

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 751**

51 Int. Cl.:

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2013 E 13002039 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2662093**

54 Título: **Formulación de tobramicina**

30 Prioridad:

09.05.2012 US 201261644700 P

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

05.03.2015

73 Titular/es:

**NORTON HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Regent House 5-7 Broadhurst Gardens Swiss
Cottage
London NW6 3RZ , GB**

72 Inventor/es:

**HIGHAM, DAVID y
HAWKINS, KEVIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 530 751 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

Formulación de tobramicina

La presente invención se refiere a una formulación de tobramicina, y en particular a una formulación de disolución farmacéutica de tobramicina para inhalación.

- 5 La tobramicina es un antibiótico aminoglicósido activo específicamente contra *Pseudomonas aeruginosa*. Está indicada para el tratamiento a largo plazo de la infección pulmonar crónica debida a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de fibrosis quística (FQ) con una edad de 6 años o más.

- 10 La tobramicina se puede administrar de manera parenteral para el tratamiento de la infección pulmonar crónica. Sin embargo, la penetración del aminoglicósido en las secreciones bronquiales es escasa, y para conseguir una concentración terapéutica en el esputo se necesitan dosis elevadas. Tales dosis elevadas incrementan el riesgo de toxicidad sistémica.

- 15 Para evitar el problema de la toxicidad mediante administración parenteral, la tobramicina se puede administrar también mediante inhalación. La aproximación preferida para la administración mediante inhalación de tobramicina es mediante la nebulización de una disolución acuosa de tobramicina. En general, los ingredientes activos se disuelven en una solución salina para nebulización. Sin embargo, los nebulizadores de chorro y ultrasónicos son muy sensibles a la osmolalidad de la formulación, y por lo tanto es necesario un control cuidadoso de la tonicidad. Además, los pacientes de fibrosis quística y otros pacientes con infecciones endobronquiales crónicas son sensibles a los aerosoles hipo- o hipertónicos.

- 20 La tobramicina se comercializa en la UE como TOBI®. TOBI® se comercializa en forma de una disolución para nebulizador de 300 mg/5 mL. Una nebulización de 5 mL contiene 300 mg de tobramicina como una dosis individual. Se suministra para el uso por medio de inhalación. TOBI® contiene tobramicina, cloruro sódico, agua para inyección, y ácido sulfúrico/hidróxido sódico para el ajuste del pH. La concentración de cloruro sódico en la formulación es 2,25 mg/mL.

- 25 Se puede hallar una discusión adicional sobre la formulación en el documento WO 96/12471. El documento WO 96/12471 describe formulaciones de aminoglicósidos formulados en alrededor de 5 mL de agua, en las que la disolución contiene alrededor de un 0,225% p/v de cloruro sódico. Este documento también explica la importancia de controlar cuidadosamente la concentración del cloruro sódico para proporcionar una nebulización correcta y para evitar el broncoespasmo en los pacientes sensibles a aerosoles hipo- o hipertónicos.

- 30 Los documentos WO 02/094217, WO 03/004005 y WO 2005/037256 también discuten la importancia de controlar cuidadosamente la cantidad de cloruro sódico presente en la formulación.

Una dificultad adicional al formular tobramicina es que las formulaciones de tobramicina tienden a ser químicamente inestables. TOBI® se suministra con precauciones especiales para el almacenamiento, concretamente se debería almacenar a 2-8 °C en su envase original y protegido de la luz solar. También se da cierto amarilleamiento de la formulación.

- 35 El documento WO 96/12471 no se ocupa específicamente de abordar el problema de la estabilidad de almacenamiento. Sin embargo, sí explica que la formulación se debería tratar inyectando nitrógeno (véase el párrafo que une las páginas 15 y 16) para minimizar la hidrólisis y la degradación oxidativa.

- 40 El documento WO 2008/130211 describe una serie de composiciones que se comportan como una disolución estequiométrica, dinámica para el soporte y el equilibrio inducido de principios activos para el uso oftálmico y dermatológico, que actúan como bactericidas, antiinflamatorios etc., reduciendo y/o evitando el dolor, el ardor, la irritación y otras molestias provocadas por el uso de la misma.

Dotson Bryan et al: American Journal of Health-system Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-system Pharmacists, Bethesda, MD: SOC, 1965-, vol. 67, nº. 14, páginas 1195-1198 se refiere a la compatibilidad física del citrato sódico al 4% con agentes antimicrobianos seleccionados.

- 45 El documento WO 2011/162752 se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas que contienen tobramicina, dexametasona y goma de xantano desacetilada.

El documento WO 2006/120705 se refiere a una composición farmacéutica que comprende productos de combinación de antibióticos para administrar simultáneamente dos o más antibióticos diferentes.

- 50 El documento EP 1 683 526 describe preparaciones de disoluciones acuosas que comprenden un antibiótico aminoglicósido o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y bromfenac, que es un agente antiinflamatorio no esteroideo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

El documento EP 2 062 585 describe una composición de antibiótico que comprende simultáneamente al menos un antibiótico aminoglicósido y al menos un agente quelante iónico usado para inhibir la formación de partículas, o al

menos un tampón, o al menos un agente quelante iónico y tampón.

El documento EP 2062 581 se refiere a una composición de antibiótico que comprende simultáneamente al menos un antibiótico de beta-lactama y al menos un agente quelante iónico usado para inhibir la formación de partículas, y además comprende al menos un inhibidor de beta-lactamasa o tampón, o al menos un inhibidor de beta-lactamasa y tampón.

El documento CN1927201 se refiere a una formulación de compuesto antibiótico que contiene piperacilina, sulbactama o ácido clavulánico y un agente quelante de iones.

El documento CN1760212 se refiere a un derivado de quitosano sensible a la temperatura y su aplicación como aditivo para gotas oculares.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de formulaciones de tobramicina químicamente estables que se puedan administrar mediante inhalación. La presente invención aborda este y otros problemas de la técnica anterior.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una formulación de disolución farmacéutica que comprende tobramicina, agua, cloruro sódico y citrato sódico, en la que la formulación tiene un pH de 4,5-7,0 y una osmolalidad de 135-200 mOsmol/kg.

Esta formulación proporciona un perfil de estabilidad excelente sin comprometer el intervalo preciso de osmolalidad necesario para las formulaciones que se van a administrar mediante nebulización.

La sustancia activa de la formulación es el antibiótico aminoglicósido, tobramicina. La tobramicina es específicamente activa contra *Pseudomonas aeruginosa*. La tobramicina está preferiblemente presente en una cantidad del 4,0 al 8,0% p/v, más preferiblemente 5,0 al 7,0% p/v, lo más preferiblemente alrededor del 6,0% p/v, basada en el volumen total de la formulación. Esto equivale a una cantidad de tobramicina de 40-80 mg/mL, 50-70 mg/mL, y alrededor de 60 mg/mL, respectivamente. La formulación tiene preferiblemente un volumen total de 5 mL, y lo más preferiblemente se presenta en forma de 5 mL de disolución que contiene 300 mg de tobramicina.

La formulación es una formulación acuosa y además comprende agua. El agua es preferiblemente agua para inyección.

El cloruro sódico está presente preferiblemente en una cantidad menor del 0,15% p/v, basada en el volumen total de la formulación. El nivel mínimo se define mediante la osmolalidad de la formulación final. Preferiblemente, el cloruro sódico está presente en una cantidad de al menos un 0,05% p/v, basada en el volumen total de la formulación. Un intervalo especialmente preferido es 0,09-1,3 p/v, basado en el volumen total de la formulación.

La formulación también contiene citrato sódico. En particular, la presencia de citrato sódico minimiza la formación del producto de degradación, nebramina. A este respecto, la presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende tobramicina que contiene nebramina en una cantidad menor del 0,07% en peso, preferiblemente menor de alrededor del 0,06% en peso, más preferiblemente 0,05% en peso o menos, que se ha sometido a 25 °C/40% de HR durante 26 semanas. En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de citrato sódico para estabilizar una formulación farmacéutica que comprende tobramicina.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el nivel de cloruro sódico se puede reducir a favor de citrato sódico para proporcionar una estabilidad química incrementada de la sustancia activa a la vez que se mantiene la osmolalidad adecuada de la formulación.

En una realización preferida, el citrato sódico está presente en una cantidad del 0,05-1,00% p/v, preferiblemente 0,1 a alrededor del 0,5% p/v, más preferiblemente 0,2-0,4% p/v y lo más preferiblemente alrededor del 0,3% p/v, basada en el volumen total de la formulación.

El ácido cítrico es trivalente, y el citrato sódico es preferiblemente la sal trisódica. A menos que se indique de otra manera, la referencia a "citrato sódico" indica las sales mono-, di- o trisódicas o las combinaciones de las mismas. Preferiblemente, el citrato sódico usado es citrato trisódico. El citrato sódico se introduce en general en la disolución en forma de citrato trisódico dihidrato.

El pH de la formulación se ajusta mediante el uso de un ácido y/o una base. Se ajusta preferiblemente mediante el uso de ácido sulfúrico e hidróxido sódico. Como concentraciones, es adecuado un 10% de ácido sulfúrico e hidróxido sódico 5 M. El pH final es 4,5-7,0, preferiblemente el pH es 5,5-6,5, y lo más preferiblemente alrededor de 6. El pH se puede medir mediante el uso de un pH-metro convencional a 20 °C.

La osmolalidad de la formulación es 135-200 mOsmol/Kg, y las cantidades de los ingredientes se ajustan en consecuencia. Preferiblemente, la osmolalidad de la formulación es 165-190 mOsmol/Kg. La osmolalidad se puede medir mediante el uso de un osmómetro de descenso crioscópico, siguiendo el procedimiento expuesto en la Farmacopea de EE.UU., USP 34, Formulario Nacional 29, 2011, capítulo <785>.

En una realización preferida, la formulación consiste en tobramicina, agua, cloruro sódico, citrato sódico, ácido sulfúrico e hidróxido sódico, y preferiblemente consiste en 60,0 mg/mL de tobramicina, 1,125 mg/mL de cloruro sódico; 3,0 mg/mL de citrato sódico, agua, y ácido sulfúrico e hidróxido sódico c.s. para un pH de 6,0, en la que las concentraciones se basan en el volumen total de la formulación.

- 5 La presente invención también proporciona un proceso para preparar la formulación como se define en la presente memoria, que comprende: combinar tobramicina, agua, cloruro sódico, citrato sódico; y ajustar el pH a 4,5-7,0 y la osmolalidad a 135-200 mOsmol/Kg. Debido al efecto del citrato sódico, esta preparación se puede llevar a cabo sin inyectar un gas inerte (p.ej. nitrógeno).

- 10 La formulación descrita en la presente memoria se puede usar para el tratamiento de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, en particular en pacientes de fibrosis quística. De manera específica, actualmente está indicada para el tratamiento a largo plazo de la infección pulmonar crónica debida a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes de fibrosis quística (FQ) con una edad de 6 años o más. La formulación es adecuada para inhalación, y preferiblemente el tratamiento es mediante inhalación. Lo más preferiblemente, la formulación se administra mediante el uso de un nebulizador, p.ej. un nebulizador de chorro o ultrasónico. Estos nebulizadores administran la formulación en forma de un aerosol. En general, el aerosol tiene un tamaño de partícula de 1-5 μm , que es ideal para el tratamiento mediante inhalación. Por lo tanto, la presente invención también proporciona una nebulización que contiene la formulación como se define en la presente memoria.

La presente invención se describirá a continuación con referencia a los ejemplos adjuntos, que no se deben considerar limitantes.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó una formulación de 5 mL de la presente invención combinando los componentes siguientes (véase la Tabla 1):

Tabla 1. Formulación de la presente invención.

Componente	Por mL	% p/v
Tobramicina	60 mg	6,0
Cloruro sódico	1,125 mg	0,1125
Citrato trisódico dihidrato	3,0 mg	0,30
Ácido sulfúrico al 10%	c.s. para pH 6,0	c.s. para pH 6,0
Hidróxido sódico 5 M		
Agua para inyecciones, Far. Eur.	c.s. para 1 mL	c.s. para 100 %

- 25 La osmolalidad de la disolución fue 170 mOsmol/Kg.

Ejemplo 2

La estabilidad de las formulaciones preparadas según la presente invención se comparó con la formulación comercial, TOBI®. TOBI® tiene la formulación siguiente (véase la Tabla 2):

- 30 Tabla 2. Formulación comparativa (TOBI®).

Componente	Por mL	% p/v
Tobramicina	60 mg	6,0
Cloruro sódico	2,25 mg	0,225
Ácido sulfúrico al 10%	c.s. para pH 6,0	c.s. para pH 6,0
Hidróxido sódico 5 M		
Agua para inyecciones, Far. Eur.	c.s. para 1 mL	c.s. para 100 %

Se llevaron a cabo ensayos en los que cada formulación se almacenó a 25 °C/40% de HR durante 26 semanas. Se midió el nivel de nebramina y la absorbancia de las formulaciones. La absorbancia es una medida de la opacidad de la formulación tras el almacenamiento. Cuanto mayor es el nivel de degradación/presencia de impurezas, mayor es

la opacidad de la formulación. Los resultados se presentan en la tabla siguiente (Tabla 3):

Tabla 3. Datos de estabilidad de la formulación comparativa y de la formulación de la presente invención.

Formulación	Lote	Absorbancia (UA)	Nebramina (%)
TOBI® (Cloruro sódico 2,25 mg/mL)	4.1	0,20	0,09
	4.2	0,19	0,09
	4.3	0,18	0,08
	4.4	0,16	0,07
Ejemplo 1 (Cloruro sódico 1,125 mg/mL / citrato sódico 3,0 mg/mL)	4.5	0,14	0,04
	4.6	0,13	0,04
	4.7	0,15	0,05
	4.8	0,13	0,04

- 5 Se observa claramente a partir de los resultados de la tabla anterior que la presencia de citrato sódico reduce los niveles de absorbancia y de nebramina tras el almacenamiento. Así, se demuestra que la presencia de citrato sódico mejora la estabilidad de una formulación de tobramicina.

Ejemplo 3

- 10 Se llevó a cabo un estudio para demostrar que una disolución de nebulizador de tobramicina según la presente invención es equivalente a la formulación comercial en cuanto a la tasa de administración, la sustancia activa total administrada y la distribución de tamaños de las gotículas del aerosol nebulizado.

Los datos generados en el estudio se analizaron estadísticamente basándose en la orientación de la industria. Los resultados demostraron que para todos los parámetros ensayados los productos fueron estadísticamente equivalentes. La metodología y los resultados se detallan más adelante en la presente memoria.

(i) Tasa de administración de sustancia activa y sustancia activa total administrada

- 15 El método usado para determinar la tasa de administración de sustancia activa y la sustancia activa total administrada implicó el uso de un simulador de respiración. Se proporciona un resumen de los resultados de los ensayos en las siguientes Tablas 4 y 5:

Tabla 4. Tasa de administración de sustancia activa para perfiles de respiración adultos e infantiles.

Parámetro		Adulto	Infantil
Referencia	Intervalo (% medio)	85,2-115,6	67,4-122,6
Ensayo	Intervalo (% medio)	84,4-117,2	69,6-124,4

- 20 Tabla 5. Sustancia activa total administrada para perfiles de respiración adultos e infantiles.

Parámetro		Adulto	Infantil
Referencia	Intervalo (% medio)	83,4-109,9	80,8-113,4
Ensayo	Intervalo (% medio)	79,8-110,7	82,8-115,7

Se proporciona un resumen de un análisis estadístico que demuestra la equivalencia del producto en las Tablas 6 y 7.

- 25 Tabla 6. Análisis estadístico de la tasa de administración de sustancia activa para perfiles de respiración adultos e infantiles.

Parámetro	Proporción (T/R)%	Equivalente (Sí/No)
Adulto	100,0	Sí
Infantil	100,2	Sí

Tabla 7. Análisis estadístico de la sustancia activa total administrada a perfiles de respiración adultos e infantiles.

Parámetro	Proporción (T/R)%	Equivalente (Sí/No)
Adulto	102,2	Sí
Infantil	98,6	Sí

- 5 Los estudios, por lo tanto, concluyeron que la disolución de nebulizador de tobramicina de 300 mg/5 mL según la presente invención y el producto comercial son equivalentes con respecto a la tasa de administración de sustancia activa y la sustancia activa total administrada en los perfiles de respiración representativos de los patrones de respiración infantiles y adultos.

(ii) Distribución del tamaño de gotículas del aerosol nebulizado

Se proporciona un resumen de los resultados del ensayo a continuación en la Tabla 8.

- 10 Tabla 8. Distribución de tamaños de gotículas del aerosol nebulizado.

Parámetro		Dv[10]	Dv[50]	Dv[90]	Dispersión
Referencia	Intervalo (% medio)	67,2-128,1	93,2-112,0	89,3-118,6	92,3-119,2
Ensayo	Intervalo (% medio)	70,4-121,1	91,8-108,0	87,1-132,2	91,9-124,1

Se proporciona un resumen de un análisis estadístico que demuestra la equivalencia del producto en la Tabla 9:

Tabla 9. Análisis estadístico de la distribución de tamaños de gotículas del aerosol nebulizado.

Parámetro	Proporción (T/R)%	Equivalente (Sí/No)
Dv[10]	103,5	Sí
Dv[50]	100,7	Sí
Dv[90]	102,0	Sí
Dispersión	101,2	Sí

- 15 Los estudios concluyen, por lo tanto, que la disolución de nebulizador de tobramicina de 300 mg/5 mL según la presente invención y el producto comercial son equivalentes en cuanto a la distribución de tamaños de gotículas del aerosol nebulizado.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de disolución farmacéutica que comprende tobramicina, agua, cloruro sódico y citrato sódico, en la que la formulación tiene un pH de 4,5-7,0 y una osmolalidad de 135-200 mOsmol/Kg.
- 5 2. Una formulación según la reivindicación 1, en la que la tobramicina está presente en una cantidad del 4,0 al 8,0% p/v.
3. Una formulación según la reivindicación 1 ó 2, en la que el cloruro sódico está presente en una cantidad menor del 0,15% p/v.
4. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en la que el citrato sódico está presente en una cantidad del 0,05-1,00% p/v.
- 10 5. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en la que el pH se ajusta mediante el uso de ácido sulfúrico e hidróxido sódico.
6. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, que consiste en tobramicina, agua, cloruro sódico, citrato sódico, ácido sulfúrico e hidróxido sódico.
- 15 7. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, que consiste en 60,0 mg/mL de tobramicina, 1,125 mg/mL de cloruro sódico; 3,0 mg/mL de citrato sódico, agua, y ácido sulfúrico e hidróxido sódico c.s. para un pH de de 6,0.
8. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en la que el volumen total de la formulación es 5 mL.
- 20 9. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, para el tratamiento de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, en particular en pacientes de fibrosis quística.
10. Una formulación según la reivindicación 9, en la que el tratamiento es mediante inhalación.
11. Una nebulización que contiene la formulación según cualquier reivindicación precedente.
12. Un proceso para preparar la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende: combinar tobramicina, agua, cloruro sódico, citrato sódico; y ajustar el pH a 4,5-7,0 y la osmolalidad a 135-200 mOsmol/Kg.
- 25 13. Un proceso según la reivindicación 12, en el que la preparación se lleva a cabo sin inyectar un gas inerte.