

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 503**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2009 PCT/US2009/057065**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2010 WO10033528**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2009 E 09792581 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2328551**

54 Título: **Suspensiones submicrónicas farmacéuticas estabilizadas y métodos de las mismas**

30 Prioridad:

**19.09.2008 US 98280 P**

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

**30.11.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CASTILLO, ERNESTO J.;  
ASGHARIAN, BAHRAM y  
CHOWHAN, MASOOD A.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 592 503 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Suspensiones submicrónicas farmacéuticas estabilizadas y métodos de las mismas

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica prioridad bajo 35 U.S.C. §119 para la solicitud U.S. No. 61/098,280, presentada el 19 de septiembre de 2008.

Campo técnico la invención

10 La presente invención se relaciona con un método de formación de suspensiones submicrónicas farmacéuticas que emplean polímeros de peso molecular bajo para estabilización. Más específicamente, la presente invención se relaciona con un método de formación de suspensiones submicrónicas farmacéuticas que emplean polímeros cargados de peso molecular bajo para estabilizar un agente terapéutico mientras el agente es formado en partículas submicrónicas y/o mientras el agente terapéutico existe como partículas submicrónicas dentro de la suspensión submicrónica.

Antecedentes de la invención

15 Por muchos años, la industria farmacéutica ha estado desarrollando composiciones que incluyen agentes terapéuticos, así como sistemas y/o vehículos adecuados para entrega de aquellos agentes terapéuticos. En los campos oftálmicos, ópticos y nasales, se ha gastado una gran cantidad de energía en desarrollar composiciones farmacéuticas fluidas, particularmente soluciones acuosas, que incluyen sistemas y/o vehículos adecuados para entrega de agentes terapéuticos para el ojo, oído o nariz. Durante dichos desarrollos, se pueden encontrar muchos problemas y dificultades.

20 Como un ejemplo, muchos agentes terapéuticos que exhiben las propiedades terapéuticas deseadas también pueden exhibir una o más propiedades que causen dificultad en desarrollar vehículos farmacéuticos para la entrega de aquellos agentes. Por ejemplo, los datos terapéuticos pueden exhibir relativamente altos grados de capacidad hidrófoba y son formulados como suspensiones, que pueden causar que aquellos agentes agreguen indeseablemente dentro de una solución acuosa. A su vez, la suspensión general puede carecer de homogeneidad y puede, en consecuencia, entregar cantidades inconsistentes de agente terapéutico a un objetivo.

En los esfuerzos por acomodar estas propiedades indeseables, muchos materiales tales como surfactantes han sido añadidos a vehículos farmacéuticos con el objetivo de desarrollar nuevos sistemas de estabilización. Sin embargo, descubrimientos más recientes han mostrado que muchos de sus sistemas pueden carecer de biocompatibilidad y pueden causar irritación u otros efectos indeseados al tejido humano.

30 En esfuerzos adicionales para acomodar propiedades indeseadas de agentes terapéuticos, se han desarrollado composiciones oftálmicas, óticas y nasales como suspensiones. Las suspensiones pueden ser particularmente efectivas en acomodar agentes terapéuticos, que exhiben propiedades tales como capacidad hidrófoba, insolubilidad de agua relativa o similar. Sin embargo, los agentes terapéuticos entregados como suspensiones pueden también exhibir actividad terapéutica relativamente pobre cuando se entregan al tejido humano objetivo.

35 El documento WO 2005/032510 divulga composiciones en suspensión de acetónido de triamcinolona y acetato de anecortave que son particularmente adecuadas para la inyección en el ojo. Las composiciones en suspensión consisten esencialmente en acetónido de triamcinolona y acetato de anecortave, polivinilpirrolidona, un agente que ajusta tonicidad, un agente amortiguación y agua para inyección.

40 El documento EP-A 0 592 348 se refiere a una formulación farmacéutica en la que dos antibióticos y un medicamento antiinflamatorio son combinados para uso tópico de la misma en el ojo infectado y oído, procedimientos que son acompañados por inflamación. En particular, la formulación farmacéutica comprende la combinación de 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibencil) pirimidina, conocida también como trimetoprima, poliximixina, preferiblemente polimixina B y un medicamento antiinflamatorio esteroideo, preferiblemente dexametasona o clobetasona, o un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, preferiblemente diclofenaco o indometacina, o una mezcla de ambas clases de medicamentos antiinflamatorios.

El documento WO 95/05804 se relaciona con vehículos oftálmicos y composiciones que pueden ser administrados como una gota, pero cuya viscosidad aumenta tras la instalación en el ojo, de manera que la composición proporciona mejor entrega del medicamento relativamente sobre composiciones acuosas cuya viscosidad no aumenta tras la instalación. Los vehículos comprenden un polímero de carga y electrolitos cargados opuestamente.

50 El documento WO 2007/012974 divulga una plataforma de entrega de medicamento que puede entregar efectivamente medicamentos, tales como dexametasona, a los segmentos posteriores del ojo en concentraciones efectivas terapéuticamente mediante administración tópica en el ojo. Estas composiciones oftálmicas usan sistemas micro y nano (agregados micro o nano o partículas sólidas micro o nano), que consisten en ciclodextrinas,

medicamentos y diferentes excipientes, que debido a su tamaño y/o carga superficial, poseen propiedades mucoadhesivas que resultan en la absorción del medicamento mejorada en el ojo.

- Una forma para incrementar la actividad del agente terapéutico es aumentar el área superficial de aquel. Por ejemplo, se ha encontrado que proporcionando un agente terapéutico como partículas submicrónicas o nanopartículas pueden aumentar el área superficial del agente terapéutico y pueden exhibir aumento de la actividad significativamente relativa a aquel mismo agente terapéutico cuando es suministrado como partículas grandes. También se ha encontrado que tales partículas submicrónicas pueden exhibir actividad cuando se entregan como parte de suspensiones submicrónicas. Sin embargo, la formación de suspensiones submicrónicas puede ser difícil. por ejemplo, puede ser difícil encontrar materiales adecuados (por ejemplo, agentes de molienda) para asistir en la formación de las partículas submicrónicas porque tales materiales típicamente necesitan exhibir una o más propiedades deseables (por ejemplo, capacidad humectante y/o baja espuma) durante la formación de partícula submicrónica y en última instancia también necesita exhibir una o más propiedades deseables adicionales (por ejemplo, estabilidad y/o biocompatibilidad) cuando en última instancia, se convierten en parte de la suspensión submicrónica.
- En vista de lo anterior, será deseable proporcionar una suspensión submicrónica farmacéutica (particularmente una suspensión oftálmica submicrónica), un método de formación de tal suspensión y/o materiales adecuados para formar tal suspensión, que superar una o más de las dificultades antes mencionadas, problemas e inconvenientes.

#### Resumen de la invención

- En consecuencia, la presente invención está dirigida a un proceso de formación de una suspensión submicrónica. De acuerdo con el procedimiento, se proporciona el agente terapéutico. El agente terapéutico tiene un radio hidrodinámico promedio original que es al menos aproximadamente 900 nanómetros, más típicamente al menos aproximadamente 1.0 micrón e incluso más típicamente al menos aproximadamente 1.3 micrones e incluso posiblemente al menos 2.0 micrones, 4.0 micrones o más alto. El agente terapéutico es combinado con un material polimérico para formar una mezcla. El material polimérico incluye polímero cargado de peso molecular bajo y puede ser formado enteramente o enteramente sustancialmente de polímero cargado de peso molecular bajo. La mezcla es entonces procesada para transformar las partículas del agente terapéutico en partículas submicrónicas más pequeñas del agente terapéutico en la que las partículas submicrónicas del agente terapéutico tienen un radio hidrodinámico promedio o medio que es menor de 1 micrón, más típicamente no mayor de 850 nanómetros, aún más típicamente no mayor de 700 nanómetros. Después de eso, la mezcla se vuelve la suspensión submicrónica preferiblemente con la adición de uno o más excipientes a la mezcla y/o tras un posterior procesamiento. Ventajosamente, el polímero cargado de peso molecular bajo inhibe la agregación de las partículas y partículas submicrónicas durante el procesamiento y/o tras la formación de la nanosuspensión submicrónica farmacéutica.

- En realizaciones preferidas, el agente terapéutico es un inhibidor del receptor de tirosina quinasa (RTKi) o un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINES) (por ejemplo, nepafenaco). También son realizaciones preferidas, el polímero cargado de peso molecular bajo es sustancialmente en su totalidad o en su totalidad carboximetilcelulosa.

#### Descripción detallada de la invención

- El método de la presente invención se predica en la formación de una composición farmacéutica y particularmente una suspensión submicrónica que incluye un agente terapéutico en la forma de partículas submicrónicas e incluye un material polimérico (por ejemplo, un polímero cargado) que asiste en estabilizar el agente terapéutico dentro de la suspensión submicrónica. El material polimérico también puede ser usado para estabilizar el agente terapéutico como se reducen relativamente partículas grandes del agente terapéutico a partículas submicrónicas o incluso nano que usan una o más máquinas de procesamiento. Se contempla que la suspensión submicrónica farmacéutica puede ser aplicable en una variedad de contextos farmacéuticos pero puede ser particularmente útil para aplicaciones óticas y nasales. Así, se contempla que la suspensión submicrónica puede ser aplicada tópicamente dentro del oído o nariz de un mamífero, particularmente un ser humano. Más preferiblemente, sin embargo, la suspensión submicrónica es una suspensión oftálmica que puede ser aplicada tópicamente o por vía intravítrea al ojo de un ser humano.

- Como es usado aquí el término "estabilizar" y sus conjugaciones como aquellos términos, son usados en referencia al material poliméricos que estabiliza el agente terapéutico, al menos indica que el material polimérico inhibe la aglomeración de las partículas del agente terapéutico. Como es usado aquí, el término "submicrón" como se usa para hacer referencia a las partículas, indica que las partículas tienen un tamaño que es menor de un micrón, sin embargo tales partículas tamaño que no es mayor de 700 nanómetros. Una suspensión submicrónica es una suspensión que contiene tales partículas suspendidas en solución. Como es usado aquí, el término "nanopartícula" indica un tamaño de partícula que tiene un tamaño que no es mayor de 200 nanómetros, sin embargo tales partículas también pueden tener un tamaño que no es mayor de 70 nanómetros e incluso posiblemente mayor de 50 nanómetros. Una nanosuspensión es una suspensión que contiene tales nanopartículas suspendidas en solución y una suspensión submicrónica, suministrada por los métodos de la presente invención puede ser una nanosuspensión si las partículas suspendidas son suficientemente pequeñas.

A menos que se establezca lo contrario, el tamaño de partícula se determina por cálculo de máquina. Varias máquinas de medición están comercialmente disponibles para medir el tamaño de partícula dentro de tolerancias muy pequeñas. Tales máquinas miden el tamaño de partícula por, por ejemplo, dispersión de luz dinámica y después calcula el radio hidrodinámico de partícula promedio o medio. Aquellos rayos de partícula promedios o medios son, a menos que se establezca lo contrario, los tamaños de partícula mencionados aquí. Una máquina a manera de ejemplo preferida es una ZETASIZER NANO, que está comercialmente disponible por Malvern Instruments Ltd., Enigma Business Park, Grovewood Road, Worcestershire WR14 1XZ, Reino Unido.

Mediciones con máquinas de tamaño de partícula pueden requerir que ciertos parámetros sean proporcionados a la máquina antes de la medición del tamaño de partícula en suspensiones u otras soluciones. Si se requiere, los parámetros pueden ser determinados como sigue: viscosidad a tasa de cizallamiento cero ( $\eta_0$ ) de una solución puede ser determinada mediante viscosímetro oscilómetro; índice refractivo de las partículas ( $RI_p$ ) puede ser determinado usando el método Microscópico de Línea Becke; el índice refractivo de cualquier diluyente ( $RI_d$ ) puede ser determinado con un refractómetro; y la constante dieléctrica ( $\kappa$ ) puede ser determinada por mediciones de capacidad. Como una regla general, es preferible para la medición del tamaño de partícula sea determinada usando soluciones que tienen concentraciones relativamente altas de partículas antes de la dispersión múltiple e interacciones de partícula afecten el resultado.

A menos que se indique lo contrario, los porcentajes proporcionados para los ingredientes de la composición farmacéutica preparados por los métodos de la presente invención son porcentajes peso/volumen (p/v).

#### Agente terapéutico

Típicamente, la suspensión submicrónica proporcionada por los métodos de la presente invención incluye un agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser un agente terapéutico individual o puede estar compuesto de múltiples agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no están limitados a, cualquier componente, compuesto, o molécula pequeña que puede ser usada para llevar a cabo un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, un efecto deseado puede incluir la cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad o condición. Un agente terapéutico también puede afectar la estructura o función de una parte del cuerpo u órgano en un sujeto.

Generalmente se prefiere que el agente terapéutico incluya al menos un medicamento hidrófobo o agente terapéutico. Un agente terapéutico hidrófobo incluye un agente que es poco soluble en medios acuosos (por ejemplo, no disuelto completamente en el medio en la concentración en la cual es administrada en una composición acuosa) particularmente cuando se sumerge en tal medio acuoso sin ayudas para ayudar en la solubilización del agente. El agente terapéutico es típicamente al menos aproximadamente 0.001, más típicamente al menos aproximadamente 0.01 y aún más típicamente al menos aproximadamente 0.1 % en p/v de la suspensión submicrónica. El agente terapéutico es típicamente menos de aproximadamente 10, más típicamente menos de aproximadamente 5 y aún más típicamente menos de aproximadamente 2.0 % en p/v de la suspensión submicrónica.

El agente terapéutico empleado de acuerdo con los métodos de la presente invención es preferiblemente un sólido en forma de partícula. Sin embargo, también se contempla que el agente terapéutico, tal como el agente terapéutico en forma líquida, puede ser absorbido por o de lo contrario dispuesto en partículas (por ejemplo, partículas poliméricas) para uso en métodos de la presente invención.

Una clase preferida de agentes terapéuticos incluye medicamentos oftálmicos,óticos y nasales, particularmente medicamentos oftálmicos,óticos y nasales hidrófoboS y/o de baja solubilidad. Los ejemplos no limitantes incluyen: Agentes antiglaucoma, agentes anti -angiogénesis; agentes antiinfecciosos; agentes antiinflamatorios; factores de crecimiento; agentes inmunosupresores; y agentes antialérgicos. Los agentes antiglaucoma incluyen beta-bloqueantes, tales como betaxolol y levobetaxolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica, como brinzolamida y dorzolamida; prostaglandinas, tales como travoprost, bimatoprost y latanoprost; serotoninérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos. Los agentes anti - angiogénesis incluyen acetato de anecortave (RETAANE™, Alcon™ Laboratories, Inc. of Fort Worth, Tex.) y receptor de inhibidores de tirosina quinasa. Los agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, tales como los actínidos de triamcinolona, suprofen, diclofenaco, ketorolaco, nepafenaco, rimexolona y tetrahidrocortisol. Los factores de crecimiento incluyen EGF o VEGF. Los agentes antialérgicos incluyen olopatadina y epinastina. El medicamento oftálmico puede estar presente en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente.

La suspensión submicrónica proporcionada por los métodos de la presente invención, se ha encontrado que es particularmente deseable para aplicaciones oftálmicas (por ejemplo, tópica o intravítrea) cuando el agente terapéutico incluye, es sustancialmente completo o completo de receptor de inhibidor de tirosina quinasa (RTKi). Así, en una realización preferida, el agente terapéutico puede ser al menos 50%, más típicamente al menos 80% e incluso e incluso más típicamente al menos 95% (por ejemplo, 100%) RTKi en peso.

El RTKi preferido para uso en la presente invención es un receptor inhibidor de tirosina quinasa multiobjetivo. Los RTKis más preferidos con perfiles de unión multiobjetivo son, tales como N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il) fenil]-N'-(2-

fluoro-5- metilfenil) urea, que tienen un perfil de unión sustancialmente similar al listado en la Tabla 1 abajo. Los inhibidores del receptor de tirosina quinasa multiobjetivo adicionales contemplados para uso en las composiciones proporcionadas por los métodos de la presente invención son descritos en el documento U.S. Ser. No. 2004/0235892. como es usado aquí, el término "inhibidor del receptor de tirosina quinasa multiobjetivo" se refiere a un compuesto que tiene un receptor de perfil de unión que exhibe selectividad para múltiples receptores que muestra que son importantes en angiogénesis, tal como el perfil mostrado en la Tabla 1, y descrito en la solicitud copendiente U.S. Ser. No. 2006/0189608. Más específicamente, el perfil de unión preferido para los compuestos del receptor inhibidor de tirosina quinasa multiobjetivo para uso en las composiciones proporcionadas por los métodos de la presente invención es KDR (VEGFR2), Tie-2 y PDGFR.

Tabla 1

Perfil de Selectividad de Quinasa de un Inhibidor RTK										
KDR	FLT1	FLT4	PDGFR	CSF1R	KIT	FLT3	TIE2	FGFR	EGFR	SRC
4	3	190	66	3	14	4	170	>12,500	>50,000	>50,000

Todos los datos reportados como valores IC50 para inhibición de quinasa en ensayos enzimáticos de células libres. Valores determinados en 1 mM de ATP.

Otro agente terapéutico altamente preferido adecuado para uso en suspensiones proporcionadas por los métodos de la presente invención es, sin limitación, un agente antiinflamatorio no esteroideo. los agentes antiinflamatorios no esteroideos preferidos son: inhibidores de la síntesis de prostaglandina H (Cox I o Cox II), también se hace referencia como inhibidores de la ciclooxigenasa tipo I y tipo II, tales como diclofenaco, flurbiprofeno, ketorolaco, suprofen, nepafenaco, amfenaco, indometacina, naproxeno, ibuprofeno, bromfenaco, ketoprofeno, meclofenamato, piroxicam, sulindaco, ácido mefanámico, diflusal, oxaprozina, tolmetina, fenoprofeno, benoxaprofeno, nabumetoma, etodolaco, fenilbutazona, aspirina, oxifenbutazona, NCX - 4016 , HCT -1026 , NCX -284 , NCX -456 , tenoxicam y carprofeno ; inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo II, tales como NS -398 , Vioxx, celecoxib, P54, etodolaco , L - 804,600 y S - 33516; antagonistas del PAF, tales como SR - 27417 , A- 137491, ABT -299, apafanto, bepafanto, minopafanto, E - 6123 , BN - 50727, nupafanto y modipafanto; inhibidores de PDE IV, tales como ariflo, torbafilina, rolipram, filaminasto, piclamilasto, cipamfilina, CG -1088 , V - 11294A . CT- 2820 , PD-168787 , CP- 293121 DWP - 205 297 , CP- 220629 , SH -636 , BAY- 19-8004 , y roflumilasto; inhibidores de producción de citoquina, tales como inhibidores del factor de transcripción NFkB; u otros agentes antiinflamatorios conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los compuestos preferidos para uso como inhibidor de síntesis de prostaglandina en los métodos de la presente invención son fenilacetamidas seleccionadas de 2-Amino-3-(4-fluorobenzoil)-fenilacetamida; 2-Amino-3-benzoil-fenilacetamida (nepafenaco); y 2-Amino-3-(4-clorobenzoil)-fenilacetamida, de los cuales el más preferido es nepafenaco.

Las concentraciones de los agentes antiinflamatorios contenidos en las composiciones proporcionadas por los métodos de la presente invención variarán basadas en el agente o agentes seleccionados y el tipo de inflamación que es tratada. Las concentraciones serán suficientes para reducir la inflamación en los tejidos oftálmicos, óticos o nasales objetivo después de la aplicación tópica de las composiciones a aquellos tejidos. Tal cantidad se denomina aquí como "una cantidad efectiva antiinflamatoria". Las composiciones porcinas por los métodos de la presente invención contendrán típicamente uno o más agentes antiinflamatorios en una cantidad de aproximadamente 0.01 U y aún 3.0 % en p/v, más típicamente de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 1.0 % en p/v y aún más típicamente de aproximadamente 0.08 a aproximadamente 0.5 % en p/v.

Como se sugiere, es preferible para el agente terapéutico (por ejemplo, RTKi o AINES tal como nepafenaco) suspendido en las suspensiones proporcionadas por los métodos de la presente invención para ser hidrófobo. Como tal, el agente terapéutico típicamente tiene un log D esto es mayor de 0.1, more preferiblemente mayor de 0.4, más preferiblemente mayor de 0.6 e incluso posiblemente mayor de 1.0 o incluso mayor de 1.5.

Como es usado aquí, log D es el logaritmo de la proporción de la suma de las concentraciones de todas las formas del agente terapéutico (ionizado más no ionizado) en cada una de estas dos fases, una fase de octanol y una fase de agua. Para mediciones del coeficiente de distribución, el pH de la fase acuosa es amortiguado a 7.4 tal que el pH no es perturbado significativamente por la introducción del compuesto. El logaritmo de la proporción de la suma de concentraciones de las diversas formas del soluto en un solvente, la suma las concentraciones de sus formas en el otro solvente se llama Log D:

$$\log D_{\text{oct/agu}} = \log \left( \frac{[\text{soluto}]_{\text{octanol}}}{([\text{soluto}]_{\text{agua ionizada}} + [\text{soluto}]_{\text{agua neutral}})} \right)$$

Otros agentes que pueden ser útiles en los métodos de la invención incluyen anticuerpos anti -VEGF (es decir, bevacizumab o ranibizumab); trampa de VEGF; moléculas de ARNsi, una mezcla de las mismas, poniendo como

objetivo al menos dos de los receptores de tirosina quinasa que tienen valores IC50 de menos de 200 nM en la Tabla 1; glucocorticoides (es decir, sales de dexametasona, fluorometalona, medrisona, betametasona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, prednisona, prednisolona, hidrocortisona, rimexolona, y farmacéuticamente aceptables de los mismos, prednicarbato, deflazacort, halometasona, tixocortol, prednilideno (21-dietilaminoacetato), prednival, parametasona, metilprednisolona, meprednisona, mazipredona, isoflupredona, acetato de halopredona, halcinonida, formocortol, flurandrenolida, fluprednisolona, acetato fluprednidina, acetato de fluperolona, flucortolona, butilo flucortina, fluocinonida, acetónido de fluocinolona, flunisolida, flumetasona, fludrocortisona, fluclozinide, enoxolona, difluprednato, diflucortolona, diflorasona diacetato, desoximetasona (desoximetasona), desonida, descinolona, cortivazol, corticosterona, cortisona, cloprednol, clocortolona, clobetasona, clobetasol, cloroprednisona, cafestol, budesonida, beclometasona, amcinonida, allopregnane acetónido, alclometasona, 21-acetoxipregnenolona, tralonido, acetato de diflorasona, deacilcortivazol, RU-26988, budesonida, y oxetanona deacilcortivazol); antibióticos naftohidroquinona (es decir, rifamicina).

#### Material Polimérico

Múltiples polímeros pueden ser parte del material polimérico empleado por los métodos de la presente invención. Los ejemplos de los polímeros adecuados potencialmente incluyen, sin limitación, sulfato de condroitina, ácido hialurónico de peso molecular bajo u otros polímeros cargados de peso molecular bajo que tienen una habilidad deseada para disminuir o reducir la tensión superficial. También se contempla que la suspensión submicrónica proporcionada por los métodos de la presente invención puede incluir polímeros en adición a o no incluidos como parte del material polimérico. Los ejemplos de los polímeros adicionales adecuados potencialmente incluyen, sin limitación, polioles, polímeros NIPAM, polietilenglicol, combinaciones de los mismos o similares.

Típicamente, sin embargo, el material polimérico se compone de uno o más polímeros de bajo peso molecular, que son preferiblemente cargados. Como es usada aquí, la frase "peso molecular bajo" como se usa para describir polímeros del material polimérico indica que aquellos polímeros del material polimérico comparativamente tienen un peso molecular promedio que es menor de 200,000 e incluso más típicamente menor de 100,000 kilodaltons (kDa). La viscosidad de una solución de 1% de material polimérico en agua purificada es típicamente al menos 3.0, más típicamente al menos 4.5 y aún más típicamente al menos 6.0 de centipoise a 25°C y la viscosidad de aquella solución es típicamente menos de aproximadamente 100, más típicamente menos de aproximadamente 20 e incluso más típicamente menos de aproximadamente 8.0 de centipoise a 25 °C.

Los polímeros de celulosa tales como polímeros de carboximetil celulosa (CMC) son particularmente deseables para el material polimérico de la suspensión submicrónica. Como es usado aquí, los polímeros de celulosa incluyen cualquier polímero que tiene dos o más grupos de acuerdo con la fórmula (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>). Tales polímeros pueden ser cargados cuando están en la forma de sal. Los polímeros de celulosa deseables particularmente son sales de polímeros de carboximetilcelulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio. La carboximetilcelulosa de sodio adecuado para uso en la presente invención tiene un grado de sustitución (DS) de al menos 0.2 y preferiblemente al menos aproximadamente 0.5. El grado de sustitución de la carboximetilcelulosa de sodio puede ser hasta aproximadamente 2.5, preferiblemente hasta aproximadamente 0.9. El grado de polimerización (DP) de la carboximetilcelulosa de sodio es al menos aproximadamente 100, preferiblemente al menos aproximadamente 200. El grado de carboximetilcelulosa de polimerización puede ser hasta aproximadamente 4,000, preferiblemente hasta aproximadamente 1,000. Un polímero de celulosa adecuado ejemplar es carboximetilcelulosa de sodio es vendido bajo el nombre comercial AQUALON 7L2P y 7LF CMC, que está comercialmente disponible por Hercules Inc.

La suspensión submicrónica proporcionada por los métodos de la presente invención se ha encontrado que es particularmente deseable para aplicaciones oftálmicas (por ejemplo, tópica o intravítrea) cuando el material polimérico incluye, es sustancialmente completamente o es polímero de celulosa enteramente (por ejemplo, polímero de celulosa de sal tal como carboximetilcelulosa de sodio). Así, el material polimérico puede ser al menos 50%, más típicamente al menos 80% e incluso más típicamente al menos 95% (por ejemplo, 100%) en peso de polímero celulosa (por ejemplo, polímero de celulosa de sal tal como carboximetilcelulosa de sodio).

#### Ingredientes Adicionales

Los ingredientes adicionales diferentes pueden ser incluidos en la suspensión submicrónica de la presente invención. Las suspensiones submicrónicas proporcionadas por los métodos de la presente invención son acuosas típicamente y típicamente incluyen una cantidad sustancial (por ejemplo, al menos 80 o 90 % en p/v) de agua. La inclusión de otros ingredientes adicionales dependerá típicamente de cómo la suspensión submicrónica va a ser administrada.

Si la suspensión submicrónica va a ser administrada tópicamente al ojo u otro tejido humano, entonces la suspensión puede típicamente incluir una variedad de ingredientes adicionales. Tales ingredientes incluyen, sin limitación, agentes terapéuticos adicionales, antimicrobianos, agentes de suspensión, agentes surfactantes, agentes de tonicidad, agentes de amortiguador, antioxidantes, agentes modificadores de la viscosidad, las combinaciones de los mismos o similares.

Si la suspensión submicrónica va a ser administrada dentro del cuerpo, particularmente por vía intravítrea, por inyección (por ejemplo aguja) o de lo contrario, entonces es típicamente deseable minimizar la cantidad adicional de ingredientes incluida en la suspensión submicrónica. En tal caso, puede ser el caso que la suspensión submicrónica consiste en o consiste esencialmente en únicamente los siguientes ingredientes: el material polimérico; el agente terapéutico y agua.

#### Procesamiento

La suspensión submicrónica puede ser formada de acuerdo con una variedad de técnicas dentro del alcance de la presente invención. De acuerdo a un protocolo preferido, la suspensión submicrónica es formada usando los siguientes pasos: i) el agente terapéutico es mezclado como partículas con el material polimérico y posiblemente excipientes para formar una mezcla; ii) la mezcla es suministrada a una máquina (por ejemplo, una máquina de molienda) que es configurada para disminuir el tamaño de partícula del agente; y iii) la mezcla es combinada con agua y posiblemente excipientes para formar la suspensión submicrónica.

Las cantidades de material por el médico y agente terapéutico en la mezcla pueden variar y pueden depender del procesamiento que va a ser usado para la mezcla. Sin embargo, es generalmente preferible que la mezcla sea acuosa tal que el material polimérico y agente terapéutico son añadidos al agua. En realizaciones preferidas, y particularmente en realizaciones que incluyen un fragmento sustancial de RTKi como el agente terapéutico y un fragmento sustancial del polímero celulósico como el material polimérico, la proporción del peso del agente terapéutico a material polimérico esta típicamente en un rango de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, más típicamente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:4 e incluso más típicamente de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1:1. En tales realizaciones, la mezcla incluirá típicamente al menos aproximadamente 0.5, más típicamente al menos aproximadamente 1.5 e incluso más típicamente al menos aproximadamente 3.0 % en p/v e incluirán típicamente menos de aproximadamente 12, más típicamente menos de aproximadamente 8 e incluso más típicamente menos de aproximadamente 4.0 % en p/v agente terapéutico. Adicionalmente, en tales realizaciones, la mezcla incluirá típicamente al menos aproximadamente 0.5, más típicamente al menos aproximadamente 1.2 e incluso más típicamente al menos aproximadamente 2.5 % en p/v e incluirá típicamente menos de aproximadamente 12, más típicamente menos de aproximadamente 7 e incluso más típicamente menos de aproximadamente 3.8 % en p/v the material polimérico.

Los ejemplos de máquinas para disminuir el tamaño de partícula incluyen, sin limitación, máquinas para máquinas que realizan la homogeneización a alta presión y/o de mezcla de alto cizallamiento. Una máquina preferida para disminuir el tamaño de partícula del agente terapéutico es una máquina de molienda húmeda. Tal máquina puede incluir una cámara de llenado con perlas de molienda que son típicamente de aproximadamente 0.05 mm a aproximadamente 1 mm (por ejemplo, 0.2 mm) en diámetro. La cámara puede ser entonces rotada a una velocidad que es típicamente de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 revoluciones por minuto (RPM). Una máquina de molienda húmeda adecuada ejemplar es una MINICER Sistema de Molienda Alto, comercialmente disponible por Netzsche Fine Particle Technology, Exton, PA, EEUU. Se debe entender que las partículas pueden necesitar ser mecanizadas (por ejemplo, molidas) múltiples veces antes de lograr el tamaño de submicrón o nanopartícula deseado.

Las partículas del agente terapéutico, antes de ser maquinadas o procesadas, típicamente tienen un tamaño de partícula promedio que es mayor de 500 nanómetros, más típicamente mayor de 1.0 micrones e incluso más típicamente mayor de aproximadamente 1.3 micrones. Después de maquinar o de lo contrario procesar las partículas, las partículas se vuelven ya sea partículas submicrónicas o se vuelven partículas submicrónicas más pequeñas con tamaño de partícula que es menos de aproximadamente 900 nanómetros, más típicamente menos de aproximadamente 820 nanómetros e incluso más típicamente menos de aproximadamente 730 nanómetros. Para ciertas realizaciones (por ejemplo, para agente terapéutico RTKi), puede ser deseable para el tamaño de partícula del agente terapéutico, después de maquinar, para ser mayor que un tamaño de partícula (por ejemplo, tamaño de nanopartícula) para proporcionar un efecto terapéutico sobre un periodo extendido de tiempo para el agente. Así, las partículas submicrónicas pueden tener un tamaño mayor de aproximadamente 200 nanómetros, más típicamente mayor de aproximadamente 350 nanómetros e incluso posiblemente mayor de aproximadamente 400 nanómetros. En aún otras realizaciones donde es deseable para la entrega de un efecto terapéutico mayor sobre un periodo de tiempo corto, puede ser deseable para el agente terapéutico ser aún más pequeña después de maquinar. En tales realizaciones, las partículas submicrónicas pueden tener un tamaño de partículas que es menos de aproximadamente 200 nanómetros, más típicamente menos de aproximadamente 150 nanómetros e incluso más posiblemente menos de aproximadamente 100 nanómetros.

Para otros agentes terapéuticos, particularmente AINES tales como nepafenaco, el tamaño de partícula promedio puede ser diferente. Tal tamaño de partícula es típicamente al menos aproximadamente 50 nanómetros, más típicamente al menos aproximadamente 200 nanómetros e incluso más típicamente al menos aproximadamente 250 nanómetros. Tal tamaño de partícula es típicamente menos de 820 nanómetros, más típicamente menos de 500 nanómetros e incluso más típicamente menos de 350 nanómetros.

En algún punto antes, durante o después del procesamiento del agente terapéutico para lograr un tamaño de partícula más pequeño, excipientes y/o agentes activos son añadidos al agente terapéutico, el material polimérico, la

mezcla de los mismos o una combinación de los mismos para formar la suspensión submicrónica. Se contemplan tres excipientes o agentes activos adicionales pueden ser añadidos antes o después que el material polimérico es combinado con el agente terapéutico, antes o después que el tamaño de partícula ha sido reducido o en cualquier momento durante el procesamiento. En un paso preferido, la mezcla es adicionalmente diluida, preferiblemente con agua purificada, después que el tamaño de partícula deseado ha sido logrado tal como los porcentajes de volumen de peso final del material polimérico y agente terapéutico son logrados para la suspensión submicrónica. Al finalizar, la suspensión submicrónica incluirá típicamente al menos aproximadamente 0.1, más típicamente al menos aproximadamente 0.5 e incluso más típicamente al menos aproximadamente 1.0 % en p/v e incluirá típicamente menos de aproximadamente 7, más típicamente menos de aproximadamente 5 e incluso más típicamente menos de aproximadamente 2.5 % en p/v agente terapéutico. También, la suspensión submicrónica incluirá típicamente al menos aproximadamente 0.1, más típicamente al menos aproximadamente 0.5 e incluso más típicamente al menos aproximadamente 1.0 % en p/v e incluirá típicamente menos de aproximadamente 7, más típicamente menos de aproximadamente 5 e incluso más típicamente menos de aproximadamente 2.5 % en p/v de material polimérico.

Ventajosamente, el material polimérico empleado por los métodos de la presente invención, proporciona una ayuda para el procesamiento (por ejemplo, maquinar tal como molienda) del agente terapéutico en partículas submicrónicas y, al mismo tiempo, tiende a inhibir agregación de las partículas del agente terapéutico y/o tiende a exhibir un grado bajo relativamente de formación de espuma durante tal procesamiento. Adicionalmente, el material polimérico puede actuar para inhibir agregación de las partículas submicrónicas en la suspensión submicrónica. Sin estar ligado por la teoría, se cree que la carga del polímero de carga de peso molecular bajo asiste en estrecha asociación al polímero con el agente terapéutico, que es típicamente cargada opuestamente. A su vez, se cree que esta asociación ayuda a prevenir la aglomeración del agente terapéutico. Como una ventaja añadida, el material polimérico empleado por los métodos de la presente invención tiende a ser biocompatible.

Adicionalmente, cuando una cantidad, concentración, u otro valor o parámetro es dado como ya sea en un rango, rango preferido, o una lista de valores superiores preferibles y valores inferiores preferibles, esta se ha de entender como divulgar específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite superior del rango o valor preferido y cualquier límite de rango inferior o valor preferido, independientemente de si los intervalos se describen por separado. Donde un rango de valores numéricos es recitado aquí, a menos que se establezca lo contrario, el rango pretende incluir los puntos finales de los mismos, y todos los enteros y fracciones dentro del rango.

Otras realizaciones de la presente invención serán aparentes para aquellos expertos en la técnica de la consideración de la presente especificación y práctica de la presente invención divulgada aquí. Se pretende que la presente especificación y ejemplos sean considerados a manera de ejemplo únicamente con un alcance verdadero y espíritu de la invención que están indicados aquí por las siguientes reivindicaciones.

Experimentos y ejemplos comparativos

Para determinar el efecto en la agregación de partículas, una suspensión submicrónica que incluye RTKi y Carboxi Metil Celulosa (CMC) se preparó de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. En particular, una mezcla de agua, CMC y RTKi se molieron usando un Sistema de Molienda de Energía Alta MicroCer Netzch. Después, el agua adicional se añadió a la mezcla para formar la suspensión submicrónica como una solución de 4 centipoises. El tamaño de partícula dentro de la suspensión submicrónica se midió cortamente después de la formación de la suspensión. Después de eso, la suspensión submicrónica fue refrigerada y después el tamaño de partícula se midió nuevamente a una semana, seis semanas y ocho semanas después de la formación de la suspensión. Cada una de estas mediciones se realizó usando una máquina de medición del tamaño de partícula ZETASIZER NANO, comercialmente disponible por Malvern Instruments. Estos resultados están en la Tabla A que son mostrados en conjunción con índice de polidispersidad (Pd I) como sigue:

Tabla A

Tiempo de Almacenamiento	Partícula	Tamaño
	promedio nM Z,	Pd I
Inicial	110	0.275
6 Semanas	99	0.295
8 Semanas	100	0.279
18 Semanas	99	0.297
20 Semanas	102	0.344



5 Como se puede ver, no hay cambios significativos en el tamaño de partícula. Esto sugiere que ha ocurrido aglomeración pequeña o no aglomeración de partículas en cada uno de los intervalos de tiempo. En particular, la máquina de medición usada para medir el tamaño de partícula produce mediciones de tamaño de partícula más grandes con las partículas que se aglomeran. Ya que la medición del tamaño de partícula en la Tabla A permaneció sin cambios sustancialmente, las partículas dentro de la suspensión submicrónica no se aglomeraron significativamente en los intervalos de tiempo indicados. Se debe notar que el tamaño de partícula en la Tabla A puede no ser exacto dependiendo de la exactitud de las entradas a la máquina de medición del tamaño de partícula, sin embargo, el bajo grado de cambio en los tamaños es todavía bastante reflexivo del nivel de aglomeración bajo ya que las entradas a la máquina de medición del tamaño de partícula eran consistentes para la medición subsecuente de la misma solución.

10 Los experimentos también se realizaron en una variedad de diferentes ayudas de molienda potenciales y se compararon con CMC.

Tabla B

% de Ayuda de Molienda	Nivel de Formación de Espuma	Homogeneidad de Suspensión Submicrónica
Sodio CMC, 0.8 - 2.0%	Muy Bajo	Alta homogeneidad
Polisorbato (PS) 80, 0.2%	Intermedio	Alta homogeneidad
Ácido Sulfónico Poliestireno (PSSA), 4%	Bajo	No homogéneo, No húmedo
PSSA 3.5%/PS 80 0.2%	Intermedio	Alta homogeneidad
Ácido Hialurónico, Sal de Na, 0.7%	Alto	No homogéneo
Polivinil pirrolidona, 0.6%	Intermedio	No homogéneo

15 Como se puede ver, CMC reduce al mínimo la formación de espuma y proporciona un nivel deseable de humectación.

20 Para determinar además el efecto sobre la agregación de las partículas, se molieron Nepafenaco y Carboxi Metil Celulosa (CMC) usando un Sistema de Molienda de Energía Alta. A continuación se añadieron otros ingredientes para formar la suspensión oftálmica en la Tabla y C:

Tabla C

Nepafenaco	0.3
Carboximetilcelulosa de sodio 7LF	0.06
Carbopol 974P	0.5
Cloruro de Sodio	0.4
Propilenglicol	1.1
Cloruro de Benzalconio	0.01
Edetato disódico	0.01
NaOH/HCl	pH a 7.4
Agua Purificada	Qs a 100%

25 La suspensión submicrónica se monitoreo como una función del tiempo de hasta 13 semanas a 25 y 40 °C. El tamaño de partícula se evaluó mediante dispersión de luz dinámica (Zetasizer) y reportado abajo. El tamaño de partícula no se modifica de manera significativa hasta 13 semanas en cualquiera de las temperaturas.

# ES 2 592 503 T3

	Condición de Almacenamiento	Tamaño de Partícula Promedio (nm)
Inicial	-	586
Semana 4	40 °C	667
Semana 4	25 °C	643
Semana 13	40 °C	564
Semana 13	25 °C	565

## REIVINDICACIONES

1. Un método de formación de una suspensión submicrónica acuosa oftálmica, donde el método comprende:
- 5 proporcionar un agente terapéutico hidrófobo en la forma de partículas en el que las partículas tienen un radio hidrodinámico promedio o medio de al menos 1 micrón y en el que el agente terapéutico tiene un log D mayor de 0.1; combinar las partículas del agente terapéutico con un polímero cargado de peso molecular bajo para formar una mezcla en la que el polímero de peso molecular bajo incluye uno o más polímeros de celulosa que por sí mismo o cooperativamente tiene un peso molecular promedio que es menor de 200,000 kilodaltons (kDa);
- 10 procesar la mezcla para transformar las partículas del agente terapéutico en partículas submicrónicas del agente terapéutico, las partículas submicrónicas del agente terapéutico que tiene un radio hidrodinámico promedio o medio de menos de 900 nanómetros en el paso de procesamiento de la mezcla incluye molienda húmeda de la mezcla; y combinar la mezcla con uno o más excipientes de este modo formando la suspensión submicrónica farmacéutica en la que el polímero cargado de peso molecular bajo inhibe la agregación de partículas y partículas submicrónicas durante el procesamiento o después de la formación de la suspensión; en la que
- 15 log D es el logaritmo de la proporción de las sumas de las concentraciones de todas las formas del agente terapéutico (ionizado más no ionizado) en cada una de las dos fases, una fase de octanol y una fase de agua; para mediciones de coeficiente de distribución, el pH de la fase acuosa es amortiguado a 7.4 tal que el pH no es perturbado significativamente por la introducción del compuesto; el logaritmo de la proporción de la suma de concentraciones de las diversas formas de soluto en un solvente, a la suma de las concentraciones de sus formas en otro solvente es llamado D.
- 20 2. Un método como en la reivindicación 1 en el que el agente terapéutico es un RTKi o un AINES.
3. Un método como en la reivindicación 1 o 2 en el que el polímero cargado de peso molecular bajo es carboximetilcelulosa.
4. Un método como en la reivindicación 1 o 2 en el que el polímero cargado de peso molecular bajo es carboximetilcelulosa de sodio que tiene un grado de sustitución de al menos 0.5 hasta 0.9.
- 25 5. Un método como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que el agente terapéutico tiene un log D mayor de 0.6.
6. Un método como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que la molienda húmeda de la mezcla ocurre múltiples veces.
7. Un método como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que uno o más excipientes incluye agua.
- 30 8. Un método como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que el agente terapéutico tiene un log D mayor de 1.0.
9. Un método como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que la suspensión es una suspensión oftálmica adecuada para la administración al ojo.
- 35 10. Un método como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que comprende adicionalmente administrar la suspensión a un ojo de un humano como una inyección intravítrea.