

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 037**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2009 PCT/US2009/066570**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2009 E 09768284 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2364137**

54 Título: **Suspensión farmacéutica**

30 Prioridad:  
**05.12.2008 US 120081 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.08.2017**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**KABRA, BHAGWATI P.**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 630 037 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**

Suspensión farmacéutica

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a suspensiones farmacéuticas que incluyen polietilenglicol de peso molecular relativamente elevado, óxido de polietileno, o ambos, como agente de suspensión. Más específicamente, la presente invención se refiere a una suspensión farmacéutica que es una suspensión oftálmica, ótica o nasal, que comprende: una solución acuosa que incluye un agente de suspensión, en la que el agente de suspensión comprende al menos un 93 % en peso de polietilenglicol de peso molecular elevado, óxido de polietileno, o ambos, teniendo el polietilenglicol de peso molecular elevado, cuando está incluido, un peso molecular de al menos 10 000; y un agente terapéutico que está suspendido en la solución por medio del polietilenglicol de peso molecular elevado, el óxido de polietileno o ambos.

Antecedentes de la invención

15 Durante muchos años, la industria farmacéutica ha estado desarrollando y descubriendo agentes de suspensión útiles en la preparación de suspensiones farmacéuticas. Tales suspensiones son eficaces para la liberación de agentes terapéuticos y otros usos. Estas suspensiones se pueden usar en una amplia variedad de aplicaciones tales como parenterales, tópicas, orales, rectales o similares y, de particular importancia para la presente invención, oftálmicas, óticas y nasales. Se describen ejemplos de tales suspensiones en las patentes de Estados Unidos con N.º 7001615; 6359016; 6284804; 6139794; 5932572; 5461081 y las publicaciones de patente en Estados Unidos con N.º 20060257487; 20060257486; 20060122277; 20030139382; 20020037877.

20 El documento 2003/165568 divulga una suspensión farmacéutica parenteral que incluye PEG 3350 o 4000, con capacidad de resuspensión mejorada y floculación controlada.

25 En términos generales, es deseable para un agente de suspensión que ayude a mantener un agente terapéutico suspendido en una suspensión (por ejemplo, una suspensión acuosa) durante un periodo de tiempo relativamente largo sin dejar que el agente terapéutico se deposite en la suspensión. Sin embargo, muchos agentes de suspensión convencionales populares permiten que el agente terapéutico se deposite en la suspensión más bien rápidamente. Además, muchos agentes de suspensión populares permiten también que el agente terapéutico llegue a compactarse fuertemente dentro de la suspensión y pueden no permitir que el agente terapéutico sea resuspendido con facilidad. Como ejemplos, poliméricos no iónicos tales como la hidroxipropilcelulosa y la hidroxietilcelulosa permiten con frecuencia que el agente terapéutico se deposite en la solución a velocidades indeseablemente elevadas y permiten que el agente terapéutico llegue a compactarse fuertemente una vez depositado.

35 Además de lo anterior, se ha descubierto que muchos agentes de suspensión usados convencionalmente son incompatibles con ingredientes que recientemente han llegado a ser deseables en las composiciones farmacéuticas. A modo de ejemplo, en la industria oftálmica, ha habido una aproximación hacia agentes antimicrobianos tales como los compuestos de amonio cuaternarios poliméricos que exhiben una toxicidad relativamente baja; sin embargo, ciertos agentes de suspensión aniónicos tales como carbopol, goma de xantano y carboximetil celulosa pueden ser incompatibles con tales agentes antimicrobianos en determinadas circunstancias.

40 En vista de lo anterior, existe la necesidad de una suspensión y un agente de suspensión que ayude al agente terapéutico a permanecer suspendido en un entorno acuoso u otro y/o que ayude al agente terapéutico a resistir la fuerte compactación tras su depósito en la suspensión. De modo adicional o alternativo, existe la necesidad de un agente de suspensión que exhiba un alto grado de compatibilidad con ingredientes de las suspensiones con baja toxicidad altamente deseables.

Sumario de la invención

45 La invención se refiere a una suspensión farmacéutica oftálmica, ótica o nasal, que comprende: una solución acuosa que incluye un agente de suspensión, en la que el agente de suspensión comprende al menos un 93 % en peso de polietilenglicol de peso molecular elevado, óxido de polietileno, o ambos, teniendo el polietilenglicol de peso molecular elevado, cuando está incluido, un peso molecular de al menos 10 000; y un agente terapéutico que está suspendido en la solución por medio del polietilenglicol de peso molecular elevado, el óxido de polietileno o ambos.

La suspensión incluye polietilenglicol de peso molecular elevado que tiene un peso molecular que es de al menos 10 000, y más preferentemente de al menos 20 000, óxido de polietileno, o ambos.

50 La suspensión farmacéutica incluirá el agente terapéutico. Al menos una porción del agente terapéutico se suspenderá o se podrá suspender. Ejemplos de tal agente terapéutico incluyen, sin limitación, roscovitina,

brinzolamida, timolol (por ejemplo, maleato de timolol), tandospirona, RTKi, nepafenaco, agentes relacionados con la bradicinina (por ejemplo, una proteína bradicinina o un receptor, antagonista o agonista de bradicinina), acetato de anecortave, dexametasona, cualquier combinación de los mismos y similares. Adicionalmente, las suspensiones pueden incluir un agente terapéutico adicional tal como travoprost, latanoprost, bimatoprost, brimonidina, dorzolamida, moxifloxacino, gatifloxacino, olopatadina, combinaciones de los mismos o similares, que puede ser soluble en la suspensión, particularmente la porción acuosa de la misma.

La suspensión se emplea como suspensión oftálmica, ótica o nasal. Por tanto, la suspensión se puede poner en contacto con el ojo, el oído, la nariz o cualquier combinación de los mismos de un ser humano u otro mamífero. En una realización preferente, la suspensión carece sustancialmente de cualquier conservante de amonio cuaternario no polimérico, particularmente cloruro de benzalconio. La suspensión puede incluir también un agente antimicrobiano (por ejemplo, un compuesto de amonio cuaternario polimérico), un sistema antimicrobiano (por ejemplo, un sistema borato/políol) o ambos.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en la provisión y el uso de polietilenglicol de peso molecular relativamente elevado, óxido de polietileno, o ambos, como agente de suspensión para una suspensión farmacéutica. La suspensión farmacéutica incluye normalmente un agente terapéutico, un agente antimicrobiano o ambos. El agente de suspensión se usa normalmente para formar una suspensión acuosa.

La suspensión se ha encontrado que es adecuada como suspensión ótica y/o nasal para aplicación al oído o la nariz. Sin embargo, la suspensión es particularmente adecuada como suspensión oftálmica y es bastante útil para aplicación tópica u otras aplicaciones de una sola dosis o de dosis múltiples al ojo.

A menos que se indique lo contrario, los porcentajes proporcionados para los ingredientes de la suspensión de la presente invención son porcentajes en peso/volumen (p/v). Estos porcentajes en peso/volumen son en unidades de gramos por mililitro.

La suspensión puede incluir tanto polietilenglicol de peso molecular elevado como polietilenglicol de bajo peso molecular. Para la presente invención, el polietilenglicol de peso molecular elevado incluye cualquier polietilengliol y/o solo polietilenglicoles que actúan como agente de suspensión para la suspensión farmacéutica de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente de suspensión" se refiere a un polímero que se dispersa o se solubiliza en un líquido de menor densidad en el que el líquido forma preferentemente una solución acuosa o basada en agua y en el que el polímero ayuda a mantener suspendido (por ejemplo, dispersado) el agente terapéutico en el vehículo líquido.

El polietilenglicol (PEG) puede incluir cualquier polímero correspondiente a la ecuación I siguiente:

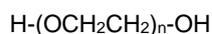


en la que  $n$  es mayor que tres.

Para el PEG de peso molecular elevado, el  $n$  de la Ecuación I es normalmente mayor que 50, más normalmente mayor que 100 e, incluso más normalmente, mayor que 200.

Los PEG con pesos moleculares promedio tal como 2000, 3000, 4000, 6000, 20 000 y similares están disponibles en el mercado y se pueden emplear en la presente invención. Preferentemente, el polietilenglicol cumple las normas farmacéuticas de Estados Unidos tal como la USP31/NF26 y/o las normas de Europa o Japón.

Tal como se usa en el presente documento, el óxido de polietileno (PEO) es similar al polietilenglicol de peso molecular elevado aunque tiene un peso molecular aún más elevado. El PEO es un homopolímero no iónico de óxido de etileno, que se puede representar mediante la fórmula siguiente:



en la que  $n$  representa el número promedio de grupos de oxietileno. El peso molecular del PEO usado en la suspensión puede variar de 100 000 a 8 000 000.

La concentración del PEG de peso molecular elevado, cuando se usa en la suspensión, es normalmente de al menos aproximadamente un 10 %, más normalmente de al menos aproximadamente un 15 % e, incluso más normalmente de al menos aproximadamente un 20 % y es normalmente inferior a un 50 % y más normalmente inferior a un 40 %. La concentración del PEO, cuando se incluye, en la suspensión es normalmente de al menos

aproximadamente un 0,1 %, más normalmente de al menos aproximadamente un 0,5 % e, incluso más normalmente, de al menos aproximadamente un 1 %. La concentración de PEO, cuando se incluye, en la suspensión es también normalmente inferior a aproximadamente un 10 %, más normalmente inferior a aproximadamente un 5 % e, incluso más normalmente, inferior a aproximadamente un 3 %.

5 El agente de suspensión está en una concentración normalmente de al menos un 1,0 % p/v (porcentaje en peso/volumen), más normalmente de al menos un 4 % p/v e, incluso posiblemente, de al menos un 10 % o, incluso de al menos un 22 % p/v de la suspensión farmacéutica. El agente de suspensión está también en una concentración normalmente inferior a una concentración inferior a un 75 % p/v (porcentaje en peso/volumen), más normalmente inferior a un 40 % p/v e, incluso posiblemente, inferior a un 30 % o, incluso inferior a un 26 % p/v de la suspensión farmacéutica.

El agente de suspensión de la presente invención incluirá polietilenglicol, óxido de polietileno o ambos y puede estar compuesto por múltiples PEG diferentes, múltiples PEO diferentes o ambos, los cuales pueden tener diferentes pesos moleculares, diferentes grupos químicos laterales.

15 Se contempla también que el agente de suspensión pueda incluir una mezcla de polietilenglicol, óxido de polietileno o ambos y uno o más agentes de suspensión diferentes tales como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

El agente de suspensión comprende al menos un 93 % en peso de polietilenglicol de peso molecular elevado, óxido de polietileno, o ambos. Se contempla también que el agente de suspensión pueda ser en su totalidad, o sustancialmente en su totalidad, polietilenglicol de peso molecular elevado, óxido de polietileno, o ambos. Tal como se usa en el presente documento, "sustancialmente en su totalidad" quiere decir todo de un ingrediente particular con la excepción de una cantidad nominal.

La viscosidad de la suspensión dependerá de la concentración y del peso molecular del PEG, del PEO o de ambos, incluidos en la suspensión. La viscosidad de la suspensión es normalmente superior a 5 mP.s (5 cps), más normalmente superior a 15 mP.s (15 cps) e, incluso más normalmente, superior a 30 mP.s (30 cps) e, incluso más posiblemente superior a 50 mP.s (50 cps). La viscosidad de la suspensión es normalmente inferior a 10 000 mP.s (10 000 cps), más normalmente inferior a 1000 mP.s (1000 cps) e, incluso más normalmente, inferior a 500 mP.s (500 cps). La viscosidad de la suspensión para estos valores particulares se mide a una velocidad de cizalla relativamente alta en el intervalo de 6 s<sup>-1</sup> a 60 s<sup>-1</sup> y, más preferentemente, a una velocidad de cizalla de 46 s<sup>-1</sup> a temperatura ambiente (23 °C).

La densidad de la suspensión es normalmente superior a 1,005 g/ml, más normalmente superior a 1,015 g/ml e, incluso más normalmente, superior a 1,020 g/ml.

El tamaño de partícula promedio en volumen (diámetro) de todo el agente terapéutico suspendido o que se puede suspender en la suspensión es normalmente de al menos 0,1 µm, más normalmente de al menos 1,0 µm e, incluso más normalmente, de al menos 2,0 µm. El tamaño de partícula promedio en volumen de todo el agente terapéutico suspendido o que se puede suspender en la suspensión es normalmente no superior a 20 µm, más normalmente no superior a 10 µm e, incluso más normalmente, no superior a 5 µm.

Las suspensiones de la presente invención pueden contener varios tipos de agentes terapéuticos. La invención puede incluir agentes terapéuticos que son no iónicos, catiónicos, aniónicos o zwitteriónicos. Al menos una porción del agente terapéutico se suspenderá o se podrá suspender. Ejemplos de tal agente terapéutico incluyen, sin limitación, roscovitina, brinzolamida, timolol, tandospirona, nepafenaco, agentes relacionados con la bradicinina (por ejemplo, una proteína bradicinina o un receptor, antagonista o agonista de bradicinina), acetato de anecortave, dexametasona, cualquier combinación de los mismos y similares. Adicionalmente, las suspensiones pueden incluir un agente terapéutico adicional tal como travoprost, latanoprost, bimatoprost, brimonidina, dorzolamida, moxifloxacino, gatifloxacino, olopatadina, combinaciones de los mismos o similares, que puede ser soluble en la suspensión, particularmente la porción acuosa de la misma.

45 Ventajosamente, el uso de polietilenglicol de peso molecular elevado como agente de suspensión puede aumentar la solubilidad de agentes terapéuticos de solubilidad relativamente baja, que pueden ser no iónicos. Ejemplos de tales agentes incluyen, sin limitación, roscovitina, brinzolamida, tandospirona, combinaciones de los mismos o similares.

La cantidad de agente terapéutico puede variar ampliamente dependiendo del tipo o tipos de agentes empleados. Normalmente, la cantidad de agente terapéutico suspendido o que se puede suspender es de al menos un 0,0001 % p/v (porcentaje en peso/volumen), más normalmente de al menos un 0,01 % p/v e, incluso posiblemente, de al menos un 0,1 % p/v de la suspensión farmacéutica. La cantidad de agente terapéutico suspendido o que se puede suspender es también normalmente inferior a un 10 % p/v (porcentaje en peso/volumen), más normalmente inferior a un 5,0 % p/v e, incluso posiblemente, inferior a 2,0 % p/v de la suspensión farmacéutica.

La suspensión de la presente invención se ha encontrado que es particularmente deseable para aplicaciones oftálmicas cuando el agente terapéutico incluye, es en su totalidad, o es sustancialmente en su totalidad, un inhibidor del receptor de la tirosina quinasa (RTKi). Así pues, en una realización preferente, el agente terapéutico puede ser al menos un 50 %, más normalmente al menos un 80 % e, incluso más normalmente al menos un 95 % (por ejemplo, un 100 %) en peso de RTKi.

El RTKi preferente para su uso en la presente invención es un inhibidor del receptor de la tirosina quinasa multiselectivo. Los más preferentes son los RTKi con perfiles de unión multiselectivos, tales como la N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-N'-(2-fluoro-5-metilfenil)urea, que tiene un perfil de unión sustancialmente similar al enumerado en la Tabla 1 siguiente. Inhibidores del receptor de la tirosina quinasa multiselectivos adicionales contemplados para su uso en las composiciones de la presente invención se describen en la solicitud de patente en Estados Unidos con n.º de serie 2004/0235892.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor del receptor de la tirosina quinasa multiselectivo" se refiere a un compuesto que tiene un perfil de unión al receptor que exhibe selectividad por múltiples receptores que han demostrado ser importantes en la angiogénesis, tal como el perfil mostrado en la Tabla 1 y descrito en la solicitud de patente en Estados Unidos con n.º de serie 2006/0189608 en trámite junto con la presente.

Más específicamente, el perfil de unión preferente para los compuestos inhibidores del receptor de la tirosina quinasa multiselectivos para su uso en las composiciones de la presente invención es KDR (VEGFR2), Tie-2 y PDGFR.

Las suspensiones de la presente invención incluyen normalmente un agente antimicrobiano. Agentes antimicrobianos potenciales incluyen sin limitación, peróxido de hidrógeno, conservantes que contienen cloro tales como cloruro de benzalconio u otros. No obstante, de acuerdo con un aspecto preferente, la suspensión farmacéutica de la presente invención carece totalmente o carece sustancialmente de cualquier agente antimicrobiano cuaternario no polimérico tal como el cloruro de benzalconio (BAK). El agente antimicrobiano más preferente en la suspensión farmacéutica incluye un compuesto de amonio cuaternario polimérico.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "que carece sustancialmente de" según se refiere a un ingrediente de la suspensión oftálmica significa que se contempla que la solución oftálmica o bien pueda carecer totalmente de ese ingrediente particular, o bien incluya solo una cantidad nominal de ese ingrediente particular.

Los compuestos de amonio cuaternario poliméricos útiles en las suspensiones de la presente invención son aquellos que tienen un efecto antimicrobiano y que son oftálmicamente aceptables. Compuestos preferentes de este tipo se describen en las patentes de Estados Unidos con n.º 3 931 319; 4 027 020; 4 407 791; 4 525 346; 4 836 986; 5 037 647 y 5 300 287; y la solicitud PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.). El compuesto de amonio polimérico más preferente es el Polyquaternium 1, conocido también como POLYQUAD® o ONAMERM®, con un peso molecular promedio en número entre 2000 y 30 000. Preferentemente, el peso molecular promedio en número está entre 3000 y 14 000.

Los compuestos de amonio cuaternario poliméricos se usan generalmente en las suspensiones de la presente invención en una cantidad que es superior a aproximadamente un 0,00001 % p/v, más normalmente superior a aproximadamente un 0,0003 % p/v e, incluso más normalmente, superior a aproximadamente un 0,0007 % p/v de la suspensión. Asimismo, los compuestos de amonio cuaternario poliméricos se usan generalmente en las suspensiones de la presente invención en una cantidad que es inferior a aproximadamente un 3 % p/v, más normalmente inferior a aproximadamente un 0,003 % p/v e, incluso más normalmente, inferior a aproximadamente un 0,0015 % p/v de la suspensión.

La suspensión de la presente invención puede incluir también un sistema antimicrobiano tal como el sistema complejo borato/poliol. Tal como se usa en el presente documento, el término "borato" se referirá al ácido bórico, sales del ácido bórico, derivados borato y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos. Los más adecuados son: ácido bórico, borato sódico, borato potásico, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso, y otras sales borato. El borato interactúa con los polioles, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos borato/poliol. El tipo y la proporción de tales complejos dependen del número de grupos OH de un poliol en átomos de carbono adyacentes que no están en una configuración *trans* uno respecto del otro. Se entenderá que los porcentajes en peso/volumen de los ingredientes polioliol y borato incluyen esas cantidades ya sean parte o no del complejo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "polioliol" incluye cualquier compuesto que tiene al menos un grupo hidroxilo en cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes que no están en una configuración *trans* uno respecto del otro. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o mezclas de los mismos, siempre que el complejo resultante sea soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcar, ácidos de azúcar y ácidos urónicos. Polioles preferentes son

azúcares, alcoholes de azúcar y ácidos de azúcar que incluyen, si bien no se limitan a los mismos: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol.

- 5 Cuando se usa, el sistema antimicrobiano de complejos borato/poliol (es decir, el borato y el polioli conjuntamente) normalmente comprende al menos un 0,05 % p/v, más normalmente al menos un 0,5 % p/v e, incluso más posiblemente, al menos un 1 o incluso al menos un 1,2 % p/v de la suspensión, y también comprende normalmente menos de un 5 % p/v, más normalmente menos de un 2,2 % p/v, o incluso posiblemente menos de un 1,6 % p/v de la suspensión. La proporción de borato con respecto al polioli (proporción en peso) en la suspensión está normalmente entre 1 a 1 y 1 a 10, y más normalmente está entre 1 a 2 y 1 a 4 (por ejemplo, aproximadamente 1 a 3).
- 10 Además de los ingredientes anteriores, se contempla que se puedan usar una variedad de ingredientes alternativos o adicionales en la suspensión de la presente invención. Otros agentes terapéuticos adicionales, antimicrobianos, agentes de suspensión o similares se pueden incluir en la suspensión. Otros ingredientes ilustrativos posibles para la suspensión incluyen, sin limitación, tensioactivos, agentes de tonicidad, agentes de tamponado, antioxidantes, agentes modificadores de la viscosidad, combinaciones de los mismos o similares.
- 15 El tiloxapol, el polisorbato 80 y el aceite de ricino hidrogenado polioxilado son tensioactivos preferentes. El tiloxapol es el tensioactivo más preferente. Cuando se usa, el tensioactivo está presente normalmente en una concentración que es de al menos un 0,01 % p/v, más normalmente de al menos un 0,025% p/v e, incluso más posiblemente de al menos un 0,1 % p/v de la suspensión, y también es normalmente inferior a un 5 % p/v, más normalmente inferior a un 2,0 % p/v e, incluso más normalmente, inferior a un 1,0 % p/v de la suspensión.
- 20 Los ingredientes descritos en el presente documento se pueden usar para formar diversos tipos de suspensiones farmacéuticas tales como suspensiones oftálmicas, óticas y nasales, aunque son particularmente útiles en suspensiones oftálmicas. Ejemplos de tales suspensiones incluyen: suspensiones oftálmicas farmacéuticas, tales como suspensiones tópicas usadas en el tratamiento del glaucoma, ojo seco, infecciones, alergias o inflamación. Las suspensiones serán normalmente acuosas.
- 25 Las suspensiones de la presente invención se formulan normalmente de modo que sean compatibles con el ojo y/u otros tejidos que se van a tratar con las suspensiones. Las suspensiones oftálmicas previstas para aplicación directa al ojo se formularán de modo que tengan un pH y una tonicidad que sean compatibles con el ojo.
- 30 Las composiciones tendrán normalmente un pH en el intervalo de 4 a 9, preferentemente de 5,5 a 8,5 y, más preferentemente, de 5,5 a 8,0. Intervalos de pH particularmente deseados son de 6,0 a 7,8, más específicamente de 6,4 a 7,6. Las composiciones tendrán una osmolalidad de 200 a 400 o 450 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg), más preferentemente de 240 a 360 mOsm/kg.
- 35 Las suspensiones de la presente invención pueden ser suspensiones oftálmicas y pueden ser en particular suspensiones oftálmicas de dosis múltiples. En ese caso, las suspensiones preferentemente tienen suficiente actividad antimicrobiana como para permitir que las composiciones satisfagan los requerimientos de eficacia conservante de la USP, así como otras normas de eficacia conservante para composiciones farmacéuticas acuosas.

Las normas de eficacia conservante para soluciones oftálmicas de dosis múltiples en los Estados Unidos y en otros países/regiones se exponen en la tabla siguiente:

Ensayo de eficacia conservante (PET) - Criterios (Reducción de orden logarítmico del inóculo microbiano a lo largo del tiempo)

	Bacterias	Hongos
USP 27	Una reducción de 1 unidad logarítmica (90 %) a los 7 días; 3 unidades logarítmicas (99,9 %) a los 14 días; y ningún incremento después del día 14.	Las composiciones deben demostrarla durante el periodo de ensayo completo, lo que significa ningún incremento de 0,5 unidades logarítmicas o superior, con relación al inóculo inicial.
Japón	3 unidades logarítmicas a los 14 días; y ningún incremento desde el día 14 hasta el día 28.	Ningún incremento del recuento inicial a los 14 y 28 días

	Bacterias	Hongos
Ph. Eur. A <sup>1</sup>	Una reducción de 2 unidades logarítmicas (99 %) a las 6 horas; 3 unidades logarítmicas a las 24 horas; y ninguna recuperación después de 28 días	Una reducción de 2 unidades logarítmicas (99 %) a los 7 días y ningún incremento a partir de entonces
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 unidad logarítmica a las 24 horas; 3 unidades logarítmicas a los 7 días; y ningún incremento a partir de entonces	Una reducción de 1 unidad logarítmica (90 %) a los 14 días, y ningún incremento a partir de entonces
FDA/ISO 14730	Una reducción de 3 unidades logarítmicas desde la inoculación inicial a los 14 días; y una reducción de 3 unidades logarítmicas desde la reinoculación	Ningún incremento superior al valor inicial a los 14 días, y ningún incremento superior al recuento de reinoculación del día 14 hasta el día 28.
<sup>1</sup> Hay dos normas de eficacia conservante en la Farmacopea europea "A" y "B".		

Las normas identificadas anteriormente para la USP 27 son esencialmente idénticas a los requerimientos expuestos en ediciones anteriores de la USP, particularmente la USP 24, la USP 25 y la USP 26.

- 5 De modo ventajoso, se ha descubierto que el agente terapéutico suspendido y/o que se puede suspender (partículas de fármaco) tiende a permanecer floculado de forma disgregada tras su depósito de modo que se puede resuspender fácilmente cuando se usa el polietilenglicol de peso molecular elevado y/o el óxido de polietileno como agente de suspensión. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el PEG de peso molecular elevado y/o el PEO interactúan con el tensioactivo, el agente terapéutico o ambos para formar una suspensión floculada de forma disgregada. Asimismo, el PEG de peso molecular elevado y/o el PEO no solo aumentan la viscosidad, sino que aumentan también la densidad de la suspensión de modo que la solución proporciona una mayor resistencia a su depósito. A diferencia de los polímeros aniónicos tales como el carbómero 974P, la carboximetilcelulosa o la goma de xantano, el PEG de peso molecular elevado y/o el PEO son no iónicos y, por tanto, son iónicamente compatibles con los compuestos de amonio cuaternario poliméricos cuando se usan esos compuestos como agente antimicrobiano.
- 10
- 15 Se ha encontrado que cuando se usa el PEG de peso molecular elevado y/o el PEO como agente de suspensión, las partículas forman flóculos disgregados, dando como resultado, por tanto, un alto grado de floculación. El alto grado de floculación de la composición de la presente invención asegura que estas se redispersen o se resuspendan fácilmente tras una agitación suave.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, "grado de floculación" significa la relación del volumen de sedimento final (es decir, como un porcentaje del volumen total) con respecto a la concentración de partículas. Por ejemplo, una suspensión con una concentración de un 1 % de partículas (fármaco) y un volumen de sedimento final de un 8 % tendría un grado de floculación de 8. Análogamente, una composición de suspensión con una concentración de un 1 % de partículas y un volumen de sedimento final de un 20 % tendría un grado de floculación de 20, y la misma composición con un volumen de sedimento final de un 40 % tendría un grado de floculación de 40.
- 25 El volumen de sedimento final es el volumen de sedimento (es decir, el porcentaje del volumen total) tras un almacenamiento prolongado a temperatura ambiente y que no cambia significativamente con un tiempo adicional de almacenamiento. Para suspensiones de la presente invención, el volumen de sedimento final se alcanza normalmente en un periodo de aproximadamente tres a aproximadamente veintiún días, sin embargo, para fines de ensayo, se debería permitir que una suspensión dada se depositara sin perturbaciones durante al menos una semana, normalmente al menos cuatro semanas e, incluso posiblemente, al menos diez semanas.
- 30

35 El volumen de sedimento se puede determinar tal como sigue: se colocan 10 ml de la composición de suspensión en una probeta graduada de 10 ml y se deja que se deposite sin perturbaciones durante una semana. La suspensión se dividirá entonces en una solución de sedimento con un volumen de sedimento y un volumen de solución. El sedimento depositado definirá un nivel o plano superior en la solución de sedimento en el que el sedimento se detiene y el resto de la suspensión es una solución que carece esencialmente de sedimento, y el nivel superior divide el volumen de sedimento del volumen de solución. Por ejemplo, si el sedimento muestra un nivel o plano superior en la marca de 1 ml en la probeta graduada, esto representa un volumen de sedimento del 10 %. Si el nivel superior del sedimento continúa cambiando después de una semana, se puede usar un tiempo de depósito adicional

para conseguir una medición más precisa.

Normalmente, las suspensiones de la presente invención tienen un grado de floculación que es superior a 4, más normalmente superior a 8 e, incluso más normalmente, superior a 15.

5 Antes de su uso, las suspensiones normalmente necesitan ser redispersadas para conseguir una suspensión más uniforme y, a su vez, permitir una dosificación más uniforme de las partículas suspendidas. Las composiciones de la presente invención normalmente se redispersarán en no más de 20 segundos, preferentemente no más de 15 segundos y, más preferentemente, no más de 10 segundos.

10 Algunas suspensiones dentro del alcance de la presente invención pueden necesitar de semanas a meses para que se depositen por sí mismas. Por tanto, el método siguiente se puede emplear para estimar rápidamente el tiempo de redispersabilidad de una suspensión seleccionada. Un mililitro de la composición de suspensión se puede añadir a un vial de vidrio transparente de dos mililitros y se puede usar un tapón de caucho y un sello de aluminio para mantener cerrada la solución. El vial lleno se puede centrifugar después durante al menos 16 horas a 800 r.p.m. (por ejemplo, 48 horas a una fuerza centrífuga relativa de aproximadamente 54 para una suspensión de mayor viscosidad). Se puede emplear una centrífuga tal como la centrífuga Allegra 21 con el rotor Beckman F1010, que está disponible en el mercado en Beckman Coulter, o una centrífuga comparable. Tras centrifugar, el vial se agita entonces vigorosamente a intervalos de 5 segundos hasta que las partículas se dispersan de un modo esencialmente homogéneo.

15 La Tabla A proporciona una lista de ingredientes ilustrativos adecuados para una formulación preferente ilustrativa de la composición oftálmica de la presente invención, así como los porcentajes en peso/volumen deseables para esos ingredientes.

TABLA A

Ingrediente	porcentaje p/v
Agente terapéutico	1,0
PEG de peso molecular elevado	20
Borato	0,3
Poliol	1,0
Tensioactivo	0,1
Cloruro sódico	0,35
Compuesto de amonio cuaternario polimérico	0,001
NaOH/HCl	suficiente para llegar a pH = 7,0
Agua purificada	c.s. hasta 100

25 Se entiende que los porcentajes en peso/volumen de la Tabla A se pueden variar en un  $\pm 10\%$ ,  $\pm 20\%$ ,  $\pm 30\%$ ,  $\pm 90\%$  de esos porcentajes en peso/volumen o más, y que estas variaciones se pueden usar específicamente para crear intervalos para los ingredientes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje en peso/volumen de un ingrediente de un 10% con una variación del  $\pm 20\%$  significa que el ingrediente puede tener un intervalo de porcentajes en peso/volumen del 8 al 12% p/v.

### Ejemplos

30 Se proporcionan a continuación ejemplos de suspensiones farmacéuticas (por ejemplo, oftálmicas) de acuerdo con la presente invención. Estos son meramente ejemplos y no pretenden limitar el alcance de la invención, a menos que se mencione específicamente.

La Tabla B siguiente proporciona una formulación ilustrativa para una suspensión de acuerdo con la presente invención:

TABLA B

<b>Ingredientes</b>	<b>porcentajes p/v</b>
Brinzolamida	1,0
Tiloxapol	0,2
PEG (peso molecular 20 000)	20
Cloruro sódico	0,1
Propilenglicol	0,75
Manitol	0,3
Ácido bórico	0,3
Polyquaternium 1	0,001
Hidróxido sódico o Ácido clorhídrico	Ajuste del pH a 7,0
Agua purificada	c. s. hasta 100 %

Tras el depósito, la suspensión de la Tabla A formó un sedimento floculado que se podía resuspender fácilmente.

Los datos del PET para la suspensión de la Tabla B fueron los siguientes:

<i>S. Aureus</i>	6 horas	<b>4,9</b>
	24 horas	<b>4,9</b>
	7 días	<b>4,9</b>
	14 días	<b>4,9</b>
	28 días	<b>4,9</b>
<i>Pseudomonas A</i>	6 horas	<b>4,8</b>
	24 horas	<b>4,8</b>
	7 días	<b>4,8</b>
	14 días	<b>4,8</b>
	28 días	<b>4,8</b>
<i>E. coli</i>	6 horas	<b>4,9</b>
	24 horas	<b>4,9</b>
	7 días	<b>4,9</b>
	14 días	<b>4,9</b>
	28 días	<b>4,9</b>
<i>Candida A.</i>	7 días	<b>4,9</b>
	14 días	<b>4,9</b>
	28 días	<b>4,9</b>
<i>A. Niger</i>	7 días	<b>4,1</b>
	14 días	<b>4,1</b>
	28 días.	<b>3,8</b>

La Tabla C siguiente proporciona otra formulación ilustrativa para una suspensión de acuerdo con la presente invención:

TABLA C

<b>Ingredientes</b>	<b>porcentajes p/v</b>
Clorhidrato de tandospirona	1,1
Tiloxapol	0,1
PEG (peso molecular 20 000)	25
Cloruro sódico	0,25
Propilenglicol	0,75
Manitol	0,3
Ácido bórico	0,3
Polyquaternium 1	0,001
Hidróxido sódico o Ácido clorhídrico	Ajuste del pH a 7,3
Agua purificada	c. s. para 100 %

Tras el depósito, la suspensión de la Tabla C formó un sedimento floculado que se podía resuspender fácilmente.

Los datos del PET para la suspensión de la Tabla C fueron los siguientes:

<i>S. Aureus</i>	6 horas	<b>3,9</b>
	24 horas	<b>5,0</b>
	7 días	<b>5,0</b>
	14 días	<b>5,0</b>
	28 días	<b>5,0</b>
<i>Pseudomonas A</i>	6 horas	<b>4,2</b>
	24 horas	<b>5,0</b>
	7 días	<b>5,0</b>
	14 días	<b>5,0</b>
	28 días	<b>5,0</b>
<i>E. coli</i>	6 horas	<b>4,9</b>
	24 horas	<b>4,9</b>
	7 días	<b>4,9</b>
	14 días	<b>4,9</b>
	28 días.	<b>4,9</b>
<i>Candida A.</i>	7 días	<b>4,9</b>
	14 días	<b>4,9</b>
	28 días.	<b>4,9</b>
<i>A. Niger</i>	7 días	<b>2,7</b>
	14 días	<b>3,0</b>
	28 días.	<b>2,8</b>

Tablas D a G

5 Las tablas D y E proporcionan composiciones de RTKi con diferentes polímeros y tensioactivos. Los Ejemplos de la Tabla D se prepararon usando una suspensión al 10 % de RTKi con un 1 % de polisorbato 80, que se trituró en un molino de bolas para reducir el tamaño de partícula promedio en volumen hasta aproximadamente 3 micrómetros. Los Ejemplos de la Tabla E se prepararon usando una suspensión al 10 % de AL-39324 con un 1 % de tiloxapol, que se trituró en un molino de bolas para reducir el tamaño de partícula promedio en volumen hasta aproximadamente 3 micrómetros. Las soluciones de polímero se esterilizaron o bien en autoclave o bien mediante filtración esterilizante antes de su uso en la preparación de estas composiciones. Los resultados de viscosidad, % de volumen de sedimentación tras el depósito y redispersabilidad de estas composiciones se proporcionan en las 10 Tablas F y G. La viscosidad se midió usando un viscosímetro Brookfield LV con un huso CP-42 a 12 r.p.m. lo que produjo una velocidad de cizalla de aproximadamente  $46 \text{ s}^{-1}$ . El tiempo de redispersabilidad se midió usando el procedimiento proporcionado previamente y la centrifugación se efectuó durante aproximadamente 16 horas.

15 Las composiciones con un 15 % de PEG 20 000 o un 2,3 % de PEG 30 000 no solo se depositaron lentamente, sino que también se dispersaron rápidamente. Aunque las composiciones con los polímeros hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxietilcelulosa (HEC) tienen una viscosidad deseable y se depositan de forma relativamente lenta, estas composiciones no se redispersan uniformemente en 30 segundos. Por tanto, las composiciones con PEG 20 000 o PEG 30 000 tienen preferentemente características de suspensión.

TABLA D

Ingredientes	porcentajes p/v										
RTKi	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Polisorbato 80	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
HPMC	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HEC	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG 400	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-	-
PEG 3000	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-
PEG 20 000	-	-	-	-	-	5	-	15	-	-	-
PEG 30 000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,3
Cloruro sódico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Manitol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Propilenglicol	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Polyquaternium 1	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Hidróxido sódico o Ácido clorhídrico	Ajuste a pH 7,0										
Agua purificada	c.s.										

TABLA E

Ingredientes	porcentajes p/v									
RTKi	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tiloxapol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
HPMC	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-
HEC	-	-	0,4	-	-	-	-	-	-	-
PEG 400	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-
PEG 3000	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-
PEG 20 000	-	-	-	-	-	5	-	15	-	-
PEG 30 000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,3
Cloruro sodico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Manitol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Propilenglicol	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Polyquaternium 1	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Hidróxido sódico o Ácido clorhídrico	Ajuste a pH 7,0	Ajuste a pH 7,0	Ajuste a pH,0	Ajuste a pH 7,0						
Agua purificada	c.s.									

ES 2 630 037 T3

Tabla F (Resultados de las composiciones de la Tabla D con un 0,1 % de polisorbato 80)

Polímero	Ninguno	HPMC al 0,6 %	HEC al 0,4 %	PEG 400 al 15 %	PEG 3000 al 15 %	PEG 20 000 al 5 %	PEG 20 000 al 15 %	PEG 300 000 al 2,3 %
Viscosidad (mPa.s)	1,1	24,4	41,9	2,8	5	5	31,8	33,8
Redispersabilidad	5	> 30	> 30	5	10	10	10	15
% del volumen de sedimentación								
en 0 h	100	100	100	100	100	100	100	100
en 1 hora	100	100	100	44	96	92	100	100
en 2 horas	98	100	100	40	82	70	100	100
en 1 día	8	100	100	36	16	14	96	100
en 1 semana	6	18	100	36	10	6	18	18

Tabla G (Resultados de las composiciones de la Tabla E con un 0,1 % de tiloxapol)

Polímero	Ninguno	HPMC al 0,6 %	HEC al 0,4 %	PEG 400 al 15 %	PEG 3000 al 15 %	PEG 20 000 al 5 %	PEG 20 000 al 15 %	PEG 300 000 al 2,3 %
Viscosidad (mPa.s)	1,3	26,3	46,4	2,2	4,9	5,5	33,6	36,7
Redispersabilidad	5	> 30	> 30	5	5	5	5	10
% del volumen de sedimentación								
en 0 h	100	100	100	100	100	100	100	100
en 1 hora	94	100	100	100	94	92	100	100
en 2 horas	88	100	100	96	84	72	100	100
en 1 día	34	100	100	24	18	18	98	86
en 1 semana	32	98	100	22	10	12	24	36

**REIVINDICACIONES**

1. Una suspensión farmacéutica, que es una suspensión oftálmica, ótica o nasal, que comprende:
- 5 una solución acuosa que incluye un agente de suspensión, en la que el agente de suspensión comprende al menos un 93 % en peso de polietilenglicol de peso molecular elevado, óxido de polietileno, o ambos, teniendo el polietilenglicol de peso molecular elevado, cuando está incluido, un peso molecular de al menos 10 000; y
- un agente terapéutico que está suspendido en la solución por medio del polietilenglicol de peso molecular elevado, el óxido de polietileno o ambos.
2. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico se selecciona entre roscovitina, brinzolamida, tandospirona, acetato de anecortave, dexametasona, nepafenaco y cualquier combinación de los mismos.
- 10 3. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico que es soluble o está solubilizado en la formulación.
4. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el segundo agente terapéutico es travoprost, latanoprost, bimatoprost, dorzolamida, timolol, brimonidina, moxifloxacino o una combinación de los
- 15 mismos.
5. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, teniendo la suspensión un grado de floculación de al menos 10, en la que el grado de floculación se mide de acuerdo con lo siguiente:
- 20 en una probeta graduada de 10 ml, se colocan 10 ml de la suspensión farmacéutica y se deja que se deposite sin perturbaciones durante una semana, el nivel superior del sedimento depositado representa el volumen de sedimento en % del volumen total de la suspensión farmacéutica y el grado de floculación se calcula dividiendo el volumen de sedimento final en % entre la concentración del agente terapéutico.
6. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, siendo la suspensión una suspensión oftálmica.
7. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, careciendo la suspensión
- 25 sustancialmente de cualquier compuesto de amonio cuaternario no polimérico, particularmente de cloruro de benzalconio.
8. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende adicionalmente un agente antimicrobiano.
9. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el agente antimicrobiano incluye un
- 30 compuesto de amonio cuaternario polimérico.
10. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende adicionalmente borato, polioliol, o ambos.
11. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el borato es ácido bórico.
12. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 en la que el polioliol se selecciona entre
- 35 glicerol, propilenglicol, manitol, sorbitol o cualquier combinación de los mismos, y el polioliol forma un complejo borato/polioliol en la suspensión.
13. Una suspensión farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, incluyendo la suspensión al menos un 5 % p/v de polietilenglicol y/o incluyendo la suspensión al menos un 0,1 % p/v de óxido de polietileno.
- 40 14. La suspensión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en un método que comprende poner en contacto la suspensión con el oído, la nariz o el ojo de un ser humano.
15. Una suspensión para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la etapa de poner en contacto incluye poner en contacto la suspensión con el ojo de un ser humano
16. Una suspensión para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en el que la viscosidad de

## ES 2 630 037 T3

la suspensión es superior a 5 mP.s (cps) pero no superior a 1000 mP.s (cps), en el que la viscosidad de la suspensión se mide usando un viscosímetro Brookfield LV con un huso CP-42 a 12 r.p.m, a una velocidad de cizalla elevada de  $46 \text{ s}^{-1}$  a  $23 \text{ °C}$ .

5 17. Una suspensión para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en el que la densidad de la suspensión es superior a 1,015 g/ml.

18. Una suspensión para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en el que la suspensión incluye un tensioactivo.

19. Una suspensión para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 en el que el tensioactivo es tiloxapol.

10 20. Una suspensión para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-19, en el que el tamaño de partícula promedio en volumen de cualquier agente terapéutico suspendido en la suspensión es normalmente de al menos  $0,1 \mu\text{m}$  pero no superior a  $20 \mu\text{m}$ .

21. Una suspensión farmacéutica o una suspensión para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, incluyendo la suspensión al menos un 10 % p/v de polietilenglicol y/o incluyendo la suspensión al menos un 1 % p/v de óxido de polietileno.