

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 452**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/34** (2007.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/4174** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2020** **PCT/EP2020/054250**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2020** **WO20169611**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2020** **E 20704341 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3927310**

54 Título: **Composición líquida de clotrimazol envasada de dosis única**

30 Prioridad:

**19.02.2019 EP 19382120**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.10.2024**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS SALVAT, S.A. (100.0%)**

**Calle Gall 30-36**

**08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**TERRAZ MENDOZA, MARIA MAR;**

**SANAGUSTÍN AQUILUÉ, JAVIER;**

**TÉLLEZ MOLINA, ADOLFO y**

**DELGADO GAÑÁN, MARÍA ISABEL**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 980 452 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

Composición líquida de clotrimazol envasada de dosis única

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Europea 19382120.4 presentada el 19.02.2019.

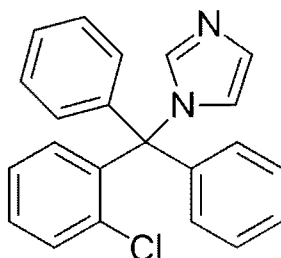
**Campo técnico**

- 10 La presente invención pertenece al campo de la medicina y de la industria del acondicionamiento de productos farmacéuticos. En particular, se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria líquida envasada de dosis única que comprende clotrimazol o una sal del mismo introducida en envases de soplado, llenado y sellado (BFS, por sus siglas en inglés) de dosis única, como se define en las reivindicaciones.

**15 Estado de la técnica**

El clotrimazol es la Denominación Común Internacional (INN, por sus siglas en inglés) del compuesto químico 1-[(2-clorofenil)difenilmetil]imidazol. El número de registro CAS del clotrimazol es 23593-75-1 y su estructura química se muestra a continuación:

20



- El clotrimazol muestra una actividad antifúngica de amplio espectro. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la biosíntesis de los esteroides, particularmente el ergosterol, necesario para la producción de la membrana celular, alterando así la permeabilidad de la pared celular fúngica y provocando con el tiempo la lisis celular.

- El clotrimazol es un fármaco tradicionalmente empleado en dermatología y ginecología. Está disponible en una variedad de formulaciones que incluyen cremas (p. ej., emulsiones de aceite y agua), comprimidos, cápsulas, pesarios, aerosoles y soluciones.

- Entre las formulaciones líquidas aprobadas, incluyendo la solución Canesten®, se puede hacer mención, por ejemplo, de la solución de clotrimazol al 1,0 % p/v en Macrogol 400, que está aprobado para el tratamiento de todas las infecciones fúngicas en la piel debidas a dermatofitos, levaduras, mohos y otros hongos, y está particularmente indicado para su uso en pieles con pelo y en infecciones fúngicas del oído externo (otitis externa) y del oído medio (otomicosis). Esta solución de clotrimazol está contenida en un envase multidosis de 20 ml fabricado con frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) que tienen un inserto de cuentagotas y un tapón de rosca. Sin embargo, esta solución no es estéril.

- Se sabe que la otitis externa puede dar lugar a perforaciones de la membrana timpánica. Por lo tanto, por razones de seguridad, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de EE. UU. requiere que los medicamentos óticos que se van a aplicar en la membrana timpánica no intacta deban esterilizarse.

- En el caso de los envases multidosis, tales como los mencionados anteriormente, una opción para evitar la contaminación de la composición tras la apertura del envase es incluir conservantes en la formulación. Sin embargo, es bien sabido que los conservantes pueden ser irritantes y/o no ser bien tolerados por los pacientes, especialmente cuando las formulaciones se aplican en zonas sensibles de la piel o las mucosas.

- A diferencia de los envases multidosis, los envases de dosis única contienen una composición de fármaco en una cantidad destinada a la administración de dosis única. Una vez abierto el envase de dosis única, no se puede volver a cerrar. Aparte, el hecho de que el fármaco se use inmediatamente después de abrir el envase asegura la esterilidad de la formulación hasta su uso. Por tanto, los envases de dosis única que contienen soluciones óticas estériles de clotrimazol son una opción interesante para desarrollar teniendo en cuenta los requisitos de la FDA. Sin

embargo, actualmente no existe ningún producto aprobado basado en una solución de clotrimazol que esté contenida en un envase desechable de un solo uso.

- Varias técnicas de esterilización son bien conocidas. Por ejemplo, la esterilidad puede lograrse exponiendo la formulación que se va a esterilizar a una temperatura elevada (esterilización por calor), radiación ionizante (esterilización por radiación), líquidos o gases químicos (esterilización líquida o gaseosa) o filtrando la composición (esterilización por filtración). El procesamiento aséptico tradicional permite que se logre un producto farmacéutico estéril final esterilizando individualmente los envases, material y equipo durante el proceso, dando como resultado un producto esterilizado unificado. En el procesamiento aséptico tradicional, los envases se suministran limpios y esterilizados a la línea de llenado, o se limpian y esterilizan dentro de la línea de llenado aséptico. Los envases de plástico por lo general se lavan, secan, esterilizan y enfrían antes del llenado. Los métodos de esterilización usados en el procesamiento aséptico incluyen filtrar la solución disolviéndola en un disolvente, tal como Agua Para Inyección (WFI, por sus siglas en inglés), donde la solución pasa a través de un filtro o membrana esterilizante. La esterilización por filtro se usa cuando el componente es soluble y es probable que se vea afectado negativamente por el calor. La esterilización por calor seco es otro método eficaz para esterilizar componentes que son estables al calor e insolubles. La irradiación también puede usarse para esterilizar algunos componentes. El procesamiento aséptico tradicional, que implica el llenado de frascos o viales de vidrio abiertos, requiere que el fabricante mantenga en todo momento las condiciones asépticas en las áreas críticas de procesamiento. Desafortunadamente, la mayor parte de la contaminación de productos farmacéuticos líquidos en las últimas décadas es fruto de productos producidos en instalaciones de procesamiento aséptico tradicional. Las endotoxinas son un contaminante pirogénico potencial, esencialmente relacionado con la materia celular bacteriana muerta que puede dar lugar a reacciones graves en los pacientes, siendo una cuestión de seguridad que debe ser considerada seriamente en la fabricación de productos farmacéuticos estériles.
- Por otra parte, la tecnología de soplado, llenado y sellado (BFS) es ampliamente considerada hoy en día como la forma preferida de procesamiento aséptico de composiciones de fármaco por varias agencias reguladoras de medicamentos, entre las que se incluye la FDA. La técnica de BFS, que es un proceso continuo sin intervención humana en un área cerrada estéril en el interior de una máquina, incluye las etapas de "formar" el envase que ha de contener la composición farmacéutica estéril (p. ej., soplado en un molde), "llenarlo" con la composición farmacéutica y "sellarlo". Por tanto, esta tecnología puede usarse para fabricar asépticamente formulaciones farmacéuticas líquidas estériles.

El documento US20090011045 divulga composiciones farmacéuticas, en particular suspensiones, que contienen un agente antiinfeccioso en una base líquida alicuotada en un medio de acondicionamiento primario, en particular tubos, para su administración una sola vez. Sin embargo, este documento no enseña composiciones de dosis única envasadas en envases de soplado, llenado y sellado (BFS). Las composiciones divulgadas en este documento pueden contener además un agente antimicótico tal como clotrimazol, que se emplea normalmente en la formulación en una proporción del 0,01-10 % en peso.

El agua puede usarse como sustancia auxiliar. En particular, el documento US20090011045 divulga que el agua, glicerol, propilenglicol o polietilenglicoles pueden usarse como la base acuosa. Como alternativa, como base oleosa pueden usarse aceites o grasas naturales de animales o vegetales, sintéticos y semisintéticos. Adicionalmente, las suspensiones en general contienen conservantes y/o antioxidantes, y no están esterilizadas. Aparte, este documento no divulga ningún dato de estabilidad de las composiciones contenidas en los envases de dosis única.

El documento US20150297588 divulga formulaciones óticas estériles que comprenden un agente antibacteriano y un antifúngico, tal como clotrimazol. Las formulaciones divulgadas en este documento incluyen un vehículo, por ejemplo, un aceite mineral, que contiene un espesante, tal como una cera. También se divulga que el clotrimazol se esteriliza por calor en la mezcla de cera y aceite mineral a 121 °C durante 1,5 h y que, una vez se han esterilizado los componentes de la formulación, se mezclan y homogeneizan y se añaden a las jeringas en condiciones estériles. Según los inventores del documento US20150297588, solo se requiere una administración de la suspensión espesa para erradicar un espectro de infecciones fúngicas y bacterianas y la inflamación coincidente. Sin embargo, este documento no enseña composiciones envasadas de dosis única y menos aún composiciones de dosis única envasadas en envases de soplado, llenado y sellado (BFS).

Aparte, las formulaciones semisólidas descritas en el documento US20150297588 tienen varios inconvenientes. En primer lugar, como reconocen los inventores de esa solicitud de patente, la audición de los pacientes se ve afectada debido a la administración de la suspensión, y tardan entre 5 y 7 días después del tratamiento en recuperar la audición normal. De hecho, dado que la formulación permanece en el conducto auditivo durante varios días, es probable que cause efectos secundarios no deseados, tales como dolor, picor y mareos. De manera adicional, como reconocen los inventores del documento US20150297588, la suspensión no puede ser administrada por el propio paciente, sino que requiere la intervención de un médico.

Finalmente, los inventores del documento US20150297588 concluyen que el clotrimazol no mostró ninguna degradación significativa. Sin embargo, el tratamiento de esterilización por calor no solo puede afectar a la estabilidad de los principios activos, sino también a la estabilidad de los excipientes. En este sentido, se sabe, por ejemplo, que los espesantes tales como parafinas, que se incluyen en las composiciones mencionadas en el documento US20150297588, deben almacenarse a una temperatura no superior a 40 °C en envases bien cerrados, así como muchos otros excipientes que pueden ser inestables durante los procesos de esterilización por calor seco o radiación. Por consiguiente, estos tipos de excipientes no serían adecuados para llevar a cabo tratamientos de esterilización por calor o radiación.

- 10 En el documento US20150297588 se divulga que se observó una estratificación o separación de fases a temperatura ambiente en las formulaciones. Esto podría ser un indicio de que el proceso de esterilización no era adecuado para los excipientes, o que el sistema no era estable *per se* a temperatura ambiente. En cualquier caso, resulta evidente que un producto que solo se estabiliza por debajo de 20 °C tiene una clara desventaja a la hora de comercializar el producto. Cuando las fases se separan, el principio activo pierde su homogeneidad y al aplicarlo en el conducto auditivo se distribuirá de forma heterogénea siendo potencialmente acumulado en algunas áreas o inexistente en otras. Aparte, los inventores del documento US20150297588 reconocen que el análisis de la capa superior e inferior indica que el contenido de principios activos no es homogéneo y, en algunos casos, los principios activos parecen haberse depositado en el fondo del envase. La falta de estabilidad mencionada de estas suspensiones por la separación de fases puede ser un problema durante la administración de la suspensión en la cavidad auditiva, ya que parte del agente activo puede quedar retenido en la jeringa en forma sólida, con lo que se produce una pérdida de eficacia.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar formulaciones líquidas de clotrimazol envasadas de dosis única estériles, que superen los inconvenientes del estado de la técnica.

25

### Resumen de la invención

- Como se ha mencionado anteriormente, el desarrollo de composiciones líquidas de clotrimazol envasadas de dosis única estériles, en particular preparadas mediante la tecnología de soplado, llenado y sellado (BFS), es de especial interés teniendo en cuenta los requisitos reglamentarios de esterilidad de los productos óticos para tratar infecciones con potencial afectación de la membrana timpánica.

- Una característica importante del proceso de soplado, llenado y sellado es el moldeado estéril y libre de pirógenos de los frascos o ampollas directamente desde el plástico extruido o la resina en moldes de soplado enfriados con agua con un llenado estéril inmediato del producto, seguido de un sellado hermético del envase en una sola etapa y en condiciones asépticas en la misma máquina. Esto garantiza una alta fiabilidad del proceso, así como la seguridad del producto. La tecnología es conocida por la baja producción de materia particulada y la neutralidad del producto de llenado. Un aspecto crítico de la tecnología de BFS es el moldeo libre de pirógenos de los envases y ampollas. Se han realizado experimentos exhaustivos que confirman la eficacia del proceso de extrusión de BFS usando altos niveles de esporas y gránulos poliméricos contaminados con endotoxinas. Las extrusoras de BFS típicas han demostrado tasas de contaminación por esporas del 0,000001 por ciento y del 0,00001 por ciento para las endotoxinas, siendo actualmente el mejor enfoque tecnológico para preparar soluciones estériles.

- Normalmente, el proceso de BFS convencional incluye las etapas de extruir un polímero o mezcla de polímeros que formarán el envase o acondicionamiento primario, moldeándolo, llenándolo, sellándolo y desmoldeándolo. En el proceso de BFS, la vía de contacto con el producto se esteriliza con vapor a presión para reducir la posible contaminación, y acto seguido se seca con aire filtrado estéril mediante programas automáticos. Se han descrito otros métodos de esterilización del sistema de BFS, tal como la esterilización con gas de dióxido de nitrógeno en presencia de aire y vapor de agua (80 % de humedad). Sin embargo, este método rara vez se usa a nivel industrial debido a los subproductos derivados del mismo.

- Al intentar preparar composiciones por BFS envasadas de dosis única en las condiciones del proceso convencional mencionadas anteriormente, los presentes inventores observaron de manera sorprendente un aumento significativo de las impurezas relacionadas con clotrimazol imidazol y (2-clorofenil)-difenilmetanol. Esta degradación del clotrimazol fue completamente inesperada para los presentes inventores, ya que no se habían encontrado problemas de estabilidad en los envases multidosis fabricados con los mismos materiales poliméricos y que contenían una composición líquida de clotrimazol con exactamente los mismos excipientes (véase el ejemplo comparativo 2 más adelante).

- 60 Sin quedar ligados a teoría alguna, parece que cuando la misma composición del envase multidosis se coloca en un envase de dosis única, aparecen ciertas condiciones específicas que modifican inesperadamente la estabilidad del producto.

Después de llevar a cabo un programa de desarrollo destinado a resolver los problemas de estabilidad mencionados en estos envases de BFS de dosis única, los presentes inventores descubrieron que cuando las composiciones envasadas de dosis única se colocaban en condiciones similares a la inercia, en particular, controlando el contenido de agua de la composición en el interior del acondicionamiento de dosis única en un determinado nivel, la composición era estable durante el almacenamiento. Esta solución fue sorprendente para los presentes inventores. De hecho, un experto en la materia no habría visto la presencia de agua como una limitación puesto que las composiciones de clotrimazol descritas en el documento US20090011045 o US20150297588 pueden incluir altas cantidades de agua, y puesto que existen en el mercado productos de clotrimazol basados en emulsiones acuosas, que son estables.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición líquida de clotrimazol envasada de dosis única segura que es estéril, homogénea y estable sin la presencia de conservantes que puedan causar efectos secundarios no deseados. La composición envasada de dosis única de la invención permite administrar una dosis más exacta. Esto tiene la ventaja de que puede reducir los errores de medicación y mejorar el cumplimiento del paciente. Además, permite una administración higiénica y no necesita ser administrada por profesionales de la salud.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una unidad de acondicionamiento de dosis única que es un envase de soplado, llenado y sellado (BFS) que comprende una composición líquida farmacéutica o veterinaria estéril, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticos o veterinariamente aceptables, en donde el clotrimazol es el único principio activo de la composición, con la condición de que el contenido de agua de la composición sea igual o inferior al 4 % en peso con respecto al peso total de la composición y el envase tenga un volumen de 0,05 a 8 ml.

Una o más de las unidades de acondicionamiento de dosis única de BFS de la invención pueden envasarse en un acondicionamiento secundario. Los inventores descubrieron que cuando el envase de BFS de dosis única que contenía la composición líquida de clotrimazol estéril se colocaba en un acondicionamiento secundario y se controlaba el contenido de oxígeno en el interior de este acondicionamiento secundario, la estabilidad de la composición mejoraba incluso. Por tanto, la presente invención también se refiere a un acondicionamiento secundario que comprende una o más unidades de acondicionamiento de dosis única como se ha definido anteriormente, y más particularmente, a un acondicionamiento secundario en donde el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario es igual o inferior al 10 % en volumen con respecto al volumen total de gas.

### 35 Descripción detallada de la invención

Todos los términos tal y como se usan en la presente solicitud, a menos que se indique otra cosa, se entenderán en su significado habitual, tal como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos como se usan en la presente solicitud son como se establecen a continuación y tienen por objeto aplicarse a lo largo de la descripción y las reivindicaciones.

El término "aproximadamente" o "alrededor de", como se usa en el presente documento, se refiere a un intervalo de valores  $\pm 10$  % de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 10" o "alrededor de 10" incluye  $\pm 10$  % de 10, es decir, de 9 a 11.

A menos que se indique otra cosa, todos los porcentajes mencionados en el presente documento en relación con el contenido de agua se expresan en peso con respecto al peso total de la composición. Los porcentajes mencionados en el presente documento en relación con los componentes de las composiciones se expresan en peso con respecto al volumen total o al peso total de la composición, siempre que la suma de las cantidades de los componentes es igual al 100 % del contenido. En cuanto al contenido de oxígeno, el porcentaje en volumen de este gas en el aire atmosférico en volumen es del 20,946 % o 209,46 ppmv. Todos los porcentajes mencionados en el presente documento en relación con el contenido de oxígeno se refieren igualmente al porcentaje en volumen de oxígeno en relación con el volumen total de aire o contenido de gas incluido en el acondicionamiento secundario.

Como se ha mencionado anteriormente, la invención se refiere a una unidad de acondicionamiento de dosis única que es un envase de soplado, llenado y sellado (BFS) y que comprende una composición líquida de clotrimazol.

Para los fines de la invención, las expresiones "composición envasada de dosis única" y "unidad de acondicionamiento de dosis única que comprende una composición" se refieren al hecho de que la composición se coloca en una unidad de acondicionamiento o envase de dosis única y está destinada a un solo uso. Los envases de dosis única no pueden volver a cerrarse después de haber sido abiertos. Por lo tanto, son desechables y no pueden reutilizarse. La expresión acondicionamiento de dosis única también puede denominarse acondicionamiento monodosis. El "acondicionamiento de dosis única" también puede denominarse acondicionamiento primario.

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la unidad de acondicionamiento de dosis única definida anteriormente es desechable.

5

La expresión "acondicionamiento primario", como se usa en el presente documento, se refiere al acondicionamiento que está en contacto directo con la composición líquida de clotrimazol. Por el contrario, la expresión "acondicionamiento secundario" se refiere al acondicionamiento que no está en contacto directo con la formulación de clotrimazol pero que contiene el acondicionamiento primario.

10

La expresión "envase de soplado, llenado y sellado (BFS)" se refiere al envase que ha sido preparado mediante la tecnología de BFS. El término "BFS" se refiere a un proceso sin necesidad de ninguna intervención externa que comienza con la extrusión de gránulos poliméricos de polímero o resina fundido. Después, se forma un envase a partir de los gránulos poliméricos al moldearlos por soplado, p. ej., usando aire comprimido estéril, por vacío o ambos. Después de eso, el envase formado, que todavía está en estado fundido y está abierto por la parte superior, se llena con la composición de clotrimazol, p. ej., mediante boquillas de llenado que se introducen por la parte superior del envase. Finalmente, la parte superior del contenedor se sella y se enfría, dando lugar a un envase herméticamente cerrado. El envase de BFS de la invención está fabricado a partir de un polímero o una mezcla de polímeros.

20

El envase de BFS de la presente divulgación es, generalmente, un envase pequeño, que tiene normalmente un volumen de 0,05 a 8 ml. Los envases de BFS pueden tener diferentes formas. Ejemplos no limitantes de envases de BFS incluyen viales y ampollas.

25 En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el envase de BFS tiene un volumen de 0,05 a 8 ml, más particularmente de 0,05 a 5 ml, incluso más particularmente de 0,10 a 3 ml e incluso más particularmente de 0,15 a 0,9 ml.

30 La unidad de acondicionamiento de dosis única de la presente divulgación comprende una composición líquida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo.

35 Para los fines de la invención, la expresión "composición líquida" se refiere a cualquier composición de clotrimazol que no esté en forma sólida y cuya viscosidad, medida con un reómetro RVDV-III Ultra Brookfield a 25 °C a una velocidad de husillo de 10 rpm después de 5 minutos de rotación, es igual o inferior a 2000 mPa·s, más particularmente de 10 mPa·s a 1000 mPa·s. La composición líquida de la presente divulgación puede ser una solución.

40 En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición líquida es una solución, donde todos los componentes están completamente solubilizados formando una solución homogénea. Esta forma farmacéutica proporciona ventajosamente una mejor biodisponibilidad en comparación con otras composiciones líquidas heterogéneas. Generalmente, la biodisponibilidad de los productos administrados en la forma de una suspensión es menor que la de los productos solubilizados. De hecho, es ampliamente reconocido que la solubilización de los fármacos con principios activos insolubles es uno de los retos del formulador para mejorar su biodisponibilidad, especialmente en sistemas tópicos, donde no existe un proceso digestivo que promueva la liberación y absorción del principio activo.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de clotrimazol que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. La dosis específica de clotrimazol para obtener un beneficio terapéutico puede variar en función de las circunstancias particulares de cada paciente incluyendo, entre otros, el tamaño, el peso, la edad y el sexo del paciente, la naturaleza y el estadio de la enfermedad, la agresividad de la enfermedad, y la vía de administración.

55 En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol es del 0,1 al 5 % en peso, más particularmente del 0,5 al 2,5 % en peso, incluso más preferentemente es de aproximadamente el 1 % en peso, con respecto al volumen total de la composición.

60 En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el clotrimazol es el único principio activo de la composición de la invención.

No hay limitación sobre el tipo de sal de clotrimazol que puede usarse, siempre que la sal sea farmacéutica o veterinariamente aceptable cuando se use con fines terapéuticos. La expresión "sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable" abarca las sales habitualmente usadas. La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de clotrimazol puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. El clotrimazol y sus sales pueden 5 diferir en algunas propiedades físicas, pero son equivalentes para los fines de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de clotrimazol incluyen sales de ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido succínico, ácido oxálico, ácido málico, ácido adípico, ácido dihidroxibenzoico (p. ej., ácido 2,5-dihidroxibenzoico), ácido trihidroxibenzoico (p. ej., ácido 2,4,6-trihidroxibenzoico), ácido cumárico (p. ej., 10 ácido p-cumárico), ácido cafeico, ácido maleico y ácido subérico.

Las formas cristalinas de clotrimazol también se incluyen en las formulaciones de la presente invención. Las formas cristalinas de clotrimazol pueden existir como formas de solvatación libres o como solvatos (p. ej., hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación 15 generalmente son conocidos en la técnica. En general, las formas solvatadas con disolventes farmacéutica o veterinariamente aceptables tales como agua y etanol son equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de la invención. Los cocristales de clotrimazol con coformadores farmacéutica o veterinariamente aceptables también se incluyen en las formulaciones de la presente invención y son equivalentes al clotrimazol o sus sales para los fines de la invención. Los ejemplos no limitantes de cocristales incluyen cocristales con conformadores de ácido carboxílico 20 tales como, por ejemplo, el cocrystal de clotrimazol y ácido adípico (1:0,5) y el cocrystal de clotrimazol y ácido subérico (1:0,5).

La composición líquida de la invención puede ser esterilizada. La esterilización es el proceso de eliminación o desactivación de todas las formas de vida y otros agentes biológicos presentes en una composición de fármaco. Los 25 términos composición "estéril o esterilizada" se usan en el presente documento indistintamente y se refieren a una composición que no presenta contaminación microbiana y/o fúngica, en particular con el fin de cumplir con la Prueba de esterilidad USP 41 <71> (sin evidencia de crecimiento microbiano). Para los fines de la invención, esterilidad significa la ausencia de microorganismos viables, conforme lo definido por un nivel de garantía de esterilidad (SAL, por sus siglas en inglés) igual o inferior a  $10^{-6}$ . El nivel de garantía de esterilidad SAL para un proceso de 30 esterilización dado se expresa como la probabilidad de que los microorganismos (bacterias, levaduras y mohos) sobrevivan en un artículo de producto después de la exposición al proceso. Un SAL de  $10^{-6}$ , por ejemplo, denota una probabilidad de no más de 1 artículo no estéril en  $1 \times 10^6$  artículos esterilizados del producto final.

Aunque se pueden usar diferentes métodos de esterilización, el método de esterilización por filtración tiene la 35 ventaja de que la composición que contiene clotrimazol y excipientes y/o vehículos no se calienta ni se irradia, limitando así cualquier posible degradación relacionada con la alta temperatura o la irradiación. Cabe destacar que los métodos de calor o radiación destruyen los microorganismos, pero los restos destruidos permanecen en el interior del producto final. La esterilización por filtración elimina los microorganismos y otros subproductos biológicos extraños de las soluciones. En tal proceso, la composición a esterilizar se filtra a través de un filtro de membrana, p. 40 ej., fabricado a partir de polímeros homogéneos de ésteres celulósicos mixtos, fluoruro de polivinilideno o politetrafluoroetileno, que tienen tamaños de poro que varían de 0,1 a 0,22  $\mu\text{m}$ . La esterilización por filtración se considera el método más fiable para la eliminación de endotoxinas, que son un contaminante pirogénico potencial, que proviene esencialmente de la materia celular bacteriana muerta. Adicionalmente, experimentos exhaustivos han confirmado la eficacia de la esterilización por medio del proceso de esterilización incluso en la eliminación de la 45 contaminación por esporas y endotoxinas, siendo una clara ventaja sobre otros procesos de esterilización convencionales antiguos.

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición líquida es una composición estéril, más particularmente 50 una composición que ha sido esterilizada por filtración. Más particularmente, la composición estéril de la divulgación se puede obtener mediante un proceso que comprende una etapa de esterilización para filtrar la composición, más particularmente, usando uno o más filtros de esterilización y, incluso más particularmente, filtros de membrana de difluoruro de polivinilideno (PVDF, por sus siglas en inglés) con un tamaño de poro de aproximadamente 0,22  $\mu\text{m}$ .

55 En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a una unidad de acondicionamiento de dosis única que es un envase de soplado, llenado y sellado (BFS) que comprende una composición líquida farmacéutica o veterinaria estéril que es una solución, donde:

60 a) la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables, en donde el clotrimazol es el único principio activo de la composición, y

b) el envase tiene un volumen de 0,05 a 8 ml, con la condición de que el contenido de agua de la composición sea igual o inferior al 4 % en peso con respecto al peso total de la composición.

La composición envasada de dosis única de la presente divulgación comprende clotrimazol o una sal del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables.

La expresión "excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables" se refiere a materiales, composiciones o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Cada componente debe ser farmacéutica o veterinariamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica o veterinaria. También debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones en consonancia con una relación de beneficio/riesgo razonable.

Los excipientes y/o vehículos apropiados y sus cantidades, pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con el tipo de formulación que se esté preparando.

La composición de la invención es adecuada para administración ótica. Por tanto, en una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición líquida es una formulación ótica para ser administrada en el conducto auditivo, en particular, en el oído externo y/o medio. La composición líquida envasada de dosis única de la invención tiene la ventaja de que no afecta a las capacidades auditivas.

Las composiciones envasadas de dosis única de la invención son útiles en el tratamiento de todas las infecciones fúngicas en la piel debidas a dermatofitos, levaduras, mohos y otros hongos, y son particularmente adecuadas para su uso en infecciones fúngicas del oído externo (otitis externa) y del oído medio (otomicosis).

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición líquida comprende un agente solubilizante.

Para los fines de la invención, la expresión "agente solubilizante" se refiere a un agente o combinación de agentes que son capaces de solubilizar el clotrimazol o sus sales, formando así una solución homogénea. Los ejemplos de agentes solubilizantes incluyen, sin limitación, aceites, alquil ésteres ( $C_1-C_{18}$ ) de ácidos grasos ( $C_4-C_{28}$ ), glicéridos y alcoholes polihídricos.

El término "aceite", como se usa en el presente documento, se refiere a una amplia clase de sustancias normalmente untuosas, viscosas y líquidas a temperatura ambiente (20-25 °C), que pueden ser de origen animal, mineral, vegetal o sintético. Los ejemplos de aceites incluyen, sin limitación, parafina líquida, parafina líquida ligera, aceite de argán, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de colza, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de ricino y aceite de oliva.

La expresión "ácido graso ( $C_4-C_{28}$ )", como se usa en el presente documento, se refiere a un ácido carboxílico con una cadena alifática larga, que es bien lineal o ramificada, saturada o insaturada, y que contiene de 4 a 28 átomos de carbono. Los ejemplos de ácidos grasos incluyen, sin limitación, ácido esteárico, ácido cerótico, ácido isoesteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido mirístico, ácido behénico, ácido araquídico, ácido montánico, ácido cáprico, ácido caprílico y ácido láurico.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de alquilo saturada, ramificada o lineal que contiene el índice de átomos de carbono especificado en la presente descripción.

Los ejemplos de alquil ésteres ( $C_1-C_{18}$ ) de ácidos grasos ( $C_4-C_{28}$ ) incluyen, sin limitación, oleato de etilo, oleato de decilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo y lactato de miristilo.

El término "glicéridos", como se usa en el presente documento, se refiere a los ésteres formados a partir de glicerol y ácidos grasos ( $C_4-C_{28}$ ). Dependiendo del número de grupos funcionales hidroxilo del glicerol que están esterificados, los glicéridos se clasifican como monoglicéridos, incluyendo 1-monoacilglicerol y 2-monoacilglicerol; diglicéridos, incluyendo 1,2-diacilglicerol y 1,3-diacilglicerol; y triglicéridos, incluyendo triglicéridos de cadena media. La expresión "triglicéridos de cadena media", como se usa en el presente documento, se refiere a los triésteres de glicerol y ácidos grasos ( $C_6-C_{12}$ ), en donde cada uno de los tres residuos de ácidos grasos pueden ser iguales o diferentes.



Los ejemplos de ácidos grasos de cadena media incluyen, sin limitación, triglicérido caprílico, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caproico, triglicérido de ácido cáprico, triglicérido láurico, triglicéridos láurico/caprílico/cáprico.

5 La expresión "alcohol polihídrico", como se usa en el presente documento, se refiere a un alcohol que contiene de 2 a 6 grupos hidroxilo. Los ejemplos de alcoholes polihídricos incluyen, sin limitación, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicoles, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, butilenglicoles, glicerol, diglicerol y poligliceroles.

10 El término "polietilenglicol (PEG)", como se usa en el presente documento, también se denomina macrogol, y tiene la fórmula general  $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$ , en donde  $n$  es de 4 a 25. El PEG también puede designarse en combinación con un sufijo numérico que indica el peso molecular promedio del PEG. El PEG que se usa en la presente invención tiene un peso molecular promedio de 150 a 1050 Daltons, más particularmente de 150 a 550 Daltons. Los ejemplos de PEG incluyen, sin limitación, PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG 600, y mezclas de los mismos.

15 En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en aceites, alquil ésteres ( $\text{C}_1-\text{C}_{18}$ ) de ácidos grasos ( $\text{C}_4-\text{C}_{28}$ ), glicéridos, alcoholes polihídricos y mezclas de los mismos. Más particularmente, el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en parafina líquida, parafina líquida  
20 ligera, aceite de argán, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de colza, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de ricino, aceite de oliva, oleato de etilo, oleato de decilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, lactato de miristilo, triglicérido caprílico, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caproico, triglicérido de ácido cáprico, triglicérido láurico, triglicérido  
25 láurico/caprílico/cáprico, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicoles, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, butilenglicoles, glicerol, diglicerol, poligliceroles y mezclas de los mismos. Incluso más particularmente, el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en parafina líquida, miristato de isopropilo, triglicéridos cápricos/caprílicos, aceite de ricino, o polietilenglicol, e incluso más particularmente se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol, tal como PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y mezclas de  
30 los mismos.

En otra realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición líquida de la invención consiste en clotrimazol o una sal del mismo y un agente solubilizante, como se ha definido anteriormente.

35 Como alternativa, la composición líquida de la invención puede comprender excipientes adicionales tales como tensioactivos, emulsionantes, agentes espesantes, colorantes, aromatizantes.

Como se ha mencionado previamente, el envase de BFS de la invención está fabricado a partir de polímeros o resinas moldeables por soplado. En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el envase de soplado, llenado y sellado (BFS) está fabricado de un polímero, más particularmente un polímero termoplástico o una mezcla de polímeros termoplásticos.

45 En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la unidad de acondicionamiento de dosis única se puede obtener mediante un proceso que comprende moldeado por soplado de un polímero o una mezcla de polímeros, en particular un polímero termoplástico o una mezcla de polímeros termoplásticos, para formar el envase, llenándolo con la composición con un contenido de agua igual o inferior al 4 % en peso, y sellándolo, en donde todas las etapas del  
50 proceso se realizan en una sola máquina (máquina de BFS).

Para los fines de la invención, la expresión "polímero termoplástico" se refiere a un polímero que se convierte en líquido o se vuelve más líquido o menos viscoso cuando se calienta y puede moldearse con una forma específica, p. ej., mediante la aplicación de calor y presión. Los ejemplos de polímeros termoplásticos incluyen, sin limitación,  
55 polietileno (PE), polipropileno (PP), polibutileno, cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), poliestireno (PS), polimetilmetacrilato (PMMA), combinaciones y copolímeros de estas sustancias. Se pueden usar diferentes tipos de polietileno, incluyendo un polietileno de baja densidad (LDPE, por sus siglas en inglés) (densidad: de 0,910 a 0,940 g/cm<sup>3</sup>) y un polietileno de alta densidad (HDPE) (densidad: 0,930-0,970 g/cm<sup>3</sup>).

60 En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el polímero termoplástico se selecciona del grupo que consiste en polietileno (PE), polipropileno (PP), polibutileno, cloruro de polivinilo (PVC), poliestireno (PS), polimetilmetacrilato (PMMA), combinaciones y copolímeros de estas sustancias, más particularmente, se selecciona del grupo que

consiste en polietileno (PE), LDPE, HDPE, polipropileno (PP), y copolímeros y mezclas de los mismos; incluso más particularmente, se selecciona del grupo que consiste en polietileno (PE), LDPE, HDPE, y mezclas de los mismos.

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la unidad de acondicionamiento de dosis única está sellada herméticamente.

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la unidad de acondicionamiento de dosis única se puede obtener mediante un proceso que comprende una etapa de esterilización de la vía usada para llenar el envase (es decir, la vía de contacto con el producto) con vapor, en particular, vapor a presión.

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la unidad de acondicionamiento de dosis única definida anteriormente se puede obtener mediante un proceso que comprende las etapas de:

- i) proporcionar la composición líquida farmacéutica o veterinaria de clotrimazol, particularmente en la forma de una solución, en un recipiente,
- ii) esterilizar con vapor la vía de la máquina de BFS por la que debe circular la composición,
- iii) moldear por soplado un polímero o una mezcla de polímeros, en particular un polímero termoplástico o una mezcla de polímeros termoplásticos, para formar un envase, que tiene particularmente un volumen de 0,05 a 8 ml,
- iv) seleccionar la composición de la etapa i) de forma que su contenido de agua originado en la etapa ii) es igual o inferior al 4 %, en particular es del 0,001 al 4 %, en peso con respecto al peso total de la composición,
- v) llenar el envase formado en la etapa iii) con la composición de la etapa iv) a través de la vía esterilizada de la etapa ii), y
- vi) sellar el envase,

donde las etapas ii) a vi) del proceso se llevan a cabo en una sola máquina (máquina de BFS).

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición de la etapa i) se esteriliza por filtración; más particularmente, usando uno o más filtros de esterilización y, incluso más particularmente, usando uno o más filtros de membrana de difluoruro de polivinilideno (PVDF) con un tamaño de poro de aproximadamente 0,22 µm.

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la etapa iv) se realiza haciendo circular la composición líquida de la etapa i) a través de la vía esterilizada de la etapa ii) y desechando la composición hasta que su contenido de agua es igual o inferior al 4 %, en particular es del 0,001 al 4 %, en peso con respecto al peso total de la composición. La cantidad de composición que debe desecharse depende del volumen de la composición en un lote dado. Un experto en la materia puede determinar fácilmente dicho volumen desechando un primer volumen, midiendo el contenido de agua de la composición resultante en el envase por Karl Fischer, y, si el contenido de agua es superior al 4 %, desechar más composición hasta alcanzar el contenido de agua deseado.

Como se ha mencionado anteriormente, con el fin de alcanzar la estabilidad de almacenamiento deseada, el contenido de agua de la composición en el interior del acondicionamiento de dosis única debe controlarse de forma que sea igual o inferior al 4 % en peso con respecto al peso total de la composición.

La expresión composición "estable" se refiere al hecho de que la composición no muestra productos de degradación significativa a lo largo del tiempo. Más particularmente, significa que el contenido de impurezas de degradación del clotrimazol, en particular, imidazol y (2-clorofenil)-difenilmetanol, es igual o inferior al 0,5 % en peso con respecto a la cantidad etiquetada de clotrimazol en peso, y que el contenido general de productos de degradación no supera el 2,0 % en peso con respecto a la cantidad etiquetada de clotrimazol en peso, cuando la composición se coloca en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C, <25 % de humedad relativa (HR)) durante un período de al menos 1 mes, preferentemente 2 meses. La cantidad etiquetada de clotrimazol es la cantidad en peso de clotrimazol con respecto al peso total de la composición. Las composiciones de la invención también son estables cuando se almacenan a temperatura ambiente (20-25 °C) durante períodos de tiempo más largos. La estabilidad puede medirse usando cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta (HPLC-UV, por sus siglas en inglés), basándose en la metodología analítica descrita en la USP 41 (monografía "Solución tópica de clotrimazol").

En particular, según esta monografía, el porcentaje de la cantidad etiquetada de clotrimazol en la porción de solución de muestra puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

donde:

$r_u$  = respuesta máxima de clotrimazol de la solución de muestra

5  $r_s$  = respuesta máxima de clotrimazol de la solución estándar

$C_s$  = concentración de clotrimazol en la solución estándar (mg/ml)

$C_u$  = concentración nominal de clotrimazol en la solución de muestra (mg/ml)

10 En la ecuación anterior, las soluciones estándar y de muestra se preparan a 0,2 mg/ml de clotrimazol en acetonitrilo:agua 50:50.

El porcentaje de la cantidad etiquetada de imidazol y (2-clorofenil)difenilmetanol (compuesto A relacionado con clotrimazol), en la porción de solución de muestra, puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

15 
$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

donde:

$r_u$  = respuesta máxima del compuesto A relacionado con clotrimazol o imidazol de la solución de muestra

$r_s$  = respuesta máxima del compuesto A relacionado con clotrimazol o imidazol de la solución estándar

20  $C_s$  = concentración del compuesto A relacionado con clotrimazol o imidazol en la solución estándar (mg/ml)

$C_u$  = concentración nominal de clotrimazol en la solución de muestra (mg/ml)

En la ecuación anterior, la solución estándar corresponde a una solución que contiene 0,2 mg/ml de clotrimazol y 0,001 mg/ml de imidazol y compuesto A relacionado con clotrimazol en acetonitrilo:agua 50:50.

25 El porcentaje de cualquier impureza no especificada, en la porción de la solución de muestra, puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

30

donde:

$r_u$  = respuesta máxima de cualquier impureza no especificada de la solución de muestra

$r_s$  = respuesta máxima de clotrimazol de la solución estándar

$C_s$  = concentración de clotrimazol en la solución estándar (mg/ml)

35  $C_u$  = concentración nominal de clotrimazol en la solución de muestra (mg/ml)

En la ecuación anterior, la solución estándar corresponde a una solución que contiene 0,2 mg/ml de clotrimazol y 0,001 mg/ml de imidazol y compuesto A relacionado con clotrimazol en acetonitrilo:agua 50:50.

40 Las impurezas totales se calculan como la suma de las impurezas individuales.

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el contenido de imidazol en la composición es igual o inferior al 0,5 % en peso con respecto a la cantidad etiquetada de clotrimazol en peso. Más particularmente, el contenido de imidazol en la composición es igual o inferior al 0,5 % en peso con respecto a la cantidad etiquetada de clotrimazol en peso tras el almacenamiento de la composición a 40 °C, con <25 % de HR durante un período de 2 meses, o a temperatura ambiente durante un período de 30 meses.

45

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el contenido de (2-clorofenil)-difenilmetanol en la composición es igual o inferior al 0,5 % en peso con respecto a la cantidad etiquetada de clotrimazol en peso. Más particularmente, el contenido de (2-clorofenil)-difenilmetanol en la composición es igual o inferior al 0,5 % en peso con respecto a la cantidad etiquetada de clotrimazol en peso tras el almacenamiento de la composición a 40 °C, con <25 % de HR durante un período de 2 meses, o a temperatura ambiente durante un período de 30 meses.

55

En una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el contenido de agua de la composición es igual o inferior al 3,5 %, igual o inferior al 3 %, igual o inferior al 2,5 %, igual o inferior al 2 %, igual o inferior al 1,5 %, igual o inferior al 1 %, igual o inferior al 0,5 %, igual o inferior al 0,2 %, igual o inferior al 0,1 %, igual o inferior al 0,05 %, igual o inferior al 0,01 %, igual o inferior al 0,005 %, o igual o inferior al 0,001 %, en peso con respecto al peso total de la composición. En otra realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el agua está presente en la composición y su contenido es igual o inferior al 3,5 %, igual o inferior al 3 %, igual o inferior al 2,5 %, igual o inferior al 2 %, igual o inferior al 1,5 %, igual o inferior al 1 %, igual o inferior al 0,5 %, igual o inferior al 0,2 %, igual o inferior al 0,1 %, igual o inferior al 0,05 %, igual o inferior al 0,01 %, igual o inferior al 0,005 %, o igual o inferior al 0,001 %, en peso con respecto al peso total de la composición.

60

- igual o inferior al 0,5 %, igual o inferior al 0,2 %, igual o inferior al 0,1 %, igual o inferior al 0,05 %, igual o inferior al 0,01 %, igual o inferior al 0,005 %, o igual o inferior al 0,001 %, en peso con respecto al peso total de la composición. En otra realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el contenido de agua de la composición es del 0,001 al 4 %, del 0,001 al 3,5 %, del 0,001 al 3 %, del 0,001 al 2,5 %, del 0,001 al 2 %, del 0,001 al 1,5 %, del 0,001 al 1 %, del 0,001 al 0,5 %, del 0,001 al 0,2 %, del 0,001 al 0,1 %, del 0,001 al 0,005 %, del 0,01 al 4 %, del 0,01 al 3,5 %, del 0,01 al 3 %, del 0,01 al 2,5 %, del 0,01 al 2 %, del 0,01 al 1,5 %, del 0,01 al 1 %, del 0,01 al 0,5 %, del 0,01 al 0,2 %, del 0,01 al 0,1 % o del 0,01 al 0,05 %, en peso con respecto al peso total de la composición.
- 10 El contenido de agua de la composición (es decir, en el interior del acondicionamiento de dosis única) puede medirse por Karl Fischer, en particular por el método USP 41 <921> determinación del Agua (Método I). Por ejemplo, pueden usarse Tituladores Karl Fischer V20/V30 (Mettler Toledo).

La determinación titrimétrica del agua se basa en la reacción cuantitativa del agua con una solución anhidra de dióxido de azufre y yodo en presencia de un tampón que reacciona con los iones hidrógeno según la siguiente reacción:



- 20 En la determinación volumétrica de Karl Fischer (KF), una solución de valoración que contiene yodo se añade gradualmente a la muestra que contiene agua hasta que el agua se desplaza completamente y se puede detectar yodo libre en la solución de titulación. El criterio de valoración de la titulación se registra usando indicación bivolamétrica.
- 25 También forma parte de la invención una composición líquida farmacéutica o veterinaria de dosis única envasada en un envase de soplado, llenado y sellado (BFS), en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables, con la condición de que el contenido de agua de la composición sea igual o inferior al 4 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 30 Todas las realizaciones mencionadas anteriormente para la composición envasada de dosis única se aplican también a la unidad de acondicionamiento de dosis única y viceversa.
- La invención también se refiere a un acondicionamiento secundario que comprende una o más unidades de acondicionamiento de dosis única como se ha definido anteriormente.

Normalmente, el acondicionamiento secundario puede incluir de 1 a 30 unidades de acondicionamiento de dosis única (envases de BFS). Por tanto, en una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el acondicionamiento secundario de la invención comprende de 1 a 30 unidades de acondicionamiento de dosis única (envases de BFS).

Como se ha mencionado anteriormente, cuando se controla el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario, la estabilidad de la composición líquida mejora incluso. Por consiguiente, en una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario es igual o inferior al 10 % en volumen con respecto al volumen total del contenido de gas.

En otra realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario es igual o inferior al 9 %, igual o inferior al 8 %, igual o inferior al 7 %, igual o inferior al 6 %, igual o inferior al 5 %, igual o inferior al 4 %, igual o inferior al 3 %, igual o inferior al 2 %, igual o inferior al 1 %, igual o inferior al 0,5 %, igual o inferior al 0,1 %, o igual al 0,0 %, en volumen con respecto al volumen total del contenido de gas.

En otra realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario es del 0,0 al 10 %, del 0,0 al 9 %, del 0,0 al 8 %, del 0,0 al 7 %, del 0,0 al 6 %, del 0,0 al 5 %, del 0,0 al 4 %, del 0,0 al 3 %, del 0,0 al 2 %, del 0,0 al 1 %, del 0,0 al 0,5 % o del 0,0 al 0,1 % en volumen con respecto al volumen total del contenido de gas. El contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario puede medirse usando diferentes métodos, entre los que se incluyen sensores de célula galvánica (células electroquímicas) y sensores polarográficos, que se basan en la reacción electroquímica del oxígeno con un electrolito para producir una corriente eléctrica, y sensores ópticos que usan fibras ópticas y un método de fluorescencia para medir el oxígeno mediante espectrometría. Por ejemplo, el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario puede medirse

mediante una célula electroquímica, tal como el analizador de gas de espacio de cabeza portátil para el análisis de atmósferas modificadas en envases de alimentos y productos farmacéuticos OXYBABY®.

La expresión "volumen total de gas", como se usa en el presente documento, se refiere al volumen total de gas en el interior del acondicionamiento secundario.

El acondicionamiento secundario puede estar fabricado a partir de un complejo de papel de aluminio y/o películas de plástico (polietilenteraftalato (PET), polietileno (PE), polipropileno (PP), tereftalato de polietilenglicol (PETG, por sus siglas en inglés), tereftalato de polietileno amorfo (APET, por sus siglas en inglés), cloruro de polivinilo (PVC)) y/o papel y/o lámina adhesiva y/o resinas. Los ejemplos no limitantes de un acondicionamiento secundario incluyen los materiales PET/adhesivo/aluminio/adhesivo/PE, papel/adhesivo/aluminio, aluminio/adhesivo, papel/adhesivo/aluminio/PE, papel/adhesivo/PE/adhesivo/aluminio.

Por tanto, en una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el acondicionamiento secundario es una bolsa de sobreenvoltura compleja de papel de aluminio.

Una opción para controlar el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento de dosis única es llenarlo con un gas inerte. Los ejemplos no limitantes de gases inertes que pueden usarse para los fines de la invención incluyen nitrógeno, argón, helio y dióxido de carbono. Por tanto, en otra realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el acondicionamiento secundario que contiene el envase de BFS comprende un gas inerte, más particularmente, el gas inerte se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, argón, helio y dióxido de carbono, y combinaciones de los mismos.

Como alternativa, el contenido de oxígeno puede eliminarse aplicando vacío u otros procedimientos farmacéuticos en el acondicionamiento secundario. Por tanto, en una realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario está ausente. En otra realización, opcionalmente, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el gas en el interior del acondicionamiento secundario está ausente.

El término "obtenible" se usa en el presente documento para definir el envase por su proceso de preparación. Para los fines de la invención, las expresiones "obtenible", "obtenido/a" y expresiones equivalentes similares se usan indistintamente y, en cualquier caso, la expresión "obtenible" abarca la expresión "obtenido/a".

En toda la descripción y en las reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de la palabra, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Adicionalmente, la palabra "comprende" abarca el caso de "que consiste en". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras examinar la descripción o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración. Adicionalmente, la presente divulgación abarca todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas descritas en el presente documento.

## Ejemplos

Ejemplo 1- Solución de clotrimazol en PEG envasada de dosis única (contenido de agua al 1,2 %)

Fórmula 1:

INGREDIENTES	% (p/v)
Clotrimazol	1 %
Polietilenglicol 400 (PEG-400)	c.s. 100 %

Proceso de fabricación:

La solución de clotrimazol envasada de dosis única de este ejemplo se obtuvo en un equipo de BFS Rommelag bp321M. Primeramente, se preparó una solución del principio activo en PEG 400 a  $40 \pm 15$  °C. Para esterilizar la solución se usaron dos filtros de esterilización (filtros de membrana de difluoruro de polivinilideno (PVDF), con un tamaño de poro de 0,22 µm). Se comprobó la integridad de estos filtros antes de usarlos y se secaron a 70 °C durante al menos 5 horas. Por otra parte, se esterilizó un tanque de retención con vapor y, tras la esterilización, se eliminó el agua residual. La solución de clotrimazol en PEG se filtró a través del primer filtro seco. Después de desechar los primeros litros de la solución filtrada con el fin de minimizar la presencia de agua en la solución que podría provenir del filtro, la solución filtrada se introdujo en el primer tanque de retención. Antes de iniciar el proceso de BFS, se comprobó el recuento microbiano en el aire ambiente. También se controló el recuento en el área de la

cámara de BFS aséptica durante todo el proceso. Se cargaron microgránulos de LDPE (Lyondellbasell Purell PE 1840H) en la tolva de BFS. El segundo filtro de esterilización se cargó en el equipo de BFS. El equipo de BFS se esterilizó con vapor de agua. Después, se hizo pasar aire esterilizado a través del equipo de BFS con el fin de secar la vía de la tubería del producto después de la esterilización. El producto se filtró y se transfirió al tanque de compensación del equipo de BFS. De nuevo, los primeros litros de solución filtrada que podían contener agua residual se desecharon (entre 1-10 l). El contenido de agua del producto, medido por USP 41 <921> Karl Fischer (Método I, aparato Titulador Volumétrico Karl Fischer Mettler Toledo V20S), fue del 1,2 % en peso con respecto al peso total de la composición. El proceso de llenado de BFS se llevó a cabo mediante la dosificación de 0,2 ml de la solución en los viales termoformados de LDPE que tienen una capacidad de volumen total de 0,7 ml. El proceso de acondicionamiento se completó con un acondicionamiento secundario (bolsas de sobreenvolvura complejas de papel de aluminio, Constantia Flexibles). No se controló el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario.

Ejemplo 2- Solución de clotrimazol en PEG envasada de dosis única (contenido de agua al 0,8 %, contenido de oxígeno <10 %)

Fórmula 1:

INGREDIENTES	% (p/v)
Clotrimazol	1 %
Polietilenglicol 400 (PEG-400)	c.s. 100 %

Proceso de fabricación:

La solución de clotrimazol envasada de dosis única del ejemplo 2 se preparó como se describe en el ejemplo 1, salvo por el hecho de que se usó una corriente de nitrógeno durante el sellado del acondicionamiento secundario (bolsas de sobreenvolvura complejas de papel de aluminio). El contenido de agua del producto, medido por USP 41 <921> Karl Fischer (Método I, aparato Titulador Volumétrico Karl Fischer Mettler Toledo V20S), fue del 0,8 % en peso con respecto al peso total de la composición, y el contenido de oxígeno en el interior del paquete secundario, medido mediante el analizador de gas de espacio de cabeza OXYBABY®, era inferior al 10 % en volumen con respecto al volumen total del contenido de gas en el interior del paquete secundario.

Ejemplo comparativo 1- Solución de clotrimazol en PEG envasada de dosis única (contenido de agua al 5,2 % (Lote F1 SVT12), y 5,6 % (lote F1 SVT13))

Fórmula 1:

INGREDIENTES	% (p/v)
Clotrimazol	1 %
Polietilenglicol 400 (PEG-400)	c.s. 100 %

Proceso de fabricación:

Se prepararon dos lotes como se describe en el ejemplo 1, salvo por el hecho de que tras la filtración de la solución a través de filtros, no se desechó la solución filtrada. El contenido de agua del producto, (medido por USP 41 <921> Karl Fischer (Método I, aparato Titulador Volumétrico Karl Fischer Mettler Toledo V20S), fue del 5,2 % (Lote F1 SVT12), y 5,6 % (Lote F1 SVT13) en peso con respecto al peso total de la composición.

Ejemplo comparativo 2- Solución de clotrimazol en PEG envasada multidosis

Fórmula 1:

INGREDIENTES	% (p/v)
Clotrimazol	1 %
Polietilenglicol 400	c.s. 100 %

Proceso de fabricación:

El principio activo se disolvió en PEG 400 con agitación a  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 15\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta obtener una solución transparente. Se llenaron frascos de LDPE que tenían una capacidad de volumen total de 10 ml con la solución de clotrimazol siguiendo un proceso farmacéutico convencional.

Ensayos de estabilidad

La estabilidad de las composiciones de clotrimazol descritas anteriormente se analizó en las condiciones de almacenamiento de 40 °C/<25 % de HR durante un período de 2 meses (las muestras se analizaron a los 0, 1 y 2 meses). La estabilidad química se midió mediante el método de HPLC descrito en la USP 41 (monografía "Solución tópica de clotrimazol") en un aparato de Agilent serie 1100. La composición de clotrimazol del ejemplo comparativo 1 se analizó adicionalmente tras su almacenamiento durante 30 meses a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas a continuación:

**Tabla 1.** Ejemplo 1: composición envasada de dosis única (contenido de agua al 1,2 %)

Componente	Criterios de aceptación	Estabilidad (40 °C, <25 % de HR)		
		Inicial	1 mes	2 meses
Clotrimazol	90,0-115,0 %	99,2	96,9	95,7
Imidazol	≤ 0,50 %	< 0,05	0,14	0,48
(2-clorofenil)difenilmetanol	≤ 0,50 %	< 0,05	0,19	0,39
Productos de degradación totales	≤ 2,0 %	< 0,05	0,40	1,2

**Tabla 2.** Ejemplo 2: composición envasada de dosis única (contenido de agua al 0,8 % y contenido de oxígeno <10 %)

Componente	Criterios de aceptación	Estabilidad (40 °C, <25 % de HR)		
		Inicial	1 mes	2 meses
Clotrimazol	90,0-115,0 %	98,8	99,2	100,2
Imidazol	≤ 0,50 %	< 0,05	0,09	0,13
(2-clorofenil)difenilmetanol	≤ 0,50 %	< 0,05	0,09	0,08
Productos de degradación totales	≤ 2,0 %	< 0,05	0,24	0,21

**Tabla 3.** Ejemplo comparativo 1: composición envasada de dosis única (contenido de agua al 5,2 % [Lote F1 SVT12] y 5,6 % [Lote F1 SVT13])

Componente	Criterios de aceptación	Estabilidad a temperatura ambiente durante 30 meses	
		Lote F1 SVT12	Lote F1 SVT13
Clotrimazol	90,0-115,0 %	<80 %	<80 %
Imidazol	≤ 0,50 %	>10 %	>10 %
(2-clorofenil)difenilmetanol	≤ 0,50 %	>10 %	>10 %
Productos de degradación totales	≤ 2,0 %	>20 %	>20 %

**Tabla 4.** Ejemplo comparativo 1: composición envasada de dosis única (contenido de agua al 5,2 % [Lote F1 SVT12] y 5,6 % [Lote F1 SVT13])

Componente	Criterios de aceptación	Estabilidad (40 °C, <25 % de HR) 2 meses	
		Lote F1 SVT12	Lote F1 SVT13
Clotrimazol	90,0-115,0 %	92,8 %	92,8 %
Imidazol	≤ 0,50 %	1,4 %	1,4 %
(2-clorofenil)difenilmetanol	≤ 0,50 %	2,0 %	1,9 %
Productos de degradación totales	≤ 2,0 %	5,1 %	5,0 %

**Tabla 5.** Ejemplo comparativo 2: composición envasada multidosis

Componente	Criterios de aceptación	Estabilidad (40 °C, <25 % de HR)		
		Inicial	1 mes	2 meses
Clotrimazol	90,0-115,0 %	99,4	97,8	97,0
Imidazol	≤ 0,50 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05
(2-clorofenil)difenilmetanol	≤ 0,50 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Productos de degradación totales	≤ 2,0 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Como puede verse, cuando no se controló el contenido de agua en las composiciones envasadas individuales, se observó una degradación significativa más allá de los niveles aceptables (véanse las tablas 3 y 4). Por el contrario, cuando se controló el contenido de agua (véanse las tablas 1 y 2), la estabilidad cumplió con los criterios de aceptación como en el caso de la composición colocada en el envase multidosis (véase la tabla 5). Adicionalmente, el comportamiento de la estabilidad mejoró aún más cuando el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario se controló por debajo del 10 % (tabla 2).

**Lista de referencias bibliográficas**

- US20090011045
- US20150297588
- Farmacopea de los Estados Unidos USP 41 <71> Prueba de esterilidad (páginas 5984-5991)
- Farmacopea de los Estados Unidos USP 41 (monografía "Solución tópica de clotrimazol") (páginas 1044-1045)
- 5 - Farmacopea de los Estados Unidos USP 41 <921> Determinación de agua (páginas 6687-6692)



## REIVINDICACIONES

1. Una unidad de acondicionamiento de dosis única que es un envase de soplado, llenado y sellado (BFS, por sus siglas en inglés) que comprende una composición líquida farmacéutica o veterinaria estéril que es una solución, donde:
  - a) la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticos o veterinariamente aceptables, donde el clotrimazol es el único principio activo de la composición, y
  - b) el envase tiene un volumen de 0,05 a 8 ml,
- con la condición de que el contenido de agua de la composición sea igual o inferior al 4 % en peso con respecto al peso total de la composición.
2. Unidad de acondicionamiento de dosis única según la reivindicación 1, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol es del 0,1 al 5 % en peso con respecto al volumen total de la composición.
3. Unidad de acondicionamiento de dosis única según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la composición comprende un agente solubilizante que se selecciona del grupo que consiste en aceites, alquil ésteres (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) de ácidos grasos (C<sub>4</sub>-C<sub>28</sub>), glicéridos, alcoholes polihídricos y mezclas de los mismos.
4. Unidad de acondicionamiento de dosis única según la reivindicación 3, donde el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en parafina líquida, parafina líquida ligera, aceite de argán, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de colza, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de ricino, aceite de oliva, oleato de etilo, oleato de decilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, lactato de miristilo, triglicérido caprílico, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caproico, triglicérido de ácido cáprico, triglicérido láurico, triglicérido láurico/caprílico/cáprico, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicoles, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, butilenglicoles, glicerol, diglicerol, poliglicérols y mezclas de los mismos.
5. Unidad de acondicionamiento de dosis única según la reivindicación 4, donde el agente solubilizante es polietilenglicol.
6. Unidad de acondicionamiento de dosis única según la reivindicación 5, donde el polietilenglicol se selecciona del grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y mezclas de los mismos.
7. Unidad de acondicionamiento de dosis única según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el envase de soplado, llenado y sellado (BFS) está fabricado a partir de un polímero termoplástico seleccionado del grupo que consiste en polietileno (PE), polietileno de baja densidad (LDPE, por sus siglas en inglés), polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés), polipropileno (PP) y mezclas de los mismos.
8. Unidad de acondicionamiento de dosis única según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que es estéril.
9. Unidad de acondicionamiento de dosis única según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el contenido de agua de la composición es igual o inferior al 3 % en peso con respecto al peso total de la composición.
10. Acondicionamiento secundario que comprende una o más unidades de acondicionamiento de dosis única, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
11. Acondicionamiento secundario según la reivindicación 10, donde el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario es igual o inferior al 10 % en volumen con respecto al volumen total de gas.
12. Acondicionamiento secundario según la reivindicación 10, donde el contenido de oxígeno en el interior del acondicionamiento secundario es igual o inferior al 5 % o igual o inferior al 2 %, en volumen con respecto al volumen total de gas.
13. Acondicionamiento secundario según cualquiera de las reivindicaciones 10-12, que es una bolsa de sobreenvoltura compleja de papel de aluminio.
14. Acondicionamiento secundario según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, que comprende un gas inerte.

15. Acondicionamiento secundario según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, donde el gas en el interior del acondicionamiento secundario está ausente.