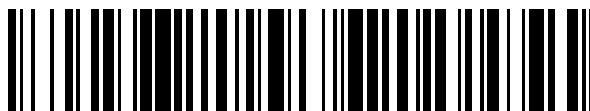


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 752**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2010 E 15179323 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2965749**

54 Título: **Suspensiones de nanopartículas que contienen polímeros de carboxivinilo**

30 Prioridad:

03.12.2009 US 266368 P

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

04.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHOWHAN, MASOOD A.;
GHOSH, MALAY;
HAN, WESLEY WESHIN y
ASGHARIAN, BAHRAM**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 684 752 T3

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

DESCRIPCIÓN

Suspensiones de nanopartículas que contienen polímeros de carboxivinilo

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones para el suministro de fármacos oftálmicos, y más específicamente a suspensiones de nanopartículas que comprenden un polímero de carboxivinilo, un galactomanano y borato.

Antecedentes de la invención

10 La administración tópica de productos farmacéuticos para indicaciones oftálmicas generalmente se prefiere por la facilidad de uso y el cumplimiento por parte del paciente. Las soluciones acuosas que tienen pH y osmolalidad fisiológicamente compatibles son representativas de los sistemas de administración en esta clase. Sin embargo, muchos agentes farmacéuticos son relativamente insolubles en vehículos acuosos y deben suministrarse como una suspensión. A menudo, dichos agentes no penetran bien en el tejido de la córnea. Las suspensiones pueden diluirse o enjuagarse del ojo mediante la película lagrimal antes de que el agente pueda entrar en el tejido de la córnea con suficiente concentración.

15 Por consiguiente, se han usado diversas técnicas para mejorar la biodisponibilidad global de agentes farmacéuticos poco solubles y aumentar la concentración de dichos agentes en tejidos diana. El aumento de la viscosidad de las soluciones aplicadas tópicamente para aumentar el tiempo de retención de la solución en la córnea no siempre conduce a un aumento en la biodisponibilidad, y en realidad puede retardar la penetración del agente farmacéutico en la córnea. Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 11/429,736, presentada el 8 de Mayo de 2006 y titulada "Formulaciones en Suspensión de Nepafenac y otros Fármacos Oftálmicos para el Tratamiento
20 Tópico de Trastornos Oftálmicos".

Se han descrito previamente composiciones oftálmicas que utilizan sistemas gelificantes de galactomanano-borato. La Patente de los Estados Unidos No. 6,403,609 de Asgharian, titulada "Composiciones oftálmicas que contienen polímeros de galactomanano y borato", describe dichos sistemas.

25 Las composiciones oftálmicas que mejoran la penetración de la córnea por agentes farmacéuticos poco solubles tales como Nepafenac se han descrito en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 11/430,239 presentada el 8 de Mayo de 2006 titulada "Formulaciones en suspensión de Nepafenac y otros fármacos oftálmicos para el tratamiento tópico de trastornos oftálmicos". La solicitud '239 describe el uso de un tensioactivo de poloxámero o meroxapol y un agente de ajuste de la tonicidad de glicol en composiciones que tienen buena permeabilidad de la córnea para el producto farmacéutico activo. Estas composiciones no comprenden un polímero de carboxivinilo.

30 La Patente de los Estados Unidos No. 5,188,826 describe una suspensión de gel oftálmica para tratar el ojo seco. Las composiciones en suspensión permanecen como un gel en el ojo durante un tiempo prolongado, y liberan agua y uno o más demulcentes o vasoconstrictores oftálmicos. Las composiciones en suspensión contienen un polímero que contiene carboxilo ligeramente entrecruzado, insoluble en agua, que tiene un tamaño de partícula de no más de 50 μm en un diámetro esférico equivalente. El demulcente es preferiblemente al menos uno de sodio carboximetil
35 celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, dextrano 70, gelatina, glicerina, polietilenglicol, polisorbato 80, propilenglicol, alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona. Particularmente preferido como polímero que contiene carboxilo es CARBOPOL® 976. Las composiciones en suspensión no contienen un fármaco con prescripción.

40 La Patente de Estados Unidos 5,192,535 describe composiciones en suspensión de fármacos oftálmicos que tienen viscosidades adecuadamente bajas para permitir una administración fácil en forma de gota, pero que se gelifican rápidamente en el ojo para proporcionar una liberación sostenida del fármaco. Las composiciones en suspensión se formulan a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 6.5 y contienen un polímero que contiene carboxilo, insoluble en agua, preparado polimerizando uno o más monómeros monoetilénicamente insaturados que contienen carboxilo y menos de aproximadamente 5% en peso de un agente de entrecruzamiento. El CARBOPOL® 976 y el policarbofilo se identifican como ejemplos de polímeros adecuados que contienen carboxilo. Estas formulaciones se
45 gelifican en el ojo debido a las propiedades de termogelificación de los polímeros. Las resinas de intercambio iónico se pueden incluir como un tipo de adyuvante en las composiciones en suspensión. Los demulcentes se identifican como uno de muchos tipos de medicamentos adecuados para usar en las composiciones en suspensión.

50 La Solicitud de Patente de Estados Unidos 2008/0075687 describe composiciones oftálmicas adecuadas para uso como lágrimas artificiales o como vehículos para fármacos oftálmicos. Las composiciones contienen una combinación de tres polímeros que tienen un efecto sinérgico sobre la viscosidad.

Breve resumen de la invención

55 La presente invención se refiere en general a suspensiones de nanopartículas oftálmicas acuosas tópicas que comprenden un compuesto en partículas poco solubles (por ejemplo, agentes farmacéuticos), polímero de carboxivinilo, galactomanano y borato. Una composición preferida de la presente invención es una suspensión de Nepafenac que comprende un polímero de carboxivinilo de ácido acrílico entrecruzado con alil sacarosa o

- alilpentaeritritol, guar y ácido bórico, como se especifica en las reivindicaciones. Las composiciones de la presente invención son fisiológicamente compatibles y proporcionan una buena biodisponibilidad para compuestos en partículas poco solubles tales como Nepafenac, incluso a intervalos de dosificación poco frecuentes, tales como una o dos veces al día. El mantenimiento de la viscosidad de las soluciones de polímero de carboxivinilo es generalmente bastante difícil, ya que la viscosidad impartida por el polímero de carboxivinilo es muy sensible a la concentración de sal; en consecuencia, tales soluciones a menudo no comprenden cloruro de sodio. Sin embargo, como la película lagrimal comprende una concentración relativamente alta de cloruro de sodio, la viscosidad de una solución de polímero de carboxivinilo típicamente disminuye una vez que se aplica tópicamente al ojo. Los presentes inventores han descubierto que la viscosidad de las soluciones de polímero de carboxivinilo puede mantenerse si la solución también contiene un galactomanano y borato. Las composiciones de polímero de carboxivinilo, galactomanano y borato de la presente invención tienen una viscosidad estable cuando se aplican al ojo, y proporcionan una buena biodisponibilidad de compuestos en partículas poco solubles. Los presentes inventores también han encontrado que un tamaño de partícula reducido de 50 a 700 nm mejora la biodisponibilidad de tales compuestos en tejidos diana usando suspensiones oftálmicas tópicas.
- 15 El breve resumen anterior describe ampliamente las características y ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Se describirán características adicionales y ventajas técnicas en la descripción detallada que sigue de la invención.

Breve descripción de los dibujos

- 20 Se puede adquirir una comprensión más completa de la presente invención y las ventajas de esta haciendo referencia a la siguiente descripción, tomada en conjunto con las figuras del dibujo adjunto en el que números de referencia similares indican características similares y en los que:

La FIGURA 1 es un gráfico que muestra la concentración de Amfenac (un metabolito de Nepafenac) en el cuerpo ciliar del iris de conejo después de la administración de formulaciones tópicas de Nepafenac;

- 25 Las FIGURAS 2a y 2b son gráficos que muestran la concentración de Amfenac en el humor acuoso de conejo y el cuerpo ciliar del iris en diversos puntos temporales después de la administración de formulaciones de Nepafenac tópicas; y

Las FIGURAS 3a y 3b son gráficos de barras que muestran el área bajo la curva de gráficos de concentración frente a tiempo de Nepafenac y Amfenac en el humor acuoso de conejo y el cuerpo ciliar del iris después de la aplicación de formulaciones tópicas de Nepafenac.

- 30 Descripción detallada de la invención

- Las composiciones de la presente invención comprenden un polímero de carboxivinilo. Los polímeros de carboxivinilo tienen un peso molecular aproximado de alrededor de 50000 a aproximadamente 6 millones de daltons. Los polímeros se caracterizan por tener grupos funcionales de ácido carboxílico. Los polímeros de carboxivinilo preferidos incluyen carbómeros solubles en agua e hinchables en agua. Muchos de estos carbómeros están disponibles con el nombre comercial CARBOPOL® de Lubrizol Corporation. Los polímeros de carbómero son polímeros basados en ácido acrílico entrecruzados. Están entrecruzados con alil sacarosa o alilpentaeritritol. Los copolímeros de carbómero son polímeros de ácido acrílico, modificados por acrilatos de alquilo C₁₀₋₃₀, y entrecruzados con alilpentaeritritol. Un carbómero preferido para usar en las composiciones de la presente invención es un polímero de ácido acrílico entrecruzado con alil sacarosa o alilpentaeritritol, que está disponible comercialmente como CARBOPOL® 974P. La cantidad de polímero de carboxivinilo presente en las composiciones en suspensión de la presente invención varía de aproximadamente 0.1 a 1.0% p/v, preferiblemente 0.1 a 0.5% p/v, y lo más preferiblemente 0.4% p/v.

- 45 Además de un polímero de carboxivinilo, las composiciones de la presente invención utilizan un sistema de galactomanano-borato en solución acuosa. Un anión de borato se condensará en los grupos cis-diol de una molécula de galactomanano, y puede reticularse con una segunda molécula de galactomanano. La reticulación del borato y el galactomanano está influenciada por factores tales como el pH, entre otros, y tal reticulación a su vez influye en la viscosidad de la solución.

- 50 Los tipos de galactomananos que pueden usarse en la presente invención se derivan típicamente de goma guar, goma de algarrobo y goma de tara. Como se usa en este documento, el término "galactomanano" se refiere a polisacáridos derivados de las gomas naturales anteriores o gomas similares naturales o sintéticas que contienen restos de manosa o galactosa, o ambos grupos, como los componentes estructurales principales. Los galactomananos preferidos de la presente invención están constituidos por cadenas lineales de unidades (1-4)-β-D-manopiranosilo con unidades de α-D-galactopiranosilo unidas por enlaces (1-6).

- 55 Con los galactomananos preferidos, la relación de D-galactosa a D-manosa varía, pero generalmente será de aproximadamente 1:2 a 1:4. Los galactomananos que tienen una relación de D-galactosa:D-manosa de aproximadamente 1:2 son los más preferidos. Además, otras variaciones químicamente modificadas de los polisacáridos también se incluyen en la definición de "galactomanano". Por ejemplo, pueden hacerse sustituciones de hidroxietilo, hidroxipropilo y carboximetilhidroxipropilo a los galactomananos de la presente invención. Las variaciones

- no iónicas de los galactomananos, tales como las que contienen grupos alcoxi y alquilo (C₁-C₆) son particularmente preferidas cuando se desea un gel blando (por ejemplo, sustituciones de hidroxipropilo). Las sustituciones en las posiciones de hidroxilo no cis son las más preferidas. Un ejemplo de sustitución no iónica de un galactomanano de la presente invención es hidroxipropil guar, con una sustitución molar de aproximadamente 0.4. Las sustituciones aniónicas también pueden hacerse a los galactomananos. La sustitución aniónica es particularmente preferida cuando se desean geles fuertemente sensibles. Un galactomanano está presente típicamente en una formulación de la presente invención a una concentración de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10% p/v, preferiblemente a aproximadamente 0.1 p/v% a aproximadamente 2.0 p/v%, y lo más preferiblemente a aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.4 p/v%. Los galactomananos preferidos de la presente invención son guar, guar nativo e hidroxipropil guar. En una realización preferida de la presente invención, el guar nativo está presente a una concentración de aproximadamente 0.2% p/v. El guar nativo es particularmente preferido, por ejemplo, USP o polvo de guar nativo de grado general obtenido de TIC Gums, Inc. Un proceso para producir un guar nativo particularmente preferido se describe en la Solicitud de Patente Estadounidense copendiente N° 12/701,339, titulada " Proceso de Purificación Guar" presentada el 5 de febrero de 2010.
- Los compuestos de borato que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ácido bórico y otras sales farmacéuticamente aceptables tales como borato de sodio (bórax) y borato de potasio. El borato está presente típicamente a una concentración de 0.2 a 2.0% p/v, más preferiblemente a una concentración de 0.4 a 0.6% p/v, y lo más preferiblemente a aproximadamente 0.5% p/v. Como se usa en este documento, el término "borato" se refiere a todas las formas farmacéuticamente adecuadas de boratos, que incluyen pero no se limitan a ácido bórico, y boratos de metal alcalino tales como borato de sodio y borato de potasio. El ácido bórico es el borato preferido usado con las realizaciones de la presente invención.
- Ciertas composiciones acuosas de la presente invención contienen una cantidad farmacéuticamente eficaz de Nepafenac u otro compuesto en partículas poco solubles. Como se usa en el presente documento, "escasamente soluble en agua" o "compuesto en partículas poco soluble" significa un compuesto o agente farmacéutico que tiene un límite de solubilidad en agua a 25°C en el intervalo de 0.001 a 0.1% p/v. El Nepafenac es un compuesto antiinflamatorio no esteroideo conocido y puede prepararse por métodos conocidos. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,475,034 y 4,313,949. El Nepafenac también se conoce como ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético. El uso tópico de Nepafenac y otros derivados de éster y amida del ácido 3-benzoilfenilacético para tratar la inflamación y el dolor oftálmicos se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 5,475,034. Las composiciones de Nepafenac de la presente invención generalmente contendrán del 0.1 al 1.0% p/v, preferiblemente del 0.25 al 0.35% p/v, y lo más preferiblemente aproximadamente del 0.3% p/v de Nepafenac.
- Los presentes inventores han descubierto que la disminución del tamaño de partícula de Nepafenac en ciertas composiciones de la presente invención mejora la biodisponibilidad de Nepafenac. Las composiciones preferidas en consecuencia tienen un tamaño medio de partícula de 50 a 700 nm, un tamaño medio de partícula más preferido de 100 a 600 nm, y un tamaño de partícula promedio más preferido de 400 nm. Se conocen métodos para producir partículas nanométricas y submicrométricas de fármacos, que incluyen, pero no se limitan a, molienda, homogeneización a alta presión o formación de pequeños cristales a partir de soluciones.
- Otros compuestos en partículas escasamente solubles que se pueden usar en realizaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, compuestos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes antifúngicos, inhibidores de la fosfodiesterasa IV, inhibidores del receptor de tirosina quinasa, inhibidores de la rho quinasa, bradiquinina agonistas, agonistas de CNP, inhibidores de H1/syk quinasa, inhibidores de VEGF, anticuerpos y fragmentos de los mismos, inhibidores de TNF- α , compuestos halogenados tales como aminoácidos halogenados y esteroides.
- Las composiciones de la presente invención son oftálmicamente adecuadas para su aplicación a los ojos de un sujeto. Estas gotas pueden administrarse desde una ampolla de dosis única que preferiblemente puede ser estéril y, por lo tanto, hace innecesarios los componentes bacteriostáticos de la formulación. Alternativamente, las gotas pueden suministrarse desde una botella multidosis que preferiblemente puede comprender un dispositivo que extrae cualquier conservante de la formulación a medida que se suministra, siendo conocidos tales dispositivos en la técnica.
- Las composiciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes adicionales y/o uno o más ingredientes activos adicionales (por ejemplo, agentes farmacéuticos). Los excipientes comúnmente usados en composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, demulcentes, agentes de tonicidad, conservantes, adyuvantes conservantes, agentes quelantes, agentes reguladores y tensioactivos. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes de ajuste de la viscosidad, agentes estabilizantes, agentes potenciadores del confort, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes.
- Las composiciones de la presente invención opcionalmente contienen sales de cloruro de metal (tales como cloruro de sodio) o agentes de ajuste de tonicidad no iónicos (tales como propilenglicol o compuestos de hidroxilo) como agentes de ajuste de la tonicidad adicionales. Los agentes reguladores adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfatos, acetatos y similares, y aminoalcoholes tales como 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP). En una composición preferida, está presente un cloruro de metal tal como cloruro de sodio a una concentración de 0.15 a 0.5% p/v, y lo más preferiblemente a 0.4 p/v%.

5 Las composiciones establecidas en este documento pueden comprender uno o más conservantes. Se conocen muchos conservantes oftálmicamente aceptables e incluyen, pero no se limitan a, haluros de benzalconio y poliquaternium-1. Los conservantes más preferidos son cloruro de benzalconio ("BAC") y poliquaternium-1. En el caso del cloruro de benzalconio, el conservante está presente preferiblemente en una cantidad de 0.001 a 0.02%, y lo más preferiblemente 0.005%.

10 Las composiciones de la presente invención son preferiblemente isotónicas o ligeramente hipotónicas para combatir cualquier hipertonicidad de las lágrimas causadas por evaporación y/o enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad para llevar la osmolalidad de la formulación a un nivel de o cerca de 250-350 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). Las composiciones de la presente invención generalmente tienen una osmolalidad en el intervalo de 250 a 350 mOsm/kg. Las composiciones oftálmicas generalmente se formularán como soluciones acuosas estériles. El término "acuoso" típicamente indica una formulación acuosa en la que la formulación es > 50%, más preferiblemente > 75% y en particular > 90% en peso de agua.

15 Las composiciones acuosas de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes reguladores, tales como reguladores de fosfato (por ejemplo, fosfato disódico y fosfato monosódico) y reguladores de citrato. El agente regulador se elige con base en el pH objetivo para la composición, que generalmente varía de pH 5.0 a 8.5. El pH objetivo para la composición depende del fármaco oftálmico elegido. En el caso de Nepafenac, el pH deseado es preferiblemente de 5.0 a 7.2, y lo más preferiblemente de 6.0. Los agentes de ajuste de pH oftálmicamente aceptables son conocidos e incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico (HCl) e hidróxido de sodio (NaOH). En una realización particularmente preferida, el pH de la composición es de 5.8 a 6.8.

20 Se pueden incluir agentes de molienda no iónicos tales como tiloxapol, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa sódica en ciertas realizaciones de la presente invención. Si están presentes, dichos agentes de molienda tienen una concentración de 0.005 a 0.1% p/v en las composiciones de la presente invención.

25 Los agentes quelantes adecuados incluyen edetato disódico; edetato trisódico; edetato tetrasódico; y pentaacetato de dietilenamina. El más preferido es el edetato disódico. Si se incluye, el agente quelante típicamente estará presente en una cantidad de 0.001 a 0.1% p/v. En el caso de edetato disódico, el agente quelante está presente preferiblemente a una concentración de 0.01%.

30 Las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar muchos trastornos oftálmicos. Estos trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos de la superficie ocular y de la retina, glaucoma, ojo seco, dolor de la superficie ocular, uveítis, escleritis, epiescleritis, queratitis, inflamación inducida quirúrgicamente, endoftalmitis, iritis, degeneración macular atrófica, retinitis pigmentosa, retinopatía iatrogénica, desgarros y agujeros de la retina, edema macular (por ejemplo, edema macular cistoide), edema macular diabético, retinopatía diabética, retinopatía drepanocítica, oclusión de venas y arterias de la retina, neuropatía óptica, degeneración macular exudativa, glaucoma neovascular, neovascularización de la córnea, ciclitis, retinopatía de los bastones y pterigio.

35 En realizaciones preferidas, una composición de la presente invención se administra una vez al día. La biodisponibilidad potenciada de ciertas composiciones de la presente invención permite una dosificación de una vez al día para composiciones que contienen Nepafenac. Este régimen de dosificación mejora la conformidad del paciente y las probabilidades de un tratamiento exitoso. Sin embargo, las composiciones también pueden formularse para administración con cualquier frecuencia de administración, incluso una vez a la semana, una vez cada 5 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, ocho veces al día, cada hora o una frecuencia mayor. Dicha frecuencia de dosificación también se mantiene durante un período de tiempo variable dependiendo del régimen terapéutico. La duración de un régimen terapéutico particular puede variar desde una dosis única hasta un régimen que se extiende durante meses o años. Un experto habitual en la técnica estaría familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica.

45 Ciertos aspectos de la presente invención poseen numerosas ventajas. Las composiciones gelificantes forman geles transparentes e incoloros y no interfieren con la visión. Los geles se activan mediante pequeños cambios de pH cuando se aplican al ojo. Además, los polímeros de guar y carbómero no tienen un punto de enturbiamiento cuando se someten a autoclave, y en consecuencia proporcionan una fácil esterilización. Estos polímeros también son compatibles con muchos excipientes de uso común.

50 Se presentan los siguientes ejemplos con el fin de ilustrar adicionalmente realizaciones seleccionadas de la presente invención.

Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad (p/v%)
Nepafenac	0.3

ES 2 684 752 T3

Ingrediente	Cantidad (p/v%)
Carboximetilcelulosa Sódica	0.06
Carbopol 974p	0.4
Goma Guar Nativa	0.2
Ácido Bórico	0.5
Cloruro de Sodio	0.4
Propilen Glicol	0.5
Cloruro de Benzalconio	0.005
EDTA Disódico (Edetato Disódico)	0.01
Hidróxido de Sodio/Acido Clorhídrico	q.s. pH 7.0
Agua Purificada	q.s. 100%

Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad (p/v%)
Rimexolona	0.01-3.0
Tyloxapol	0.01-0.1
Carbopol 974	0.2-0.6
Goma de Guar	0.1-0.3
Ácido bórico	0.25-1.0
Cloruro de sodio	0.2-0.5
Propilen glicol	0.5-1.5
EDTA Disódico	0-0.01
Cloruro de benzalconio	0.003-0.01
Ácido clorhídrico	q.s. a pH 7.0
Hidróxido de sodio	q.s. a pH 7.0
Agua Purificada	q.s. a 100%

Ingrediente	Cantidad (p/v%)

Ejemplo 3

La FIGURA 1 es un gráfico que muestra la concentración de Amfenac (un metabolito de Nepafenac) en el cuerpo ciliar del iris de conejo (ICB) después de una dosis de una suspensión comercial de 0.1 p/v% de Nepafenac (NEVANAC®) en comparación con formulaciones de 0.3 p/v% de Nepafenac en carbopol (FID114971) y carbopol/guar/borato (FID114949). El gráfico demuestra que la formulación de carbopol/guar/borato proporciona una mejor biodisponibilidad que una formulación similar que solo contiene carbopol. La formulación NEVANAC tenía cantidades más bajas de Amfenac en el ICB en comparación con la formulación carbopol/guar/borato.

Ejemplo 4

La distribución de Nepafenac y su metabolito, Amfenac, se estudió en conejos blancos de Nueva Zelanda. Los conejos se dosificaron bilateralmente, se sacrificaron y el humor acuoso (AH) y el tejido del cuerpo ciliar del iris (ICB) se analizaron usando LC/MS/MS. Los datos para cada punto de tiempo mostrado en las FIGURAS 2a y 2b son el promedio de las concentraciones medidas a partir de 6 ojos de conejo. Los animales dosificados TID recibieron tres dosis con 8 horas de separación durante 4 días, con una dosis única en la mañana del día 5. Animales dosificados QD recibieron una dosis durante 5 días.

Las FIGURAS 2a y 2b son gráficos que muestran la concentración de Amfenac en el humor acuoso de conejo y en el cuerpo ciliar del iris en diversos puntos temporales después de la administración de las formulaciones de Nepafenac. Las FIGURAS 3a y 3b son gráficos de barras que muestran el área bajo la curva de gráficos de concentración frente a tiempo de Nepafenac y Amfenac en el humor acuoso de conejo y el cuerpo ciliar del iris después de la aplicación de formulaciones tópicas de Nepafenac. Las figuras indican que las formulaciones de carbopol/guar Nepafenac ensayadas produjeron consistentemente una mayor biodisponibilidad que las formulaciones y formulaciones de Nepafenac comercializadas actualmente que tienen solo carbopol. Tras la administración ocular tópica, la formulación de carbopol/guar Nepafenac (FID 114949) mostró una biodisponibilidad mayor que la formulación solo de carbopol (FID 104045). Cuando el tamaño de partícula de Nepafenac se redujo a aproximadamente 400 nm, la formulación de nanopartículas de carbopol/guar (FID 115535) mostró una biodisponibilidad incrementada para formulaciones que tenían un tamaño de partícula más grande. Todas las formulaciones de carbopol/guar produjeron concentraciones más altas de humor acuoso y Amfenac en el cuerpo ciliar del iris en todos los puntos de tiempo, como se muestra en las FIGURAS 2a y 2b.

La nanosuspensión carbopol/guar de Nepafenac se realizó de la siguiente manera. En un recipiente de vidrio de 2000 mL, se tomaron 200 g de solución madre CARBOPOL® 974P al 2%. A esta se añadieron secuencialmente 5 g de ácido bórico, 4 g de cloruro de sodio y aproximadamente 200 g de agua purificada. Se agitó bien para disolver y el pH se ajustó a 7.0. A esto se añadieron 400 g de una solución madre de guar al 0.5% y se mezclaron completamente. A esta solución se añadieron 5 g de propilenglicol, 5 g de solución madre de cloruro de benzalconio al 1% y 10 g de solución madre de EDTA disódica al 1%. El pH de la solución se comprobó y se ajustó a 9.50 mediante la adición de agua purificada. Esta solución se esterilizó en autoclave a 121°C durante 35 minutos. Después de enfriar, se añadieron 60 g de una suspensión madre al 5% de Nepafenac en solución de CMC. La solución resultante se agitó bien y se llevó a q.s. al 100% del tamaño del lote por agua purificada.

La suspensión de Nepafenac se hizo de la siguiente manera. En un recipiente de vidrio de 1000 mL, se dejaron hidratar 10 g de carboximetilcelulosa sódica (CMC) 7LF PH durante 2 horas, y luego se sometió a autoclave durante 35 minutos a 121°C. Una suspensión de 3-5% de Nepafenac se preparó asépticamente en la solución de CMC anterior. La suspensión se homogeneizó usando un homogeneizador manual durante 10 minutos a 5000-10000 RPM. La suspensión se trituró asépticamente con un Netzsch Minicer High Energy Mill (HEM) usando 140 mL de perlas de Zr de 0.2 mm en una sala limpia durante 30 minutos a 3000 RPM para alcanzar el tamaño de partícula deseado. La suspensión espesa resultante se verificó para determinar el tamaño de partícula.

La presente invención y sus realizaciones se han descrito en detalle. Sin embargo, no se pretende que el alcance de la presente invención se limite a las realizaciones particulares de cualquier proceso, fabricación, composición de material, compuestos, medios, métodos y/o etapas descritos en la especificación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de suspensión oftálmica acuosa administrable tópicamente que comprende:
un polímero de carboxivinilo a una concentración de 0.1 a 0.5 p/v%;
un galactomanano a una concentración de 0.1 a 0.4% p/v;
- 5 borato a una concentración de 0.4 a 2.0 p/v%; y
un compuesto en partículas escasamente soluble, teniendo dicho compuesto una solubilidad en agua a 25°C de 0.001 a 0.1% p/v.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente de ajuste del pH en una cantidad suficiente para hacer que la composición tenga un pH de 5.0 a 7.2.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente de ajuste de la tonicidad en una cantidad suficiente para hacer que la composición tenga una osmolalidad de 250 a 350 mOsm/kg.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto en partículas poco solubles es Nepafenac a una concentración de 0.1 a 1.0% p/v.
- 15 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho polímero de carboxivinilo es carbómero a una concentración de 0.4% p/v.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además un agente de molienda a una concentración de 0.005 a 0.1% p/v, en donde el agente de molienda se selecciona de tiloxapol, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa sódica, preferiblemente donde dicho agente de molienda es carboximetilcelulosa sódica.
- 20 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente de ajuste de la tonicidad de sal de cloruro de metal, preferiblemente cloruro de sodio a una concentración de 0.4% p/v.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un compuesto de hidroxilo no iónico como un agente de ajuste de la tonicidad.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente tanto un conservante como un agente quelante.
- 25 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el conservante es cloruro de benzalconio a una concentración de 0.005% p/v y el agente quelante es edetato disódico a una concentración de 0.01% p/v.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho polímero de carboxivinilo es carbómero, dicho galactomanano es guar, dicho borato es ácido bórico, y dicho compuesto en partículas poco solubles es Nepafenac a una concentración de 0.1 a 1.0% p/v.
- 30 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende 0.4% p/v de carbómero, 0.2% p/v de guar, 0.5% p/v de ácido bórico y 0.3% p/v de Nepafenac.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicho Nepafenac tiene un tamaño de partícula promedio de 400 nm.
- 35 14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método para tratar trastornos oftálmicos en un paciente que comprende administrar tópicamente al paciente dicha composición.
15. Un método para mantener la viscosidad de una composición oftálmica tópica que comprende 0.1 a 0.5% p/v de carbómero cuando dicha composición se aplica tópicamente al ojo, comprendiendo el método:
añadir galactomanano suficiente para proporcionar una concentración de 0.1% p/v a 0.4% p/v de galactomanano en dicha composición, y borato suficiente para proporcionar una concentración de 0.4% p/v a 0.6% p/v en dicha composición.
- 40

FIGURA 1

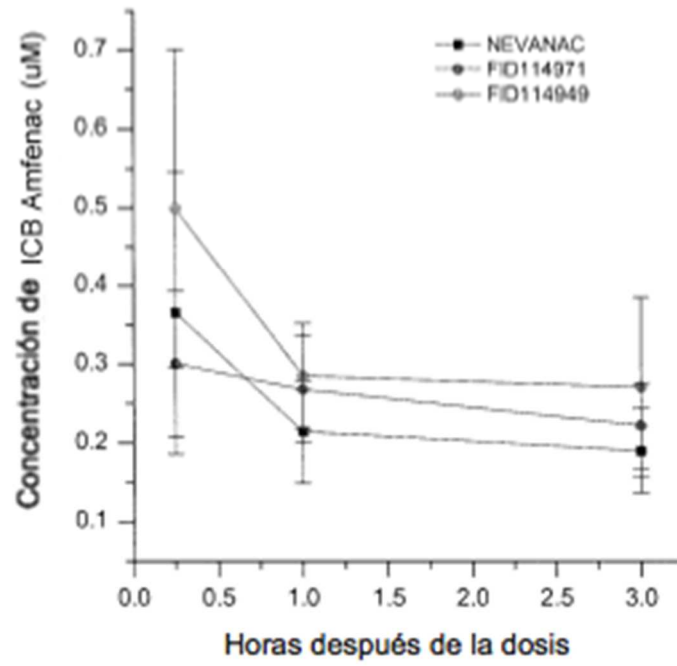


FIGURA 2a

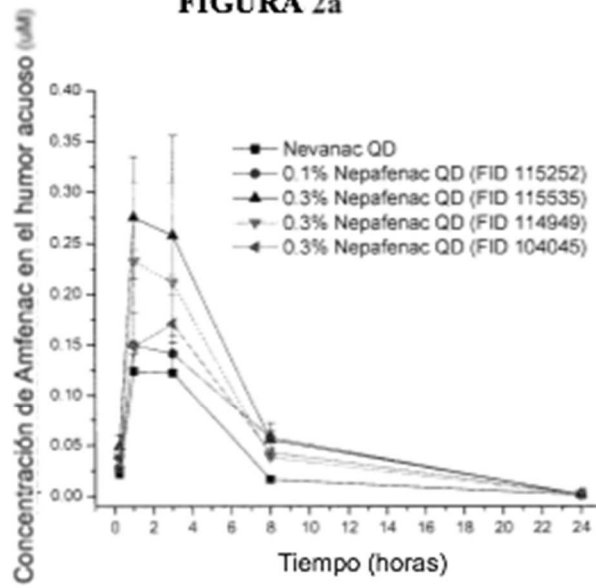


FIGURA 2b

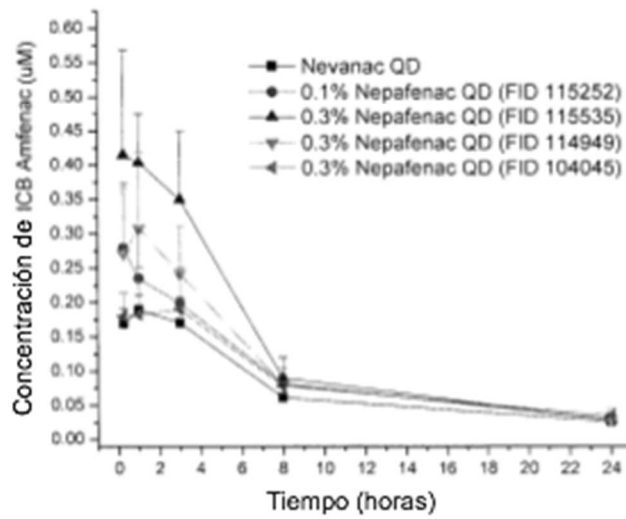


FIGURA 3a

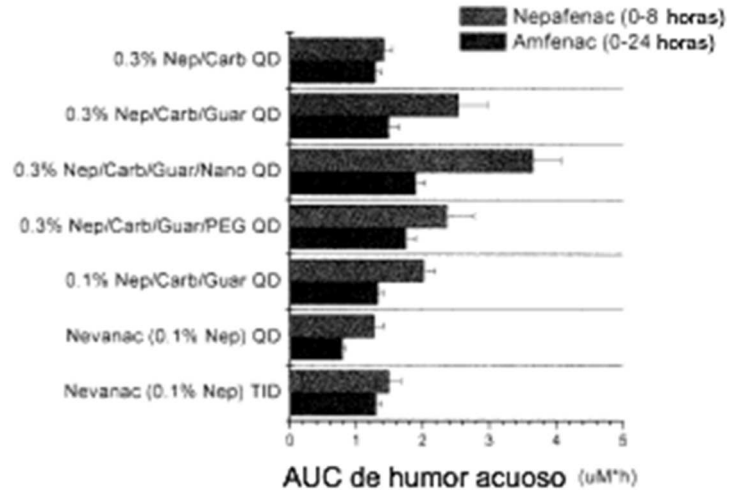


FIGURA 3b

