20 La estabilidad física de una composición de pazopanib monoclóhidrato de 10 mg de pazopanib/ml (la "indicación de la etiqueta) tal como la composición descrita anteriormente en el Ejemplo 1 a pH 4,0 se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas \geq 10 μ m (Procedimiento)	Recuento de partículas \geq 25 μ m (Procedimiento)
Inicial	0	DG0001-1	Transparente	Incoloro	4,15	104,2	0,0	0,0
							(A)	(A)
	0	DG0001-2	DNM	DNM	DNM	104,4	DNM	DNM
5°C/humedad relativa (HR) ambiente (envasado en recipiente de extrusión por sellado y llenado)	1	DG0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,09	103,9	0,2	0,0
							(A)	(A)
	1	DG0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	104,2	DNM	DNM
	3	DG0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,04	104,1	2,7	0,0
							(B)	(B)
	3	DG0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	104,0	DNM	DNM
	6	DG0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,04	103,5	0,2	0,1
							(C)	(C)
	6	DG0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	103,5	DNM	DNM
	9	DG0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,08	104,1	0,3	0,0
							(C)	(C)
	9	DG0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	104,7	DNM	DNM
	12	DG0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,05	103,5	1,7	0,0
							(C)	(C)
	12	DG0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	102,8	DNM	DNM

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas \geq 10 μ m (Procedimiento)	Recuento de partículas \geq 25 μ m (Procedimiento)
		5/amb-2						
	14	DG0001-5/amb-1	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	14	DG0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
25°C/HR 60% (envasado en recipiente de extrusión por sellado y llenado)	1	DG0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,11	103,8	0,5 (A)	0,1 (A)
	1	DG0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	103,6	DNM	DNM
	3	DG0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,04	104,7	7,8 (B)	0,3 (B)
	3	DG0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	104,1	DNM	DNM
	6	DG0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,06	104,8	0,2 (C)	0,0 (C)
	6	DG0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	103,0	DNM	DNM
	9	DG0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,07	106,3	0,1 (C)	0,0 (C)
	9	DG0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	104,8	DNM	DNM
	12	DG0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,05	104,1	0,1 (C)	0,0 (C)
	12	DG0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	104,1	DNM	DNM

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas \geq 10 μ m (Procedimiento)	Recuento de partículas \geq 25 μ m (Procedimiento)
40°C/HR 25 % (envasado en recipiente de extrusión por sellado y llenado)	14	DG0001-25/60-1	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	14	DG0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	1	DG0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,11	105,4	0,1 (A)	0,0 (A)
	1	DG0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	103,8	DNM	DNM
	3	DG0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,03	105,4	7,9 (B)	0,1 (B)
	3	DG0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	105,0	DNM	DNM
	6	DG0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,07	107,0	0,1 (C)	0,0 (C)
	6	DG0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	106,4	DNM	DNM
	9	DG0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,07	106,8	0,1 (C)	0,0 (C)
	9	DG0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	105,6	DNM	DNM
	12	DG0001-40/25-1	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	12	DG0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	14	DG0001-40/25-	Transparente	Incoloro	4,08	105,9	0,5	0,0

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas \geq 10 μ m (Procedimiento)	Recuento de partículas \geq 25 μ m (Procedimiento)
		1					(C)	(C)
	14	DG0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	106,5	DNM	DNM

La estabilidad física de una composición de pazopanib monoclóhidrato de 10 mg de pazopanib/ml (la "indicación de la etiqueta") tal como la composición descrita anteriormente en el Ejemplo 1 a pH 4,25 se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas ≥ 10 µm	Recuento de partículas ≥ 25 µm
Inicial	0	BD0001-1	Transparente	Incoloro	4,32	103,9	0,2	0,1
							(A)	(A)
5°C/humedad relativa (HR) ambiente (envasado en recipiente de extrusión por sellado y llenado)	0	BD0001-2	DNM	DNM	DNM	102,6	DNM	DNM
		BD0001 - 5/amb-1	DNM	DNM	DNM	102,7	DNM	DNM
	1	BD0001-5/amb-2	Transparente	Incoloro	4,29	104,2	2,8	0,0
							(B)	(B)
	3	BD0001-5/amb-1	DNM	DNM	DNM	102,9	DNM	DNM
		BD0001-5/amb-2	Transparente	Incoloro	4,31	102,9	0,7	0,1
	4,5	BD0001-5/amb-1	DNM	DNM	DNM	102,5	DNM	DNM
		BD0001-5/amb-2	Transparente	Incoloro	4,31	102,7	0,7	0,0
	6	BD0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,28	103,9	0,7	0,0
		BD0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	105,0	DNM	DNM
	9	BD0001-5/amb-1	DNM	DNM	DNM	102,9	DNM	DNM
		BD0001-5/amb-2	Transparente	Incoloro	4,30	103,9	0,7	0,1
							(C)	(C)

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas \geq 10 μ m	Recuento de partículas \geq 25 μ m
	12	BD0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,28	104,5	1,5	0,0
	12	BD0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	104,3	(C)	(C)
25°C/HR 60 % (envasado en recipiente de extrusión por sellado y llenado)	1	BD0001-25/60-1	DNM	DNM	DNM	102,9	DNM	DNM
	1	BD0001-25/60-2	Transparente	Incoloro	4,29	102,7	3,3	0,1
	3	BD0001-25/60-1	DNM	DNM	DNM	104,6	(A)	(A)
	3	BD0001-25/60-2	Transparente	Incoloro	4,29	103,8	DNM	DNM
	4,5	BD0001-25/60-1	DNM	DNM	DNM	103,4	(B)	(B)
	4,5	BD0001-25/60-2	Transparente	Incoloro	4,29	103,5	DNM	DNM
	6	BD0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,28	106,6	0,5	0,0
	6	BD0001-25/60-2	Transparente	Incoloro	4,28	106,6	(C)	(C)
	9	BD0001-25/60-1	DNM	DNM	DNM	104,9	DNM	DNM
	9	BD0001-25/60-2	Transparente	Incoloro	4,32	105,3	DNM	DNM
	12	BD0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,27	105,6	0,6	0,0
	12	BD0001-25/60-2	Transparente	Incoloro	4,27	105,6	(C)	(C)
40°C/HR 25 % (envasado en	12	BD0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	105,8	1,0	0,0
	1	BD0001-40/25-1	DNM	DNM	DNM	103,5	(C)	(C)

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas \geq 10 μ m	Recuento de partículas \geq 25 μ m
recipiente de extrusión por sellado y llenado)	1	BD0001-40/25-2	Transparente	Incoloro	4,28	104,1	2,0	0,0
							(A)	(A)
	3	BD0001-40/25-1	DNM	DNM	DNM	104,5	DNM	DNM
	3	BD0001-40/25-2	Transparente	Incoloro	4,28	104,1	0,0	0,0
							(B)	(B)
	4,5	BD0001-40/25-1	DNM	DNM	DNM	105,1	DNM	DNM
	4,5	BD0001-40/25-2	Transparente	Incoloro	4,30	105,7	0,2	0,0
							(C)	(C)
	6	BD0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,27	107,8	0,1	0,0
							(C)	(C)
	6	BD0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	106,2	DNM	DNM
	9	BD0001-40/25-1	DNM	DNM	DNM	107,2	DNM	DNM
	9	BD0001-40/25-2	Transparente	Incoloro	4,30	106,9	1,7	0,0
							(C)	(C)
12	BD0001-40/25-1	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	
12	BD0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	

La estabilidad física de una composición de pazopanib monoclóhidrato de 10 mg de pazopanib/ml (la "indicación de la etiqueta) tal como la composición descrita anteriormente en el Ejemplo 1 a pH 4,5 se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de paxopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$	Recuento de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$
Inicial	0	DJ0001-1	Transparente	Incoloro	4,62	104,7	2,1	0,1
	0	DJ0001-2	DNM	DNM	DNM	103,7	DNM	(A) DNM
5°C/humedad relativa (HR) ambiente (envasado en recipiente de extrusión por sellado y llenado)	1	DJ0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,57	103,5	14,5	0,3
	1	DJ0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	103,3	(A) DNM	(A) DNM
	3	DJ0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,49	103,9	0,8	0,2
	3	DJ0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	103,1	(B) DNM	(B) DNM
	6	DJ0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,49	104,1	0,5	0,0
	6	DJ0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	103,0	(C) DNM	(C) DNM
	9	DJ0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,53	103,9	2,6	0,1
	9	DJ0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	103,3	(C) DNM	(C) DNM
	12	DJ0001-5/amb-1	Transparente	Incoloro	4,52	104,3	0,3	0,0
	12	DJ0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	103,5	(C) DNM	(C) DNM
25°C/HR 60 % (envasado en recipiente de extrusión por	14	DJ0001-5/amb-1	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	14	DJ0001-5/amb-2	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	1	DJ0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,57	103,1	1,1	0,1
							(C)	(C)

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$	Recuento de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$
sellado y llenado)	1	DJ0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	102,8	DNM	DNM
	3	DJ0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,50	104,4	4,1 (C)	0,1 (C)
	3	DJ0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	104,3	DNM	DNM
	6	DJ0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,48	103,9	0,7 (C)	0,0 (C)
	6	DJ0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	104,0	DNM	DNM
	9	DJ0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,56	104,7	1,6 (C)	0,0 (C)
	9	DJ0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	108,0	DNM	DNM
	12	DJ0001-25/60-1	Transparente	Incoloro	4,50	106,2	4,0 (C)	0,3 (C)
	12	DJ0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	104,7	DNM	DNM
	14	DJ0001-25/60-1	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	14	DJ0001-25/60-2	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	40°C/HR 25 % (envasado en recipiente de extrusión por sellado y llenado)	1	DJ0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,60	104,4	0,3 (A)
1		DJ0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	103,8	DNM	DNM
3		DJ0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,50	105,3	0,2 (B)	0,0 (B)
3		DJ0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	105,1	DNM	DNM
6		DJ0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,51	104,1	0,3 (C)	0,0 (C)
6		DJ0001-40/25-2	Transparente	Incoloro	4,51	104,1	0,3 (C)	0,0 (C)

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Nº de muestra	Claridad	Color	pH	Contenido de pazopanib (% indicación de la etiqueta)	Recuento de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$	Recuento de partículas $\geq 25 \mu\text{m}$
	6	DJ0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	104,8	DNM	DNM
	9	DJ0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,55	107,5	0,6 (C)	0,1 (C)
	9	DJ0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	105,1	DNM	DNM
	12	DJ0001-40/25-1	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	12	DJ0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM	DNM
	14	DJ0001-40/25-1	Transparente	Incoloro	4,50	105,8	0,3 (C)	0,0 (C)
	14	DJ0001-40/25-2	DNM	DNM	DNM	107,1	DNM	DNM

Ejemplo 4: Determinación de la constante de unión K_b para pazopanibProcedimientos

5 La constante de unión entre una sustancia farmacológica y un agente de formación de complejos se puede determinar usando técnicas espectroscópicas como indican Connors y las referencias incluidos en el mismo (Kenneth A. Connors: "Binding Constants", Wiley-Interscience; 1ª edición (Abril de 1987)).

10 El equilibrio simplificado para la formación de complejos entre la sustancia farmacológica pazopanib (034 en la ecuación 1 mostrada más adelante y β -ciclodextrina sulfobutiléter (p. ej., Captisol® de Cydex Pharmaceuticals, Inc., Lenexa, KS) se ha mostrado con la ecuación 1, en la que K_d es la constante de disociación y K_b es la constante de unión, $034_{(s)}$ es el precipitado sólido para pazopanib, $034_{(ac)}$ es la concentración acuosa del pazopanib no unido (estado libre sin formación de complejos), $Captisol_{(ac)}$ es la diferencia entre la concentración inicial de Captisol y la concentración de Captisol en estado de complejo con la sustancia farmacológica y pazopanib. $034 \cdot Captisol_{(ac)}$ es la concentración del complejo entre pazopanib y $034 \cdot Captisol$ (estado de complejo).

Ecuación 1



$$K_d = \frac{[034_{(ac)}][Captisol_{(ac)}]}{[034 \cdot Captisol_{(ac)}]} \quad K_b = \frac{1}{K_d}$$

15 Se realiza un experimento de titulación usando una solución de pazopanib (aproximadamente 0,05 mg/ml, 10^{-4} M) variando la concentración de la solución de β -ciclodextrina sulfobutiléter y midiendo la intensidad de la fluorescencia (excitación a 342 nm, emisión a 375 nm) de las soluciones resultantes. La concentración inicial de Captisol se elige para describir la curva de titulación entera adecuadamente y prevenir la nucleación y precipitación de pazopanib en la solución. Normalmente, las concentraciones iniciales de Captisol varían desde no más de aproximadamente 0,05 mg/ml hasta al menos aproximadamente 3,5 mg/ml.

20 La intensidad de fluorescencia medida está relacionada directamente con la concentración del estado en complejo $034 \cdot Captisol_{(ac)}$, dado que el pazopanib sin formar complejo $034_{(ac)}$ y $Captisol_{(ac)}$ tienen un rendimiento de fluorescencia insignificante. Las intensidades de fluorescencia medidas se ajustan usando una rutina de ajuste simple no lineal para determinar el valor de la constante de unión K_b . Las intensidades de fluorescencia se representan como una función de la concentración de β -ciclodextrina sulfobutiléter de acuerdo con Benesi y Hildebrandt para determinar la estequiometría de la unión. Estas determinaciones se realizan a valores específicos de pH y temperatura de las soluciones.

30 Instrumentación:

Espectrómetro de fluorescencia Varian Cary Eclipse (SN: EL05043801) con una cubeta de 1 cm y geometría de detección ortogonal o equivalente. La temperatura de la solución se controla controlando la temperatura del soporte de la cubeta y garantizando un buen contacto.

Resultados

35 Las intensidades de fluorescencia como una función de la concentración de β -ciclodextrina sulfobutiléter a un pH de 4 y a una temperatura de 40 °C se muestran en la Figura 1 y dan una constante de unión, K_b , de 9.763 mol^{-1} .

Las intensidades de fluorescencia como una función de la concentración de β -ciclodextrina sulfobutiléter a un pH de 5 y a una temperatura de 25 °C se muestran en la Figura 2 y dan una constante de unión, K_b , de 9.130 mol^{-1} .

Ejemplo 5: Determinación de la solubilidad de pazopanib como una función del pH40 Procedimientos

1) Preparar tampón fosfato 25 mM (usando fosfato sódico monobásico, monohidrato), ajustar la solución tampón hasta un pH diana diferente usando NaOH/HCl 1N.

2) Añadir a las soluciones anteriores la base libre de pazopanib en exceso (~20 mg de la base libre por 10 ml de solución tampón), agitar en vórtex las soluciones y mezclar bien. Medir el pH de las soluciones de solubilidad, ajustar el pH hasta el valor diana en caso necesario.

5 3) Introducir las soluciones de solubilidad en una cámara con una temperatura constante de 5 °C. Equilibrar las soluciones durante 5 días con agitación.

4) Tras 5 días, medir el pH de la solución de solubilidad inmediatamente y registrar el pH, y filtrar la solución en un tubo de ensayo usando un filtro de PVDF de 0,22 µm.

5) Diluir la solución en 1:1 (v/v) con 50:50:0,1 de diluyente de agua:acetonitrilo;TFA (v/v/v) y mezclar bien.

6) La solubilidad de las soluciones se analiza mediante HPLC a la longitud de onda de detección de 268 nm.

10 Parámetros de HPLC:

Fase móvil A: 100:0,1 (v/v) de Agua:TFA

Fase móvil B: 100:0,1 (v/v) de Acetonitrilo:TFA

Columna: Phenomenex Develosil RPAqueous-3, C-30, 3 µm, 150 mm x 4,6 mm

Temperatura de la columna: 35 °C

15 Caudal: Isocrático a 1,0 ml/min, A/B= 60/40

Longitud de onda del detector: 268 nm

Volumen de inyección: 10 µl

Tiempo de recorrido total: 4 minutos

Resultados

20 La solubilidad a 25 °C se determinó del siguiente modo usando un procedimiento igual o similar a los anteriores: 0,000006 mg/ml ($1,37 \times 10^{-8}$ mol/l) a pH 5,0; 0,000025 mg/ml ($5,71 \times 10^{-8}$ mol/l) a pH 4,5; 0,000534 mg/ml ($1,22 \times 10^{-6}$ mol/l) a pH 4,25; 0,001043 mg/ml ($2,38 \times 10^{-6}$ a pH 4,0; y 0,02 mg/ml ($4,57 \times 10^{-5}$ mol/ml) a pH 3,5.

Ejemplo 6: Cálculo del U_{CD}

25
$$U_{CD} = (K S_o / 1 + K S_o) (m_{CD} / m_D) (MW_D / MW_{CD})$$

Dosis de fármaco, m_D

Dosis de ciclodextrina, m_{CD}

Peso molecular del fármaco, MW_D

30 Peso molecular de la ciclodextrina, MW_{CD}

Constante de unión, K, como se describe en el ejemplo 4 anterior.

Solubilidad, S_o , como se describe en el ejemplo 5 anterior.

de Rao, V.M., Stella, V.J., J Pharm Sci, 92, 5 927, May 2003.

35 El cálculo del U_{CD} para una solución de 10 mg/ml de pazopanib y 9% de solución de Captisol® (β-ciclodextrina sulfobutiléter) a varios niveles de pH se proporciona más adelante en la Tabla 7.

Tabla 7

	pH 3,5	pH 4,0	pH 4,25	pH 4,5	pH 5,0
Dosis de fármaco, m_D (mg)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Dosis de ciclodextrina, como β -ciclodextrina sulfobutiléter, m_{CD} (mg)	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
MW_D	437,5	437,5	437,5	437,5	437,5
MW_{CD}	2200	2200	2200	2200	2200
S_o (mol/l)	$4,57 \times 10^{-5}$	$2,38 \times 10^{-6}$	$1,22 \times 10^{-6}$	$5,71 \times 10^{-8}$	$1,37 \times 10^{-8}$
K (l/mol)*	10000	10000	10000	10000	10000
$(KS_o)/(1+KS_o)$	0,314	0,023	0,012	0,0006	0,0001
$[m_{CD}/m_D]$	9	9	9	9	9
$[MW_D/MW_{CD}]$	0,199	0,199	0,199	0,199	0,199
U_{CD}	0,56	0,042	0,022	0,001	0,0002
* Para estos cálculos se usó un valor conservador de 10.000. Un valor de K menor, tal como los determinados en el ejemplo 4 anterior, tendría como resultado un valor de U_{CD} inferior.					

El cálculo del U_{CD} para una solución de 10 mg/ml de pazopanib y 13 % de Captisol[®] (β -ciclodextrina sulfobutiléter) a varios niveles de pH se proporciona más adelante en la Tabla 8.

5

Tabla 8

	pH 3,5	pH 4,0	pH 4,25	pH 4,5	pH 5,0
Dosis de fármaco, m_D (mg)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Dosis de ciclodextrina, como β -ciclodextrina sulfobutiléter, m_{CD} (mg)	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
MW_D	437,5	437,5	437,5	437,5	437,5
MW_{CD}	2200	2200	2200	2200	2200
S_o (mol/l)	$4,57 \times 10^{-5}$	$2,38 \times 10^{-6}$	$1,22 \times 10^{-6}$	$5,71 \times 10^{-8}$	$1,37 \times 10^{-8}$
K_o (l/mol)*	10000	10000	10000	10000	10000
$(KS_o)/(1+KS_o)$	0,314	0,023	0,012	0,0006	0,0001
$[m_{CD}/m_D]$	13	13	13	13	13
$[MW_D/MW_{CD}]$	0,199	0,199	0,199	0,199	0,199
U_{CD}	0,81	0,060	0,031	0,0015	0,0004
* Para estos cálculos se usó un valor conservador de 10.000. Un valor de K menor, tal como los determinados en el ejemplo 4 anterior, tendría como resultado un valor de U_{CD} inferior.					

El cálculo del U_{CD} para una solución de 10 mg/ml de pazopanib y 2 % de solución de Captisol® (β -ciclodextrina sulfobutiléter) a varios niveles de pH se proporciona más adelante en la Tabla 9.

Tabla 9

	pH 3,5	pH 4,0	pH 4,25	pH 4,5	pH 5,0
Dosis de fármaco, m_D (mg)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Dosis de ciclodextrina, como β -ciclodextrina sulfobutiléter, m_{CD} (mg)	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
MW_D	437,5	437,5	437,5	437,5	437,5
MW_{CD}	2200	2200	2200	2200	2200
S_o (mol/l)	$4,57 \times 10^{-5}$	$2,38 \times 10^{-6}$	$1,22 \times 10^{-6}$	$5,71 \times 10^{-8}$	$1,37 \times 10^{-8}$
K_o (l/mol)*	10000	10000	10000	10000	10000
$(KS_o)/(1+KS_o)$	0,314	0,023	0,012	0,0006	0,0001
$[m_{CD}/m_D]$	2	2	2	2	2
$[MW_D/MW_{CD}]$	0,199	0,199	0,199	0,199	0,199
U_{CD}	0,12	0,0093	0,0048	0,0002	0,0001
* Para estos cálculos se usó un valor conservador de 10.000. Un valor de K menor, tal como los determinados en el ejemplo 4 anterior, tendría como resultado un valor de U_{CD} inferior.					

5

Como se describe en el apartado de Antecedentes con referencia al artículo de Rao, el U_{CD} permite al formulador determinar si el uso de ciclodextrinas en la formulación de fármacos poco hidrosolubles tiene el potencial de proporcionar una ventaja significativa de solubilización. Cuando el número adimensional U_{CD} es menor de 1, la formación de complejos por sí sola no es suficiente para completar la solubilización. En vista de los bajos valores de U_{CD} para las composiciones de 10 mg/ml, habría sido inesperado que las composiciones como estas hubieran exhibido la estabilidad necesaria para usar como formulaciones del ensayo clínico.

10

Ejemplo 7 Medición de la pK_{a2} de pazopanib mediante titulación potenciométrica

Materiales

El Captisol® (β -ciclodextrina sulfobutiléter) se obtuvo de Cydex Pharmaceuticals, Inc., Lenexa, KS. Pazopanib HCl (GlaxoSmithKline, Pennsylvania, PA). Se prepararon patrones de titulación de hidróxido sódico (NaOH) a partir de patrones de Titrisol® 0,1 mol/l y cloruro sódico (NaCl, número de lote K40817904012) obtenidos de Merck Chemicals (Darmstadt, Alemania). Los comprimidos patrones termoquímicos de ácido benzoico procedían de BDH Limited (Poole, Inglaterra). El reactivo ACS de ácido benzoico y éster metílico de de fenilalanina HCl procedían de Sigma-Aldrich (St Louis, EE.UU.). Todos los sólidos se almacenaron en un desecador. Los patrones de pH para calibración se adquirieron en sobres de un solo uso de Metrohm AG (Zofingen, Suiza). El gas argón (calidad 5.0) se obtuvo de gases BOC (North Ryde, NSW, Australia).

20

Equipo

Se usó un sistema autotitulado potenciométrico Metrohm AG 907 Titrando™ para todas las titulaciones potenciométricas. El Titrando™ estaba provisto de una unidad de dosificación 800 Dosino™ y un electrodo de pH iUnitrode (respuesta a sodio muy bajo) cargado con 3 mol/l de KCl electrolito interno. El sistema se controló con un software de autotitulación Tiamo™ light versión 2.2.

25

Todas las titulaciones y calibraciones del electrodo del pH se llevaron a cabo en vasos de titulación termorregulada de vidrio de doble pared (volumen máximo, 90 ml) obtenido de Metrohm AG. Los vasos de titulación se termorregularon externamente para medir la temperatura usando un baño de agua Heto CBN 8-30 equipado con una

bomba termostática Heto HMT 200. Todos los tubos conectores se aislaron para minimizar la transferencia de calor o de los alrededores. Los contenidos del vaso de filtración se agitaron con un agitador propelente Metrohm AG 802.

Procedimientos

Preparación de patrones de titulación para la determinación de la pK_a

5 La preparación cuidadosa del titulador patrón NaOH 0,1000N es crucial para realizar determinaciones precisas de pK_a mediante titulación potenciométrica. Adicionalmente, la eliminación de dióxido de carbono (CO_2) del patrón de NaOH es crucial para la precisión de la titulación. Por tanto, los patrones de titulación deben prepararse con agua sin carbonato en argón y almacenarse en argón.

10 Para preparar el agua sin carbonato se cargó un frasco de vidrio de 1 l con 900 ml de agua MilliQ® y se sometió a ebullición en agitación durante 30 minutos. La parte superior del frasco se cargó con gas argón antes de dejar que el agua se enfriara con la tapa puesta holgadamente. Una vez enfriado, la parte superior se cargó con argón y la tapa se enroscó herméticamente.

15 Cuando la temperatura del agua descarbonatada era cercana a la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C o menor) se preparó el patrón de titulación de NaOH. Bajo una manta de argón, la ampolla de plástico que contiene la solución de Titrisol® se insertó en la boca de un matraz aforado de 1 l y la solución se dispensó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se usó agua descarbonatada para aclarar la solución de NaOH restante de la ampolla. Cuando la temperatura de la solución de NaOH y el agua descarbonatada alcanzó los 20°C, se preparó la solución de NaOH hasta un volumen con el agua descarbonatada y después se mezcló exhaustivamente. La parte superior del frasco se cargó con argón antes de conectarlo con la unidad de dosificación de titulación de Dosino y la unidad de dosificación se equipó con un tubo de reserva de cal sodada. Toda la solución de NaOH sin usar se almacenó en argón para evitar la absorción de CO_2 por el sistema.

20

Calibración del electrodo del pH

25 El procedimiento de calibración se llevó a cabo antes de cada titulación y se llevó a cabo a la temperatura a la que se iba a realizar el experimento de titulación. Las soluciones de muestra también se equilibraron hasta la temperatura de medición antes del comienzo de la titulación y durante la titulación.

Una bolsita de cada solución patrón de calibración (nominalmente a pH 4 y pH 7) se dispensó en recipientes de titulación termorregulador separados, limpios y secos. Se dejó tiempo para que las soluciones patrón se equilibrarab a la temperatura del experimento. La calibración comenzó transfiriendo primero el recipiente que contiene la solución patrón a pH 4 al autotitulado. Se dejó pasar a través de la entrada de gas en el recipiente de titulación una corriente lenta de gas argón. Usando el software Tiamo™, el agitador se fijó a una velocidad de 1 (agitación lenta, arbitraria). Después de que la lectura de pH se hubo estabilizado (detectado automáticamente por el software), la solución de pH 4 se retiró y el electrodo se enjuagó con agua MilliQ® antes de secarlo cuidadosamente con un pañuelo de papel Kimwipe®. Estas etapas se repitieron a continuación utilizando el patrón de calibración a pH 7. La calibración se comprobó midiendo el pH del patrón de referencia a pH 4 en el modo 'medición'. Antes del comienzo de cualquier titulación, el volumen del patrón en el Dosino™ se comprobó para asegurarse de que había suficiente patrón de NaOH 0,1000N NaOH para completar la titulación. Para conocer detalles de la preparación del patrón de NaOH véase la Sección 0.

30

35

Validación de las determinaciones de la pK_a mediante titulación potenciométrica usando compuestos de referencia

40 El ácido benzoico ($pK_a = 4,20$) (patrón principal) y el éster metílico de fenilalanina clorhidrato ($pK_a = 7,11$) (patrón secundario) son compuestos para los que los valores de pK_a se han publicado con precisión en la literatura.¹ La determinación de los valores de pK_a de estos dos compuestos de referencia usando el sistema de autotitulación Titrando® hasta una precisión de $\pm 0,03$ sirvió como validación adecuada para la determinación potenciométrica de la pK_{a2} de pazopanib en presencia de Captisol®. Cabe destacar que todas las soluciones de ensayo deben equilibrarse a la temperatura del experimento antes de comenzar cualquier titulación. Las temperaturas se midieron en el vaso de titulación con uno de un par equivalente de termómetros de cristal de mercurio de referencia con corrección para el eje emergente.

45

Preparación del patrón de ácido benzoico

50 Comprimidos de ácido benzoico (patrón termoquímico) se trituraron usando un mortero de ágata y su mano. Después, el polvo de ácido benzoico se transfirió a un vial con tapa. El polvo triturado se almacenó durante la noche en un desecador con gel de sílice activada. Aproximadamente 61,5 mg del ácido benzoico en polvo se pesaron en un vaso de precipitados de cristal limpio. Cuidadosamente se vació el polvo en el vaso de titulación de cristal termorregulado y el vaso de precipitados se volvió a pesar para calcular la masa transferida al vaso de titulación termorregulado. La masa de material dispensado en el vaso de titulación se registró en el software Tiamo™. Se añadieron dos gotas de etanol al polvo de ácido benzoico para ayudar a la disolución. Usando una pipeta de cristal volumétrica de 50 ml de calidad A se dispensaron 50,0 ml de agua MilliQ® en el vaso de titulación. El contenido del

55

vaso se agitó hasta que el ácido benzoico se hubo disuelto por completo.

- 5 Antes de la titulación potenciométrica, el electrodo del pH se calibró como se ha descrito anteriormente. Cuando la solución de ácido benzoico se hubo equilibrado a la temperatura de medición, el vaso que contenía la solución de ácido benzoico se introdujo en el autotitulado. El software Tiamo se fijó a una velocidad de agitación de 1 (velocidad de agitación lenta, unidades arbitrarias) con 60 segundos entre las adiciones del alícuota de NaOH. El punto final de la titulación se fijó a un pH de 6. Antes de las titulaciones posteriores, el electrodo del pH se volvió a calibrar como se ha descrito anteriormente.

Preparación del patrón de éster metílico de fenilalanina HCl

- 10 Aproximadamente 107 mg del éster metílico de fenilalanina HCl se pesaron en un vaso de precipitados de cristal limpio. Cuidadosamente se vació el polvo en el vaso de titulación de cristal termorregulado y el vaso de precipitados se volvió a pesar para calcular la masa transferida al vaso de titulación. La masa de material dispensado en el vaso de titulación se registró en el software Tiamo™.

Usando una pipeta de cristal volumétrica de 50 ml se dispensaron 50,0 ml de agua MilliQ® en el vaso de titulación. El contenido del vaso se agitó hasta que el éster metílico de fenilalanina HCl se hubo disuelto.

- 15 Antes de la titulación potenciométrica, el electrodo del pH se calibró después de acuerdo con la Sección 0. Cuando la solución de éster metílico de fenilalanina HCl se hubo equilibrado a la temperatura de medición, el vaso que contiene éster metílico de fenilalanina HCl se transfirió al autotitulado y se dejó fluir una corriente lenta de gas argón a través de la entrada de gas del vaso de titulación. El software Tiamo™ se fijó a una velocidad de agitación de 1 (lenta) con 60 segundos entre las adiciones del alícuota de NaOH. El punto final de la titulación se fijó a un pH = 9.
- 20 Antes de las posteriores titulaciones, el electrodo del pH se volvió a calibrar siguiendo el procedimiento indicado en la Sección 0.

Medición de la pK_{a2} de pazopanib mediante titulación potenciométrica

Preparación de soluciones de Captisol® que contienen pazopanib

- 25 Se preparó una solución de 70 mg/ml de Captisol pesando nominalmente 70 g de Captisol® en un matraz aforado seco de 1 l. Se añadió agua MilliQ® al matraz hasta 2/3 del volumen total. El Captisol® se disolvió agitando el matraz antes de llegar hasta el volumen final con agua MilliQ®. A la hora de pesar el polvo de Captisol® en la preparación de todas las soluciones de Captisol® se tuvo en cuenta el contenido en agua (7 - 8 % p/p) del Captisol®, determinado mediante titulación de Karl Fischer (protocolo distinto).

- 30 En un matraz aforado seco y limpio de 250 ml, se pesaron aproximadamente 1,354 g de pazopanib HCl (se registró la masa real de pazopanib clorhidrato con el fin de calcular la concentración final de pazopanib clorhidrato). La solución de 70 mg/ml de Captisol® se añadió al pazopanib HCl, llenando hasta aproximadamente 2/3 del volumen total del matraz. Después se disolvió en pazopanib HCl mediante ultrasonidos, comprobando cuidadosamente la existencia de partículas sin disolver. Posteriormente se añadieron 365,25 mg of NaCl y se agitaron hasta su disolución. La solución se llevó al volumen y se almacenó en el refrigerador si no se usó de inmediato. La concentración final diana de pazopanib HCl de la solución fue de 5,417 mg/ml y la concentración final diana de NaCl de la solución fue de 1,461 mg/ml.

Determinación de la pK_{a2} de pazopanib en presencia de Captisol®

- 40 Añadir a un recipiente con camisa distinto mantenido a la misma temperatura como se usó para la calibración del pH. Usando una pipeta de cristal de calidad A de 20,00 ml y de 25,00 ml, dispensar 45,0 ml de la solución de 70 mg/ml de Captisol®-pazopanib HCl (preparada como se ha descrito en la Sección 0) en un vaso de titulación de cristal termorregulado que se había equilibrado con la temperatura de medición, la calibración del electrodo de pH se realizó mientras se equilibraba la solución de Captisol®-pazopanib HCl.

- 45 Las titulaciones se llevaron a cabo usando el software Tiamo con la velocidad de agitación fijada a 1 (lenta) y el tiempo de espera entre alícuotas fijado en 60 segundos. El punto final de la titulación fue un pH = 7,5. Antes de las posteriores titulaciones, el electrodo del pH se volvió a calibrar siguiendo el procedimiento indicado en la Sección 0.

Las titulaciones potenciométricas de las soluciones de Captisol®-pazopanib HCl se llevaron a cabo a 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 35° C. Las mediciones se repitieron por triplicado o hasta que la reproducibilidad de la pK_{a2} estuvo en $\pm 0,03$.

Análisis de datos y cálculo de la pK_{a2} de pazopanib

- 50 El análisis de los datos de la titulación potenciométrica (valor de pH como una función del alícuota de NaOH añadido) usó la ecuación de Henderson-Hasselbalch con correcciones completas para la concentración del ion hidronio, la concentración del ion hidroxilo y el coeficiente de la actividad iónica media, como indican Albert y Serjeant² y se trata adicionalmente en otros lugares.

$$pKa = pH + \left\{ \frac{[Y] - [H^+] - [Na^+] + [OH^-]}{[H^+] + [Na^+] - [OH^-]} \right\} - \log \gamma_{\pm}$$

El coeficiente de la actividad iónica media se calculó usando la ecuación completa de Debye-Hückel:

$$-\log \gamma_{\pm} = A |z_+ z_-| \frac{\sqrt{I}}{1 + B a_o \sqrt{I}}$$

5

en la que I es la fuerza iónica, A y B son constantes tabuladas cuyos valores solo dependen de la temperatura y la constante dieléctrica, y a_o es el parámetro del tamaño del ion, que se fijó en unidades de 3 Å. Como se describe en la Referencia 1, los cálculos interdependientes de $[H^+]$ y la fuerza iónica (I) se repitieron cinco veces para garantizar que se alcanzó la convergencia, lo que normalmente se produjo después de la 3ª repetición. Los cálculos se realizaron con MS Excel®.

10

Referencias

1. Pranker, R.J., Critical compilation of Ionisation Constants. In: Brittain, H.B. Ed. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. San Diego: Academic Press-Elsevier; Vol 33, 2007.

2. Albert AA, Serjeant EP, The Determination of Ionisation Constants, 3ª Ed., Chapman and Hall, London UK (1984), Cap. 2 y 3)

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición;
 - de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0% en peso/peso de una ciclodextrina modificada;
 - 5 un agente de ajuste de pH según sea necesario para proporcionar un pH de of 3,5 a 5,7;
 - un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm;
 - y
 - agua.
- 10 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición;
 - de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0% en peso/peso de una ciclodextrina modificada,
 - 15 seleccionándose la ciclodextrina modificada de forma tal que la ciclodextrina modificada tiene como resultado que la pK_a de pazopanib con ciclodextrina modificada en agua es menor que la pK_a de pazopanib solo con agua;
 - un agente de ajuste de pH según sea necesario para proporcionar un pH de of 3,5 a 5,7;
 - un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm;
 - y
 - 20 agua;
 - en la que la composición es estable durante al menos 2 meses.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la ciclodextrina modificada se selecciona de forma tal que la ciclodextrina modificada tiene como resultado que la pK_a de pazopanib con dicha ciclodextrina modificada en agua es al menos 0,4 menor que la pK_a de pazopanib solo en agua en una solución de
 - 25 10 mg de pazopanib/ml de agua.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en la que la ciclodextrina modificada se selecciona de forma tal que la ciclodextrina modificada tiene como resultado que la pK_a de pazopanib con dicha ciclodextrina modificada en agua es al menos 0,8 menor que la pK_a de pazopanib solo en agua.
- 30 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición;
 - de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0% en peso/peso de una ciclodextrina modificada; y
 - un agente de ajuste de pH según sea necesario para proporcionar un pH de of 3,5 a 5,7;
 - un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm;
 - 35 y
 - agua;
 - en la que la composición tiene un valor de U_{CD} en el intervalo de 0,0002 a 0,6 a una temperatura de 25 °C y en la que la composición es estable durante al menos 2 meses.
- 40 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición;
 - de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 13,0% en peso/peso de una ciclodextrina modificada; y
 - un agente de ajuste de pH según sea necesario para proporcionar un pH de of 3,5 a 5,7;
 - un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm;
 - 45 y agua;
 - en la que la composición es una solución acuosa supersaturada de pazopanib y en la que la composición es estable durante al menos 2 meses.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en la que la osmolalidad de la composición es de aproximadamente 270 a aproximadamente 330 mOsm.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en la que la ciclodextrina modificada se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfobutiléter y combinaciones de los mismos.
- 55 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la ciclodextrina modificada es β -ciclodextrina sulfobutiléter.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 y 10, en la que la cantidad de la ciclodextrina modificada está en el intervalo de aproximadamente 6,0 % a aproximadamente 10,0 % peso/peso.
12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la ciclodextrina modificada es adecuada para su administración en el ojo de un ser humano.
- 5 13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición está en una formulación de gotas oculares adecuada para su administración a un ser humano.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición es estable durante al menos 6 meses.
- 10 15. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición es estable durante al menos 12 meses.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un agente tampón.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho agente tampón es un agente tampón fosfato.
- 15 18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente de ajuste de pH se selecciona del grupo que consiste en hidróxido sódico, ácido clorhídrico y combinaciones de los mismos.
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- 20 aproximadamente 10 mg de pazopanib/ml de la composición;
aproximadamente 9% de β -ciclodextrina sulfobutiléter;
un agente de ajuste de pH según sea necesario para proporcionar un pH de of 3,5 a 5,7;
un agente de ajuste de la tonicidad según sea necesario para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm;
y agua.
- 25 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en la que la composición es una formulación de gotas oculares adecuada para su administración a un ser humano.
21. Un procedimiento de preparación de una solución supersaturada de pazopanib, comprendiendo dicho procedimiento:
- 30 formar una solución acuosa de una sal de adición de ácido de pazopanib y una ciclodextrina modificada adecuada para su uso en una formulación oftálmica; y
ajustar el pH de dicha solución a entre 3,5 a 5,7 para obtener una solución supersaturada de pazopanib, en el que la concentración de la sal de adición de ácido de pazopanib solubilizado en la solución supersaturada es
equivalente a aproximadamente 10 mg/ml de pazopanib.
- 35 22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la sal de adición de ácido de pazopanib es pazopanib clorhidrato.
23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en el que la ciclodextrina modificada se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfobutiléter y combinaciones de los mismos.
- 40

Figura 1

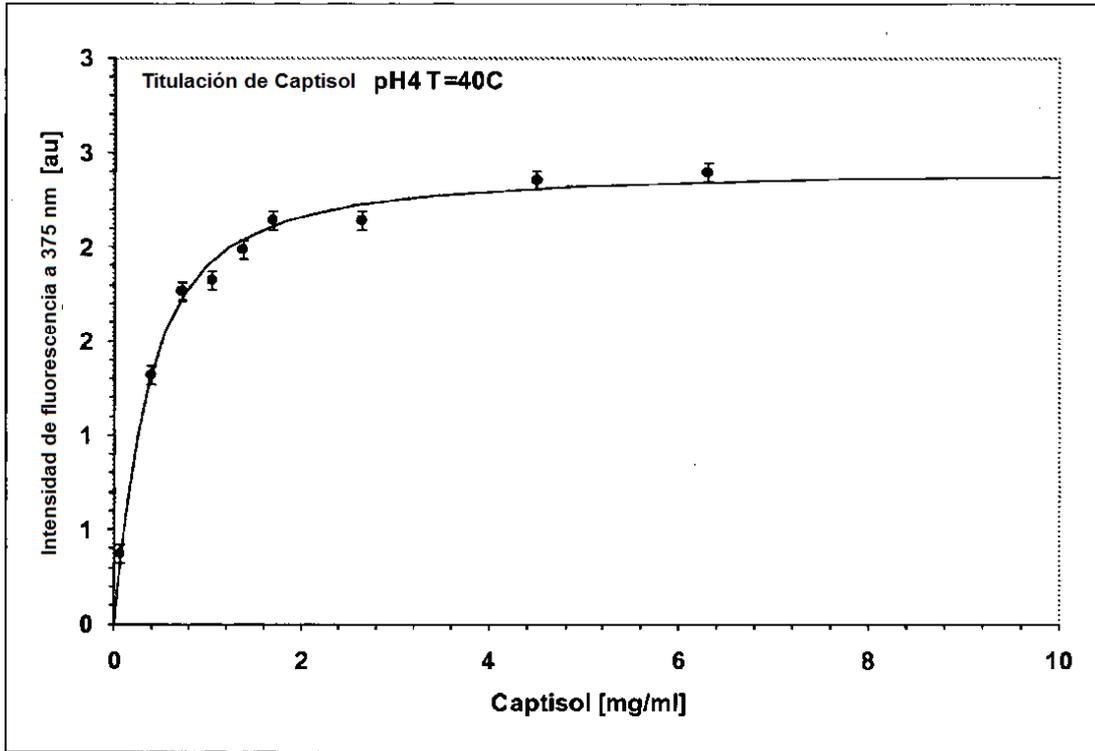


Figura 2

