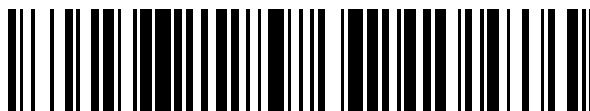


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 653**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2013** **PCT/US2013/071397**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014** **WO14088838**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2013** **E 13860388 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020** **EP 2928475**

54 Título: **Composiciones de suspensión de finafloxacino**

30 Prioridad:

06.12.2012 US 201261734268 P

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

29.09.2020

73 Titular/es:

MERLION PHARMACEUTICALS (100.0%)

Robert-Rössle-Str. 10

13125 Berlin, DE

72 Inventor/es:

BOUDREAUX, BRENT G.;

BRIDLE, MARK J.;

HUYNH, BRYAN H.;

GHOSH, MALAY;

CHOWHAN, MASOOD A.;

ALANI, LAMAN y

KABRA, BHAGWATI P.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 784 653 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de suspensión de finafloxacino

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a composiciones de suspensión que comprenden una fluoroquinolona. La presente invención se refiere específicamente a composiciones de suspensión que comprenden finafloxacino o un derivado de finafloxacino.

10

Antecedentes de la invención

Se conoce que los antibióticos de quinolona tienen propiedades antimicrobianas de amplio espectro deseables. Por ejemplo, se desvelan compuestos de quinolona para uso en tratamiento de afecciones oftálmicas, óticas y nasales en la Patente de Estados Unidos n.º 6.716.830, la totalidad de cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

15

Para uso en terapéutica farmacéutica, los antibióticos de quinolona deben formularse como composiciones estables, eficaces. Las composiciones inestables pueden precipitar material particulado cuando se almacenan durante un período de tiempo, o pueden experimentar degradación del ingrediente farmacéutico activo o un excipiente. Es improbable que dichas composiciones sean aprobadas por agencias reguladoras debido a preocupaciones de seguridad y otras consideraciones.

20

El finafloxacino es una fluoroquinolona de amplio espectro que se ha descrito previamente en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º serie 12/829.973 (publicada como US 2011/0003803 A1) para el tratamiento de infección oftálmica, ótica y nasal. Los picos de actividad antimicrobiana de finafloxacino a pH varían entre 5 y 6. Sin embargo, se descubrió que las soluciones acuosas de finafloxacino con este pH tenían precipitados en estudios de estabilidad. Por tanto, se necesitan nuevas composiciones de finafloxacino con mejores características de estabilidad.

25

30 **Breve resumen de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones en suspensión que comprenden finafloxacino, un solubilizante, y un agente de suspensión. Tales composiciones de finafloxacino son para tratamiento de infección microbiana, incluyendo infecciones oftálmicas, óticas y nasales.

35

Como se indicó anteriormente, finafloxacino tiene la mayor eficacia antimicrobiana a pH bajo. Sin embargo, las composiciones en solución de finafloxacino sufrieron una baja solubilidad y estabilidad a pH óptimo, produciendo a menudo precipitados no deseados. La presente invención proporciona composiciones estables, eficaces de suspensión de finafloxacino. Las suspensiones preferentes de finafloxacino tienen una fracción soluble de finafloxacino mayor que 0,05 % p/v y tienen una relación de finafloxacino suspendido a soluble entre 18 a 1 y 1 a 1.

40

También desvelado en este documento, pero no forma parte de las reivindicaciones, es un método para tratar un tejido infectado que comprende tratar el tejido infectado con una composición de suspensión tópica que comprende finafloxacino. En una realización preferente, se usa dosificación una vez al día de la suspensión tópica para tratar el tejido infectado. Las formulaciones de suspensión de la presente invención son particularmente útiles en regímenes de dosificación de baja frecuencia ya que la fracción altamente soluble de finafloxacino puede proporcionar actividad antimicrobiana inmediata mientras que la fracción suspendida se disuelve con el tiempo para proporcionar una duración prolongada de acción.

45

Otra realización más de la presente invención se refiere a composiciones de suspensión que comprenden base libre de finafloxacino. Una composición de suspensión de base libre de finafloxacino particularmente preferente comprende la forma de base libre de finafloxacino A, que es estable a las temperaturas elevadas usadas para esterilizar térmicamente tales composiciones. Las suspensiones de la presente invención también comprenden un solubilizante tal como una especie de catión divalente para aumentar la fracción de finafloxacino soluble en la composición.

50

55

El breve resumen anterior describe ampliamente las características y ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Se describirán características y ventajas técnicas adicionales en la descripción detallada de la invención que sigue. Las características novedosas que se consideran características de la invención se entenderán mejor a partir de la descripción detallada de la invención cuando se consideren en relación con las figuras acompañantes. Sin embargo, las figuras proporcionadas en el presente documento tienen la intención de ayudar a ilustrar la invención o ayudar a desarrollar una comprensión de la invención, y no pretenden ser definiciones del alcance de la invención.

60

65 **Breve descripción de los dibujos**

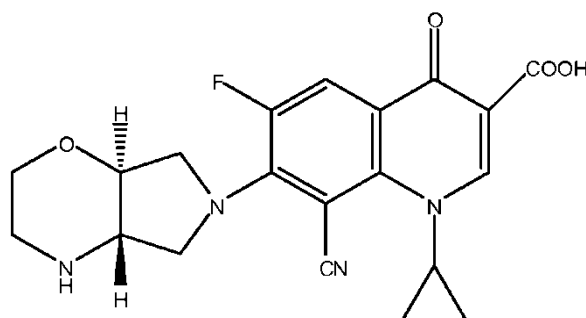
Se puede adquirir una comprensión más completa de la presente invención y sus ventajas por referencia a la siguiente descripción, tomada junto con las figuras del dibujo acompañante en donde los números de referencia similares indican características similares y en donde:

- 5 La FIGURA 1 ilustra el patrón de difracción de rayos X de la forma cristalina A de la base libre de finafloxacino; y
- La FIGURA 2 ilustra los patrones de difracción de rayos X superpuestos de la forma B y la forma C de la base libre de finafloxacino.

10 Descripción detallada de la invención

Las composiciones de la invención se dirigen particularmente al tratamiento de sujetos mamíferos y humanos que tienen o corren el riesgo de tener una infección de tejido microbiana. Las infecciones de tejido microbianas que pueden tratarse o prevenirse según el método de la presente invención se mencionan en JP Sanford *et al.*, "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007" 37^a edición (Antimicrobial Therapy, Inc.). Las infecciones de tejido microbianas particulares que pueden tratarse mediante realizaciones de la presente invención incluyen las infecciones causadas por bacterias, protozoos, hongos, levadura, esporas, y parásitos. La presente invención también se refiere particularmente a composiciones de suspensión antimicrobianas para métodos de tratamiento infecciones oftálmicas, óticas y nasales/sinusales.

Las composiciones de suspensión de la presente invención comprenden finafloxacino o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado, enantiómero, o hidrato del mismo. Finafloxacino (ácido 8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(4a*S*,7a*S*)-hexahidropirrol[3,4-*b*]-1,4-oxazin-6(2*H*)-il]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico) tiene la siguiente estructura:



Una forma preferente de finafloxacino para usar en realizaciones de la presente invención es la base libre de finafloxacino. Se han identificado al menos tres polimorfos de la base libre de finafloxacino (formas A, B, y C). La forma de base libre de finafloxacino sustancialmente pura A se utiliza en realizaciones preferentes, ya que se descubrió que es el más estable a altas temperaturas tales como las que se encuentran durante la esterilización térmica. La forma cristalina de la forma de base libre de finafloxacino A tiene un espectro de difracción de rayos X sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la FIGURA 1. Los espectros de difracción de rayos X en polvo de la forma B y la forma C de la base libre de finafloxacino se muestran en la FIGURA 2.

Como se usa en este documento, la expresión "sustancialmente puro" con referencia a una forma polimórfica particular significa que la forma polimórfica incluye menos de 10 %, preferentemente menos de 5 %, más preferentemente menos de 3 %, más preferentemente menos de 1 % en peso de cualquier otra forma física del compuesto.

Como se usa en este documento, la expresión "esencialmente el mismo" con referencia a las posiciones máximas de difracción de rayos X significa que se tienen en cuenta la posición máxima típica y la variabilidad de intensidad. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2 θ) mostrarán cierta variabilidad entre aparatos, normalmente como mucho 0,2°. Además, el experto en la materia entenderá que las intensidades de pico relativas mostrarán variabilidad entre aparatos así como variabilidad debida al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y deben tomarse como medida cualitativa solamente.

También es preferente finafloxacino diastereomérica y enantioméricamente puro para su uso en realizaciones de la presente invención. Como se usa en este documento, el término "finafloxacino" pretende abarcar finafloxacino y sus sales farmacéuticamente aceptables, derivados, enantiómeros, o hidratos. La expresión "farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica y se refiere a composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas de dosificación que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo

razonable según determina un experto en la materia.

Finafloxacino y sus derivados pueden sintetizarse según los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 6.133.260 de Matzke *et al.*, cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia en su totalidad. La forma de base libre de finafloxacino A se genera tratando clorhidrato de finafloxacino con una sal de hidróxido y luego calentándolo en agua antes de secar. La forma de finafloxacino A también puede obtenerse en estado sólido a partir de la forma de base libre de finafloxacino B con calor y/o secado al vacío. Además, en el proceso de composición del producto farmacológico, la forma de base libre de finafloxacino A puede obtenerse de manera similar a partir de la forma de base libre de finafloxacino B calentando en la fase acuosa.

Las composiciones de suspensión de la presente invención generalmente comprenden finafloxacino a una concentración de 0,15 a 2,0 % p/v. En una realización más preferente, una composición de la presente invención comprende finafloxacino a una concentración de 0,20 a 1,0 % p/v, y en otra realización preferente comprende finafloxacino a una concentración de 0,25 a 0,60 % p/v. Las concentraciones enumeradas se refieren a la cantidad total de finafloxacino en peso en la composición de suspensión e incluyen finafloxacino disuelto en la fracción de solución y finafloxacino en partículas en la fracción de suspensión de la composición.

La relación de finafloxacino suspendido a finafloxacino solubilizado en la composición de suspensión puede variar, pero está normalmente entre 18:1 y 1:1. En una realización preferente, la relación está entre 8:1 y 1:1. En una realización más preferente, la relación es 4:1 a 2:1.

La concentración de finafloxacino soluble de las suspensiones puede variar, pero es normalmente mayor que 0,05 % p/v. En una realización preferente, la concentración de finafloxacino soluble es mayor que 0,075 % p/v, y en una realización más preferente, la concentración de finafloxacino soluble es mayor que 0,1 % p/v. En determinadas realizaciones preferentes, se mantiene una fracción altamente soluble en una suspensión estable que tiene un pH preferente de 5,6 a 6,5 y un pH más preferente de 5,8 a 6,2 y una concentración de solubilizante (tal como cloruro de magnesio) de 0,02 a 0,1 % p/v. Las suspensiones con un pH fuera de este intervalo a menudo tienen cambios de polimorfos indeseables o crecimiento de partículas como se muestra en el Ejemplo 10 posteriormente. En una realización preferente de la presente invención, las suspensiones de finafloxacino están compuestas sustancialmente por la forma de base libre de finafloxacino A (por ejemplo, es preferente más de 95 % de la forma A; más de 99 % de la forma A particularmente preferente), y mantener esta forma polimórfica durante un período de tiempo suficiente para cumplir con los estándares de estabilidad (por ejemplo, 12 meses o más en las realizaciones preferentes, 12 meses a 18 meses en otras realizaciones, o 6 meses a 18 meses en otras realizaciones más) a temperatura ambiente (15-25 °C).

Generalmente es deseable maximizar la concentración de finafloxacino soluble, y se añaden solubilizantes a las composiciones de suspensión para aumentar la cantidad de finafloxacino disuelto. Aunque se pueden usar solubilizantes conocidos en la técnica, se usa sal de magnesio divalente a una concentración de 0,98 a 4,9 mM en las composiciones de la invención. Un solubilizante particularmente preferente es sal de magnesio tal como cloruro de magnesio, acetato de magnesio y óxido de magnesio. Una sal de magnesio particularmente preferente es cloruro de magnesio. Aunque la concentración de cloruro de magnesio puede variar, es preferente una concentración de 0,02 a 0,10 % p/v, es más preferente una concentración de 0,04 a 0,08 % p/v, y es particularmente preferente una concentración de 0,05 a 0,07.

Las composiciones en suspensión de la presente invención se preparan usando un sistema tamponador que mantiene la composición a un pH de 5,8 a 6,2.

Los agentes de molienda para producir tamaños de partículas uniformes de finafloxacino también se utilizan en ciertas realizaciones de la presente invención. En una realización preferente, se usa tiloxapol como agente de molienda para producir finafloxacino con un volumen medio de partícula de menos de 10 µm, y en una realización más preferente, menos de 5 µm.

Se usan agentes de suspensión en las suspensiones de la invención para mantener una suspensión uniforme. La uniformidad de la suspensión puede medirse vertiendo una formulación en un cilindro graduado de 50 ml a 25 °C y midiendo las partes transparentes y no transparentes de la formulación a lo largo del tiempo a medida que la formulación se estabiliza. La uniformidad es la relación (expresada como porcentaje) de formulación no transparente en el cilindro graduado. En realizaciones preferentes, dichos agentes pueden mantener suspensiones de finafloxacino sustancialmente uniformes (es decir, con una formulación suspendida no transparente de 95 % o más) durante un período mayor de 4 horas, y en una realización más preferente mayor de 8 horas. En las composiciones de la invención, el agente de suspensión es hidroxietilcelulosa (HEC) a una concentración de 0,1 a 0,3 % p/v, y lo más preferentemente HEC a una concentración de 0,2 por ciento.

Las suspensiones de finafloxacino de la presente invención pueden redispersarse con agitación a 25 °C en menos de 30 segundos en una realización preferente y menos de 15 segundos en una realización más preferente.

Ciertas realizaciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar infecciones de tejido oftálmico.

Ejemplos de afecciones oftálmicas que pueden tratarse usando composiciones y métodos de la presente invención incluyen conjuntivitis, queratitis, blefaritis, dacriocistitis, orzuelos y úlceras corneales. Los métodos y composiciones de la invención también pueden usarse profilácticamente en diversos procedimientos quirúrgicos oftálmicos que crean riesgo de infección.

Las infecciones de tejido ótico y nasal/sinusal también pueden tratarse mediante realizaciones de la presente invención. Ejemplos de afecciones óticas que pueden tratarse con composiciones y métodos de la presente invención incluyen otitis externa aguda y otitis media (donde la membrana timpánica se ha roto o se han implantado tubos de timpanostomía). Ejemplos de afecciones nasales/sinusales que pueden tratarse con composiciones y métodos de la presente invención incluyen rinitis, sinusitis, transporte nasal y situaciones donde los tejidos nasales o sinusales se ven afectados por cirugía.

Las realizaciones de la presente invención también pueden usarse profilácticamente para prevenir la infección de un tejido por un agente infeccioso. En tales realizaciones, un tejido en riesgo de infección se pone en contacto con una composición de la presente invención.

En realizaciones particulares, una composición de la presente invención se administra una vez al día. Sin embargo, las composiciones de la presente invención también pueden formularse para administración a 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 cualquier 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 de una dosis única a un régimen que se extiende durante semanas. Un experto habitual en la materia estaría familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica que incorpora una cantidad farmacéuticamente eficaz de finafloxacino o una composición del mismo. La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" es una expresión reconocida en la técnica y se refiere a una cantidad de un agente que, cuando se incorpora a una composición farmacéutica de la presente invención, produce algún efecto deseado con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores como la enfermedad o el agente infeccioso que se está tratando, la composición particular que se administra, o la gravedad de la enfermedad o el agente infeccioso.

Además de finafloxacino, las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente uno o más excipientes. Excipientes utilizados comúnmente en composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes tamponantes, tensioactivos y antioxidantes. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes que mejoran la comodidad, polímeros, emolientes, agentes de ajuste de pH y/o lubricantes. Pueden usarse cualquiera de varios excipientes en composiciones de la presente invención incluyendo agua, mezclas de agua y solventes miscibles en agua, tales como alcoholes C1-C7, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de 0,5 a 5 % de polímeros solubles en agua no tóxicos, productos naturales, tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma de xantano, carragenina, agar y o goma arábiga, derivados de almidón, tales como acetato de almidón e hidroxipropil almidón, y también otros productos sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, óxido de polietileno, preferentemente ácido poliacrílico reticulado y mezclas de estos productos. En realizaciones preferentes, la concentración de los excipientes es, normalmente, de 0,01 a 100 veces la concentración de finafloxacino y los excipientes se seleccionan basándose en su inercia hacia el finafloxacino.

Los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero sin limitación, manitol, cloruro de sodio, glicerina, sorbitol y similares. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfatos, boratos, acetatos y similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, tensioactivos iónicos y no iónicos, aunque se prefieren tensioactivos no iónicos, RLM 100, POE 20 cetilestearil éteres tales como Procol® CS20 y poloxámeros tales como Pluronic® F68. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sulfitos, ascorbatos, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT).

Las composiciones expuestas en el presente documento pueden comprender uno o más conservantes. Ejemplos de tales conservantes incluyen éster de ácido p-hidroxibenzoico, sales de alquilmercurio de ácido tiosalicílico, tales como tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, perborato de sodio, clorito de sodio, parabenos tales como metilparabeno o propilparabeno, alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o fenil etanol, derivados de guanidina tales como polihexametilénbiguanida, perborato de sodio o ácido sórbico. En ciertas realizaciones, la composición puede conservarse por sí misma y no se requiere ningún agente de conservación. En realizaciones preferentes, una composición de suspensión se conserva para cumplir con estándares de Farmacopea Europea (Ph. Eur) con una concentración de cloruro de benzalconio (BAC) de 0,004 a 0,012 % p/v, con una concentración de BAC más preferente de 0,005 % p/v.

Para uso en aplicaciones sinusales, pueden usarse composiciones que comprenden excipientes adecuados para la formación de aerosol usando nebulizadores u otros dispositivos similares bien conocidos por los expertos en la materia.

Algunas composiciones de la presente invención son oftálmicamente adecuadas para su aplicación a ojos de un sujeto. En aspectos preferentes, las composiciones que incluyen finafloxacino se formularán para aplicación tópica en el ojo en suspensión acuosa en forma de gotas. El término "acuoso" indica normalmente una composición acuosa en donde el excipiente es > 50 %, más preferentemente > 75 % y en particular > 90 % en peso de agua. Estas gotas

5 pueden administrarse desde una ampolla de dosis única que preferentemente puede ser estéril y por tanto hace innecesarios los componentes bacteriostáticos de la composición. Alternativamente, las gotas pueden administrarse desde una botella multidosis que preferentemente puede comprender un dispositivo que extrae cualquier conservante de la composición a medida que se administra, conociéndose tales dispositivos en la técnica.

10 En otros aspectos, los componentes de la invención pueden administrarse al ojo como un gel concentrado o un vehículo similar, o como insertos solubles que se colocan debajo de los párpados. En otros aspectos más, los componentes de la invención pueden administrarse al ojo como pomada, emulsiones de agua en aceite y aceite en agua.

15 Para composiciones tópicas para los ojos, las composiciones son preferentemente isotónicas, o ligeramente hipotónicas para combatir cualquier hipertonicidad de las lágrimas causada por evaporación y/o enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad para llevar la osmolalidad de la composición a un nivel en o cerca de 210-420 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). Las composiciones de la presente invención generalmente tienen una osmolalidad en el intervalo de 220-420 mOsm/kg, y preferentemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 260-330 mOsm/kg.

25 En ciertas realizaciones, finafloxacino se formula en una composición que comprende uno o más sustitutos de la lágrima. Varios sustitutos de la lágrima se conocen en la técnica e incluyen, pero sin limitación: polioles monoméricos, tales como, glicerol, propilenglicol, y etilenglicol; polioles poliméricos tales como polietilenglicol; ésteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa; dextranos tales como dextrano 70; polímeros de vinilo, tales como alcohol polivinílico; y carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P. Ciertas composiciones de la presente invención pueden usarse con lentes de contacto u otros productos oftálmicos.

30 En algunas realizaciones, las composiciones expuestas en el presente documento tienen una viscosidad de 0,5-100 cps, preferentemente 0,5-50 cps, y lo más preferentemente 1-20 cps. Esta viscosidad relativamente baja asegura que el producto sea cómodo, no cause desenfoque y se procese fácilmente durante la fabricación, operaciones de transferencia y llenado.

35 En los métodos expuestos en este documento, la administración a un sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que incluye finafloxacino puede realizarse por cualquier método conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, la composición puede administrarse por vía local, tópica, intradérmica, intralesional, intranasal, subcutánea, oral, por inhalación, por inyección, mediante perfusión localizada que baña las células diana directamente, a través de un catéter o por lavado.

40 En realizaciones particulares, la composición se administra tópicamente a una superficie ocular. Respecto a la administración oftálmica, se contempla que se puedan usar todas las rutas locales al ojo, incluyendo administración tópica, subconjuntiva, periocular, retrobulbar, subtenón, intraocular, subretiniana, yuxtasclear posterior y supracoroidea.

45 Las composiciones de la presente invención también pueden comprender un agente antiinflamatorio. Las composiciones de la presente invención también pueden contener uno o más agentes antiinflamatorios. Los agentes antiinflamatorios utilizados en la presente invención se clasifican ampliamente como esteroideos y no esteroideos. Los agentes antiinflamatorios esteroideos preferentes son glucocorticoides. Glucocorticoides para uso oftálmico, 50 ótico o nasal incluyen dexametasona, loteprednol, rimexolona, prednisolona, fluorometolona, hidrocortisona, mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolida, triamcinolona y budesonida.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen, pero sin limitación, inhibidores de prostaglandina H sintetasa (Cox I o Cox II), también denominados inhibidores de ciclooxigenasa tipo I y tipo II, tales como diclofenaco, flurbiprofeno, 55 ketorolaco, suprofen, nepafenaco, amfenaco, indometacina, naproxeno, ibuprofeno, bromfenaco, ketoprofeno, meclofenamato, piroxicam, sulindaco, ácido mefanámico, diflusinal, oxaprozina, tolmetina, fenoprofeno, benoxaprofeno, nabumetoma, etodolaco, fenilbutazona, aspirina, oxifenbutazona, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam y carprofeno; inhibidores selectivos de ciclooxigenasa tipo II, tales como NS-398, viox, celecoxib, P54, etodolaco, L-804600 y S-33516; antagonistas de PAF, tales como SR-27417, A-137491, ABT-299, 60 apafant, bepafant, minopafant, E-6123, BN-50727, nupafant y modipafant; Inhibidores de PDE IV, tales como ariflo, torbafilina, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfilina, CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004, y roflumilast; inhibidores de la producción de citoquinas, tales como inhibidores del factor de transcripción NF.kappa.B; u otros agentes antiinflamatorios conocidos por los expertos en la materia.

65 Las concentraciones de los agentes antiinflamatorios contenidos en las composiciones de la presente invención

variarán según el agente o agentes seleccionados y el tipo de inflamación a tratar. Las concentraciones serán suficientes para reducir la inflamación en los tejidos oftálmicos, óticos o nasales diana después de la aplicación tópica de las composiciones a esos tejidos. Tal cantidad se denomina en el presente documento "una cantidad antiinflamatoria eficaz". Las composiciones de la presente invención contendrán normalmente uno o más agentes antiinflamatorios en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 % p/v, preferentemente de 0,05 a 1,0 % p/v, y lo más preferentemente de 0,05 a 0,2 % p/v. En una realización particularmente preferente, el compuesto antiinflamatorio es dexametasona a una concentración de 0,1 % p/v.

También se contemplan diversas técnicas de administración ótica. En realizaciones particulares, la composición puede suministrarse directamente al canal auditivo (por ejemplo: gotas o ungüentos óticos tópicos; dispositivos de liberación lenta en el oído o implantados adyacentes al oído). Las rutas de administración local incluyen ótica intramuscular, cavidad intratimpánica y rutas de inyección intracoclear para las composiciones. Se contempla además que ciertas composiciones de la invención puedan formularse en insertos intraóticos o dispositivos de implante. Por ejemplo, el suministro de las composiciones puede conseguirse mediante inyección endoscópica asistida (incluida la endoscopia asistida por láser para hacer la incisión en la membrana timpánica) en la cavidad timpánica como se expone, por ejemplo, en Tsue *et al.*, Amer. J. Otolaryngology, Vol. 16(3):158-164, 1995; Silverstein *et al.*, Ear Nose Throat, Vol. 76:674-678, 1997; Silverstein *et al.*, Otolaryngol Head Neck Surg, Vol. 120:649-655, 1999. La administración local también puede conseguirse mediante inyección a través de la membrana timpánica usando una aguja fina (registro EMG), mediante uso de un catéter permanente colocado a través de una incisión de miringotomía, e inyección o infusión a través de la trompa de Eustaquio por medio de un pequeño catéter tubárico. Además, las composiciones pueden administrarse al oído interno colocando espuma de gel o un producto absorbente y adherente similar empapado con las composiciones contra la membrana de la ventana del oído medio/interno o la estructura adyacente con la debida discreción y precaución por parte de un médico experto. Pueden usarse varios otros dispositivos para administrar las composiciones al compartimento del oído afectado; por ejemplo, a través de un catéter o como se ejemplifica en la Patente de Estados Unidos n.º 5.476.446 que proporciona un aparato multifuncional diseñado específicamente para su uso en el tratamiento y/o diagnóstico del oído interno del sujeto humano. Véase también la Patente de Estados Unidos n.º 6.653.279 para otros dispositivos para este fin.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mediante métodos convencionales de preparación de composiciones de suspensión farmacéutica acuosas, incluyendo dimensionar el fármaco usando técnicas de dimensionamiento conocidas, tales como molino de bolas. Por ejemplo, una suspensión que contiene finafloxacin, un agente de molienda tal como tiloxapol y bolas de molienda se hace girar durante un tiempo suficiente para obtener el fármaco de tamaño de partícula deseado. Las perlas de dimensionamiento se separan luego de la suspensión y se añaden a la suspensión los ingredientes acuosos restantes. Preferentemente, sin embargo, las composiciones de la presente invención están hechas de una manera específica. De acuerdo con el método preferente, se añade finafloxacin primero a una mezcla de 1 % de tiloxapol en agua purificada con perlas. La mezcla se calienta en un autoclave para esterilizar la mezcla (y para asegurar la conversión de finafloxacin a la forma polimorfa A). La suspensión se muele en condiciones asépticas para producir preferentemente partículas de finafloxacin con un volumen medio inferior a 10 µm. Después de retirar las perlas de molienda, la suspensión de finafloxacin se mezcla con el resto de los componentes de la suspensión y se ajusta el pH.

La administración de las composiciones descritas en el presente documento para el tratamiento de infección nasal puede realizarse a través de varios métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, tales composiciones pueden administrarse en forma de gotas o por formación de aerosol.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos 1-7 se prepararon según realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

Ingrediente	% p/v
Finafloxacin	0,1 a 1,0
Tiloxapol	0,01
Hidroxietilcelulosa	0,2
Cloruro sódico	0,86
Cloruro de magnesio	0,06
Cloruro de benzalconio	0,005
Hidróxido sódico	Ajustar pH a 6
Agua purificada	c.s. 100 %

Ejemplo 2

Ingrediente	% p/v
Finafloxacino	0,1 a 1,0
Ácido láctico	0,18
Glicerina	2,4
Ácido bórico	0,3
Trometamina	Ajustar pH a 6
Agua purificada	c.s. 100 %

Ejemplo 3

5

Ingrediente	% p/v
Base libre de finafloxacino	0,3
Tiloxapol	0,01
Hidroxietilcelulosa	0,2
Cloruro sódico	0,86
Cloruro de magnesio	0,12
Cloruro de benzalconio	0,005
Hidróxido sódico	Ajustar pH a 5,8
Agua purificada	c.s. 100 %

Ejemplo 4

Ingrediente	% p/v
Base libre de finafloxacino	0,3
Tiloxapol	0,01
Hidroxietilcelulosa	0,2
Cloruro sódico	0,86
Cloruro de benzalconio	0,005
Hidróxido sódico	Ajustar pH a 6,0
Agua purificada	c.s. 100 %

10 **Ejemplo 5**

Ingrediente	% p/v
Finafloxacino	0,3
Tiloxapol	0,01
Hidroxietilcelulosa	0,2
Cloruro sódico	0,86
Cloruro de magnesio	0,06
Cloruro de benzalconio	0,005
Hidróxido sódico	Ajustar pH a 6
Agua purificada	c.s. 100 %

Ejemplo 6

Ingrediente	% p/v
Finafloxacino	0,3
Dexametasona	0,1
Tiloxapol	0,05
Hidroxietilcelulosa	0,2
Cloruro sódico	0,86
Cloruro de magnesio	0,06
Cloruro de benzalconio	0,005
Hidróxido sódico	Ajustar pH a 6
Agua purificada	c.s. 100 %

15

Ejemplo 7

Ingrediente	% p/v
Finafloxacino	0,3
Dexametasona	0,1
Tiloxapol	0,05
Carboximetilcelulosa	0,5
Cloruro sódico	0,86
Cloruro de magnesio	0,06
Cloruro de benzalconio	0,005
Hidróxido sódico	Ajustar pH a 6
Agua purificada	c.s. 100 %

Ejemplo 8 - estudios *in vitro* de eficacia antimicrobiana

Una composición de solución de finafloxacino a pH 5,8 y 7,3 se comparó con composiciones de ciprofloxacino y ofloxacino usando ensayos estándar *in vitro* de susceptibilidad antimicrobiana (M07-08 Métodos para ensayos de susceptibilidad antimicrobiana de dilución para bacterias que crecen aeróbicamente; estándar aprobado-Octava Edición (Enero 2009, Clinical and Laboratory Standards Institute), incorporado en el presente documento como referencia). Se determinaron concentraciones inhibitorias mínimas (MIC₅₀) utilizando organismos que se encuentran comúnmente en infecciones óticas y oftálmicas. MIC₅₀ fue la concentración más baja de antibiótico que impidió el crecimiento del organismo de ensayo, según se determina visualmente por falta de turbidez.

Los resultados del experimento se presentan a continuación en las TABLAS 1-5. A pH ácido, finafloxacino tuvo generalmente mayor actividad contra los organismos grampositivos y gramnegativos que las fluoroquinolonas ciprofloxacino y ofloxacino, usadas ambas para tratamiento de infecciones óticas. Una mayor actividad en condiciones ácidas es importante para una formulación ótica ya que es preferente una formulación de pH bajo para retrasar el crecimiento bacteriano y fúngico, así como el hecho de que el entorno de pH del canal auditivo externo es ~pH 6.

TABLA 1: Perfiles antimicrobianos de finafloxacino y fluoroquinolonas de comparación frente a *S. aureus* resistente a ciprofloxacino

	pH 5,8			pH 7,3		
	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino
Aislados	12	12	12	12	12	12
MIC90	8	>256	>512	16	128	256
MIC50	4	128	64	16	128	32
Intervalo	0,5 - 8	16-> 256	16 -> 512	2 - 16	4 - 128	2 - 256

TABLA 2: Perfiles antimicrobianos de finafloxacino y fluoroquinolonas de comparación frente a *S. aureus* susceptible a ciprofloxacino

	pH 5,8			pH 7,3		
	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino
Aislados	8	8	8	8	8	8
MIC90	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
MIC50	0,016	1	1	0,125	0,25	0,25
Intervalo	0,008-0,125	0,5 - 0,4	0,5 - 64	0,016-0,25	0,125 - 1	0,125 - 0,5

TABLA 3: Perfiles antimicrobianos de finafloxacino y fluoroquinolonas de comparación frente a *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacino

	pH 5,8			pH 7,3		
	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino
Aislados	11	11	11	11	11	11
MIC90	512	>512	>512	>512	512	>512
MIC50	16	64	256	512	16	64
Intervalo	2 - 512	8 -> 512	64 -> 512	8 -> 512	4-512	8 -> 512

TABLA 4: Perfiles antimicrobianos de finafloxacino y fluoroquinolonas de comparación frente a *P. aeruginosa* susceptible a ciprofloxacino

	pH 5,8			pH 7,3		
	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino
Aislados	14	14	14	14	14	14
MIC90	4	8	32	16	2	4
MIC50	1	1	4	4	0,5	2
Intervalo	0,25 - 4	0,125 - 8	1 - 32	2 - 16	0,063-2	1 - 4

TABLA 5: Perfiles antimicrobianos de finafloxacino y fluoroquinolonas de comparación frente a *E. coli*

	pH 5,8			pH 7,3		
	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Fina.	Ciprofloxacino	Ofloxacino
Aislados	10	10	10	10	10	10
MIC90	8	>1024	512	64	128	16
MIC50	4	256	512	32	16	16
Intervalo	0,0078 - 8	0,063 - 0> 1024	0,25 - 512	0,008 - 64	≤ 0,008 - 128	0,016 - 16

5

Ejemplo 9 - modelo *in vivo* de otitis externa aguda (aoe)

Las composiciones de ensayo de finafloxacino (0,045 a 0,3 % de finafloxacino total) se evaluaron en un modelo de cobaya de otitis externa aguda (AOE) usando *Pseudomonas aeruginosa*. Las orejas de cobaya se rasparon ligeramente y se inocularon 200 µl de cultivo bacteriano (10⁸ UFC) de *P. aeruginosa* en cada oído. Las orejas se lavaron con solución salina y se colocaron en placas en medios de aislamiento de *Pseudomonas*. La TABLA 6 resume los resultados de estos estudios. Generalmente, se requirió una fracción soluble de 0,05 % p/v de finafloxacino para lograr la esterilización de todas las orejas. Las composiciones 9, 17 y 18 tenían una fracción soluble mayor de 0,05 % p/v, pero tenía una concentración total más baja de finafloxacino (0,075, 0,075 y 0,1 % p/v, respectivamente).

10

15

TABLA 6: Resumen de eficacia *in vivo*

Composición	Orejas esterilizadas	Finafloxacino soluble (% p/v)	Finafloxacino total como base libre (% p/v)
1	4/4	0,059	0,3
2	2/4	0,044	0,3
3	2/4	0,047	0,3
4	2/4	0,044	0,3
5	4/4	0,055	0,3
6	4/4	0,093	0,3
7	4/4	0,147	0,3
8	0/4	0,045	0,045
9	2/4	0,075	0,075
10	4/4	0,15	0,015
11	4/4	0,035	0,3
12	4/4	0,088	0,3
13	4/4	0,156	0,3
14	4/4	0,034	0,3
15	4/4	0,089	0,3
16	4/4	0,157	0,3
17	0/4	0,075	0,075
18	2/4	0,10	0,1
19	4/4	0,15	0,15
20	4/4	0,12	0,3
21	4/4	0,03	0,3
22	4/4	0,14	0,3
23	4/4	0,15	0,3
24	4/4	0,075	0,15
25	4/4	0,11	0,15

Ejemplo 10 - Estudios de estabilidad

20

Se realizaron estudios exploratorios de estabilidad de las características de estabilidad física y química de las

formulaciones de la presente invención. Las formulaciones estudiadas se enumeran a continuación en la Tabla 7.

Ingrediente	1 (% p/v)	2 (% p/v)	3 (% p/v)
Finafloxacino	0,3	0,3	0,3
Tiloxapol	0,01	0,02	0,01
Cloruro de magnesio	0,12	0,12	0,08
Hidroxietilcelulosa	0,2	0,2	0,2
Cloruro sódico	0,86	0,86	0,86
Cloruro de benzalconio	0,005	0,005	0,005
Cloruro sódico y/o ácido clorhídrico	pH a 5,5	pH a 6,0	pH a 6,2
Agua purificada	CS 100 %	CS 100 %	CS 100 %

La formulación 1, con un pH de 5,5, se determinó que no cumplía con los requisitos de estabilidad debido a la formación de partículas de sal de clorhidrato de finafloxacino en forma de aguja después de 2 semanas. Sin embargo, las formulaciones 2 y 3 con pH de 6,0 y 6,2, respectivamente, no exhibieron formación de partículas de clorhidrato de finafloxacino durante el estudio. Se ensayaron otras formulaciones de la presente invención (por ejemplo, el Ejemplo 1 anterior), y no exhibieron la formación de partículas de clorhidrato de finafloxacino encontrada a un pH más bajo.

La presente invención y sus realizaciones se han descrito en detalle. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no pretende limitarse a las realizaciones particulares de ningún proceso, fabricación, composición de materia, compuesto, medio, método y/o etapa descrito en la memoria descriptiva. Pueden realizarse diversas modificaciones, sustituciones y variaciones del material divulgado sin apartarse de las características esenciales de la presente invención. Por tanto, el experto en la materia entenderá fácilmente a partir de la divulgación que las modificaciones, sustituciones y/o variaciones que realizan sustancialmente la misma función o consiguen sustancialmente el mismo resultado que las realizaciones descritas en el presente documento pueden utilizarse según tales realizaciones relacionadas de la presente invención. Así, las siguientes reivindicaciones pretenden abarcar dentro de su ámbito las modificaciones, sustituciones y variaciones de procesos, artículos, composiciones de materia, compuestos, medio, métodos y/o etapas descritos en este documento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de suspensión tópica, que comprende finafloxacino, un solubilizante, y un agente de suspensión, en donde la concentración de dicho finafloxacino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es del 0,15 al 2,0 % p/v, dicho solubilizante es sal de magnesio a una concentración del 0,98 al 4,9 mM, y dicho agente de suspensión es hidroxietilcelulosa a una concentración del 0,1 al 0,3 % p/v, y en donde dicha composición tiene un pH de 5,8 a 6,2.
- 10 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que la concentración soluble de finafloxacino es mayor del 0,05 % p/v.
3. Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho finafloxacino es una base libre de finafloxacino.
- 15 4. Una composición según la reivindicación 3, en la que dicho finafloxacino es forma A de base libre de finafloxacino.
5. Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho solubilizante es cloruro de magnesio a una concentración del 0,05 al 0,07 % p/v.
- 20 6. Una composición según la reivindicación 1, en donde dicha composición mantiene al menos un 95 % de uniformidad durante más de 8 horas a 25 °C, expresándose dicha uniformidad como el porcentaje de la parte suspendida no transparente de dicha composición por medición de las partes transparente y no transparente de la composición a lo largo del tiempo a medida que la composición sedimenta.
- 25 7. Una composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente antiinflamatorio.
8. Una composición según la reivindicación 7, en la que dicho agente antiinflamatorio es dexametasona.
- 30 9. Una composición según la reivindicación 8, en donde dicha composición comprende dexametasona a una concentración del 0,05 al 1,0 % p/v.
10. La composición según las reivindicaciones 1-9, para uso en tratamiento de una infección oftálmica, ótica o nasal que comprende: tratar la infección con una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicha composición.
- 35 11. La composición para uso según la reivindicación 10, dicha infección es otitis externa aguda u otitis media aguda con tubos de timpanostomía.
12. La composición para uso según la reivindicación 10, que comprende instilar la composición en el tejido afectado una vez al día.

FIGURA 1

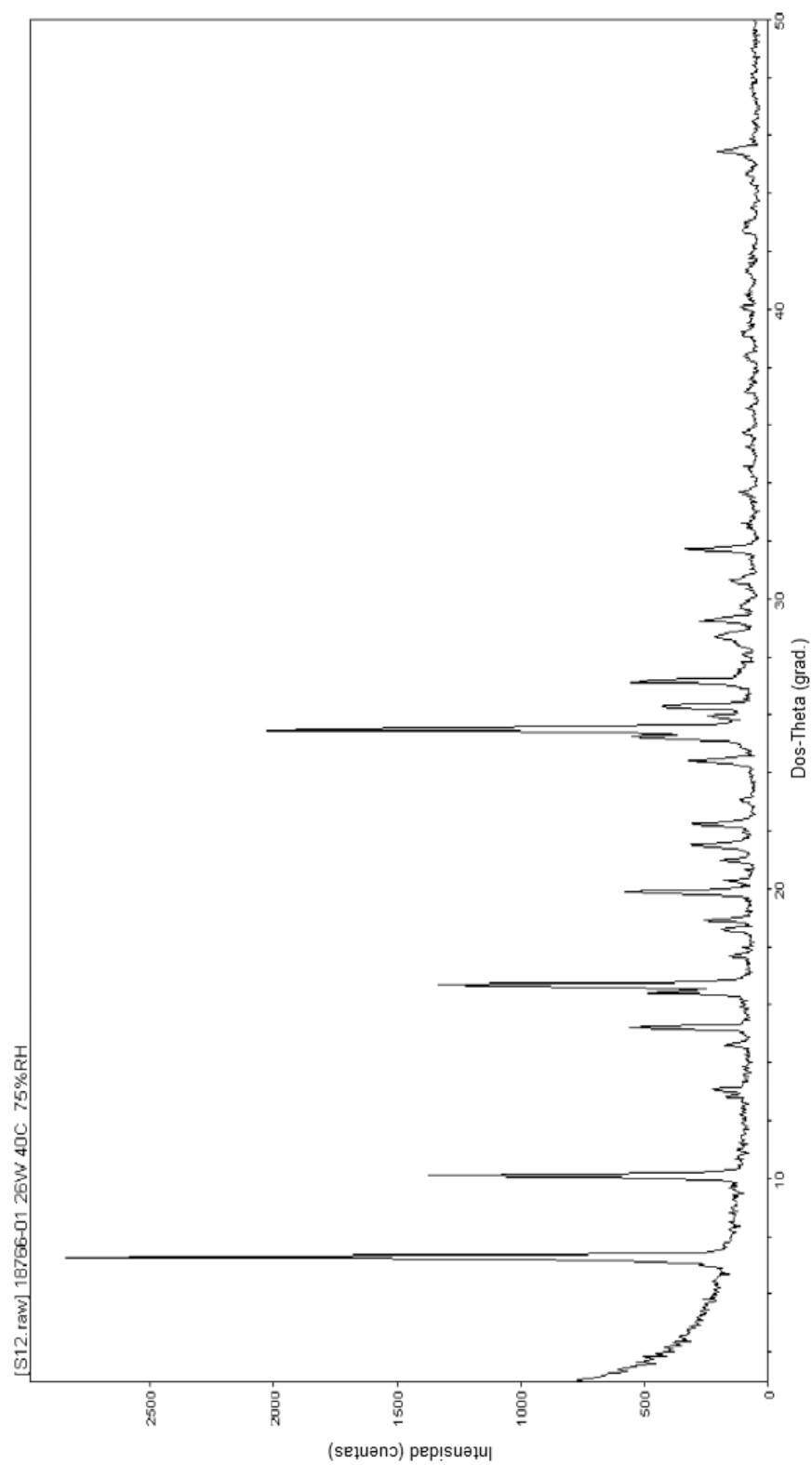
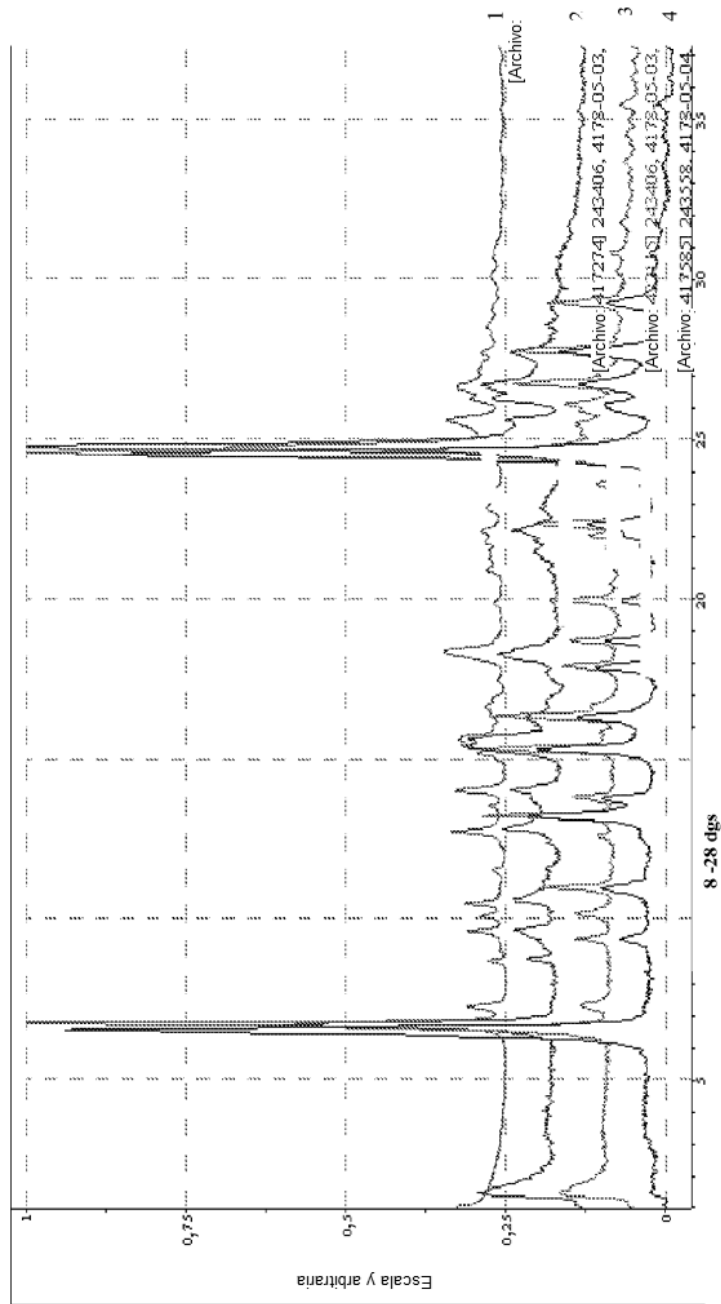


FIGURA 2



Patrones de XRPD de base libre de Finafloxacino, de arriba a abajo:

1. Patrón C con picos A débiles
2. Patrón C cristalino desordenado
3. Patrón B con picos A débiles
4. Patrón B de referencia