

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 261**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 47/44** (2007.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2022 PCT/EP2022/058523**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2022 WO22207773**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2022 E 22718720 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024 EP 4312986**

54 Título: **Formulación de laquinimod para uso ocular**

30 Prioridad:

**01.04.2021 EP 21166691**

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

**21.04.2025**

73 Titular/es:

**ACTIVE BIOTECH AB (100.00%)  
Scheelevägen 22  
223 63 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**WÄNNMAN, HANS;  
TÖRNGREN, MARIE;  
ERIKSSON, HELENA y  
BUHL, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 3 014 261 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

Formulación de laquinimod para uso ocular

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para uso ocular. Más en particular, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen laquinimod, para uso ocular, preferentemente uso ocular tópico.

10

Antecedentes de la invención

Laquinimod es una quinolina carboxamida sintética con alta biodisponibilidad oral que se ha sugerido como una formulación oral para el tratamiento de, por ejemplo, esclerosis múltiple (EM). Laquinimod y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se han descrito en la patente de Estados Unidos Número 6,077,851.

15

El uso de laquinimod en el tratamiento de enfermedades oculares, tal como glaucoma, enfermedades oculares inflamatorias y enfermedades asociadas con vascularización excesiva del ojo se ha divulgado previamente. Por lo tanto, laquinimod para uso en el tratamiento de glaucoma se divulgó en la solicitud internacional No. PCT/US2014/065497, publicada como WO 2015/073697. La solicitud de patente de Estados Unidos No. 15/816402, publicada como US 2018/0071275 A1, divulga el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares por el uso de laquinimod. El uso de laquinimod para el tratamiento de enfermedades asociadas con vascularización excesiva del ojo se divulga en la solicitud internacional No. PCT/EP2020/086993, publicada como WO 2021/123142 A1. Para cada tipo de enfermedad ocular, se propone que laquinimod se administre de manera sistémica o de manera tópica y en este último caso, se menciona la administración ocular u oftálmica.

20

25

Sin embargo, se deben superar varios desafíos en relación con las formulaciones oculares tópicas y su uso efectivo en el tratamiento de un trastorno ocular, en particular un trastorno que afecta las partes posteriores del ojo. De hecho, el tratamiento de trastornos donde el fármaco debe alcanzar las partes posteriores del ojo frecuentemente se obstaculiza por la administración ineficiente del agente activo al sitio diana, en gran parte debido a la barrera corneal con sus varios compartimentos de naturaleza lipófila o hidrófila opuesta.

30

Breve descripción de la invención

35

En la presente se proporciona una formulación farmacéutica como se define en las reivindicaciones, que comprende laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad ocular.

40

La formulación proporcionada en la presente es útil en un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad ocular, el método que comprende administración local, preferentemente tópica, al ojo del sujeto de la formulación como se describe en la presente, que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo efectiva para tratar al sujeto.

45

Por lo tanto, un aspecto se refiere a una formulación farmacéutica como se define en las reivindicaciones para administración local, preferentemente tópica, al ojo de un paciente (uso ocular local o uso ocular tópico), que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente terapéuticamente activo.

50

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica para administración ocular, esta formulación que comprende, en una fase acuosa:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,

55

(ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C,

60

(iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg,

(iv) un humectante farmacéuticamente aceptable,

(v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, y

65

(vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable.

## ES 3 014 261 T3

En un aspecto adicional, se proporciona una formulación farmacéutica, para administración ocular de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod, esta formulación que tiene una viscosidad de 2 mPas a 200 mPas, como se mide a 20 °C, una osmolalidad de 200 mOsm/kg a 600 mOsm/kg, y un pH de 6,8 a 8,5.

5 Por lo tanto, en algunas modalidades, la formulación farmacéutica para administración ocular comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,

10 (ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C;

15 (iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg; en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg;

(iv) un humectante farmacéuticamente aceptable;

20 (v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y

(vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5.

25 En algunas modalidades, la formulación comprende además uno o más componentes seleccionados de (vii) un conservador farmacéuticamente aceptable, (viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable (agente tensioactivo), (ix) un solubilizante farmacéuticamente aceptable y (x) un aceite farmacéuticamente aceptable.

30 La formulación puede estar en la forma de un gel o una emulsión que contiene agua y aceite (es decir, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite), que contiene laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod en la forma de soluto y/o partículas suspendidas.

35 Por lo tanto, en algunas modalidades, la formulación es una emulsión de aceite en agua, que comprende un aceite farmacéuticamente aceptable y una fase acuosa en la forma de una suspensión o solución de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod.

40 En algunas modalidades adicionales, la formulación es una emulsión de agua en aceite, que comprende una fase acuosa en la forma de una suspensión o solución de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod, en una fase oleosa farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la emulsión proporcionada en la presente es una emulsión de aceite en agua.

45 En algunas modalidades adicionales, la formulación es una solución o suspensión de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod, la formulación que es un gel viscoso.

50 La formulación farmacéutica proporcionada en la presente es útil para el tratamiento de diferentes enfermedades oculares, por ejemplo, glaucoma, enfermedades inflamatorias oculares y enfermedades asociadas con vascularización excesiva del ojo.

55 En algunas modalidades, en la presente se proporciona una formulación farmacéutica para el tratamiento de glaucoma. En algunas modalidades adicionales, en la presente se proporciona una formulación ocular para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria ocular. En algunas modalidades adicionales, en la presente se proporciona una formulación ocular para el tratamiento de una enfermedad asociada con vascularización excesiva del ojo.

60 En algunas modalidades, la enfermedad ocular es una que afecta las partes intermedias o posteriores del ojo.

Una característica ventajosa de la formulación es una alta estabilidad contra la degradación química de laquinimod o la sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod presente en la formulación.

65 Una característica ventajosa adicional de la formulación es una alta homogeneidad en toda la formulación.

Una característica ventajosa adicional es su capacidad de contener un amplio intervalo de concentraciones de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod.

Una característica ventajosa adicional de la formulación es una alta administración del agente terapéuticamente activo, a través de la córnea del ojo, que permite ventajosamente la administración local (por ejemplo, tópica) de laquinimod al ojo de un sujeto.

Un aspecto ventajoso adicional es una alta eficacia de laquinimod cuando se administra localmente, por ejemplo, tópicamente, al ojo de un paciente, por ejemplo, a un nivel comparable al obtenido por administración oral. La administración local de un fármaco puede evitar ventajosamente efectos sistémicos no deseados. Por lo tanto, un aspecto es una formulación farmacéutica para uso ocular que comprende, en una fase acuosa:

5 (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,

10 (ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C;

(iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg;

15 (iv) un humectante farmacéuticamente aceptable,

(v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, y

20 (vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable,

y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de

(vii) un conservador farmacéuticamente aceptable,

25 (viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable,

(ix) un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable, y

30 (x) un aceite farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional es un recipiente de dosis que contiene la formulación ocular farmacéutica como se proporciona en la presente. Por lo tanto, en la presente también se proporciona un recipiente de dosis que contiene una formulación farmacéutica para administración ocular, que comprende:

35 (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,

40 (ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C;

(iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg;

45 (iv) un humectante farmacéuticamente aceptable,

(v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, y

(vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable

50 y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:

(vii) un conservador farmacéuticamente aceptable,

(viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable,

55 (ix) un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable, y

(x) un aceite farmacéuticamente aceptable.

60 El agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable preferentemente está presente en una cantidad que proporciona un pH de al menos 6,8 en la formulación.

Un aspecto adicional es un kit que comprende un recipiente de dosis como se menciona en la presente, e instrucciones para uso.

65 La formulación inventiva es útil en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno ocular, por

ejemplo, un trastorno ocular seleccionado de glaucoma, una enfermedad inflamatoria ocular y una enfermedad asociada con vascularización excesiva del ojo.

5 De manera ventajosa, una formulación como se divulga en la presente proporciona un medio para administración local, preferentemente administración tópica, de laquinimod al ojo de un paciente (un mamífero, tal como un animal o humano, preferentemente un humano) con pocos o bajos (aceptables) efectos secundarios, tal como escozor en el ojo, visión temporalmente borrosa y/o lagrimeo del ojo.

10 Por lo tanto, en la presente se proporciona una formulación farmacéutica, preferentemente tópica, de laquinimod o de una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod, que permite el tratamiento de una enfermedad ocular por administración ocular, a un mamífero, por ejemplo, un humano, en necesidad de este tratamiento.

15 Los aspectos adicionales y modalidades ventajosas llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y ejemplos.

Breve descripción de los dibujos

20 La FIGURA 1 muestra una foto de un vial que contiene una formulación como se prepara en la presente, con flechas que indican los puntos de muestreo (parte superior, mitad o parte inferior del vial) para los análisis de sedimentación.

25 La Figura 2 muestra una foto de viales con formulaciones E1, E2 y S1-S8, como se describe en la presente, que contienen laquinimod (con API), y una foto de viales con formulaciones similares pero que no contienen laquinimod (sin API) a  $t = 0$ , después de la resuspensión.

30 La Figura 3 muestra una serie de fotos de los viales con las formulaciones que contienen laquinimod E1, E2 y S1-S8, como se describe en la presente, después de  $t = 1$  semana de almacenamiento a diferentes temperaturas (5 °C, 25 °C, 30 °C y 40 °C), después de la resuspensión.

35 La Figura 4 muestra una serie de fotos de los viales con formulaciones que contienen laquinimod E1, E2 y S1-S8, como se describe en la presente, después de  $t = 2$  semanas de almacenamiento a diferentes temperaturas (5 °C, 25 °C, 30 °C y 40 °C), antes y después de la resuspensión.

La Figura 5 muestra una micrografía FlowCam® de partículas en la formulación en gel S2 (una suspensión) y de partículas en la emulsión E1.

40 La Figura 6 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación S3.

45 La Figura 7 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación S4.

50 La Figura 8 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación S7.

55 La Figura 9 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación E2-2A.

60 La Figura 10 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación S3-1.

65 La Figura 11 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación S3-3A.

La Figura 12 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación S3-6.

La Figura 13 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 horas después de la exposición a

la formulación S3-7.

La Figura 14 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 horas después de la exposición a la formulación S3-8A.

La Figura 15 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a laquinimod en PBS

La Figura 16 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación S3-3A.

La Figura 17 es una gráfica que muestra la absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), a través de la córnea bovina in vitro ( $n = 6$ ), como una función del tiempo (minutos) durante un período de 4 h de exposición a la formulación S7-1.

La Figura 18 es una gráfica que muestra los perfiles de permeación medios para laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) a través de córneas bovinas in vitro ( $n = 6$ ) durante una exposición de 4 h a la formulación de PBS y a las formulaciones S3-3A y S7-1, respectivamente.

La Figura 19 es una gráfica que muestra los signos clínicos de uveítis posterior total en un modelo experimental de ratón in vivo de uveítis, obtenidos al sumar las puntuaciones clínicas observadas en el ojo izquierdo (L) y derecho (R) de cada animal en cada grupo experimental, durante un período de 20 días después de una inmunización y con la administración ocular tópica de la formulación S3-3A a los ratones, la administración oral de laquinimod, o administración tanto tópica como oral de laquinimod, y con la administración tópica u oral de vehículo solamente.

Descripción detallada de la invención

A menos que se definan de otro modo o se indique claramente por el contexto, todos los términos técnicos y científicos y abreviaturas usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por una persona experta en la técnica a la cual pertenece esta invención. Sin embargo, las definiciones de algunos de los términos usados en la presente se darán a continuación.

Definiciones

A menos que se especifique de otro modo o sea aparente a partir del contexto, los artículos “un” y “una” se usan en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos a uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” en general significa un elemento o más de un elemento.

Como se usa en la presente, “API” significa “principio farmacéutico activo”, que en relación con la presente divulgación es laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod.

Como se usa en la presente, “inflamación ocular asociada con enfermedad autoinmunitaria” es la inflamación que afecta una o más partes del ojo o tejido ocular circundante secundaria a una enfermedad autoinmunitaria. El término “enfermedad autoinmunitaria” incluye trastornos mediados por células (por ejemplo, células T) así como mediados por anticuerpos (por ejemplo, células B). Estos trastornos pueden ser, entre otros, condiciones artríticas, enfermedades desmielinizantes y enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, la enfermedad autoinmunitaria puede ser esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, uveorretinitis autoinmunitaria, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica, colitis, enfermedad de sensibilidad por contacto, diabetes mellitus, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, mixedema idiopático, miastenia gravis, psoriasis, pénfigo vulgar, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico.

El término “copolímero de carbómero tipo B” se refiere a un copolímero de alto peso molecular de ácido acrílico y un metacrilato de alquilo de cadena larga reticulado con éteres alílicos de polialcoholes. Habitualmente, se usa como agente espesante, estabilizador y emulsionante en diferentes formulaciones farmacéuticas.

El término “recipiente de dosis”, como se usa en la presente, se refiere a un recipiente, tal como una botella, vial, tubo, matraz, etc., adecuado para contener un volumen de la formulación como se proporciona en la presente, ya sea un volumen que corresponde a una unidad (individual) o un volumen que corresponde a más de una dosis (múltiples dosis). El recipiente de dosis puede incluir medios que permiten la aplicación de una cantidad adecuada de la formulación a un ojo de un paciente, o estos medios se pueden proporcionar por separado del recipiente.

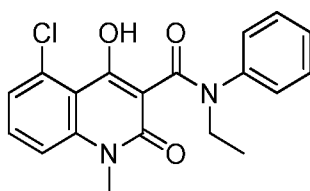
Como se usa en la presente, "efectivo" como en una cantidad efectiva para lograr un fin, es decir, "cantidad terapéuticamente efectiva", significa la cantidad de un componente que es suficiente para producir una respuesta terapéutica indicada sin efectos secundarios adversos indebidos (tal como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable cuando se usa de la manera de esta divulgación. Una cantidad efectiva puede variar de acuerdo con factores conocidos en la técnica, tal como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del humano o animal que se trata.

El término "excipiente" se refiere a un producto químico farmacéuticamente aceptable, tal como se conoce por aquellos expertos en la técnica de farmacia para ayudar en la administración del agente medicinal. Es un compuesto que es útil al preparar una composición farmacéutica, en general segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

El término "grado", como se usa en relación con la vascularización, se entiende como la severidad de la vascularización. Este grado de vascularización se puede valorar usando varios parámetros medibles diferentes, tal como el área de vascularización, el número de vasos en el área vascularizada, la longitud de los vasos en el área vascularizada o el espesor de los vasos en el área vascularizada.

El término "humectante" se refiere a un compuesto hidrófilo capaz de retener humedad en una formulación.

El término "laquinimod" se refiere al compuesto 5-cloro-N-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida, que tiene la fórmula estructural:



A menos que se especifique de otro modo o sea evidente a partir del contexto, el término laquinimod incluye la forma de base libre del compuesto, así como su forma de sal.

El término "hidroxiestearato de macrogol 15" se refiere a una mezcla de principalmente monoésteres y diésteres de ácido 12-hidroxiestearico y macrogoles obtenidos por la etoxilación de ácido 12-hidroxiestearico. El hidroxiestearato de macrogol 15 también se conoce como polímero de ácido 12-hidroxiestearico con  $\alpha$ -hidro- $\omega$ -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo); copolímero de polietilenglicol de ácido 12-hidroxiestearico; hidroxiestearato de macrogol 15; polietilenglicol-15-hidroxiestearato; y 12-hidroxiestearato de polietilenglicol 660. En algunas modalidades, el hidroxiestearato de macrogol 15 es Kolliphor® HS 15 (BASF AG, Alemania). Kolliphor® HS 15 consiste en mono y diésteres de poliglicol de ácido 12-hidroxiestearico y aproximadamente 30 % de polietilenglicol libre.

El término "mamífero" se refiere a un humano o cualquier animal mamífero, por ejemplo, un primate, un animal de granja, una mascota o un animal de laboratorio. Los ejemplos de estos animales son monos, vacas, ovejas, caballos, cerdos, perros, gatos, conejos, ratones, ratas, etc. Preferentemente, el mamífero es un humano.

El término "agente tensioactivo" se refiere a un compuesto químico orgánico capaz de disminuir la tensión superficial (o tensión interfacial) entre dos líquidos, entre un gas y un líquido, o entre un líquido y un sólido. Un agente tensioactivo es un compuesto anfífilo, es decir, un compuesto que contiene una porción hidrófoba ("la cola hidrófoba"), así como una porción hidrófila (la "cabeza hidrófila" o "cabeza polar"). Más comúnmente, los agentes tensioactivos se clasifican de acuerdo con la cabeza hidrófila. Un "agente tensioactivo no iónico" no tiene grupos eléctricamente cargados en su cabeza; la cabeza hidrófila de un "agente tensioactivo catiónico" lleva una carga eléctrica positiva neta, y la cabeza hidrófila de un "agente tensioactivo aniónico" lleva una carga eléctrica negativa neta.

El término "agente de ajuste de tonicidad" (o de manera alternativa "agente de tonicidad"), como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que contribuye a la osmolalidad de una solución. La osmolalidad de una formulación ocular se ajusta preferentemente para reducir al mínimo la incomodidad para el paciente tras la administración ocular.

Como se usa en la presente, la expresión "administración ocular" o "administración oftálmica", etc., de una formulación se refiere a la aplicación de una formulación al ojo de un sujeto.

La expresión "formulación ocular", "formulación oftálmica", etc., como se usa en la presente, se refiere a una composición farmacéutica formulada para administración al ojo de un sujeto.

## ES 3 014 261 T3

Como se usa en la presente, el término “enfermedad ocular” (término que se considera en la presente que es sinónimo de “trastorno ocular”, “enfermedad ocular” o “trastorno de los ojos”) se refiere a una enfermedad que afecta el ojo de un sujeto mamífero, es decir, un animal o un humano, preferentemente un humano.

5 “Enfermedad inflamatoria ocular” u “OID”, como se usa en la presente, significa la inflamación que afecta una o más partes del ojo o tejido ocular circundante. OID puede incluir, pero no se limita a, inflamación de los tejidos orbitarios, el aparato lagrimal, el párpado, la conjuntiva (conjuntivitis), la córnea, la retina, un componente de la vía óptica, por ejemplo, el nervio óptico, y un componente del tracto uveal (uveítis), es decir, el iris, cuerpo ciliar y coroides. Los ejemplos específicos de OID incluyen uveítis, conjuntivitis aguda, conjuntivitis viral, conjuntivitis bacteriana no gonocócica, conjuntivitis gonocócica adulta, conjuntivitis de inclusión, conjuntivitis alérgica estacional, conjuntivitis crónica, conjuntivitis granular, conjuntivitis alérgica perenne, episcleritis, escleritis, queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal.

10 El término “opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede presentarse o no, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia se presenta, y casos en donde no.

15 El término “agente regulador de pH” se refiere en general a un compuesto o mezcla de compuestos, capaz de cambiar y/o mantener el pH de una fase acuosa. Un ejemplo común de un agente regulador de pH es un amortiguador de pH (o agente amortiguador).

20 Por “farmacéuticamente aceptable” se entiende un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, el material se puede administrar a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin provocar efectos biológicos clínicamente inaceptables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la formulación en la cual se contiene.

25 El término “copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno” se refiere a poloxámeros del Registro CAS No. 9003-11-6, incluidas sales y equivalentes conocidos de los mismos. Los ejemplos de poloxámeros son poloxámero 188 y poloxámero 407.

30 El término “aceite de ricino polioxilado”, (también referido algunas veces como aceite de ricino etoxilado o aceite de ricino de polietilenglicol) del registro CAS No. 61791-12-6, mezcla de ésteres de triricinoleato de glicerol etoxilado con pequeñas cantidades de ricinoleato de polietilenglicol y los glicoles libres correspondientes. Es un agente tensioactivo no iónico, que se puede usar como agente emulsionante o agente solubilizante. La mezcla también se puede referir como aceite de ricino polioxilado n, donde n representa el número de unidades de oxietileno en el compuesto. Un ejemplo de un producto comercialmente disponible es Kolliphor® EL, que es aceite de ricino polioxilado 35.

35 El término “polisorbato 80” se refiere al compuesto del registro CAS No. 9005-65-6, también conocido como monooleato de polioxietileno (80) sorbitán, etoxilato de monooleato de sorbitán y similares, así como sales y equivalentes conocidos de los mismos.

40 Un “conservador”, como se usa en la presente, se refiere a un aditivo que inhibe el crecimiento microbiano y mata microorganismos que contaminan una formulación expuesta al entorno.

45 El término “agente solubilizante” (o de manera alternativa “solubilizante”) se refiere a un compuesto que, cuando se adiciona a una fase o formulación de solvente, es capaz de incrementar la solubilidad de otro compuesto en esta fase o formulación de solvente.

50 El término “cantidad efectiva solubilizante” de una sustancia (“solubilizante”) dentro de una formulación se refiere a una cantidad de la sustancia suficiente para solubilizar otro componente de la composición. Por ejemplo, una “cantidad efectiva solubilizante de API” es una cantidad suficiente para solubilizar un API (que en el presente caso es laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) de modo que el API sea más terapéuticamente efectivo en comparación con la ausencia del solubilizante. En algunas modalidades, una “cantidad efectiva de solubilizante de API” es una cantidad suficiente para solubilizar un API de modo que el API sea más efectivo terapéuticamente en comparación con la ausencia del solubilizante en una formulación ocular (oftálmica), por ejemplo, una formulación ocular tópica.

55 Como se usa en la presente, “tratar” abarca, por ejemplo, inducir la inhibición, regresión o estasis de una enfermedad, trastorno o condición, o mejorar o aliviar un síntoma de una enfermedad, trastorno o condición. “Mejorar” o “aliviar” una condición o estado como se usa en la presente debe significar mitigar o disminuir los síntomas de esa condición o estado. “Inhibición” de la progresión de enfermedad o complicación de enfermedad en un sujeto como se usa en la presente significa prevenir o reducir la progresión de enfermedad y/o complicación de enfermedad en el sujeto. El término “dosis unitaria” como se usa en la presente es la cantidad de la formulación inventiva que se va a administrar al sujeto en una administración individual, o la cantidad de laquinimod, o sal de laquinimod contenida en esta cantidad de la formulación inventiva. La dosis unitaria divulgada en la presente se

puede administrar una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, cada dos días, semanalmente, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana, cinco veces por semana o seis veces por semana.

5 Por "vascularización" y "neovascularización" se entiende un proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos. Los términos "vascularización" y "neovascularización" se usan indistintamente en la presente.

Como se usa en la presente, la expresión "vascularización del ojo" es sinónimo de neovascularización ocular.

10 Por "vascularización excesiva" se entiende un evento donde la vascularización se presenta en un grado que es perjudicial para el funcionamiento normal del tejido afectado. Esta vascularización excesiva se presenta durante o como efecto de enfermedades oculares o trastornos oculares tal como neovascularización corneal, neovascularización del iris, neovascularización del cuerpo ciliar, pannus corneal, neovascularización coroidea, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía del prematuro, retinopatía isquémica, neovascularización retiniana, retinopatía hipertensiva y degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

15 En el contexto de la presente divulgación, se entiende que los términos "una enfermedad ocular o trastorno ocular asociado con vascularización excesiva del ojo" y "una enfermedad ocular o trastorno ocular asociado con vascularización del ojo" significan cualquier enfermedad ocular o trastorno ocular que se considera por aquellos expertos en la técnica que se provoca por, y/o afecta la vascularización de uno o más tejidos del ojo, por ejemplo, en el cual esta vascularización es perjudicial para el funcionamiento normal del tejido afectado. Estas enfermedades o trastornos pueden conducir a la pérdida de visión.

20 El término "viscosidad", como se usa en la presente, se refiere a la viscosidad dinámica.

25 El término "agente de viscosidad" (que en el campo técnico de la invención también se puede referir como agente intensificador de viscosidad, intensificador de viscosidad, agente modificador de viscosidad, agente que imparte viscosidad, agente espesante, espesante, etc.) se refiere a un agente capaz de incrementar la viscosidad de un líquido cuando se mezcla con el líquido.

30 La formulación farmacéutica

En la presente se proporciona es una formulación farmacéutica para administración ocular que comprende, en una fase acuosa:

35 (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,

40 (ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C;

(iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg;

45 (iv) un humectante farmacéuticamente aceptable,

(v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, y

50 (vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable,

y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de

(vii) un conservador farmacéuticamente aceptable,

55 (viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable,

(ix) un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable, y

(x) un aceite farmacéuticamente aceptable.

60 El principio activo

La formulación ocular (por ejemplo, ocular tópica) proporcionada en la presente es una formulación farmacéutica y comprende laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una concentración adecuada para proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una cantidad farmacéuticamente efectiva por administración al ojo (administración ocular), preferentemente por administración tópica al ojo, por ejemplo, como

## ES 3 014 261 T3

una formulación de gotas oculares.

5 En algunas modalidades, laquinimod está presente en la forma de base libre (es decir, forma no de sal). En otras modalidades, la formulación comprende una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod, por ejemplo, una sal de metal, por ejemplo, una sal que comprende un metal seleccionado de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso, cobre, zinc, aluminio y hierro. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod es laquinimod sódico.

10 En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación es aproximadamente 5 g/L a aproximadamente 100 g/L (o una concentración correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod), por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, o aproximadamente 20 a aproximadamente 100 g/L, o aproximadamente 50 a aproximadamente 100 g/L.

15 En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 5 a 70 g/L, 10 g/L a 70 g/L o 20 a 70 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 5 a 50 g/L, 10 a 50 g/L o 20 a 50 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 5 a 30 g/L, por ejemplo 10 a 30 g/L o 20 a 30 g/L.

20 En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 5 a 25 g/L, 10 a 25 g/L o 20 a 25 g/L.

En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 5 a 20 g/L, 5 a 19 g/L, 5 a 18 g/L, 5 a 17 g/L, 5 a 16 g/L, 5 a 15 g/L, 5 a 14 g/L, 5 a 13 g/L, 5 a 12 g/L o 5 a 11 g/L.

25 En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 6 a 20 g/L, 6 a 19 g/L, 6 a 18 g/L, 6 a 17 g/L, 6 a 16 g/L, 6 a 15 g/L, 6 a 14 g/L, 6 a 13 g/L, 6 a 12 g/L o 6 a 11 g/L.

30 En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 7 a 20 g/L, 7 a 19 g/L, 7 a 18 g/L, 7 a 17 g/L, 7 a 16 g/L, 7 a 15 g/L, 7 a 14 g/L, 7 a 13 g/L, 7 a 12 g/L o 7 a 11 g/L.

En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 8 a 20 g/L, 8 a 19 g/L, 8 a 18 g/L, 8 a 17 g/L, 8 a 16 g/L, 8 a 15 g/L, 8 a 14 g/L, 8 a 13 g/L, 8 a 12 g/L u 8 a 11 g/L.

35 En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 9 a 20 g/L, 9 a 19 g/L, 9 a 18 g/L, 9 a 17 g/L, 9 a 16 g/L, 9 a 15 g/L, 9 a 14 g/L, 9 a 13 g/L, 9 a 12 g/L o 9 a 11 g/L.

40 En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación está dentro del intervalo de 10 a 20 g/L, 10 a 19 g/L, 10 a 18 g/L, 10 a 17 g/L, 10 a 16 g/L, 10 a 15 g/L, 10 a 14 g/L, 10 a 13 g/L, 10 a 12 g/L o 10 a 11 g/L.

45 En algunas modalidades, la concentración de laquinimod en la formulación es 5 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 10 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 15 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 20 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 25 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 30 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 35 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 40 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 50 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 60 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 70 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 80 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 90 g/L. En algunas modalidades, la concentración de laquinimod es 100 g/L.

50 Como se usa en la presente, "g/L" designa la cantidad (g) de laquinimod (como una base libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable), por volumen (l) de formulación. Se señala que la concentración también se puede expresar en mg/mL, 1 g/L que es equivalente a 1 mg/mL. A menos que se especifique de otro modo o sea evidente a partir del contexto, la cantidad indicada se refiere a la forma de base libre, y el experto en la técnica será capaz de calcular la concentración o cantidad correspondiente de una sal de laquinimod, si se usa.

55 En la formulación farmacéutica proporcionada en la presente, laquinimod tendrá una alta estabilidad contra la descomposición química (o "degradación"), por ejemplo, por oxidación, que permite ventajosamente una larga vida útil. Por lo tanto, en algunas modalidades ventajosas, la cantidad de producto de descomposición por oxidación presente en la composición no es más de 0,1 % p/p con respecto a la cantidad de laquinimod o más preferentemente, no es más de 0,05 % p/p, incluso más preferentemente no es más de 0,01 % p/p, o es indetectable, por ejemplo, después de un período de al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, más preferentemente al menos 1 año, incluso más preferentemente al menos 2 años, por ejemplo, cuando se mantiene a temperatura ambiente (aproximadamente 18-25 °C) en un recipiente sellado adecuado para formulaciones farmacéuticas.

## ES 3 014 261 T3

El agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable

5 La formulación proporcionada en la presente tiene una viscosidad (dinámica) de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 200 mPas cuando se mide a una temperatura de 20 °C usando un método como se describe en la presente, (el método de caída de bola). En algunas modalidades, la viscosidad varía de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 180 mPas, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 160 mPas, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 150 mPas, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 140 mPas, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 130 mPas, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 120 mPas, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 110 mPas, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 100 mPas, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 90 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 80 mPas, por ejemplo, de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 75 mPas.

15 En algunas de estas modalidades, la viscosidad es de al menos 3 mPas, al menos 4 mPas, al menos 5 mPas, al menos 6 mPas, al menos 7 mPas, al menos 8 mPas, al menos 9 mPas, al menos 10 mPas, al menos 11 mPas, al menos 12 mPas, al menos 13 mPas, al menos 14 mPas o al menos 15 mPas.

20 En algunas de estas modalidades, la viscosidad es como máximo 180 mPas, como máximo 170 mPas, como máximo 160 mPas, como máximo 150 mPas, como máximo 130 mPas, como máximo 120 mPas, como máximo 110 mPas, como máximo 100 mPas, como máximo 90 mPas, como máximo 80 mPas, como máximo 75 mPas, como máximo 70 mPas, como máximo 65 mPas, como máximo 60 mPas, como máximo 55 mPas, como máximo 50 mPas, como máximo 45 mPas, como máximo 40 mPas, como máximo 35 mPas, como máximo 30 mPas, como máximo 25 mPas o como máximo 20 mPas.

25 Por ejemplo, en algunas modalidades, la viscosidad está dentro de un intervalo de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 70 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 65 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 60 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 55 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 50 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 45 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 40 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 35 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 30 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 25 mPas, o de aproximadamente 2 mPas a aproximadamente 20 mPas. En algunas de estas modalidades, la viscosidad es de al menos 3 mPas, al menos 4 mPas, al menos 5 mPas, al menos 6 mPas, al menos 7 mPas, al menos 8 mPas, al menos 9 mPas, al menos 10 mPas, al menos 11 mPas, al menos 12 mPas, al menos 13 mPas, al menos 14 mPas o al menos 15 mPas.

35 Por lo tanto, en algunas modalidades, la viscosidad de la formulación está dentro de un intervalo de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 75 mPas, o aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 70 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 65 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 60 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 55 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 50 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 45 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 40 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 35 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 30 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 25 mPas, o de aproximadamente 5 mPas a aproximadamente 20 mPas.

45 En algunas modalidades adicionales, la viscosidad de la formulación está dentro de un intervalo de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 75 mPas, o aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 70 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 65 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 60 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 55 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 50 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 45 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 40 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 35 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 30 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 25 mPas, o de aproximadamente 10 mPas a aproximadamente 20 mPas. En algunas de estas modalidades, la viscosidad es de al menos 11 mPas, al menos 12 mPas, al menos 13 mPas o al menos 14 mPas.

55 Por lo tanto, en algunas modalidades adicionales, la viscosidad de la formulación está dentro de un intervalo de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 75 mPas, o aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 70 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 65 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 60 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 55 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 50 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 45 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 40 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 35 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 30 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 25 mPas, o de aproximadamente 12 mPas a aproximadamente 20 mPas.

65 En algunas modalidades adicionales, la viscosidad de la formulación está dentro de un intervalo de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 75 mPas, o aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 70 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 65 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a

## ES 3 014 261 T3

- aproximadamente 60 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 55 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 50 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 45 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 40 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 35 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 30 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 25 mPas, o de aproximadamente 15 mPas a aproximadamente 20 mPas.
- 5
- La viscosidad indicada en la presente es la viscosidad dinámica como se mide a una temperatura de 20 °C, por ejemplo, usando un viscosímetro de caída de bola como se describe en la presente.
- 10
- La formulación comprende uno o más agentes de viscosidad farmacéuticamente aceptables.
- Los agentes de viscosidad adecuados para uso en la presente incluyen alcohol polivinílico, homo- o copolímeros (carbómeros) de poli(ácido acrílico) y diferentes polímeros basados en celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.
- 15
- En algunas modalidades, el agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable comprende uno o más del grupo que consiste en alcohol polivinílico, homo- o copolímeros de poli(ácido acrílico) (carbómeros), polivinilpirrolidona y derivados de celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.
- 20
- En algunas modalidades, el agente de viscosidad se selecciona de polímeros basados en celulosa, alcohol polivinílico y homo y copolímeros de poli(ácido acrílico) y combinaciones de los mismos.
- En algunas modalidades, el agente de viscosidad comprende un polímero basado en celulosa (o derivado de celulosa), tal como hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio, por ejemplo, el agente de viscosidad comprende carboximetilcelulosa de sodio. En algunas modalidades, el agente de viscosidad comprende un alcohol polivinílico. En algunas modalidades, el agente de viscosidad comprende un homopolímero de poli(ácido acrílico). En algunas modalidades, el agente de viscosidad comprende un copolímero de poli(ácido acrílico).
- 25
- En un carbómero como se usa en la presente, el polímero puede ser un homopolímero de ácido acrílico, o se puede reticular con un éter alílico de pentaeritritol, éter alílico de sacarosa o éter alílico de propileno. En algunas modalidades, el carbómero es un homopolímero de ácido acrílico, (un homopolímero de carbómero, por ejemplo, homopolímero de carbómero tipo B). En algunas modalidades diferentes, el carbómero es un copolímero reticulado.
- 30
- El agente de viscosidad (término que puede referirse a un agente de viscosidad particular o una mezcla de estos agentes) está presente en una cantidad total suficiente para proporcionar la viscosidad deseada en la formulación, es decir, una viscosidad dentro de los intervalos como se menciona anteriormente en la presente. Como será evidente para la persona experta en la técnica, la cantidad exacta variará en función del o de los agentes de viscosidad particulares seleccionados y además, dependerá de los otros ingredientes en la formulación y las concentraciones de estos otros ingredientes. La persona experta en la técnica podrá ser capaz de determinar la cantidad requerida de agente de viscosidad a la luz de la presente descripción y ejemplos ilustrativos proporcionados en la presente.
- 35
- 40
- Se ha observado que la viscosidad de la formulación tiene una tendencia a disminuir cuando se incrementa la concentración de laquinimod, y la cantidad de cualquier agente de viscosidad dado en general tendrá que determinarse y ajustarse dependiendo en particular de la concentración de laquinimod de la formulación.
- 45
- El agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable
- 50
- El fluido lagrimal es isotónico con la sangre que tiene un valor de isotonicidad que corresponde al de una solución de NaCl al 0,9 %. Por lo tanto, idealmente, una formulación oftálmica será isotónica con el fluido lagrimal, aunque una tonicidad que varía de aproximadamente la de una solución de NaCl al 0,6 % a una solución de NaCl al 2 % es en general tolerable para el ojo. En caso de que se administre un pequeño volumen de una formulación ocular, la tonicidad puede desviarse dentro de este intervalo, debido a que la dilución con fluido lagrimal puede reducir rápidamente la incomodidad. Preferentemente, aunque la formulación debe ser aproximadamente isotónica. La formulación proporcionada en la presente comprende un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, preferentemente un agente de ajuste de tonicidad no iónico, por ejemplo, uno o más compuestos seleccionados de manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG) y sorbitol, aunque el agente de tonicidad no se limita a esta selección, ya que otros agentes de tonicidad alternativos se conocen bien dentro del campo técnico. Un agente de ajuste de tonicidad no iónico preferido es manitol.
- 55
- 60
- En algunas modalidades, el agente de ajuste de tonicidad comprende manitol. En algunas modalidades, el agente de ajuste de tonicidad es manitol.
- 65
- En algunas modalidades, el agente de ajuste de tonicidad (por ejemplo, manitol) está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 g/L de formulación, aproximadamente 0,5 a

## ES 3 014 261 T3

aproximadamente 4,5 g/L, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 g/L, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5 g/L o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 g/L.

5 En algunas modalidades, el agente de ajuste de tonicidad (por ejemplo, manitol) está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, aproximadamente 1 a aproximadamente 4,5 g/L, aproximadamente 1 a aproximadamente 4 g/L, aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5 g/L o aproximadamente 1 a aproximadamente 3 g/L.

10 En algunas modalidades, el agente de ajuste de tonicidad (por ejemplo, manitol) está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 g/L, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 g/L, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 g/L, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L o aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L.

15 En algunas modalidades, el agente de ajuste de tonicidad (por ejemplo, manitol) está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 g/L, aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 g/L, aproximadamente 2 a aproximadamente 4 g/L, aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5 g/L o aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g/L.

20 En algunas modalidades, el agente de ajuste de tonicidad (por ejemplo, manitol) está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 g/L, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 g/L, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 g/L, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 g/L o aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 g/L.

25 Idealmente, una formulación farmacéutica para administración ocular debe tener preferentemente una osmolalidad dentro de un intervalo de 200 a 600 mOsm/kg, a fin de no provocar molestias en la aplicación al ojo, aunque se pueden tolerar valores algo fuera de este intervalo en caso de que la cantidad de formulación aplicada al ojo sea pequeña.

30 En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 550 mOsm/kg, aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mOsm/kg, aproximadamente 200 a aproximadamente 450 mOsm/kg, o aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg, o aproximadamente 200 a aproximadamente 350 mOsm/kg.

35 En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 600 mOsm/kg, aproximadamente 300 a aproximadamente 550 mOsm/kg, aproximadamente 300 a aproximadamente 500 mOsm/kg, aproximadamente 300 a aproximadamente 450 mOsm/kg, aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mOsm/kg, o aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mOsm/kg.

40 En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mOsm/kg, aproximadamente 400 a aproximadamente 550 mOsm/kg, aproximadamente 400 a aproximadamente 500 mOsm/kg o aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mOsm/kg.

45 En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 450 a aproximadamente 600 mOsm/kg, aproximadamente 450 a aproximadamente 550 mOsm/kg, o aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mOsm/kg.

50 En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 600 mOsm/kg, o aproximadamente 500 a aproximadamente 550 mOsm/kg.

55 En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 500 mOsm/kg, aproximadamente 250 a aproximadamente 450 mOsm/kg, aproximadamente 250 a aproximadamente 400 mOsm/kg, aproximadamente 250 a aproximadamente 375 mOsm/kg, aproximadamente 250 a aproximadamente 350 mOsm/kg, o aproximadamente 250 a aproximadamente 325 mOsm/kg.

60 En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 260 a aproximadamente 375 mOsm/kg, aproximadamente 270 a aproximadamente 375 mOsm/kg, aproximadamente 280 a aproximadamente 375 mOsm/kg o aproximadamente 290 a aproximadamente 375 mOsm/kg.

65 En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 260 a aproximadamente 350 mOsm/kg, aproximadamente 270 a aproximadamente 350 mOsm/kg, aproximadamente 280 a aproximadamente 350 mOsm/kg o aproximadamente 290 a aproximadamente

## ES 3 014 261 T3

350 mOsm/kg.

En algunas modalidades, la formulación de la invención tiene una osmolalidad dentro de un intervalo de aproximadamente 260 a aproximadamente 320 mOsm/kg, aproximadamente 270 a aproximadamente 320 mOsm/kg, o aproximadamente 280 a aproximadamente 320 mOsm/kg, o aproximadamente 285 a aproximadamente 315 mOsm/kg, o aproximadamente 290 a aproximadamente 310 mOsm/kg, o aproximadamente 295 a aproximadamente 305 mOsm/kg, por ejemplo 300 mOsm/kg.

El humectante farmacéuticamente aceptable

La formulación de la invención comprende un humectante (dentro del campo técnico también referido algunas veces como "agente humectante"), por ejemplo, un poliol, tal como un poliol de C3-C6, por ejemplo, un poliol de C3-C5 o un poliol de C3-C4, tal como sorbitol, xilitol o glicerol, o una mezcla de uno o más de estos polioles. Preferentemente, el humectante comprende glicerol. En algunas modalidades, el humectante es glicerol.

En algunas modalidades, el humectante (por ejemplo, glicerol), está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 g/L de formulación, aproximadamente 5 a aproximadamente 45 g/L, aproximadamente 5 a aproximadamente 40 g/L, aproximadamente 5 a aproximadamente 35 g/L, o aproximadamente 5 a aproximadamente 30 g/L. En algunas modalidades, el humectante (por ejemplo, glicerol), está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 45 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 40 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 35 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 g/L, aproximadamente 10 a 25 g/L o aproximadamente 10 a 20 g/L. En algunas modalidades, el humectante (por ejemplo, glicerol), está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 g/L, aproximadamente 15 a aproximadamente 45 g/L, aproximadamente 15 a aproximadamente 40 g/L, aproximadamente 15 a aproximadamente 35 g/L, aproximadamente 15 a aproximadamente 30 g/L, aproximadamente 15 a 25 g/L o aproximadamente 15 a 20 g/L. En algunas modalidades, el humectante está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 16 a aproximadamente 20 g/L, aproximadamente 16 a aproximadamente 19 g/L o aproximadamente 16 a aproximadamente 18 g/L, por ejemplo, aproximadamente 17 g/L. En algunas modalidades, el humectante (por ejemplo, glicerol), está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 g/L, aproximadamente 20 a aproximadamente 45 g/L, aproximadamente 20 a aproximadamente 40 g/L, aproximadamente 20 a aproximadamente 35 g/L, o aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L.

El antioxidante farmacéuticamente aceptable

A fin de proteger en particular laquinimod de la degradación química, la formulación contiene un antioxidante farmacéuticamente aceptable, tal como la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

En algunas modalidades, el antioxidante farmacéuticamente aceptable comprende sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En algunas modalidades, el antioxidante farmacéuticamente aceptable es sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

En algunas modalidades, la concentración del antioxidante en la formulación está dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 g/L a aproximadamente 5 g/L, aproximadamente 0,2 g/L a aproximadamente 5 g/L o aproximadamente 0,5 g/L a aproximadamente 5 g/L.

En algunas modalidades, la concentración del antioxidante está dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 g/L a aproximadamente 2 g/L, aproximadamente 0,2 g/L a aproximadamente 2 g/L o aproximadamente 0,5 g/L a aproximadamente 2 g/L. En algunas modalidades, la concentración del antioxidante está dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 g/L a aproximadamente 1,5 g/L, aproximadamente 0,2 g/L a aproximadamente 1,5 g/L o aproximadamente 0,5 g/L a aproximadamente 1,5 g/L.

La cantidad de antioxidante presente en la formulación dependerá en general de la cantidad de laquinimod contenida en la misma. En algunas modalidades, la formulación puede contener antioxidante en una relación en peso a laquinimod (peso de antioxidante : peso de laquinimod) en un intervalo de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:25 a aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:5, o aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:5; por ejemplo, aproximadamente 1:50 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:25 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:8, o aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:8, tal como aproximadamente 1:10.

El agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable

Se prefiere que el agente de regulación de pH esté presente en la formulación en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de al menos 6,8 en la formulación. Preferentemente, la formulación proporcionada en la

presente tiene un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 8,5, por ejemplo, un pH de 7 a 8,5, o un pH de 7,4 a 8,5 (cuando se mide a una temperatura de 25 °C). En algunas modalidades, el pH es como máximo 8,4. Por ejemplo, en algunas modalidades, la formulación tiene un pH de 7,0 a 8,4, por ejemplo, de 7,4 a 8,4, o de 8,0 a 8,4. En algunas modalidades, el pH es como máximo 8,0. Por ejemplo, en algunas modalidades, la formulación tiene un pH de 7,0 a 8,0, por ejemplo, de 7,4 a 8,0. En algunas modalidades adicionales, la formulación tiene un pH en el intervalo de 6,8 a 8,0, por ejemplo, 6,8 a 7,9, o 6,8 a 7,8, o 6,8 a 7,7, o 6,8 a 7,6, o 6,8 a 7,5 o 6,8 a 7,4. En algunas modalidades adicionales, la formulación tiene un pH en el intervalo de 6,9 a 8,0, por ejemplo, 6,9 a 7,9, o 6,9 a 7,8, o 6,9 a 7,7, o 6,9 a 7,6 o 6,9 a 7,5. En algunas modalidades adicionales, la formulación tiene un pH en el intervalo de 7,0 a 7,9, o 7,0 a 7,8, o 7,0 a 7,7, o 7,0 a 7,6 o 7,0 a 7,5. En algunas modalidades adicionales, la formulación tiene un pH en el intervalo de 7,1 a 7,9, o 7,1 a 7,8, o 7,1 a 7,7, o 7,1 a 7,6 o 7,1 a 7,5. En algunas modalidades adicionales, la formulación tiene un pH en el intervalo de 7,2 a 7,9, o 7,2 a 7,8, o 7,2 a 7,7, o 7,2 a 7,6 o 7,2 a 7,5. En algunas modalidades adicionales, la formulación tiene un pH en el intervalo de 7,3 a 7,9, o 7,3 a 7,8, o 7,3 a 7,7, o 7,3 a 7,6 o 7,3 a 7,5. En algunas modalidades, la formulación tiene un pH de aproximadamente 7,4.

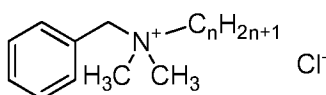
La formulación contiene un agente regulador de pH para proporcionar un pH dentro de los intervalos mencionados anteriormente. Por ejemplo, la formulación puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L de agente regulador de pH, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 g/L de agente regulador de pH.

En algunas modalidades, el agente regulador de pH comprende uno o más agentes amortiguadores de pH, por ejemplo, seleccionados de TRIS (tris(hidroximetil)aminometano, nombre IUPAC: 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol) e hidrogenofosfato disódico dihidratado. En algunas modalidades, el agente regulador de pH comprende TRIS. En algunas modalidades, el agente regulador de pH comprende hidrogenofosfato de sodio dihidratado. En algunas modalidades, el agente regulador del pH es TRIS. En algunas modalidades, el agente regulador de pH es hidrogenofosfato de sodio dihidratado.

Si es necesario, el pH de la formulación también se puede ajustar por adición de una base o un ácido, por ejemplo, una base fuerte tal como hidróxido de sodio, o un ácido fuerte, tal como un ácido clorhídrico, y opcionalmente se puede mantener al pH deseado por uso de un agente amortiguador adecuado, por ejemplo, como se menciona anteriormente en la presente.

El conservador farmacéuticamente aceptable

En algunas modalidades, la formulación comprende una cantidad efectiva conservadora de API de un conservador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la formulación comprende un conservador seleccionado de cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio (nombre IUPAC: cloruro de N-bencil-N,N-dimetil-2-{2-[4-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)fenoxi]etoxi}etanaminio). En algunas modalidades, el conservador comprende/es cloruro de benzalconio. En algunas modalidades, el conservador comprende/es cloruro de benzalconio. El cloruro de benzalconio (CAS No. 8001-54-5) es una mezcla de cloruros de alquibencildimetilamonio de la fórmula general



en donde n es un número entero en el intervalo de 8 a 16.

La concentración de conservador puede variar habitualmente de aproximadamente 0,01 g/L a aproximadamente 0,2 g/L, de aproximadamente 0,02 g/L a aproximadamente 0,2 g/L, de aproximadamente 0,05 g/L a aproximadamente 0,2 g/L o de aproximadamente 0,1 g/L a aproximadamente 0,2 g/L. En algunas modalidades, la concentración de conservador es como máximo 0,15 g/L. Por lo tanto, en algunas modalidades, la concentración de conservador está dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 g/L a aproximadamente 0,15 g/L, de aproximadamente 0,02 g/L a aproximadamente 0,15 g/L, de aproximadamente 0,05 g/L a aproximadamente 0,15 g/L, o de aproximadamente 0,1 g/L a aproximadamente 0,15 g/L.

En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente no contiene ningún conservador. Por ejemplo, en algunas modalidades, cuando la formulación se proporciona en un recipiente de uso individual (es decir, se usa solo en una ocasión), o un recipiente de dosis individual (es decir, que contiene solo una dosis), se puede omitir un conservador. En algunas de estas modalidades, la formulación no contiene conservador.

También hay recipientes de múltiples dosis que obvian la necesidad de un conservador, tal como la botella Novelia® PFMD vendida por Nemera (Francia), y dispositivos similares, tal como un recipiente de múltiples dosis como se describe, por ejemplo, en el artículo "OPHTHALMIC SQUEEZE DISPENSER – Eliminating the Need for Additives in Multidose Preservative-Free Eyecare Formulations" (Drug Development & Delivery, octubre de 2017, Vol. 17, No. 7, páginas 40-44). Por lo tanto, en algunas modalidades adicionales, la formulación es una formulación sin conservadores proporcionada en un recipiente de múltiples dosis adecuado para dispensar formulaciones sin

conservadores al ojo.

El agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable

5 En algunas modalidades, la formulación comprende adicionalmente un agente tensioactivo (agente tensioactivo), preferentemente un agente tensioactivo no iónico. Por ejemplo, la formulación puede comprender un agente tensioactivo no iónico seleccionado de un polisorbato, tal como polisorbato 80 y un poloxámero, tal como poloxámero 188 o poloxámero 407. En algunas modalidades, la formulación comprende polisorbato 80 como un agente tensioactivo.

10 En una formulación, por ejemplo, una formulación en forma de gel, como se describe en la presente, una concentración adecuada de agente tensioactivo puede variar de, por ejemplo, 0,1 a 5 g/L, de 0,2 a 5 g/L, de 0,5 a 5 g/L, de 0,1 a 4 g/L, de 0,2 a 4 g/L, de 0,5 a 4 g/L, de 0,1 a 3 g/L, de 0,2 a 3 g/L, de 0,5 a 3 g/L; de 0,1 a 2 g/L, de 0,2 a 2 g/L o de 0,5 a 2 g/L. En algunas modalidades, en una formulación, por ejemplo, una formulación de gel, como se describe en la presente, una concentración adecuada de agente tensioactivo está dentro del intervalo de 0,1 a 1,5 g/L, 0,2 a 1,5 g/L, 0,5 a 1,5 g/L o 0,8 a 1,5 g/L; por ejemplo, dentro del intervalo de 0,1 a 1,2 g/L, 0,2 a 1,2 g/L, 0,5 a 1,2 g/L o 0,8 a 1,2 g/L. En algunas modalidades, una concentración adecuada de agente tensioactivo en una formulación de gel como se describe en la presente está dentro del intervalo de 0,9 a 1,1 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,0 g/L. En algunas de estas modalidades, el agente tensioactivo es polisorbato 80.

20 En una formulación en forma de emulsión como se describe en la presente, la concentración de agente tensioactivo en general será mayor que en una formulación de gel, y una concentración adecuada de agente tensioactivo puede variar de, por ejemplo, 5 a 50 g/L, de 10 a 50 g/L, de 15 a 50 g/L, de 5 a 45 g/L, de 10 a 45 g/L, de 15 a 45 g/L, de 5 a 40 g/L, de 10 a 40 g/L o de 15 a 40 g/L.

25 En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente no contiene ningún agente tensioactivo. En algunas modalidades, la formulación es una formulación de gel que no contiene ningún agente tensioactivo.

El agente solubilizante farmacéuticamente aceptable

30 En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente comprende una cantidad efectiva solubilizante de un solubilizante (o agente solubilizante) farmacéuticamente aceptable, tal como hidroxistearato de macrogol 15, aceite de ricino polioxilado, polivinilpirrolidona o ciclodextrina (por ejemplo, beta-ciclodextrina).

35 En algunas modalidades, la formulación contiene ciclodextrina, por ejemplo, beta-ciclodextrina, por ejemplo, a una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, por ejemplo, de 20 a 100 g/L o de 50 a 100 g/L, por ejemplo, de 70 a 100 g/L o de 80 a 100 g/L.

40 En algunas modalidades, la formulación contiene hidroxistearato de macrogol 15, por ejemplo, a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 5 g/L, por ejemplo, de 1 a 4,5 g/L o de 1,5 a 4 g/L, por ejemplo de 2 a 3 g/L.

45 En algunas modalidades, la formulación contiene aceite de ricino polioxilado, por ejemplo, a una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, por ejemplo, de 20 a 80 g/L o de 30 a 70 g/L, por ejemplo de 40 a 60 g/L.

50 En algunas modalidades, la formulación contiene aceite de ricino polioxilado, por ejemplo, a una concentración en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 g/L, por ejemplo, de 2 a 25 g/L o de 4 a 20 g/L, por ejemplo, de 7 a 15 g/L.

En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente no contiene ningún agente solubilizante.

55 Finalmente, se señala que algunos constituyentes poseen varios atributos funcionales y por lo tanto, pueden estar presentes en la formulación de la invención en diferentes capacidades. Por ejemplo, la persona experta en la técnica sabrá que el copolímero de carbómero (tipo B) se ha usado en el campo de las formulaciones farmacéuticas como agente espesante, como agente de formación de gel, como estabilizador y como emulsionante. Del mismo modo, el aceite de ricino polioxilado se ha aplicado como un solubilizante no iónico, pero también como un emulsionante de aceite en agua. Otros componentes mencionados en la presente que tienen múltiples aplicaciones son, por ejemplo, hidroxistearato de macrogol 15 (solubilizante no iónico, emulsionante), polivinilpirrolidona (solubilizante, intensificador de viscosidad), etc.

60 También se señala que cualquier agente funcional como se menciona en la presente (por ejemplo, agente de viscosidad, agente de tonicidad, humectante, etc.) en general puede comprender uno o más compuestos que tienen la funcionalidad requerida, es decir, a menos que se especifique de otro modo o sea evidente a partir del contexto, el agente funcional puede consistir en uno de estos compuestos solamente, o puede comprender una mezcla de dos o más de estos compuestos.

## ES 3 014 261 T3

En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente no contiene ninguno de los componentes opcionales (vii) a (ix) o, si es una formulación de gel, no contiene ninguno de los componentes opcionales (vii) a (x).

5 En algunas modalidades adicionales, la formulación proporcionada en la presente comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,

10 en una cantidad terapéuticamente efectiva;(ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C; por ejemplo, seleccionado de un copolímero de carbómero (por ejemplo, de tipo B) y/o un derivado de celulosa tal como carboximetilcelulosa de sodio, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad como se define en la presente, preferentemente una viscosidad de aproximadamente 2 a 50 mPas, aproximadamente 2 a 40 mPas, aproximadamente 2 a 30 mPas, aproximadamente

15 10 a 50 mPas, aproximadamente 10 a 40 mPas, aproximadamente 10 a 30 mPas, aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mPas, aproximadamente 15 a 50 mPas, aproximadamente 15 a 40 mPas, aproximadamente 15 a 30 mPas, o aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mPas;

20 (iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg; por ejemplo, un agente de ajuste de tonicidad no iónico tal como manitol, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad como se indica en la presente, preferentemente una osmolalidad de aproximadamente 200 a 400 mOsm/kg, o aproximadamente 250 a 350 mOsm/kg, o aproximadamente 280 a 320 mOsm/kg;

25 (iv) un humectante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un poliol, tal como glicerol;

(v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, Na-EDTA; y

30 (vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un amortiguador básico, tal como TRIS o hidrogenofosfato de disodio dihidratado, en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de al menos 6,8, por ejemplo, un pH de aproximadamente 7 a 8,4, por ejemplo, aproximadamente 7,4 a aproximadamente 8,4, aproximadamente 7,4 a 8,0, o aproximadamente 8,0 a 8,4; y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:

35 (vii) un conservador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, cloruro de benzalconio;

(viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un polisorbato, tal como polisorbato 80;

40 (ix) un solubilizante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidroxistearato de macrogol 15; y

(x) un aceite farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como aceite de ricino.

En algunas modalidades, la formulación para administración ocular comprende:

45 (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,

50 en una cantidad terapéuticamente efectiva;(ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C; en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 10 a 45 mPas, por ejemplo 15 a 45 mPas, como se mide a 20 °C;

55 (iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg; en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm/kg, por ejemplo 250 a 375 mOsm/kg;

(iv) un humectante farmacéuticamente aceptable;

(v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y

60 (vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6,8 a 8,0.

En algunas modalidades, la formulación para administración ocular comprende:

65 (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como

principio activo,

en una cantidad terapéuticamente efectiva;(ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C; en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 10 a 30 mPas, como se mide a 20 °C;

5

(iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg; en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm/kg;

10

(iv) glicerol;

(v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y

15

(vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, por ejemplo 7,4 a 8,4.

En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente tiene una viscosidad de aproximadamente 2 a 50 mPas, aproximadamente 2 a 45 mPas, aproximadamente 2 a 40 mPas, aproximadamente 2 a 30 mPas, aproximadamente 10 a 50 mPas, aproximadamente 10 a 45 mPas, aproximadamente 10 a 40 mPas, aproximadamente 10 a 30 mPas, aproximadamente 15 a 50 mPas, aproximadamente 15 a 45 mPas, aproximadamente 15 a 40 mPas, o aproximadamente 15 a 30 mPas; una osmolalidad de aproximadamente 200 a 400 mOsm/kg, aproximadamente 250 a 375 mOsm/kg, aproximadamente 250 a 350 mOsm/kg, o aproximadamente 250 a 320 mOsm/kg; y un pH de aproximadamente 6,8 a 8,5, aproximadamente 6,8 a 8,4, aproximadamente 6,8 a 8,0, aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0, por ejemplo aproximadamente 7,4 a 8,0.

20

25

En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente tiene una viscosidad de aproximadamente 15 a 45 mPas; una osmolalidad de aproximadamente 250 a 375 mOsm/kg; y un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 8,0.

30

En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente tiene una viscosidad de aproximadamente 20 a 40 mPas; una osmolalidad de aproximadamente 280 a 320 mOsm/kg; y un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0, por ejemplo, aproximadamente 7,4.

35

En algunas modalidades, la formulación comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,

40

en una cantidad terapéuticamente efectiva;(ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C; por ejemplo, un agente de viscosidad como se menciona en la presente, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad como se define en la presente, preferentemente una viscosidad de aproximadamente 2 a 50 mPas, aproximadamente 2 a 45 mPas, aproximadamente 2 a 40 mPas, aproximadamente 2 a 35 mPas, aproximadamente

45

10 a 50 mPas, aproximadamente 10 a 45 mPas, aproximadamente 10 a 40 mPas, aproximadamente 10 a 35 mPas, aproximadamente 15 a 50 mPas, aproximadamente 15 a 45 mPas, aproximadamente 15 a 40 mPas, o aproximadamente 15 a 35 mPas;

50

(iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg; por ejemplo, un agente de tonicidad como se menciona en la presente, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad como se indica en la presente, preferentemente una osmolalidad de aproximadamente 200 a 400 mOsm/kg, aproximadamente 250 a 350 mOsm/kg, aproximadamente 250 a 375 mOsm/kg, o aproximadamente 280 a 320 mOsm/kg;

55

(iv) un humectante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un humectante como se menciona en la presente, por ejemplo, glicerol;

60

(v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un antioxidante como se menciona en la presente, por ejemplo, Na-EDTA; y

65

(vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un agente regulador de pH como se menciona en la presente, en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de al menos 6,8, por ejemplo, un pH de aproximadamente 6,8 a 8,5, o aproximadamente 6,8 a 8,0, o aproximadamente 7,0 a 8,0, por ejemplo, aproximadamente 7,4; y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:

(vii) un conservador farmacéuticamente aceptable;

(viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable;

(ix) un solubilizante farmacéuticamente aceptable; y

5 (x) un aceite farmacéuticamente aceptable.

La formulación proporcionada en la presente es una formulación de gel o una formulación de emulsión que contiene agua y aceite. En algunas modalidades, la formulación de emulsión que contiene agua y aceite es una emulsión de aceite en agua. El agua presente en la formulación debe ser adecuada para uso farmacéutico, tal como agua  
10 destilada, agua purificada o agua para inyección

Emulsión que contiene agua y aceite

15 En algunas modalidades, la formulación de emulsión que contiene agua y aceite, por ejemplo, una emulsión de aceite en agua.

En una formulación de emulsión que contiene agua y aceite, el aceite es un aceite farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un aceite seleccionado de aceites vegetales, tal como aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de oliva o aceite de camelina. En algunas modalidades, el aceite es aceite de ricino. Dependiendo de si el aceite forma la  
20 fase exterior o la fase interior, la proporción del aceite y la fase acuosa variará, como se entiende fácilmente por la persona experta en la técnica. Por lo tanto, en una emulsión de agua en aceite, el volumen de aceite normalmente será mayor que el volumen de la fase acuosa, y viceversa para una emulsión de aceite en agua. Se considera que en una emulsión la fase interior (por ejemplo, la fase oleosa) puede estar presente en una cantidad de, por ejemplo, 10-100 g/L o de 20 a 80 g/L, por ejemplo, de 30 a 70 g/L, tal como aproximadamente 40 a 60 g/L.

25 En algunas modalidades, la formulación proporcionada en la presente es una emulsión que contiene agua y aceite, preferentemente una emulsión de aceite en agua, que comprende:

30 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- un agente de viscosidad, tal como un copolímero de carbómero y/o carboximetilcelulosa de sodio a una concentración suficiente para proporcionar una viscosidad dentro del intervalo indicado en la presente;

35 - un agente de tonicidad, tal como manitol;

- un humectante, tal como glicerol;

- un antioxidante, tal como Na-EDTA;

40 - un agente amortiguador de pH que proporciona un pH en el intervalo de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, o de 7,4 a 8,4, o de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS;

45 - opcionalmente un conservador, tal como cloruro de benzalconio;

- opcionalmente un agente tensioactivo tal como un polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80) y/o un poloxámero (por ejemplo, poloxámero 407);

50 - opcionalmente un solubilizante (o emulsionante), tal como un hidroxistearato de macrogol 15, o un aceite de ricino de polioxilado; y

- un aceite vegetal, tal como aceite de ricino.

55 En algunas modalidades, la emulsión que contiene agua y aceite (preferentemente emulsión de aceite en agua) comprende:

- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

60 - un agente de viscosidad, tal como un copolímero de carbómero y/o carboximetilcelulosa de sodio a una concentración suficiente para proporcionar una viscosidad dentro del intervalo indicado en la presente;

- un agente de tonicidad, tal como manitol;

- un humectante, tal como glicerol;

65 - un antioxidante, tal como Na-EDTA;

## ES 3 014 261 T3

- un agente amortiguador de pH que proporciona un pH en el intervalo de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, o de 7,4 a 8,4, o de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS;
- 5 - un conservador, tal como cloruro de benzalconio;
- un agente tensioactivo tal como un polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80) y/o un poloxámero (por ejemplo, poloxámero 407);
- 10 - un solubilizante (o emulsionante), tal como un hidroxistearato de macrogol 15, o un aceite de ricino de polioxilado; y
- un aceite vegetal, tal como aceite de ricino.
- 15 En algunas modalidades, la emulsión que contiene agua y aceite (preferentemente emulsión de aceite en agua) comprende:
- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 50 g/L, de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 20
- aproximadamente 2 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 3 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 4 a aproximadamente 6 g/L de carboximetilcelulosa de sodio y/o aproximadamente 0,2 a 1 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,8, tal como aproximadamente 0,5 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);
- 25
- aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;
- 30
- aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L, tal como aproximadamente 25 g/L, de glicerol;
- 35
- aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;
- un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L);
- 40
- de manera opcional aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio;
- 45
- de manera opcional aproximadamente 10 a aproximadamente 50 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 40 g/L, de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato y/o un poloxámero, por ejemplo, polisorbato 80 y/o poloxámero 407;
- 50
- de manera opcional aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L, tal como aproximadamente 2,5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15, o aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L, por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 60 g/L, tal como aproximadamente 50 g/L de aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 35); y
- 55
- aproximadamente 20 a aproximadamente 100 g/L, por ejemplo, aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L, tal como aproximadamente 50 g/L de un aceite vegetal, tal como aceite de ricino.
- En algunas modalidades, la emulsión que contiene agua y aceite (preferentemente emulsión de aceite en agua) comprende:
- 60
- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 50 g/L, de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 65
- aproximadamente 2 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 3 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 4 a aproximadamente 6 g/L de carboximetilcelulosa de sodio y/o aproximadamente 0,2 a 1 g/L,

## ES 3 014 261 T3

por ejemplo, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,8, tal como aproximadamente 0,5 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);

5 - aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;

- aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L, tal como aproximadamente 25 g/L, de glicerol;

10 - aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;

15 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L);

20 - aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio;

- aproximadamente 10 a aproximadamente 50 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 40 g/L, de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato y/o un poloxámero, por ejemplo, polisorbato 80 y/o poloxámero 407;

25 - aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L, tal como aproximadamente 2,5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15, o aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L, por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 60 g/L, tal como aproximadamente 50 g/L de aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 35); y

30 - aproximadamente 20 a aproximadamente 100 g/L, por ejemplo, aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L, tal como aproximadamente 50 g/L de un aceite vegetal, tal como aceite de ricino.

Algunas formulaciones de emulsión adicionales proporcionadas en la presente son como se indica en las tablas 1 a 12.

35 Tabla 1

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
copolímero de carbómero (tipo B)	0,3-0,7
polisorbato 80	30-60
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado	
agua purificada	

Tabla 2

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
copolímero de carbómero (tipo B)	0,3-0,7
polisorbato 80	30-60
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

40 Tabla 3

Ingrediente	g/L
-------------	-----

### ES 3 014 261 T3

laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-7
copolímero de carbómero (tipo B)	0,3-0,7
polisorbato 80	30-50
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 4

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-6
hidroxiestearato de macrogol 15)	2-3
polisorbato 80	20-30
poloxámero 407	10-20
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 5

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-6
aceite de ricino polioxilado	30-70
polisorbato 80	20-30
poloxámero 407	10-20
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

5

Tabla 6

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-6
aceite de ricino polioxilado	30-70
poloxámero 407	15-25
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 7

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
copolímero de carbómero (tipo B)	0,3-0,7
polisorbato 80	30-60
manitol	2,5-3
glicerol	15-20

### ES 3 014 261 T3

Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado	
agua purificada	

Tabla 8

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
copolímero de carbómero (tipo B)	0,3-0,7
polisorbato 80	30-60
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 9

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	2-4
copolímero de carbómero (tipo B)	0,3-0,7
polisorbato 80	30-50
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

5

Tabla 10

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	2-4
hidroxiestearato de macrogol 15)	2-3
polisorbato 80	20-30
poloxámero 407	10-20
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 11

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	2-4
aceite de ricino polioxilado	30-70
polisorbato 80	20-30
poloxámero 407	10-20
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 12

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	2-4
aceite de ricino polioxilado	30-70
poloxámero 407	15-25
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
aceite de ricino	40-60
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 8,4, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Formulación de gel

5 En algunas modalidades, la formulación es una formulación de gel. En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

- 10 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- un agente de viscosidad, tal como un copolímero de carbómero, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico y/o carboximetilcelulosa de sodio a una concentración suficiente para proporcionar una viscosidad dentro del intervalo indicado en la presente;
- 15 - un agente de tonicidad, tal como manitol;
- un humectante, tal como glicerol;
- 20 - un antioxidante, tal como Na-EDTA;
- un agente amortiguador de pH que proporciona un pH en el intervalo de 6,8 a 8,5, de 7,0 a 8,5, de 7,4 a 8,4, de 7,4 a 8,0, o de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS;
- 25 - opcionalmente un conservador, tal como cloruro de benzalconio;
- opcionalmente un agente tensioactivo tal como un polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80) y/o un poloxámero (por ejemplo, poloxámero 188 o poloxámero 407); y
- 30 - opcionalmente un solubilizante, tal como un hidroxistearato de macrogol 15, polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

- 35 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- un agente de viscosidad, tal como un copolímero de carbómero, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico y/o carboximetilcelulosa de sodio a una concentración suficiente para proporcionar una viscosidad dentro del intervalo indicado en la presente;
- 40 - un agente de tonicidad, tal como manitol;
- un humectante, tal como glicerol;
- un antioxidante, tal como Na-EDTA;
- 45 - un conservador, tal como cloruro de benzalconio;
- un agente amortiguador de pH que proporciona un pH en el intervalo de 6,8 a 8,5, de 7,0 a 8,5, de 7,4 a 8,4, de 7,4 a 8,0, o de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS;
- 50 - un agente tensioactivo tal como un polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80) y/o un poloxámero (por ejemplo, poloxámero 188 o poloxámero 407); y

## ES 3 014 261 T3

- opcionalmente un solubilizante, tal como un hidroxistearato de macrogol 15, polivinilpirrolidona, o un aceite de ricino de polioxilado.

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

- 5
- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 50 g/L, de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 10
- aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B), o aproximadamente 2 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/L, tal como aproximadamente 5 g/L de hidroxipropilmetilcelulosa, o aproximadamente 20 a aproximadamente 60 g/L, por ejemplo, aproximadamente 30 a aproximadamente 50 g/L, tal como aproximadamente 40 g/L de alcohol polivinílico;
- 15
- aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;
- 20
- aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L, tal como aproximadamente 25 g/L, de glicerol;
- 25
- aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;
- 30
- un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L);
- 35
- de manera opcional aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio;
- 40
- de manera opcional aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3 g/L, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g/L, de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato y/o un poloxámero, por ejemplo, polisorbato 80 y/o poloxámero 407 o poloxámero 188; y
- 45
- de manera opcional aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L, tal como aproximadamente 2,5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15, o aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L, por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 60 g/L, tal como aproximadamente 50 g/L de aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 35), o aproximadamente 5 a aproximadamente 20 g/L, por ejemplo, aproximadamente 8 a aproximadamente 15 g/L tal como aproximadamente 10 g/L de polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

- 50
- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 50 g/L, de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 55
- aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B), o aproximadamente 2 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 3 a aproximadamente 7 g/L, tal como aproximadamente 5 g/L de hidroxipropilmetilcelulosa, o aproximadamente 20 a aproximadamente 60 g/L, por ejemplo, aproximadamente 30 a aproximadamente 50 g/L, tal como aproximadamente 40 g/L de alcohol polivinílico;
- 60
- aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;
- 65
- aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L, tal como

## ES 3 014 261 T3

aproximadamente 25 g/L, de glicerol;

- aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;

5 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de sodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L);

10 - aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio;

15 - de manera opcional aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3 g/L, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g/L, de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato y/o un poloxámero, por ejemplo, polisorbato 80 y/o poloxámero 407 o poloxámero 188; y

20 - de manera opcional aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L, tal como aproximadamente 2,5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15, o aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L, por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 60 g/L, tal como aproximadamente 50 g/L de aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 35), o aproximadamente 5 a aproximadamente 20 g/L, por ejemplo, aproximadamente 8 a aproximadamente 15 g/L tal como aproximadamente 10 g/L de polivinilpirrolidona.

25 En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva;

30 - carboximetilcelulosa de sodio y/o un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);

- un agente de tonicidad;

35 - un humectante;

- un antioxidante;

40 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0;

- un conservador;

45 - opcionalmente un agente tensioactivo, por ejemplo, un agente tensioactivo no iónico; y

- opcionalmente hidroxistearato de macrogol 15, aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 35) o polivinilpirrolidona.

50 En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 50 g/L, de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

55 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);

60 - un agente de tonicidad;

- un humectante;

65 - un antioxidante;

- un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por

## ES 3 014 261 T3

ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0;

- 5 - un conservador;
- opcionalmente un agente tensioactivo, por ejemplo, un agente tensioactivo no iónico; y
- 10 - de manera opcional aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L, tal como aproximadamente 2,5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15, o aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L, por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 60 g/L, tal como aproximadamente 50 g/L de aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 35), o aproximadamente 5 a aproximadamente 20 g/L, por ejemplo, aproximadamente 8 a aproximadamente 15 g/L tal como aproximadamente 10 g/L de polivinilpirrolidona.
- 15 En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:
- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo aproximadamente 10 a 100 g/L;
- 20 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);
- un agente de tonicidad;
- 25 - un humectante;
- un antioxidante;
- 30 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0;
- un conservador;
- 35 - opcionalmente un agente tensioactivo, por ejemplo, un agente tensioactivo no iónico; y
- de manera opcional aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15, o aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L de aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 35), o aproximadamente 5 a aproximadamente 20 g/L de polivinilpirrolidona.
- 40 En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:
- laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo aproximadamente 10 a 100 g/L;
- 45 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);
- aproximadamente 1,5 a 4 g/L de manitol;
- 50 - aproximadamente 10 a 40 g/L de glicerol;
- aproximadamente 0,2 a 2 g/L de Na-EDTA;
- 55 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0;
- aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L de cloruro de benzalconio;
- 60 - opcionalmente un agente tensioactivo, por ejemplo, un agente tensioactivo no iónico, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 g/L de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico; y
- 65 - de manera opcional aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15, o aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L de aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino

## ES 3 014 261 T3

polioxilado 35), o aproximadamente 5 a aproximadamente 20 g/L de polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

- 5 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 50 g/L, de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 10 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);
- 15 - aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;
- aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L, tal como aproximadamente 25 g/L, de glicerol;
- 20 - aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;
- 25 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L);
- 30 - aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio;
- 35 - opcionalmente un agente tensioactivo, por ejemplo un agente tensioactivo no iónico, por ejemplo aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3 g/L, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g/L, de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato y/o un poloxámero, por ejemplo, polisorbato 80 o poloxámero 407; y
- 40 - aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L, tal como aproximadamente 2,5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15, o aproximadamente 30 a aproximadamente 70 g/L, por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 60 g/L, tal como aproximadamente 50 g/L de aceite de ricino polioxilado (por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 35), o aproximadamente 5 a aproximadamente 20 g/L, por, ejemplo, aproximadamente 8 a aproximadamente 15 g/L tal como aproximadamente 10 g/L de polivinilpirrolidona.

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

- 45 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 20 a aproximadamente 50 g/L de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 50 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);
- 55 - aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;
- 60 - aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L, tal como aproximadamente 25 g/L, de glicerol;
- aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;
- 65 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente

## ES 3 014 261 T3

8,0, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L, o hidrogenofosfato de disodio dihidratado en una cantidad de aproximadamente 1,5 a 2 g/L);

5 y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:

- un conservador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio;

10 - un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un agente tensioactivo no iónico, por ejemplo aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3 g/L, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g/L, por ejemplo aproximadamente 1 g/L de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80; y

15 - un solubilizante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L, tal como aproximadamente 2,5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15.

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

20 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 20 a aproximadamente 50 g/L de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);

30 - aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;

35 - aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L, tal como aproximadamente 25 g/L, de glicerol;

- aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;

40 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L);

45 y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:

- un conservador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio; y

50 - un solubilizante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 g/L, tal como aproximadamente 2,5 g/L de hidroxistearato de macrogol 15.

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

55 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 20 a 80 g/L o aproximadamente 20 a aproximadamente 50 g/L de laquinimod o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

60 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);

65 - aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de

## ES 3 014 261 T3

manitol;

- aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 30 g/L, tal como aproximadamente 25 g/L, de glicerol;

5 - aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;

10 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 7,0 a 8,5, por ejemplo, un pH de 7,4 a 8,4, un pH de 7,4 a 8,0, o un pH de 8,0 a 8,4, por ejemplo, un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L);

y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:

15 - un conservador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio; y

20 - un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un agente tensioactivo no iónico, por ejemplo aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3 g/L, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g/L, por ejemplo aproximadamente 1 g/L de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

25 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 10 a 80 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 g/L, o aproximadamente 10 a aproximadamente 20 g/L de laquinimod, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, la sal sódica de laquinimod;

30 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y/o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);

35 - aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;

40 - aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 g/L, o aproximadamente 15 a aproximadamente 20 g/L de glicerol;

- aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;

45 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 6,8 a 8,0, por ejemplo, un pH de 7,0 a 8,0, o un pH de 7,4 a 8,0, por ejemplo, un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L, o hidrogenofosfato de disodio dihidratado en una cantidad de aproximadamente 1,5 a 2 g/L);

50 y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:

55 - un conservador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio; y

- un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un agente tensioactivo no iónico, por ejemplo aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3 g/L, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g/L, por ejemplo aproximadamente 1 g/L de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.

60 En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

65 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 10 a 80 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 g/L, o aproximadamente 10 a aproximadamente 20 g/L de laquinimod, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, la sal sódica de laquinimod;

## ES 3 014 261 T3

- 5 - aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 8 g/L, o aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 g/L, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L, tal como aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);
- 10 - aproximadamente 1,5 a 4 g/L, por ejemplo, aproximadamente 2,5 a 3 g/L, tal como aproximadamente 2,7 g/L, de manitol;
- 15 - aproximadamente 10 a 40 g/L, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 30 g/L, o aproximadamente 15 a aproximadamente 20 g/L de glicerol;
- 20 - aproximadamente 0,2 a 2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a 1,5 g/L, o aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;
- 25 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,5, o de 6,8 a 8,0, por ejemplo, un pH de 7,0 a 8,0, o un pH de 7,4 a 8,0, por ejemplo, un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, un agente amortiguador de pH seleccionado de hidrogenofosfato de disodio dihidratado y TRIS (por ejemplo, TRIS en una cantidad de aproximadamente 1-1,5 g/L, o hidrogenofosfato de disodio dihidratado en una cantidad de aproximadamente 1,5 a 2 g/L);
- 30 y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:
- 35 - un conservador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio; y
- 40 - un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un agente tensioactivo no iónico, por ejemplo aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 g/L, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3 g/L, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 g/L, por ejemplo aproximadamente 1 g/L de un agente tensioactivo, preferentemente un agente tensioactivo no iónico, tal como un polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.
- 45 En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:
- 50 - laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 g/L, aproximadamente 10 a 80 g/L, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 g/L, o aproximadamente 10 a aproximadamente 20 g/L de laquinimod, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, la sal sódica de laquinimod;
- 55 - aproximadamente 3 a aproximadamente 5 g/L de carboximetilcelulosa de sodio, y aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g/L de un copolímero de carbómero (por ejemplo, polímero de carbómero tipo B);
- 60 - aproximadamente 2,5 a 3 g/L de manitol;
- 65 - aproximadamente 15 a aproximadamente 20 g/L de glicerol;
- 70 - aproximadamente 0,8 a 1,2 g/L de Na-EDTA;
- 75 - un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,0, por ejemplo, un pH de aproximadamente 7,4, (por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado en una cantidad de aproximadamente 1,5 a 2 g/L);
- 80 y preferentemente uno o más (por ejemplo, ambos) componentes seleccionados de:
- 85 - aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,15 g/L de cloruro de benzalconio; y
- 90 - aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 g/L de polisorbato 80.
- 95 En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:
- 100 (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, en una cantidad terapéuticamente efectiva;(ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C; por ejemplo, seleccionado de un copolímero de carbómero (por ejemplo, de tipo B) y/o un derivado de celulosa tal como carboximetilcelulosa de sodio, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad como se define en la presente, preferentemente una viscosidad de aproximadamente 2 a 50 mPas, aproximadamente 2 a 40 mPas, aproximadamente 2 a 30 mPas, aproximadamente;

### ES 3 014 261 T3

10 a 50 mPas, aproximadamente 10 a 40 mPas, aproximadamente 10 a 30 mPas, aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mPas, aproximadamente 15 a 50 mPas, aproximadamente 15 a 45 mPas, aproximadamente 15 a 40 mPas, aproximadamente 15 a 35, aproximadamente 15 a 30 mPas o aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mPas;

5 (iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg; por ejemplo, un agente de ajuste de tonicidad no iónico tal como manitol, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad como se indica en la presente, preferentemente una osmolalidad de aproximadamente 200 a 400 mOsm/kg, aproximadamente 250 a 375 mOsm/kg o aproximadamente 250 a 350 mOsm/kg, o aproximadamente 280 a 320 mOsm/kg;

(iv) un humectante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un poliol, tal como glicerol;

15 (v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, Na-EDTA; y

(vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un amortiguador básico, tal como TRIS o hidrogenofosfato de sodio dihidratado, en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de al menos 6,8, por ejemplo, un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 8,4, aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,4, por ejemplo, aproximadamente 7,4 a aproximadamente 8,4, 6,8 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0, aproximadamente 7,4 a 8,0, o aproximadamente 8,0 a 8,4; y opcionalmente uno o más componentes seleccionados de:

(vii) un conservador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, cloruro de benzalconio;

25 (viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un polisorbato, tal como polisorbato 80; y

(ix) un solubilizante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidroxistearato de macrogol 15.

En algunas modalidades adicionales, la formulación de gel comprende:

30 (i) 10 a 100 g/L de laquinimod, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod;

35 (ii) 1 a 10 g/L de carboximetilcelulosa de sodio y/o 0,5 a aproximadamente 6 g/L de un copolímero de carbómero;

(iii) 1,5 a 4 g/L de manitol;

(iv) 10 a 40 g/L de glicerol;

40 (v) 0,2 a 2 g/L de Na-EDTA; y

(vi) un agente regulador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH de 6,8 a 8,4, por ejemplo de 7,4 a 8,4.

45 En algunas modalidades, la formulación de gel para administración ocular, por ejemplo administración ocular tópica, comprende:

50 (i) 10 a 12 g/L de laquinimod, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod, por ejemplo, la sal de sodio de laquinimod;

(ii) 2 a 4 g/L de carboximetilcelulosa de sodio y 1 a 2 g/L de un copolímero de carbómero;

(iii) 2 a 3 g/L de manitol;

55 (iv) 15 a 20 g/L de glicerol;

(v) 0,5 a 1,5 g/L de Na-EDTA; y

60 (vi) un agente regulador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH en el intervalo de 6,8 a 8,0, por ejemplo, aproximadamente 7,4.

En algunas modalidades, la formulación de gel, además de los componentes (i) a (vi), comprende además:

65 (vii) un conservador farmacéuticamente aceptable; y

(viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable (agente tensioactivo).

## ES 3 014 261 T3

En algunas modalidades, la formulación de gel comprende:

(i) 10 a 12 g/L de laquinimod, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod, por ejemplo, la sal de sodio de laquinimod;

(ii) 2 a 4 g/L de carboximetilcelulosa de sodio y 1 a 2 g/L de un copolímero de carbómero;

(iii) 2 a 3 g/L de manitol;

(iv) 15 a 20 g/L de glicerol;

(v) 0,5 a 1,5 g/L de Na-EDTA;

(vi) un agente regulador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH en el intervalo de 6,8 a 8,0, por ejemplo, aproximadamente 7,4;

(vii) 0,05-0,1 g/L de cloruro de benzalconio; y

(viii) 0,5-1,5 g/L de polisorbato 80.

En algunas modalidades, la formulación de gel proporcionada en la presente no contiene ningún agente tensioactivo.

En algunas modalidades, la formulación de gel proporcionada en la presente no contiene ningún agente solubilizante. En algunas modalidades, la formulación de gel proporcionada en la presente no contiene ningún conservador. En algunas modalidades, la formulación de gel proporcionada en la presente no contiene ninguno de los componentes opcionales (vii) a (ix).

Algunas formulaciones de gel adicionales proporcionadas en la presente son como se indica en las tablas 13 a 37.

Tabla 13

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
copolímero de carbómero (tipo B)	1-2
Carboximetilcelulosa de sodio	3-5
polisorbato 80	0,5-1,5
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,05-0,15
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> en una cantidad de 1,5-2,5 g/L	
agua purificada	

Tabla 14

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
copolímero de carbómero (tipo B)	1,5-2
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 15

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
copolímero de carbómero (tipo B)	1,5-2
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	

## ES 3 014 261 T3

agua purificada
-----------------

Tabla 16

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	2-4
copolímero de carbómero (tipo B)	1,5-2
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 17

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	3-5
copolímero de carbómero (tipo B)	2-4
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

5

Tabla 18

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	2-4
hidroxiestearato de macrogol 15	2-3
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 19

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	3-5
aceite de ricino polioxilado	40-60
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

10

Tabla 20

Ingrediente	g/L
laquinimod	10-15
carboximetilcelulosa de sodio	2-4
polivinilpirrolidona	5-15
manitol	2,5-3
glicerol	15-20
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 21

## ES 3 014 261 T3

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-5
copolímero de carbómero (tipo B)	1,5-2
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 22

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-5
copolímero de carbómero (tipo B)	3-6
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 23

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-5
hidroxiestearato de macrogol 15	2-3
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

5

Tabla 24

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-5
aceite de ricino polioxilado	40-60
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 25

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-5
polivinilpirrolidona	5-15
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

10

Tabla 26

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-4

## ES 3 014 261 T3

copolímero de carbómero (tipo B)	1,5-2
poloxámero 407	1-3
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 27

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-4
copolímero de carbómero (tipo B)	1,5-2
polisorbato (por ejemplo, polisorbato 80)	0,3-0,7
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 28

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-4
hidroxiestearato de macrogol 15	2-3
poloxámero 407	1,5-2-5
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

5

Tabla 29

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-4
aceite de ricino polioxilado	40-60
poloxámero 407	1,5-2-5
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

Tabla 30

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
carboximetilcelulosa de sodio	3-4
polivinilpirrolidona	5-15
poloxámero 407	1,5-2-5
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador básico que proporciona un pH de aproximadamente 8,0, por ejemplo, TRIS	
agua purificada	

10

Tabla 31

Ingrediente	g/L
-------------	-----

## ES 3 014 261 T3

laquinimod	40-60
copolímero de carbómero (tipo B)	1-2
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador que proporciona un pH en el intervalo de 6,8-7,4, por ejemplo, 7,4, por ejemplo, Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	
agua purificada	

Tabla 32

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
copolímero de carbómero (tipo B)	1-2
beta-ciclodextrina	70-100
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado	
agua purificada	

Tabla 33

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
hidroxipropilmetilcelulosa	3-7
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado	
agua purificada	

5

Tabla 34

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
alcohol polivinílico	30-50
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado	
agua purificada	

Tabla 35

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
copolímero de carbómero (tipo B)	1-2
polisorbato 80	0,5-1,5
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado	
agua purificada	

10

Tabla 36

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
copolímero de carbómero (tipo B)	1-2

poloxámero 188	0,5-1,5
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado	
agua purificada	

Tabla 37

Ingrediente	g/L
laquinimod	40-60
copolímero de carbómero (tipo B)	1-2
Carboximetilcelulosa de sodio	3-5
polisorbato 80	0,5-1,5
manitol	2,5-3
glicerol	20-30
Na-EDTA	0,5-1,5
cloruro de benzalconio	0,1-0,15
un agente amortiguador que proporciona un pH de aproximadamente 7,4, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio dihidratado	
agua purificada	

Proceso de preparación

5 En la presente también se proporciona un proceso para preparar las formulaciones de la invención, que comprende los pasos generales de:

- 10 (1) mezclar excipientes diferentes de agentes de viscosidad con agua para obtener una solución acuosa,
- (2) mezclar el o los agentes de viscosidad con la solución acuosa y agitar durante un período de 8-12 horas con refrigeración,
- 15 (3) adicionar un agente regulador de pH adecuado a la solución viscosa, por ejemplo, un amortiguador básico,
- (4) opcionalmente ajustar el volumen de la solución viscosa al adicionar más agua,
- (5) mezclar laquinimod con la solución viscosa, con dispersión mecánica si es necesario,
- 20 (6) y para una emulsión de aceite en agua: si es necesario, ajustar aún más el volumen de la fase acuosa y mezclar un aceite farmacéuticamente aceptable con la fase acuosa.

Uso de la formulación

25 La formulación proporcionada en la presente se administrará de manera local, preferentemente de manera tópica, al ojo de un paciente, por ejemplo, desde un recipiente de dosis que permite aplicar un pequeño volumen de la formulación al ojo, para permitir la administración a un ojo de, por ejemplo, 1-10 gotas que tienen un volumen de gota de 10-100 µl, o 10-50 µl, o 10-40 µl, por ejemplo, 20-40 µl. En algunas modalidades, la formulación se aplica desde un recipiente de dosis individual o un recipiente de uso individual. En algunas modalidades, la formulación se aplica desde un recipiente de múltiples dosis que incluye la tecnología PureFlow®, como en el gotero de múltiples dosis Novelia®, vendido por Nemera (Francia).

35 Por lo tanto, en algunas modalidades, la formulación de la invención, ventajosamente libre de cualquier conservador, se proporciona en un recipiente de múltiples dosis que tiene una construcción de válvula que permite la protección efectiva de la formulación de la contaminación microbiana, por ejemplo, goteo de múltiples dosis Novelia®.

40 La cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod puede estar dentro del intervalo de 0,05-4,0 mg por administración (o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod). En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod es 0,05-2,0 mg por administración. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod es aproximadamente 0,05 mg por administración. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod es aproximadamente 0,1 mg por administración. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es aproximadamente 0,5 mg por administración. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod es al menos 0,05 mg/día.

Preferentemente, la formulación proporcionada en la presente se administrará de manera periódica 1-6 veces al día, por ejemplo, 1-5 veces al día, 1-3 veces al día o 1-2 veces al día. En algunas modalidades, la administración periódica es una vez al día. En algunas modalidades, la administración periódica es dos veces al día. En algunas modalidades, la administración periódica es tres veces al día. En algunas modalidades, la administración periódica es cada 2 días. En algunas modalidades, la formulación se administra una vez a la semana.

En algunas modalidades, la formulación se administra una vez al día durante un período de 2 a 14 días, o durante un período más largo, por ejemplo, durante un período de 1 mes a 6 meses, 2-6 meses o 3-6 meses. En algunas modalidades, la formulación se administra una vez al día durante un período de 3 días. En algunas modalidades, la formulación se administra una vez al día durante un período de 5 a 14 días. En algunas modalidades, la formulación se administra una vez al día durante un período de 10 a 14 días. En algunas modalidades, la formulación se administra una vez al día durante aproximadamente 7 días. En algunas modalidades, la formulación se administra durante un período de 1-12 meses, o durante un período de 1-6 meses, o durante un período de 1-3 meses, por ejemplo, una vez a la semana durante un período de 3-6 meses. Sin embargo, el régimen de dosis preciso y la duración del período de tratamiento normalmente se decidirán por el facultativo tratante.

Un aspecto adicional es un recipiente de dosis que contiene la formulación de laquinimod como se proporciona en la presente. El recipiente de dosis puede ser tal que incluya medios integrales para permitir la administración de una dosis adecuada de la formulación al ojo de un paciente, o estos medios se pueden proporcionar por separado. En algunas modalidades, el recipiente de dosis es un recipiente de múltiples dosis, que permite la aplicación de dosis apropiadas de la formulación al ojo de un paciente. Por ejemplo, en algunas modalidades, el recipiente de dosis es una botella del tipo vendido por Nemera. En algunas modalidades, el recipiente de dosis es una botella Novelia® PFMD o una botella de tipo similar. En algunas de estas modalidades, la formulación proporcionada en la presente está libre de conservadores.

Un aspecto adicional es un kit (que también se puede referir como kit de partes), que comprende un recipiente de dosis como se divulga en la presente, e instrucciones para uso. En algunas modalidades, este kit también incluye uno o más recipientes adicionales, que contienen aparatos o materiales adicionales útiles en relación con la administración de la formulación, tal como enjuagues, toallitas, medios de dosis separados, etc.

La formulación ocular divulgada en la presente es útil para el tratamiento de enfermedades oculares para las cuales laquinimod proporciona un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como glaucoma, una enfermedad inflamatoria ocular y una enfermedad asociada con vascularización excesiva del ojo. En algunas modalidades, la OID es una enfermedad que afecta las partes intermedias o posteriores del ojo.

La actividad terapéutica de laquinimod en el tratamiento de estas enfermedades se ha descrito en los documentos de patente mencionados anteriormente en la presente.

En algunas modalidades, la enfermedad ocular es una enfermedad ocular inflamatoria (OID). En algunas modalidades, la OID se selecciona de uveítis, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis viral o una inflamación del tejido orbitario, el aparato lagrimal, el párpado, la córnea, la retina o la vía óptica.

En algunas modalidades, la OID se selecciona de uveítis, conjuntivitis aguda, conjuntivitis viral, conjuntivitis bacteriana no gonocócica, conjuntivitis gonocócica adulta, conjuntivitis de inclusión, conjuntivitis alérgica estacional, conjuntivitis crónica, conjuntivitis granular, conjuntivitis alérgica perenne, episcleritis, escleritis, queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal.

En algunas modalidades, la OID es uveítis. La uveítis es la inflamación de la úvea o el tracto uveal, que incluye el iris, el cuerpo ciliar y las porciones coroideas del ojo. La inflamación de la retina suprayacente, llamada retinitis, o del nervio óptico, llamada neuritis óptica, puede presentarse con o sin uveítis acompañante. Anatómicamente, la uveítis se puede clasificar como anterior, intermedia, posterior o difusa, dependiendo de la porción del tracto uveal que se afecta. La uveítis anterior se ubica principalmente en el segmento anterior del ojo e incluye iritis e iridociclitis. La uveítis intermedia, también llamada uveítis periférica, se centra en el área inmediatamente detrás del iris y el cristalino en la región del cuerpo ciliar y la pars plana, de ahí los términos alternativos "ciclitis" y "pars planitis". La uveítis posterior significa cualquiera de varias formas de retinitis, coroiditis o neuritis óptica. La uveítis difusa implica inflamación que involucra todas las partes del ojo, incluidas las estructuras anteriores, intermedias y posteriores (The Merck Manual, 1999). La inflamación por uveítis puede dar lugar a una variedad de otras condiciones oculares, incluido glaucoma, cataratas y edema macular cistoide, y en última instancia puede conducir a la pérdida permanente de visión.

En algunas modalidades, la uveítis es uveítis intermedia, posterior o difusa. En algunas modalidades, la uveítis es uveítis posterior o difusa. En algunas modalidades, la uveítis incluye uveítis posterior. En algunas modalidades, la uveítis es uveítis posterior. En algunas modalidades, la uveítis es uveítis difusa.

En algunas modalidades, la OID es conjuntivitis. En algunas modalidades, la OID se asocia con una enfermedad autoinmunitaria, tal como escleritis múltiple, anemia hemolítica autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, tiroiditis

autoinmunitaria, uveorretinitis autoinmunitaria, enfermedad de Crohn, púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica, colitis, enfermedad de sensibilidad por contacto, diabetes mellitus, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, mixedema idiopático, miastenia gravis, psoriasis, pénfigo vulgar, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. En algunas modalidades, la OID se asocia con enfermedad de Crohn.

5 En algunas modalidades, la enfermedad ocular se asocia con una vascularización excesiva (o perjudicial) del ojo, por ejemplo, en respuesta a estímulos externos al ojo, o como un resultado natural de la edad. El ojo consiste de muchos tejidos diferentes, tal como la córnea, el iris, el cuerpo ciliar, la coroides, la retina y la mácula, cuyos tejidos pueden estar sujetos a una vascularización perjudicial. En algunas modalidades, la enfermedad ocular se asocia con vascularización excesiva de la córnea, el iris, el cuerpo ciliar, la coroides, la retina y/o la mácula. En algunas modalidades, la enfermedad ocular se asocia con vascularización excesiva de un tejido en una parte anterior del ojo, tal como la córnea, el iris o el cuerpo ciliar.

15 En algunas modalidades, la enfermedad ocular se selecciona del grupo que consiste en neovascularización corneal, neovascularización del iris, neovascularización del cuerpo ciliar, pannus corneal, neovascularización coroidea, neovascularización retiniana, retinopatía hipertensiva, degeneración macular húmeda relacionada con la edad, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía del prematuro y retinopatía isquémica.

20 En algunas modalidades adicionales, la enfermedad ocular se asocia con una vascularización excesiva de un tejido en una parte posterior del ojo, tal como la coroides, la retina o la mácula.

25 En algunas modalidades, la enfermedad ocular asociada con vascularización excesiva es neovascularización retiniana. En algunas modalidades adicionales, la enfermedad ocular asociada con vascularización excesiva es vascularización de la mácula, también conocida como degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

#### Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se pueden usar en la presente más adelante:

30	beta-CD	Beta-ciclodextrina
	EP	Farmacopea europea
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
35	HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
	kDa	kilo Dalton (kg/mol)
40	MFI	Formación de imágenes de microflujo
	Na CMC	Carboximetilcelulosa de sodio
45	p.a.	pro análisis
	PVA	Alcohol polivinílico
	PVDF	Fluoruro de polivinilideno
50	rH / RH	Humedad relativa
	RP-HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
55	RT	temperatura ambiente
	SD	Desviación estándar
	SVP	Partículas subvisibles
60	USP	Farmacopea de Estados Unidos
	WFI	Agua para inyección

#### 65 Materiales

Todos los excipientes usados para las formulaciones se obtuvieron de una calidad que cumple con la farmacopea

de Estados Unidos (USP) y/o farmacopea Europea (EP). Los excipientes se seleccionaron para administración oftálmica. Todos los productos químicos usados para los métodos analíticos se obtuvieron con una calidad adecuada para el método individual (por ejemplo, pro análisis).

5 Preparación de formulaciones de gel y emulsión

10 Las formulaciones se prepararon como sigue: pesaje de excipientes, disolución en agua para inyección (WFI) durante la noche a 2-8 °C en un agitador magnético en aproximadamente el 80 % del volumen final, ajuste del pH en formulaciones templadas a 23-25 °C, relleno hasta el volumen final y disolución de laquinimod. El ajuste de pH en formulaciones altamente viscosas se llevó a cabo el día 2 y la toma de alícuotas de las formulaciones y el inicio del estudio de envejecimiento acelerado se llevó a cabo el día 3.

15 El pesaje de los excipientes se realizó en un orden dependiente de solubilidad, que significa que los excipientes fácilmente solubilizados se introdujeron primero en la preparación de formulación y los excipientes de baja solubilidad, es decir, los agentes gelificantes se adicionaron en último lugar. En detalle, este proceso fue como sigue: Proporcionar ~80 % del volumen final con agua (Aqua B. Braun, Braun) en vasos de precipitados de PP de 0,5 l no estériles (Sarstedt), suplementación gradual de excipientes como se describió anteriormente con agitación de la preparación de formulación entre los pasos con barra magnética en el agitador (CIMARECi Poly, Thermo Scientific).

20 El ajuste de pH requirió la disolución completa de todos los excipientes, que no se logró fácilmente para cada formulación incluso después de agitar durante la noche debido a que los excipientes de baja solubilidad como carbómero tipo B están presentes en algunas de las formulaciones. Por lo tanto, las formulaciones se inspeccionaron a ojo después de agitar durante la noche y si se detectó una disolución incompleta de los excipientes, se aplicó un dispersador de varilla de alto rendimiento (T 18 digital ULTRA-TURRAX®, IKA) equipado con una herramienta de dispersión (S 18 N - 19 G, IKA) a la formulación.

25 Se guardó un volumen suficiente de formulación para las muestras de placebo y se disolvió laquinimod en las formulaciones de gel a 50 mg/mL usando un dispersador ajustado al tanque (control ULTRA-TURRAX® Tube Drive P, IKA) equipado con tanques de mezcla de un uso individual (DIS-300-S-M.10, IKA). Laquinimod y la formulación se combinaron en el tanque de mezcla, el dispersor se ajustó a 950 rpm y la formulación se agitó durante al menos 5 min o hasta que laquinimod se disolvió completamente a juzgar por el ojo.

35 En el caso de las formulaciones de emulsión, la fase acuosa de la formulación se mezcló con la fase oleosa, es decir, se adicionó aceite de ricino después de disolver laquinimod en la fase acuosa. Por lo tanto, el volumen de la fase acuosa se corrigió para el volumen de aceite antes de disolver laquinimod como se describió anteriormente. La emulsificación se logró con el dispersor ajustado a velocidades de agitación que producen un vórtice entre el agitador y la superficie del líquido (1200 rpm para 100 mL de formulación, 750 rpm para 50 mL de placebo). La agitación tuvo lugar durante 2 min, en tanto que el aceite se adicionó lentamente a la solución acuosa durante un período de ~20 segundos utilizando la técnica de pipeteo inverso para explicar la alta viscosidad del aceite (pipeta de 500-5000 µl, Eppendorf).

Ajuste de pH

45 El ajuste del pH final de todas las formulaciones y amortiguadores, así como la medición de pH de las formulaciones obtenidas, se realizaron con un electrodo de pH calibrado (VWR) conectado a un medidor de pH SevenEasy (Mettler Toledo) a una temperatura entre 23 °C y 25 °C (que cumple con EP y USP).

Relleno de viales

50 Se realizó un procedimiento de relleno manual usando pipetas de laboratorio estándar y puntas estériles. Antes del relleno, las formulaciones se mezclaron y emulsionaron, para garantizar que las formulaciones fueran homogéneas, y se transfirieron 3 mL de cada formulación a viales 2R estériles libres de partículas (Adelphi) bajo una cabina de flujo de aire laminar. Los viales se cerraron con tapones de clorobutilo estériles revestidos con FluroTec (etileno tetrafluoroetileno; ETFE) (13 mm; Adelphi) y se engarzaron con tapas de aluminio adecuadas.

Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC)

60 El análisis por RP-HPLC se externalizó a EpiQMmax con los parámetros mostrados en la tabla 38.

Tabla 38

Parámetros cromatográficos del análisis RP-HPLC	
Columna	Inertsil ODS-3V, 5 µm, 4,6x250 mm, GL Sciences Inc.
Detección	UV a 240 nm
Velocidad de flujo	1,0mL/min

## ES 3 014 261 T3

Amortiguador	Acetonitrilo:amortiguador 7,0, 30:70 (Amortiguador 7,0: acetato de amonio 50 mM, pH 7,0)
Gradiente	Isocrático durante 30 min
Volumen de inyección	50 µl
Concentración de muestra inyectada	90 µg/mL para estándar, aproximadamente 100 µg/mL para muestras
Horno de columna de temperatura	45 °C
Muestreador de temperatura	5 °C

### Determinación de osmolalidad

5 La determinación de la osmolalidad se realizó por depresión de punto de congelación en un osmómetro (Osmomat 3000, Gonotec). La osmolalidad total de las soluciones acuosas se determina por mediciones comparativas de los puntos de congelación del agua pura y de las soluciones. Cada medición se realizó en alícuotas de 50 µl después de la calibración con estándar de cloruro de sodio (600 mOsm/kg) y agua purificada. Los geles y emulsiones se midieron en 2 réplicas y 3 réplicas si la desviación entre las mediciones duplicadas fue >10 %. Posteriormente, se calcularon la media aritmética y SD.

### 10 Medición de tamaño de partícula

15 Los tamaños de partícula se determinaron por análisis de formación de imágenes de flujo usando un sistema FlowCam 8100, Objetivo 10x (ANASYSTA) con carga manual de muestras. La medición de tamaño de partícula se realizó para formulaciones que contienen laquinimod (como API) a una concentración de 50 mg/mL. Los criterios de aceptación para la determinación de partículas subvisibles (SVP) se definen como sigue: por cada 10 µg de laquinimod, no más de 20 partículas > 25 µm; no más de 2 partículas > 50 µm; ninguna partícula > 90 µm (monografía de PhEur "Preparaciones oculares", monografía de forma de dosis no. 1163, versión 01/2008). Los resultados se reportaron como partículas/10 µg de laquinimod para cada uno de los grupos de filtro de partículas descritos.

20 La preparación de muestra para la medición del tamaño de partícula abarcó una dilución 1:10 de muestras con solución amortiguadora del mismo pH, sobresaturada con laquinimod. Se prepararon amortiguadores de fosfato de sodio con valores de pH de 6,8 y 7,4 y amortiguadores Tris con valores de pH de 8,0 y 8,4 y se adicionó laquinimod hasta el punto de sobresaturación antes de centrifugar a 2000 xg durante 3 min y usar el sobrenadante para la dilución de muestra. Antes de diluir las muestras, se filtró una cantidad adecuada de amortiguador con filtro de jeringa (membrana de alúmina de 0,02 µm). El sistema FlowCam 8100 se enjuagó con agua (Aqua B Braun) entre las mediciones repetidas y adicionalmente, con 4 % de agente tensioactivo (Hellmanex®, Hellma Analytics) para evitar la contaminación cruzada y asegurar la reproducibilidad entre las mediciones.

### 25 Examinación de apariencia

30 Las muestras se controlaron visualmente en los cambios durante el almacenamiento. La valoración se realizó usando una caja de luces de inspección equipada con lámparas fluorescentes no parpadeantes y una placa de fondo negra y blanca. Las muestras se evaluaron durante 5 segundos sin aumento.

### 35 Almacenamiento de muestras

40 Durante la caracterización, todas las muestras (duplicados) se almacenaron durante hasta dos semanas a 5 °C, 25 °C, 30 °C y 40 °C y se protegieron de la luz y, en un experimento de seguimiento, a 5 °C, 30 °C y 40 °C. Las muestras almacenadas a 5 ± 3 °C se mantuvieron en refrigerador con monitoreo externo de la temperatura. Las muestras sometidas a un envejecimiento acelerado se almacenaron en gabinetes (Memmert) con humedad controlada a 25 ± 2 °C / 60 ± 5 % de humedad relativa (RH), a 30 ± 2 °C / 65 ± 5 % de RH y a 40 ± 2 °C / 75 ± 5 % de RH (lineamiento ICH Q1), respectivamente. La temperatura se controló durante todo el período de almacenamiento.

### 45 Mediciones de densidad

50 La densidad de muestra se midió con un picnómetro Gay-Lussac (Carl Roth) y un volumen de muestra de 1,103 mL a temperatura ambiente (RT). El picnómetro se pesó usando una balanza analítica (SECURA 124-1S, Sartorius).

### Mediciones de viscosidad

55 La viscosidad dinámica de las muestras se midió con un viscosímetro de caída de bola Microviscosimeter Lovis 2000 ME (Anton Paar) a 20 °C, o tanto a 20 °C como a 37 °C, respectivamente, usando capilares de diferentes diámetros. La viscosidad dinámica  $\eta$  de las muestras respectivas se calculó con base en la densidad conocida de la bola ( $\rho_b$ )

## ES 3 014 261 T3

= 7,66 g/cm<sup>3</sup>) y la densidad de muestra medida ( $\rho_s$ ), así como la constante característica del capilar (C1), de acuerdo con la ecuación:

$$\eta = C1 * t1 * (\rho_b - \rho_s).$$

5 El tiempo de caída ( $t_1$ ) se promedió a partir de las últimas seis mediciones individuales a un ángulo del capilar de 70°. En total, se tomaron doce mediciones, con los tiempos de caída individuales que alcanzan un equilibrio dentro de los primeros seis ciclos de medición debido a la naturaleza polimérica de las muestras.

10 Los materiales usados en los ejemplos 1-7, así como el proveedor y número de artículo de cada material se listan en la tabla 39.

Tabla 39

Material	Proveedor	Artículo No.
Copolímero de carbómero (tipo B) Pemulen® Tr-1 NF	Lubrizol/IMCD	PEM1005A
(Hidroxipropil)metilcelulosa, hipromelosa cumple con las especificaciones de prueba de USP	Sigma-Aldrich	H3785-25G
Carboximetilcelulosa de sodio	Sigma	419311
Kolliphor HS15 (hidroxiestereato de polioxilo 35)	BASF	50259817
Kolliphor® ELP (aceite de ricino polioxilado)	BASF	50259800
Kollidon® 17 PF (polivinilpirrolidona)	BASF	50348142
Alcohol polivinílico 4-88; EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur, USP, JPE	Merck	1,41350,1000
Beta-ciclodextrina (Kleptose HPB biopharma)	Roquette	346113101A
Polisorbato 80 HP-LQ-(MH), súper refinado (EP, USP/NF, JP)	Croda	SR48833
Kolliphor® P188 (Poloxámero 188)	BASF	50424518
Kolliphor® P 407 (Poloxámero 407)	BASF	50424592
Manitol, EMPROVE® ESSENTIAL Ph. Eur., BP, USP, JP, FCC, E421, SAFC®	Merck	1,05980,2500
Glicerol 85 % (Ph.Eur., USP)	Merck	1,04091,1000
Na-EDTA, Titriplex® III	Merck	1,08421,1000
EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur, BP, ChP, JP, USP		
Cloruro de benzalconio 50 % (m/v)	Caelo	7088
hidrogenofosfato disódico dihidratado; EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur, BP, USP	Merck	1,06576,1000
TRIS, Tris(hidroximetil)aminometano; (Trometamol)	Merck	1,08386,1000
EMPROVE® ESSENTIAL PH Eur, BP, ChP, JPC, USP		
Aceite de ricino, probado de acuerdo con Ph. Eur.	Sigma	83912
DPBS, sin calcio, sin magnesio	Thermo Fisher	14190342

### 15 Ejemplo 1

Se prepararon diez formulaciones diferentes, a saber, 2 emulsiones (E1 y E2) y 8 geles (S1 a S8), usando el método descrito anteriormente en la presente. Los ingredientes de las formulaciones se muestran en la tabla 40.

20 Tabla 40

Nombre	E1	E2	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
pH	7,4	8,4	6,8	7,4	8,0	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Concentración (g/L)										
Laquinimod	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Copolímero de carbómero (tipo B)	0,50	0,50	1,65	1,65	1,65	1,65			1,65	1,65
HPMC							5,0			
PVA								40,0		
Polisorbato 80	40,0	40,0							1,0	
Poloxámero 188										1,0
Manitol	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7
Glicerol	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Na-EDTA	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
beta-ciclodextrina						85,0				
Cloruro de benzalconio	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12

## ES 3 014 261 T3

Hidrogenofosfato de sodio dihidratado	1,78		1,78	1,78		1,78	1,78	1,78	1,78	1,78
TRIS		1,21			1,21					
Aceite de ricino	50,0	50,0								

### Estabilidad química

5 El análisis RP-HPLC se realizó después de una y dos semanas de almacenamiento a 30 °C y después de 2 semanas a 40 °C, respectivamente. Después de dos semanas a 30 °C, se observó una degradación muy baja de 0,03 % (en promedio), en tanto que a 40 °C la degradación fue ligeramente mayor (0,34 % en promedio). La mayor degradación (con base en el área pico de RP-HPLC) se observó en las formulaciones de emulsión E1 y E2, con una disminución del área relativa del pico principal de 0,9 % o más en comparación con la concentración inicial (t = 0) (tabla 41).

10

Tabla 41

Formulación	Pico principal (%) 0 semanas	Pico principal (%) 1 semana, 30 °C	Pico principal (%) 2 semanas, 30 °C	Pico principal (%) 2 semanas, 40 °C
E1	99,93 %	99,98 %	99,76 %	98,67 %
E2	99,96 %	99,96 %	99,81 %	99,06 %
S1	99,96 %	99,96 %	99,91 %	99,68 %
S2	99,97 %	99,97 %	99,92 %	99,83 %
S3	99,97 %	99,97 %	99,93 %	99,73 %
S4	99,96 %	99,96 %	99,89 %	99,65 %
S5	99,92 %	99,97 %	99,93 %	99,82 %
S6	99,71 %	99,97 %	99,93 %	99,75 %
S7	99,81 %	99,97 %	99,92 %	99,71 %
S8	99,96 %	99,96 %	99,92 %	99,82 %

### Estabilidad de las formulaciones contra la formación de partículas, sedimentación y formación de crema

15 Para algunas de las formulaciones, se observó cierta sedimentación y se determinó un perfil de sedimentación por RP-HPLC. Para este propósito, las muestras se tomaron a diferentes alturas (figura 1) antes y después de la resuspensión. Se comparó el área pico absoluta de las muestras (después de una dilución idéntica) (tabla 42).

Tabla 42

Formulación	Área pico (mAU*min)			
	Inferior	Mitad	Superior	Después de resuspensión
E1	286,9	288,1	287,1	287,8
S1	280,0	276,3	278,8	280,0
S2	295,5	295,7	281,8	281,0
S3	276,9	277,9	273,5	265,8
S5	277,4	284,9	286,9	291,4

20

Como se puede ver a partir de la tabla 42, las áreas pico absolutas del pico principal de todas las muestras fueron similares antes y después de la resuspensión. Esto indica que las partículas visibles representaron solo una porción muy pequeña de la cantidad total de laquinimod en las formulaciones. Por lo tanto, se concluyó que laquinimod en el sobrenadante se debe disolver, o bien las partículas suspendidas de laquinimod son suficientemente pequeñas para no sufrir sedimentación. Se asumió que el sedimento es una interacción entre carbómero y laquinimod y que está influenciado por el pH. Después de la titulación de la formulación S1 de pH 7,4 a pH 8,0, se aclaró el sedimento, que respaldó la suposición de una interacción dependiente de pH entre el carbómero y laquinimod.

25

Las muestras se verificaron visualmente en cada punto de tiempo (Figuras 2-4). En t = 0, todas las formulaciones de gel sin laquinimod fueron ópticamente transparentes, en tanto que las formulaciones de emulsión fueron ligeramente turbias. Después de adicionar laquinimod, todas las formulaciones de gel excepto S3 fueron turbias. El pH de la formulación S3 fue 8,0, que dio por resultado la disolución completa de laquinimod. En la formulación S8, incluso en t = 0 se observó una ligera sedimentación.

30

35 Durante el almacenamiento, las formulaciones de emulsión mostraron formación de crema a 5 °C y 25 °C, en tanto que a 30 °C y a 40 °C las emulsiones se rompieron (30 °C: formulación E1; 40 °C: ambas, formulación E1 y E2). Después de resuspensión, todas las emulsiones fueron visualmente homogéneas nuevamente.

35

40 En todas las formulaciones de gel, excepto en S3, se observó sedimentación. S1 mostró el sedimento más grande, seguido por S2 y S8. Solo se observó poco sedimento en las formulaciones S4, S5, S6 y S7. En las formulaciones

40

S5 y S6, el sedimento no se puede resuspender por completo, en tanto que las otras formulaciones de gel fueron homogéneas después de la resuspensión. En las formulaciones S4 y S7 casi no se observó sedimento, que sugiere que la beta-ciclodextrina en la formulación S4 y el polisorbato en la formulación S7 parecen tener el efecto estabilizador sobre laquinimod.

De acuerdo con Ph Eur 10,0 "Preparaciones oculares", el tamaño de partícula se midió en clases > 25 µm, > 50 µm y > 90 µm. En cada clase, el número de partículas se calculó por 10 µg de laquinimod. Se encontraron partículas en las formulaciones E1, E2, S1, S2 y S8. En las suspensiones (geles) se detectaron partículas cilíndricas, en tanto que en emulsiones se detectaron mayoritariamente gotas de aceite (Figura 5). Se observó que un incremento en el pH conduce a un número menor de partículas.

Osmolalidad

Se midió la osmolalidad de las formulaciones E1, E2 y S1-S8 y como comparación, de formulaciones similares, excepto por no contener laquinimod (formulaciones "vacías"). La osmolalidad teórica y medida de estas formulaciones y de las formulaciones "vacías", que no contienen laquinimod, se muestran en la tabla 43.

Tabla 43

Formulación	Osmolalidad (mOsm/kg)		Osmolalidad (mOsm/kg) (vacío)	
	Teórica	Medida±SD	Teórica	Medida±SD
E1	545	709±9,9	405	460±6,4
E2	525	683±4,2	384	439±3,5
S1	461	538±9,8	320	330±9,1
S2	461	640±9,5	320	419±5,6
S3	441	618±1,4	300	400±3,8
S4	517	803±21	377	574±7,9
S5	456	634±2,1	316	408±5,7
S6	456	719±16,5	316	490±3,1
S7	457	643±4,2	316	410±3,5
S8	456	644±11	316	423±2,5

Viscosidad

A fin de valorar la concentración óptima de agentes de viscosidad, se probaron diferentes concentraciones en formulaciones de "placebo" (a saber, que no contienen laquinimod) con una viscosidad objetivo de 15 mPas. Después de la adición de laquinimod, la viscosidad disminuyó fuertemente. Esto indica una interacción entre laquinimod y agentes de viscosidad. Todas las formulaciones estuvieron en un intervalo similar de viscosidad además de la formulación S5, que contuvo HPMC. La viscosidad de las diferentes formulaciones se ajustó usando diferentes agentes de viscosidad. La cantidad de los agentes de viscosidad se determinó por formulaciones de placebo. Las viscosidades de las formulaciones E1-S8, medidas a 20 °C, se indican en la tabla 44, que también lista el tipo y concentración del agente de viscosidad usado.

Tabla 44

Formulación	Agente de viscosidad	Concentración (g/L)	Viscosidad (mPas)
E1	Copolímero carbómero de	1,65	2,2 ± 0,2
E2	Copolímero carbómero de	1,65	2,4 ± 0
S1	Copolímero carbómero de	1,65	3,0 ± 0
S2	Copolímero carbómero de	1,65	2,8 ± 0
S3	Copolímero carbómero de	1,65	3,1 ± 0,1
S4	Copolímero carbómero de	1,65	3,7 ± 0
S5	HPMC	3,8	25,3 ± 0,7
S6	PVA	20	5,4 ± 0
S7	Copolímero carbómero de	1,65	2,8 ± 0
S8	Copolímero carbómero de	1,65	2,8 ± 0

Ejemplo 2

## ES 3 014 261 T3

Las formulaciones E2 (renombrada E2-0) y S3 (renombrada S3-0) se seleccionaron como punto inicial para formulaciones adicionales, a saber, formulaciones de emulsión E2-1 a E2-4 y formulaciones de gel S3-1 a S3-10. En ambos tipos de formulaciones, que tienen un pH de al menos 8, laquinimod se disolvió completamente.

- 5 Como hubo una diferencia sustancial en la viscosidad de las formulaciones de placebo y aquellas que contienen laquinimod, la viscosidad de las formulaciones que contienen laquinimod E2-1 a E2-4 y S3-1 a S3-10 se ajustó por adición de carboximetilcelulosa de sodio.

- 10 Los ingredientes en las formulaciones de emulsión se muestran en la tabla 45, y los ingredientes en las formulaciones de gel se muestran en la tabla 46.

Tabla 45

Nombre	E2-0	E2-1	E2-2	E2-3	E2-4
pH	8,4	8,4	8,4	8,4	8,4
Concentración (g/L)					
Laquinimod	50	50	50	50	50
Carboximetilcelulosa de sodio		5,00	4,50	4,50	4,50
Copolímero de carbómero (tipo B)	0,50	0,50			
Kolliphor® HS15 (hidroxiestearato de Macrogol 15)			2,50		
Kolliphor® ELP (aceite de ricino polioxilado)				50,0	50,0
Polisorbato 80	40,0	40,0	25,0	25,0	
Poloxámero 407			15,0	15,0	20,0
Manitol	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70
Glicerol	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Na-EDTA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cloruro de benzalconio	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
TRIS	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21
Aceite de ricino	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21

Tabla 46

Nombre	S3-0	S3-1	S3-2	S3-3	S3-4	S3-5	S3-6	S3-7	S3-8	S3-9	S3-10
pH	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Concentración (g/L)											
Laquinimod	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Carboximetilcelulosa de sodio		4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	3,50	4,00	3,50	3,50	3,50
Copolímero de carbómero (tipo B)	1,65	1,65	4,50				1,65	1,65			
Kolliphor® HS15 (hidroxiestearato de macrogol 15)				2,50					2,50		
Kolliphor® ELP (aceite de ricino polioxilado)					50,0					50,0	
Kollidon® 17 PF (polivinilpirrolidona)						10,0					10,0
Polisorbato 80								0,50			
Poloxámero 407							2,00		2,00	2,00	2,00
Manitol	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70
Glicerol	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Na-EDTA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cloruro de benzalconio	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
TRIS	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21

- 15 Estabilidad química de laquinimod

- 20 Las muestras de todas las formulaciones se almacenaron durante hasta 2 semanas a 5 °C, 30 °C y 40 °C y posteriormente se analizaron por RP-HPLC. Durante el almacenamiento a 5 °C y 30 °C no se detectó una disminución sustancial del área relativa del pico principal, pero hubo una pequeña disminución después de 2 semanas de almacenamiento a 40 °C. Los resultados de los análisis RP-HPLC se muestran en las tablas 47 y 48.

## ES 3 014 261 T3

Tabla 47

Formulación	t = 0	t = 1 semana		
		5 °C	30 °C	40 °C
	Pico principal (%) (media ± SD)			
E2-0	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,93 ± 0,00	99,76 ± 0,03
E2-1	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,93 ± 0,00	99,73 ± 0,01
E2-2	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,94 ± 0,00	99,80 ± 0,03
E2-3	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,94 ± 0,00	99,74 ± 0,02
E2-4	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,94 ± 0,00	99,76 ± 0,01
S3-0	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,92 ± 0,00
S3-1	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,87 ± 0,11	99,93 ± 0,00
S3-2	99,95 ± 0,00	99,89 ± 0,09	99,95 ± 0,00	99,93 ± 0,00
S3-3	99,95 ± 0,00	99,94 ± 0,02	99,95 ± 0,00	99,88 ± 0,08
S3-4	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,94 ± 0,01	99,74 ± 0,01
S3-5	99,95 ± 0,00	*	*	*
S3-6	99,95 ± 0,00	99,91 ± 0,00	99,93 ± 0,03	99,89 ± 0,01
S3-7	99,95 ± 0,00	99,88 ± 0,11	99,94 ± 0,02	99,91 ± 0,00
S3-8	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,92 ± 0,03
S3-9	99,96 ± 0,01	99,96 ± 0,00	99,95 ± 0,01	99,73 ± 0,01
S3-10	99,95 ± 0,00	*	*	*

Tabla 48

Formulación	t=0	t = 2 semanas		
		5 °C	30 °C	40 °C
	Pico principal (%) (media ± SD)			
E2-0	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,91 ± 0,00	99,55 ± 0,04
E2-1	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,91 ± 0,00	99,49 ± 0,01
E2-2	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,92 ± 0,00	99,67 ± 0,00
E2-3	99,95 ± 0,00	99,96 ± 0,00	99,92 ± 0,00	99,51 ± 0,01
E2-4	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,92 ± 0,00	99,56 ± 0,01
S3-0	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,94 ± 0,00	99,88 ± 0,02
S3-1	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,94 ± 0,00	99,89 ± 0,02
S3-2	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,94 ± 0,00	99,88 ± 0,02
S3-3	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,90 ± 0,03
S3-4	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,91 ± 0,02	99,54 ± 0,01
S3-5	99,95 ± 0,00	*	*	*
S3-6	99,95 ± 0,00	99,92 ± 0,03	99,94 ± 0,00	99,86 ± 0,00
S3-7	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,89 ± 0,01
S3-8	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,95 ± 0,00	99,88 ± 0,01
S3-9	99,96 ± 0,01	99,96 ± 0,01	99,91 ± 0,02	99,49 ± 0,00
S3-10	99,95 ± 0,00	*	*	*

5 Estabilidad de las formulaciones contra la formación de partículas, sedimentación y formación de crema

La apariencia visual de las muestras de todas las formulaciones después del envejecimiento se examinó de la misma manera como se describe para el ejemplo 1 y se obtuvieron resultados similares.

10 Osmolalidad

Se midió la osmolalidad de las formulaciones E2-0 a E2-4 y S3-0 a S3-10, al igual que la de formulaciones similares, excepto por no contener laquinimod (formulaciones "vacías").

15 La osmolalidad teórica y medida de estas formulaciones se muestran en la tabla 49.

Tabla 49

Formulación	Osmolalidad (mOsm/kg)		Osmolalidad (mOsm/kg) (vacío)	
	Teórica	Medida ± SD	Teórica	Medida ± SD
E2-0	672	550 ± 23,4	391	312 ± 3,6
E2-1	672	571 ± 5,7	391	322 ± 2,1
E2-2	662	590 ± 3,5	381	332 ± 4,2
E2-3	662	691 ± 10,6	381	399 ± 4,9
E2-4	643	637 ± 2,8	362	357 ± 5,7
S3-0	588	478 ± 12	307	263 ± 5,5

## ES 3 014 261 T3

S3-1	588	491 ± 12,6	307	276 ± 2,8
S3-2	588	493 ± 4,2	307	248 ± 4,2
S3-3	588	505 ± 8,6	307	281 ± 4,9
S3-4	588	562 ± 1,4	307	334 ± 1,4
S3-5	589	522 ± 2,1	308	314 ± 13
S3-6	588	506 ± 9,9	307	274 ± 6
S3-7	589	492 ± 9,2	308	276 ± 4,2
S3-8	588	499 ± 7,1	307	285 ± 3,5
S3-9	588	565 ± 18,2	307	341 ± 0,7
S3-10	589	515 ± 0	308	300 ± 0,7

### Viscosidad

5 La viscosidad de algunas formulaciones que contienen laquinimod y carbómero se ajustó con carboximetilcelulosa de sodio. Las formulaciones que contienen Kolliphor® HS15, Kolliphor® ELP o Kollidon® 17PF tuvieron una viscosidad más baja.

Además de la medición a 20 °C, la viscosidad se midió a 37 °C para imitar las condiciones en el ojo. Los resultados se muestran en la Tabla 50.

10

Tabla 50

Formulación	Sin laquinimod		Con laquinimod	
	Viscosidad (mPas) a 20 °C	Viscosidad (mPas) a 37 °C	Viscosidad (mPas) a 20 °C	Viscosidad (mPas) a 37 °C
E2-0	4,0	2,5	2,1	1,3
E2-1	25,9	15,6	13,5	7,3
E2-2	16,4	9,5	11,6	6,3
E2-3	23,2	13,0	12,9	6,5
E2-4	20,4	11,9	12,3	5,9
S3-0	281,7	161,1	2,8	1,8
S3-1	75,3	43,9	14,8	8,3
S3-2	*	*	73,5	47,4
S3-3	8,1	4,8	5,7	3,2
S3-4	9,8	5,7	7,5	4,1
S3-5	9,2	5,2	6,4	3,6
S3-6	78,4	51,3	11,7	6,6
S3-7	101,3	58,9	14,1	7,0
S3-8	7,0	4,1	5,2	3,0
S3-9	9,1	5,2	6,6	3,6
S3-10	7,5	4,4	5,7	3,2

\*El análisis no es posible debido a la alta viscosidad de la muestra.

### 15 Ejemplo 3

Se preparó una formulación de gel adicional, formulación S7-1, a partir de la formulación S7, pero con la adición de un agente de viscosidad adicional. Los contenidos de la formulación S7 (para comparación) y S7-1 se muestran en la tabla 51.

20

Tabla 51

Nombre	S7	S7-1
pH	7,4	7,4
Concentración (g/L)		
Laquinimod	50	50
Copolímero de carbómero (tipo B)	1,65	1,65
Carboximetilcelulosa de sodio		4,0
Polisorbato 80	1,0	1,0
Manitol	2,7	2,7
Glicerol	25,0	25,0
Na-EDTA	1,0	1,0
Cloruro de benzalconio	0,12	0,12
Hidrogenofosfato de disodio dihidratado	1,78	1,78

Usando el mismo sistema para determinar la viscosidad como se describe anteriormente en la presente, la

viscosidad de la formulación S7-1 a 20 °C fue 17,6 mPas.

#### Ejemplo 4

5 Se investigó la permeación ocular de laquinimod en formulaciones de la invención, usando córnea bovina.

#### Material

10 Se usaron tres formulaciones de la invención (S3, S4 y S7), que contienen laquinimod a una concentración de 50 mg/mL, en el ensayo. Como referencia, se usó una formulación de laquinimod (50 mg/mL) en solución salina (0,9 % p/v). Las formulaciones se almacenaron en un refrigerador para mantener +4 °C.

15 Los ojos bovinos se suministraron por ABP, Ruthvenfield Road, Inveralmond Industrial Estate, Perth, PH1 3XB, Reino Unido. Los ojos se ha recolectado de ganado recién sacrificado y se colocaron en un recipiente que contiene solución salina equilibrada de Hank fría (HBSS). Los ojos se mantuvieron fríos usando paquetes fríos durante el transporte a la instalación de prueba.

20 El fluido receptor para los ensayos de permeación de fármacos fue una solución de HEPES (0,1 M, pH 7,4 ± 0,1, que contiene 0,01 % p/v de EDTA).

#### Breve descripción del diseño experimental

25 Se trataron seis (6) réplicas con cada formulación durante un período de exposición de 4 h. Las muestras de permeabilidad se recolectaron solo en las córneas tratadas con el artículo de prueba, inmediatamente antes de la dosificación y a intervalos de media hora después de la dosificación. La muestra final se recolectó a 4 h después de la dosis (en total se recolectaron 9 muestras por córnea). La opacidad de las córneas se midió antes de la dosificación y después de la recolección de muestra de permeabilidad final. La concentración de laquinimod en las muestras de permeación se midió a lo largo del período de exposición.

#### 30 Configuración de sistema de prueba

35 Las córneas se diseccionaron de los ojos recién obtenidos. A su llegada, los ojos se enjuagaron con HBSS y entonces se examinaron para defectos obvios o signos de daño (por ejemplo, arañazos, opacidad o neovascularización). Se removieron las córneas de los ojos no dañados, dejando un margen de esclerótica de aproximadamente 3 mm. Las córneas recolectadas se colocaron con el lado epitelial hacia abajo en HBSS a temperatura ambiente hasta que se requirió. Entonces se montaron las córneas con el lado epitelial hacia adelante en soportes de córnea especialmente diseñados obtenidos de Duratec Analysentechnik GmbH, Rheinauer Strasse 4, D-68766 Hockenheim, Alemania. Estos soportes consisten en compartimentos anterior y posterior, que permiten el acceso a los lados epitelial y endotelial de la córnea, respectivamente.

40 Una vez montadas, ambas cámaras de cada soporte de córnea se rellenaron con medio esencial mínimo (MEM) precalentado sin rojo de fenol. Primero se rellenó la cámara posterior para favorecer que la córnea volviera a su curvatura original y se tuvo cuidado para evitar la introducción de burbujas en el medio. Entonces, los soportes se equilibraron durante ≥1 h en un conjunto de incubadora para mantener una temperatura de 32 °C antes de la dosificación.

45 Al final del período de equilibrio, los medios en ambas cámaras se reemplazaron por MEM precalentado fresco sin rojo de fenol. Entonces se tomaron lecturas de opacidad de línea base y se rechazaron las córneas dañadas o las córneas con opacidad >7 unidades de opacidad para uso posterior. Las córneas que pasaron estas verificaciones se asignaron a grupos de tratamiento de estudio. El MEM en la cámara posterior se reemplazó con fluido receptor precalentado usando una jeringa para permitir la medición del volumen de fluido adicionado a la cámara. Se registró el volumen de la cámara posterior.

#### 55 Tratamiento previo a la dosis

60 El MEM en la cámara anterior se removió inmediatamente antes de la dosificación. Se recolectó una muestra previa a la dosis de fluido receptor de cada córnea tratada con el artículo de prueba. No se recolectaron muestras de fluido receptor de las córneas que se van a tratar con el control de vehículo. Los orificios de acceso para la cámara posterior se sellaron con cinta adhesiva para evitar fugas durante el período de incubación.

#### 65 Dosificación

Las formulaciones de laquinimod y el control de solución salina se aplicaron sin diluir. Antes de la dosificación, los soportes de córnea se inclinaron hacia adelante para evitar el contacto entre la solución de dosificación y el epitelio corneal. La dosis (aproximadamente 750 µl) se aplicó mediante los orificios de acceso a la cámara anterior usando una jeringa. Cada dosis se aplicó a seis (6) réplicas de córneas para una exposición de 4 h. Antes de recolectar la

## ES 3 014 261 T3

dosis del vial, la formulación se resuspendió al girar suavemente el vial.

### Exposición

5 Después de la dosificación, los soportes de córnea se inclinaron a la posición horizontal para comenzar la exposición, teniendo cuidado de cubrir la superficie epitelial de cada córnea con el artículo de prueba. Las córneas se expusieron a los artículos de prueba o control de vehículo durante 4 h en un conjunto de incubadora para mantener una temperatura de 32 °C.

### 10 Muestreo de fluido receptor

15 Las muestras de fluido receptor (aproximadamente 1 mL) se recolectaron de la cámara posterior de cada córnea tratada con el artículo de prueba antes de la dosificación y a intervalos de media hora después de la dosis. Se tomó una muestra final de fluido receptor 4 h después de la dosis. Inmediatamente después del muestreo, el fluido receptor removido se reemplazó con fluido receptor fresco precalentado y la cámara posterior se volvió a sellar teniendo cuidado de no perder ninguna muestra o introducir burbujas de aire. Las muestras recolectadas de fluido receptor se almacenaron en un conjunto de congelador para mantener una temperatura de -20 °C hasta el análisis.

### 20 Enjuague

25 Después de la recolección final de fluido receptor, las soluciones de dosificación se removieron de las cámaras anteriores y las córneas se enjuagaron con MEM con rojo de fenol (aproximadamente 5 mL por enjuague). Las córneas se enjuagaron al menos 3 veces tanto para la cámara anterior como posterior, o hasta que no hubo evidencia visual del artículo de prueba residual. Una vez que se completó el enjuague, se realizó un enjuague adicional con MEM sin rojo de fenol para remover el rojo de fenol, para evitar cualquier interferencia con las mediciones ópticas posteriores. Ambas cámaras entonces se rellenaron con MEM sin rojo de fenol antes de continuar.

### 30 Medición de opacidad

Después del enjuague, se midió la opacidad de todas las córneas usando un opacitómetro suministrado por Duratec Analysentechnik GmbH, al colocar cada soporte de córnea en el opacitómetro y al registrar la lectura de lux posterior.

### 35 Análisis de muestras de permeación

40 Las muestras se almacenaron en un conjunto de congelador para mantener -20 °C hasta el análisis. Una alícuota de 10 µl de estándares de calibración (en el intervalo de 50,0 – 25000 ng/mL), control de calidad o muestras de prueba se transfirió a una placa de 96 pozos redondos y a cada pozo se adicionaron 10 µl de estándar interno. Esto se diluyó entonces con 200 µl de metanol y 200 µl de ácido trifluoroacético al 0,1 %. La placa de 96 pozos redondos entonces se tapó, se mezcló en vórtice y se centrifugó a una temperatura de 4 °C durante 5 minutos a 2400 g. Las muestras entonces se inyectaron en un espectrómetro de masas Sciex API4000® acoplado con un sistema Waters Acquity UPLC® para generar concentraciones conocidas de laquinimod.

45 Las muestras de estudio se extrajeron y analizaron en lotes junto con los estándares de calibración y las muestras de control de calidad (QC) usando el método establecido. Las muestras de calibración se extrajeron por duplicado.

50 Las respuestas de detector se graficaron contra a la concentración de laquinimod para producir una curva de calibración, excluyendo el origen del análisis de regresión. La concentración determinada para cada estándar preparado usado para construir la curva de calibración debe estar dentro de 100 ± 20 % de la concentración nominal. Al menos 75 % (y un mínimo de 6) de los estándares de calibración deben cumplir con los criterios anteriores. Las concentraciones determinadas de al menos 67 % de las muestras de QC entre paréntesis deben estar dentro de 100 ± 20 % de las concentraciones nominales y al menos 50 % en cada nivel de concentración debe cumplir con este criterio.

55 Las muestras de estudio donde la concentración determinada estuvo por arriba del intervalo analítico del ensayo se volvieron a analizar después de la dilución. Las muestras de estudio donde la concentración determinada estuvo por debajo del intervalo analítico se reportaron como <LLOQ (no cuantificable).

60 La recolección de datos se realizó usando el software Analyst® de Applied Biosystems. Los análisis estadísticos, incluido el análisis de regresión y estadísticas descriptivas, incluidas las medias aritméticas y desviaciones estándar, exactitud y precisión, se realizaron usando Watson Laboratory Information Management System (Watson LIMS®) y Microsoft® Excel®.

### 65 Almacenamiento de muestras

## ES 3 014 261 T3

Las muestras de fluido receptor se almacenaron en un congelador a una temperatura de -20 °C hasta el análisis.

### Sistemas computarizados

- 5 Los sistemas computarizados usados en el estudio y los datos recolectados y/o analizados por estos sistemas se indican en la tabla 52.

Tabla 52

Nombre de sistema	Datos recolectados y/o analizados
Analista	Recolección de datos de LC-MS/MS
Watson	Análisis estadístico
Microsoft Excel	Análisis estadístico

### Resultados

- 10 Los análisis estadísticos se limitaron a la derivación de medias, desviaciones estándar y coeficientes de variación cuando fue apropiado.

### Opacidad

- 15 La opacidad se calculó usando la siguiente fórmula:

$$Opacidad = \frac{\left(\frac{I_0}{I}\right) - 0,9894}{0,0251}$$

- 20 donde:

$I_0$  = la medición de opacitómetro (lux) para un soporte de córnea que contiene solo MEM, y

$I$  = la medida (lux) para el soporte que contiene una córnea (ya sea línea base o posterior a la dosis).

- 25 El cambio de opacidad y el cambio de opacidad corregido se calcularon como:

Cambio de opacidad = Opacidad posterior a la dosis - Opacidad de línea base, y

- 30 Cambio de opacidad corregido = Cambio de opacidad (artículo de prueba) - Cambio de opacidad (solución salina).

En la tabla 53 se listan los resultados de las mediciones de opacidad previas y posteriores a la dosis.

Tabla 53

Tratamiento	Córnea No.	Opacidad previa a la dosis (lux)	Opacidad posterior a la dosis (lux)	Cambio de opacidad de *	Media* (lux)	SD (lux)
S3	1	5,37	5,55	-1,12	0,56	1,53
	2	2,52	6,17	2,35		
	3	4,86	4,77	-1,38		
	4	3,22	6,17	1,65		
	5	4,44	7,09	1,36		
	6	3,78	5,55	0,47		
S4	7	3,94	3,54	-1,70	-1,44	0,90
	8	3,30	2,75	-1,84		
	9	3,70	3,46	-1,54		
	10	3,86	3,14	-2,01		
	11	3,30	2,68	-1,92		
	12	2,37	4,02	0,36		
S7	13	5,03	9,66	3,34	3,62	2,19
	14	3,22	6,53	2,02		
	15	3,14	12,19	7,75		
	16	2,68	8,14	4,17		
	17	3,70	7,18	2,19		
	18	3,06	6,63	2,27		
Solución salina	19	2,75	4,94	0,89	0,00	1,99
	20	2,91	7,00	2,79		
	21	5,03	6,44	0,12		

## ES 3 014 261 T3

	22	4,19	3,54	-1,95		
	23	3,94	3,38	-1,86		
	24**	4,11	7,75	2,35		

\* Corregido por el cambio de opacidad de control negativo

5 \*\*La córnea 24 se rechazó ya que se sospechó que había tenido un daño menor al comienzo del experimento a pesar de lograr los criterios de opacidad previos a la dosis.

El tratamiento con las formulaciones S3 o S4 provocó poco o ningún cambio en la opacidad, en tanto que el tratamiento con la formulación S7 provocó algún incremento en la opacidad.

10 Permeabilidad de laquinimod

La permeación total de laquinimod se calculó a partir de los resultados proporcionados a partir del análisis LC-MS/MS.

15 Los resultados de permeabilidad, en términos de absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) a través de la córnea bovina (n = 6) después de la exposición a las formulaciones S3, S4 y S7, respectivamente, se listan en las tablas 54 a 56 y se ilustran en las Figuras 6-8.

Tabla 54

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S3								
Tiempo (min)	Córnea 1	Córnea 2	Córnea 3	Córnea 4	Córnea 5	Córnea 6	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	3,71	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,62	1,51
60	2,17	0,31	0,42	1,58	0,70	1,09	1,05	0,72
90	15,5	7,27	7,12	10,0	2,13	5,65	7,94	4,49
120	31,5	28,2	22,5	38,3	10,1	22,2	25,5	9,63
150	58,2	62,7	45,7	86,3	22,7	50,6	54,4	21,0
180	121	103	64,6	157	41,3	80,8	94,6	41,4
210	219	146	102	252	70,1	131	154	69,6
240	261	209	129	312	105	148	194	80,9

20

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

Tabla 55

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S4								
Tiempo (min)	Córnea 7	Córnea 8	Córnea 9	Córnea 10	Córnea 11	Córnea 12	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	2,00	2,56	1,82	2,40	1,94	1,07	1,96	0,52
90	9,89	11,2	8,45	10,2	8,34	4,44	8,77	2,39
120	25,9	31,5	24,0	30,5	25,5	20,4	26,3	4,13
150	45,6	50,7	41,0	47,1	41,3	31,6	42,9	6,63
180	70,3	75,7	66,0	82,4	78,8	54,1	71,2	10,2
210	97,5	91,9	79,1	89,2	84,6	72,8	85,9	8,96
240	116	133	122	133	119	102	121	11,6

25

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

Tabla 56

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S7								
Tiempo (min)	Córnea 13	Córnea 14	Córnea 15	Córnea 16	Córnea 17	Córnea 18	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,226	0,00	0,00	0,0377	0,0924
60	3,70	5,89	4,99	8,70	4,17	4,47	5,32	1,82
90	17,4	23,5	19,9	32,3	20,6	17,4	21,8	5,60
120	50,3	62,8	57,8	93,6	52,8	40,5	59,6	18,3
150	79,0	109	98,8	175	99,1	73,4	106	36,6
180	102	180	130	231	117	103	144	51,5
210	144	209	192	278	173	148	191	49,6

## ES 3 014 261 T3

240	200	265	243	348	221	190	244	57,6
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

5 La absorción acumulada de laquinimod incrementó a lo largo del período de exposición para cada formulación inventiva. Los resultados de los tres tratamientos de formulación fueron de la misma magnitud y siguieron el mismo patrón general. La formulación S4 dio por resultado la menor permeación de laquinimod y fue la más consistente entre las diferentes córneas. La formulación S3 y formulación S7 dieron por resultado mayor permeabilidad de laquinimod, pero los resultados fueron más variables entre las córneas.

### 10 Ejemplo 5

Se prepararon las formulaciones E2-2A, S3-3A y S3-8A, que tienen los valores de pH y composiciones como se describe en la tabla 57.

15 Tabla 57

Nombre	E2-2A	S3-3A	S3-8A
pH	8,4	8,0	8,0
Concentración (g/L)			
Laquinimod	50	50	50
Carboximetilcelulosa de sodio	5,50	8,00	8,00
Copolímero de carbómero (tipo B)			
Kolliphor® HS15 (hidroxiestearato de macrogol 15)	2,50	2,50	2,50
Polisorbato 80	25,00		
Poloxámero 407	15,00		2,00
Manitol	2,70	2,70	2,70
Glicerol	25,0	25,0	25,0
Na-EDTA	1,00	1,00	1,00
Cloruro de benzalconio	0,12	0,12	0,12
TRIS	1,21	1,21	1,21
Aceite de ricino	50,00		

Se encontró que la viscosidad de las formulaciones E2-2A, S3-3A y S3-8A, medida a 20 °C usando el método como se describe anteriormente en la presente, fue 15,7 mPa.s, 21,5 mPa.s y 23,7 mPa.s, respectivamente.

### 20 Ejemplo 6

Usando el mismo sistema y protocolo de prueba que en el ejemplo 4, se determinaron el cambio de opacidad corneal y la permeabilidad para las formulaciones E2-2A, S3-1, S3-3A, S3-6, S3-7 y S3-8A. En la tabla 58 se listan los resultados de las mediciones de opacidad previas y posteriores a la dosis para las diferentes formulaciones y para un control de solución salina.

25

Tabla 58

Tratamiento	Córnea No.	Opacidad previa a la dosis (lux)	Opacidad posterior a la dosis (lux)	Cambio de opacidad *	Media* (lux)	SD (lux)
E2-2A	1	1,72	3,03	-0,26	-0,40	1,11
	2	1,57	3,43	0,29		
	3	1,72	1,80	-1,49		
	4	3,43	4,17	-0,83		
	5	3,43	6,37	1,37		
	6	4,09	4,17	-1,49		
S3-1	7	4,85	5,82	-0,60	0,44	1,10
	8	2,71	3,75	-0,53		
	9	1,50	3,19	0,12		
	10	2,79	5,11	0,75		
	11	2,48	6,46	2,41		
	12	0,99	3,03	0,47		
S3-3A	13	2,17	3,75	0,01	0,10	2,65
	14	3,11	4,42	-0,26		
	15	2,02	8,90	5,31		
	16	3,67	3,27	-1,97		
	17	2,02	2,25	-1,34		
	18	3,27	3,67	-1,16		

ES 3 014 261 T3

S3-6	19	1,70	7,26	4,00	2,74	2,36
	20	1,63	4,60	1,40		
	21	1,99	10,49	6,93		
	22	2,14	5,98	2,27		
	23	2,90	5,63	1,15		
S3-7	24	3,61	5,89	0,71	-0,24	1,25
	25	2,75	5,02	0,70		
	26	2,83	5,54	1,14		
	27	4,35	5,36	-0,55		
	28	4,60	4,02	-2,15		
S3-8A	29	1,70	3,77	0,51	0,87	1,44
	30	3,94	4,43	-1,08		
	31	2,67	3,29	-0,95		
	32	2,98	6,61	2,06		
	33	2,83	4,10	-0,30		
Solución salina	34	1,92	4,85	1,36	0,00	1,85
	35	3,61	5,45	0,27		
	36	4,18	8,52	2,77		
	37	2,95	4,94	0,42		
	38	5,46	3,35	-3,68		
	39	3,61	5,54	0,36		
	40	2,14	5,02	1,31		
	41	3,22	5,28	0,49		
	42	3,22	5,89	1,11		

\* Corregido por el cambio de opacidad de control negativo (media = 1,57)

- 5 Como se puede ver a partir de los datos en la tabla 58, todos los tratamientos provocaron poco o ningún cambio en la opacidad; los resultados fueron similares a aquellos del grupo de control. Hubo poca o ninguna evidencia de daño detectado en las córneas tratadas con cualquiera de estas formulaciones. La formulación S3-6 tuvo el mayor incremento en la opacidad ( $2,74 \pm 2,36$ ), sin embargo, este grupo de tratamiento también mostró la mayor variación con el cambio de opacidad posterior a la dosis que varía de 0,71 a 6,93.
- 10 Los resultados de permeabilidad, en términos de absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) a través de la córnea bovina ( $n = 6$ ) después de la exposición a las formulaciones E2-2A, S3-1, S3-3A, S3-6, S3-7 y S3-8A, respectivamente, se listan en las tablas 59 a 64 y se representan en las Figuras 9-14.

Tabla 59

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a E2-2A								
Tiempo (min)	Córnea 1	Córnea 2	Córnea 3	Córnea 4	Córnea 5	Córnea 6	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,328	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0547	0,134
60	1,99	6,26	1,48	1,13	4,12	1,77	2,79	2,00
90	15,2	28,0	11,1	6,01	17,8	8,79	14,5	7,86
120	24,0	44,3	25,6	11,5	31,4	20,0	26,1	11,1
150	37,2	62,9	38,4	19,8	48,5	28,3	39,2	15,1
180	57,2	103	60,5	27,8	73,4	42,3	60,7	26,0
210	80,2	136	92,1	46,3	106	53,8	85,8	33,5
240	101	163	104	56,1	135	72,5	105	39,2

15

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

## ES 3 014 261 T3

Tabla 60

Absorción acumulativa ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S3-1								
Tiempo (min)	Córnea 7	Córnea 8	Córnea 9	Córnea 10	Córnea 11	Córnea 12	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	2,20	2,64	7,58	1,51	0,607	0,689	2,54	2,60
90	16,5	12,6	26,2	16,1	10,5	9,19	15,2	6,13
120	32,8	25,0	55,6	30,6	20,1	16,9	30,2	13,8
150	56,1	40,0	76,4	46,4	33,9	29,2	47,0	17,2
180	63,8	59,0	93,1	59,1	46,7	46,0	61,3	17,2
210	110	86,6	127	102	75,8	68,5	95,0	22,1
240	149	108	175	139	92,6	85,6	125	35,0

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

5 Tabla 61

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S3-3A								
Tiempo (min)	Córnea 13	Córnea 14	Córnea 15	Córnea 16	Córnea 17	Córnea 18	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,324	0,240	0,00	0,00	0,00	0,0940	0,148
60	2,86	8,25	7,89	4,25	2,71	3,71	4,94	2,49
90	14,2	24,8	30,9	18,3	13,0	26,8	21,3	7,27
120	26,3	45,5	61,0	32,3	24,0	38,3	37,9	13,8
150	36,9	67,3	85,4	49,8	40,1	60,3	56,6	18,2
180	56,5	115	133	67,6	53,6	91,8	86,2	32,6
210	78,9	163	179	101	85,9	130	123	41,5
240	103	214	231	131	107	158	157	54,6

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

Tabla 62

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S3-6								
Tiempo (min)	Córnea 19	Córnea 20	Córnea 21	Córnea 22	Córnea 23	Córnea 24	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,247	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0411	0,0919
60	3,95	0,811	2,60	1,20	0,599	0,991	1,69	1,31
90	22,4	11,9	17,2	10,7	11,5	8,30	13,7	5,17
120	37,1	25,0	34,7	17,6	19,2	19,1	25,4	8,51
150	66,8	48,4	65,5	41,1	36,8	42,5	50,2	12,9
180	90,4	70,8	93,8	57,9	50,9	56,1	70,0	18,4
210	129	99,8	124	74,0	69,1	72,9	94,8	26,9
240	176	123	172	91,1	99,7	95,8	126	38,6

10

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

Tabla 63

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S3-7								
Tiempo (min)	Córnea 25	Córnea 26	Córnea 27	Córnea 28	Córnea 29	Córnea 30	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
60	1,09	0,570	1,32	0,313	1,00	0,990	0,881	0,369
90	11,4	9,61	11,2	6,09	10,1	10,7	9,85	1,96
120	27,9	20,4	23,4	14,4	18,4	20,1	20,8	4,58
150	49,1	38,4	43,0	32,0	38,4	42,9	40,6	5,76
180	69,1	53,7	58,4	43,8	57,0	61,5	57,2	8,41
210	97,2	76,8	78,5	68,7	98,4	85,5	84,2	11,8
240	127	104	102	88,2	111	110	107	12,7

15

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

Tabla 64

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S3-8A								
Tiempo (min)	Córnea 31	Córnea 32	Córnea 33	Córnea 34	Córnea 35	Córnea 36	Media	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	0,00	0,315	0,00	0,00	0,00	0,124	0,0733	0,129
60	1,01	2,68	1,05	0,762	1,89	5,29	2,11	1,71
90	12,2	22,6	11,4	13,9	15,8	21,3	16,2	4,72
120	26,6	40,9	20,6	23,0	30,5	46,5	31,3	10,3
150	44,0	73,5	41,1	48,3	57,6	75,4	56,7	14,9
180	62,3	93,3	56,9	61,9	77,2	101	75,5	18,3
210	83,5	149	79,1	94,2	113	153	112	32,3
240	118	165	112	124	131	183	139	28,9

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han corregido a cero (<50 ng/mL)

5 **Ejemplo 7**

Usando el mismo sistema y protocolo de prueba que en el ejemplo 4, se determinaron el cambio de opacidad corneal y permeabilidad a través de las córneas bovinas para las formulaciones S3-3A y S7-1, y para laquinimod 50 mg/mL en solución salina (PBS) a pH 8, in vitro, después de una exposición individual de 4 h.

10

Se trataron seis réplicas de córneas con cada formulación o solución salina (control negativo) durante un período de exposición de 4 h. Las muestras de permeabilidad se recolectaron a partir de córneas tratadas con el artículo de prueba solamente, inmediatamente antes de la dosificación y a intervalos de media hora después de la dosificación. La muestra final se recolectó a 4 h después de la dosis (se recolectaron 9 muestras por córnea en total). La opacidad de las córneas se midió antes de la dosificación y después de la recolección de muestra de permeabilidad final. La concentración del principio activo se midió en las muestras de permeación recolectadas a lo largo del período de exposición por LC-MS/MS. Los resultados de las mediciones de opacidad antes y después de la dosis se muestran en la tabla 65.

15

20 Tabla 65

Tratamiento	Número de córnea	Opacidad previa a la dosis	Opacidad posterior a la dosis	Cambio de opacidad corregido *	Media	SD
Laquinimod en PBS	1	5,87	7,94	-0,60	-2,20	0,85
	2	5,62	5,70	-2,59		
	3	5,62	6,20	-2,09		
	4	5,62	5,21	-3,08		
	5	5,70	6,11	-2,26		
	6	6,11	6,20	-2,59		
S3-3A	7	6,03	8,67	-0,03	-0,81	1,82
	8	4,58	8,76	1,51		
	9	6,62	10,01	0,72		
	10	4,27	5,05	-1,89		
	11	4,98	4,43	-3,22		
	12	5,70	6,45	-1,92		
S7-1	13	6,03	6,20	-2,50	-0,97	1,22
	14	5,29	8,67	0,70		
	15	6,45	7,76	-1,37		
	16	5,13	8,12	0,31		
	17	4,66	5,78	-1,55		
	18	5,13	6,37	-1,44		
Solución salina	19	5,78	6,62	-1,83	0,00	1,82
	20	5,78	11,42	2,97		
	21	5,21	7,40	-0,49		
	22	4,43	5,29	-1,80		
	23	4,20	7,76	0,89		
	24	4,82	7,76	0,27		

\* Corregido por el cambio de opacidad de control negativo (media = 2,67)

25 Los resultados presentados en la tabla 65 muestran que todos los tratamientos provocaron poco o ningún cambio en la opacidad.

## ES 3 014 261 T3

Los resultados de permeabilidad, en términos de absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) a través de la córnea bovina ( $n = 6$ ) después de la exposición a las formulaciones S3-3A y S71, y a laquinimod en solución salina, respectivamente, se listan en las tablas 66 a 69 y se ilustran en las Figuras 15-18.

5 Tabla 66

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a laquinimod en PBS								
Tiempo (h)	Córnea 1	Córnea 2	Córnea 3	Córnea 4	Córnea 5	Córnea 6	Media	SD
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,0	0,692	1,19	1,32	0,705	0,956	1,14	1,00	0,263
1,5	5,03	6,87	6,26	4,86	6,39	6,16	5,93	0,803
2,0	11,6	18,1	18,4	14,8	17,5	17,1	16,3	2,59
2,5	20,2	30,6	27,0	22,9	31,9	27,4	26,7	4,47
3,0	30,2	50,3	48,4	35,0	44,4	42,9	41,9	7,83
3,5	40,9	68,3	62,2	57,6	67,1	63,7	60,0	10,1
4,0	52,9	85,6	80,6	68,7	83,8	75,4	74,5	12,2

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han incluido como cero (<50 ng/mL)

Tabla 67

Absorción acumulativa ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S3-3A								
Tiempo (h)	Córnea 7	Córnea 8	Córnea 9	Córnea 10	Córnea 11	Córnea 12	Media	SD
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,0	2,26	2,38	2,22	2,29	2,61	2,91	2,45	0,266
1,5	11,6	10,2	11,4	13,7	12,8	12,8	12,1	1,27
2,0	27,5	26,2	28,4	31,3	27,8	33,2	29,1	2,62
2,5	46,8	39,6	49,0	49,5	43,9	50,7	46,6	4,19
3,0	72,1	59,7	77,3	77,0	64,3	73,6	70,7	7,15
3,5	97,3	88,1	108	108	91,3	106	99,7	8,76
4,0	126	111	140	129	109	128	124	12,0

10

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han incluido como cero (<50 ng/mL)

Tabla 68

Absorción acumulativa de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a S7-1								
Tiempo (h)	Córnea 13	Córnea 14	Córnea 15	Córnea 16	Córnea 17	Córnea 18	Media	SD
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,463	0,337	0,865	0,269	0,738	0,164	0,473	0,276
1,0	8,99	5,82	14,1	7,37	5,99	6,08	8,06	3,20
1,5	30,7	26,8	50,1	24,0	21,3	20,9	29,0	11,0
2,0	57,0	56,3	94,6	54,0	52,4	53,5	61,3	16,4
2,5	79,9	89,3	134	89,4	86,5	83,6	93,9	20,2
3,0	121	125	178	130	119	99,1	129	26,4
3,5	157	166	248	184	161	150	178	36,3
4,0	197	214	265	209	201	187	212	27,3

15

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han incluido como cero (<50 ng/mL)

Tabla 69

Absorción acumulativa media de laquinimod ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) después de la exposición a PBS, S3-3A y S7-1						
Tiempo (h)	Formulación en PBS		Formulación S3-3A		Formulación S7-1	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,473	0,276
1,0	1,00	0,263	2,45	0,266	8,06	3,20
1,5	5,93	0,803	12,1	1,27	29,0	11,0

## ES 3 014 261 T3

2,0	16,3	2,59	29,1	2,62	61,3	16,4
2,5	26,7	4,47	46,6	4,19	93,9	20,2
3,0	41,9	7,83	70,7	7,15	129	26,4
3,5	60,0	10,1	99,7	8,76	178	36,3
4,0	74,5	12,2	124	12,0	212	27,3

Los valores en cursiva fueron LLOQ, por lo que se han incluido como cero (<50 ng/mL)

5 Los resultados presentados en las tablas 66-69 muestran que la absorción acumulativa de laquinimod incrementó a lo largo del período de exposición para cada formulación. A 4 h después de la dosis, las formulaciones se pueden clasificar en el siguiente orden de mayor a menor permeabilidad: Formulación S7-1 > Formulación S3-3A > Laquinimod en PBS.

### Ejemplo 8

10 La eficacia de la formulación inventiva se probó in vivo en un modelo de ratón de uveítis.

#### Condiciones experimentales

15 Se inmunizaron ratones hembra B10.RIII (~6 semanas de edad al comienzo del estudio) con una emulsión que contiene el péptido de proteína de unión a retinoides interfotorreceptores 161-180 (IRBP 161-180) en adyuvante de Freund incompleto (IFA) complementado con Mycobacterium tuberculosis H37Ra en el día 0.

20 Se preparó laquinimod oral en una solución salina. La formulación oftálmica se dio como gotas oculares. La composición de la formulación oftálmica fue S3-3A (que contiene 50 mg/mL de laquinimod) y el control de vehículo correspondiente fue la formulación S3-3A sin laquinimod. Los tratamientos se administraron de acuerdo con el programa mostrado en la tabla 70.

Tabla 70

Grupos		Tratamientos		
		Dosis	Vía	Régimen
1 (n = 10)	Vehículo	N/A	Ambos ojos: S3-3A tópico (sin laquinimod)	BID, Día 0 - 21
2 (n = 9)	Sonda oral de vehículo (agua)	N/A	Sonda PO (sin laquinimod)	SID, Día 0 - 21
3 (n = 8)	Laquinimod	25 mg/kg	Sonda PO	SID, Día 0 - 21
4 (n = 10)	Laquinimod	10 mg/kg	Ambos ojos: S3-3A tópico	BID, Día 0 - 21
5 (n = 9)	Laquinimod	10 mg/kg	Ambos ojos: S3-3A tópico	BID Día 0 - 21
		25 mg/kg	Sonda PO	SID Día 0 - 21

25 PO – Peroral; SID – una vez al día; BID – dos veces al día

30 Desde el día 0 hasta el final del experimento, los animales se puntuaron semanalmente para signos clínicos de uveítis. Las imágenes de retina se capturaron usando formación de imágenes de fondo de ojo por endoscopia tópica (TEFI) en animales no anestesiados pero restringidos después de la dilatación de pupila usando tropicamida y entonces clorhidrato de fenilefrina.

35 Las imágenes de retina se puntuaron usando el sistema de puntuación descrito en la tabla 71 con una puntuación máxima posible de 20 por ojo.

Tabla 71

Puntuación	Criterios
Disco óptico	
1	Inflamación mínima
2	Inflamación leve
3	Inflamación moderada
4	Inflamación severa
5	No visible (blanqueamiento o desprendimiento severo)
Vasos retinianos	
1	1-4 engrosamientos leves
2	>4 engrosamientos leves o 1-3 engrosamientos moderados
3	>3 engrosamientos moderados
4	>1 engrosamiento severo
5	No visible (blanqueamiento o desprendimiento severo)
	Infiltración de tejido retiniano

1	1-4 lesiones pequeñas o 1 lesión lineal
2	5-10 lesiones pequeñas o 2-3 lesiones lineales
3	>10 lesiones pequeñas o >3 lesiones lineales
4	Lesión lineal confluyente
5	No visible (blanqueamiento o desprendimiento severo)
	Daños estructurales
1	Lesiones retinianas o atrofia que implica ¼ a ¾ del área retiniana
2	Atrofia panretiniana con múltiples lesiones pequeñas (cicatrices) o ≤ 3 lesiones lineales (cicatrices)
3	Atrofia panretiniana con >3 lesiones lineales o lesiones confluyentes (cicatrices)
4	Desprendimiento de retina con plegado
5	No visible (blanqueamiento o desprendimiento severo)

Resultados

5 El análisis de los signos clínicos de uveítis posterior total obtenidos al sumar las puntuaciones clínicas observadas en el ojo izquierdo (L) y derecho (R) de cada animal en cada grupo experimental, reveló un efecto significativo del tiempo, confirmando de este modo que la enfermedad se indujo de manera exitosa, y un efecto general de todos los tratamientos en comparación con los dos grupos tratados con vehículo.

10 Dada la presencia de dos vehículos en el diseño de estudio, se realizaron comparaciones múltiples de Dunnett versus vehículo, tópico, y de nuevo versus vehículo, oral. Los valores p calculados a 14, 17 y 20 días de tratamiento (D14, D17 y d20) se presentan en la tabla 72.

Tabla 72

Prueba de Dunnett (versus vehículo, tópico)	Valor p		
	D14	D17	D20
Vehículo (tópico) versus laquinimod (tópico)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Vehículo (tópico) versus laquinimod (tópico + oral)	<0,0001	<0,0001	0,0001
Prueba de Dunnett (versus vehículo, oral)	Valor p		
	D14	D17	D20
Vehículo (oral) versus laquinimod (oral - 25 mg/Kg)	0,0030	0,0012	0,0035
Vehículo (oral) versus laquinimod (tópico + oral)	0,0031	0,0013	0,0038

15 No se observaron diferencias entre los dos grupos de vehículos. La administración de la formulación oftálmica de laquinimod en el ojo inhibió significativamente el curso de la enfermedad en comparación con los animales de control tratados solo con vehículo (Figura 19).

Ejemplo 9

20 Se preparó una formulación de gel (tamaño de lote total de 50,0 l) que contiene 10,62 g/L de laquinimod sódico (10 g/L de base de laquinimod) y excipientes como se indica en la tabla 73.

Tabla 73

Proveedor	Código de proveedor	Componente	Conc. g/L
Lubrizol	PEM1005A	Copolímero de carbómero (tipo B) Pemulen® TR-1	1,65
Ashland	Aqualon CMC 7MF PH BET	Carboximetilcelulosa de sodio	3,00
Croda	SR48833	Polisorbato 80	1,00
Roquette	450001 D-Pearlitol 160C	Manitol	2,70
Brenntag Quimica	Edenor G 99,8PH 10103102	Glicerol	17,05
Merck	1,37004	Edetato disódico	1,00
Merck	1,37124	Solución de cloruro de benzalconio (50 % p/v)	0,12
Merck	1,37036	Hidrogenofosfato de disodio dihidratado	1,78
Panreac	192415	Hidróxido de sodio 1N	qs pH 7,4 (17,50-22,50)
NA	NA	Agua para inyección	qs 1 l

25

## ES 3 014 261 T3

NA = no aplicable

La formulación obtenida fue un gel opalescente, que se probó para osmolalidad, pH, viscosidad y densidad relativa. Los métodos y resultados se muestran en la Tabla 74.

5

Tabla 74

Característica probada	Método de prueba	Resultado
Osmolalidad	pH Eur. 2,2.35	315 mOsm/kg
pH	pH Eur. 2,2.3	7,41
Viscosidad	pH Eur. 2,2.8	30 mPas
Densidad relativa	pH Eur. 2,2.5	1,015

Cuando se probó el tamaño de gota, se obtuvieron gotas de aproximadamente 34 µl de volumen.

### 10 Ejemplo 10

La formulación del ejemplo 9 se rellenó en botellas de 5 mL (botellas de LDPE de Nemera La Verpilliera, (referencia No. 20059681), equipadas con boquilla y tapa Pureflow® 200 (referencia No. 20060322), para dispensar como una formulación de gotas oculares. En total, se prepararon 130 botellas, cada botella que contiene 5 mL de formulación.

15

### 15 Ejemplo 11

La formulación del ejemplo 9 se sometió a una prueba de estabilidad de acuerdo con la guía ICH Q1A (R2) en las condiciones establecidas para los productos farmacéuticos envasados en recipientes semipermeables, por lo que las condiciones de almacenamiento a largo plazo fueron de 2 °C a 8 °C y las condiciones aceleradas fueron 25 °C/40 % RH. Los resultados, en términos de volumen de gotas, osmolalidad, pH, viscosidad y ensayo de laquinimod, después de un tiempo de almacenamiento t de 0, 2, 3 y 6 meses se presentan en las tablas 75 y 76.

20

Tabla 75

Condiciones de almacenamiento: 2-8 °C				
Característica probada	t = 0 mes	t = 2 meses	t = 3 meses	t = 6 meses
Volumen de gota (µl)	34	35	32	33
Osmolalidad (mOsm/kg)	315	298	292	298
pH	7,41	7,46	7,39	7,33
Viscosidad (mPas)	30	24	24	25
Ensayo de laquinimod (%)	99,0	100,7	99,9	101,4

25

Tabla 76

Condiciones de almacenamiento: 25 ± 2 °C / 40 ± 5 % RH				
Característica probada	t = 0 mes	t = 2 meses	t = 3 meses	t = 6 meses
Volumen de gota (µl)	34	36	32	33
Osmolalidad (mOsm/kg)	315	302	302	298
pH	7,41	7,37	7,38	7,33
Viscosidad (mPas)	30	24	23	25
Ensayo de laquinimod (%)	99,0	101,2	100,9	101,4

La formulación se observó visualmente en los diferentes puntos de tiempo y permaneció como un gel opalescente durante todo el período de prueba. Como se puede ver a partir de las tablas anteriores 75 y 76, la formulación inventiva no muestra cambio significativo en ninguna de las características probadas en ninguna de las condiciones estudiadas. Con base en los datos de estabilidad obtenidos, por lo tanto, se contempla una vida útil de al menos 6 meses, más preferentemente al menos 8 meses, incluso más preferentemente al menos 9 meses y más preferentemente al menos 12 meses, para la formulación inventiva cuando se almacena a 2 °C a 8 °C.

30

### 35 Ejemplo 12

Se preparó una formulación de gel, que tiene pH 7,4 e ingredientes como se indica en la tabla 77.

Tabla 77

Ingrediente	g/L
Laquinimod	10
Copolímero de carbómero (tipo B)	1,65
Carboximetilcelulosa de sodio	3,00
Polisorbato 80	1,0
Manitol	2,7

Glicerol	25,0
Na-EDTA	1,0
Cloruro de benzalconio	0,12
Hidrogenofosfato de disodio dihidratado	1,78

La viscosidad de la formulación representada en la tabla 77 se midió a 20 AC usando el método como se describe anteriormente en la presente y se encontró que fue 17,3 mPa.s.

## 5 Ejemplo 13

Usando la formulación del ejemplo 12, se realizó un estudio para determinar la distribución en el ojo de laquinimod después de la administración ocular tópica a conejos después de administraciones individuales y repetidas. En resumen, el estudio se realizó durante un período de prueba de 10 días usando 7 conejos blancos machos de Nueva Zelanda, que pesaban aproximadamente 2,3-3,0 kg en el momento de la dosificación. Los animales se alojaron y mantuvieron de acuerdo con los procedimientos establecidos y tuvieron acceso libre al agua de grifo y a Teklad Irradiated Certified Global Rabbit Diet® (Envigo, Reino Unido) durante toda la duración del estudio. La formulación probada se almacenó a 4 °C hasta el uso.

De los 7 animales de prueba, a 6 se les dio la formulación del ejemplo 12 y a 1 animal se le dio la misma cantidad de una formulación de placebo, que tiene la misma composición que la formulación del ejemplo 12, excepto por no contener laquinimod. Cada animal se trató como sigue: En el día 1, se administró una dosis ocular tópica a ambos ojos; en los días 2 y 3, no se administró ninguna dosis; en los días 4-9, se administraron tres dosis oculares tópicas a cada ojo, con 2 horas de separación; y en el día 10, se administró una dosis ocular tópica a cada ojo. Para la dosificación, los animales se removieron de su alojamiento y se sujetaron adecuadamente. Entonces, usando una pipeta, se administró la dosis ocular tópica directamente sobre la córnea de cada ojo de cada animal. La dosis fue 30 µl para cada ojo en cada sesión de dosificación. Después de la dosificación, los animales se devolvieron a su alojamiento. Los detalles del estudio se resumen en la tabla 78.

25 Tabla 78

No. de animales	Artículo de prueba	Dosis (mg/ojo)	Conc. (mg/mL)	Volumen (mL/ojo)
6	EJEMPLO 12	0,3	10	0,030
1	Placebo	0	0	0,030

El día 10, los animales se sometieron a eutanasia a 30 min, 1 h, 2 h, 4 h y 8 h respectivamente después de la última administración ocular tópica, e inmediatamente después, los ojos se enuclearon rápidamente, junto con el tejido de párpado circundante, se incrustaron en goma de tragacanto y se congelaron rápidamente en isopentano enfriado en hielo seco. Los ojos aislados resultantes se almacenaron en un conjunto de congelador para mantener una temperatura de ≤ -65 °C.

Para el estudio de distribución, los ojos (ojo derecho de cada animal) se seccionaron con un criostato a una temperatura de -20 °C. Para cada tejido, se recolectaron secciones que tienen un espesor de 10 µm en portaobjetos de vidrio revestidos con óxido de indio-estaño (ITO) para la formación de imágenes por espectrometría de masas (MSI). Los análisis se realizaron usando desorción/ionización láser asistida por matriz con resonancia de ciclotrón iónica por transformada de Fourier (MALDI-FTICR) en un espectrómetro de masas SolariX de Bruker Daltonix. Todos los análisis se corrieron a una resolución espacial de 60 µm y usando los siguientes parámetros de espectrómetro de masas:

40 - Modo: CASI (acumulación continua de iones seleccionados)

- Ionización: Positivo

45 - Intervalo de masa: 0-1000 Dalton

- Frecuencia de láser: 2000 Hz

- Modo de calibración: 2

50 La m/z monitoreada para laquinimod fue 357,10 ([M+H]<sup>+</sup>).

Los resultados se resumen en la Tabla 79.

Tabla 79

Tiempo de muestreo	Región de interés	QMSI ( $\mu\text{g/g}$ )	QMSI ( $\mu\text{M}$ )
30 min	Retina/coroides	BLOD	BLOD
	Esclerótica	BLOD	BLOD
	Córnea	87,04	243,93
	Tejido exterior	27,94	78,32
1 h	Retina/coroides	BLOD	BLOD
	Esclerótica	BLOD	BLOD
	Córnea	10,84	30,37
	Tejido exterior	8,04	22,53
2 h	Retina/coroides	BLOD	BLOD
	Esclerótica	BLOD	BLOD
	Córnea	BLLOQ	BLLOQ
	Tejido exterior	BLLOQ	BLLOQ
4 h	Retina/coroides	3,70	10,37
	Esclerótica	BLLOQ	BLLOQ
	Córnea	4,82	13,5
	Tejido exterior	4,17	11,7
8 h	Retina/coroides	3,52	9,87
	Esclerótica	4,99	13,99
	Córnea	5,81	16,30
	Tejido exterior	8,59	24,07

QMSI – Formación de imágenes cuantitativas por espectrometría de masas, LOD - Límite de nivel de detección (1,23  $\mu\text{M}$ ), BLOD - Por debajo del límite de nivel de detección, LLOQ - Límite inferior de cuantificación (3,9  $\mu\text{M}$ ), BLLOQ - (Por debajo del límite inferior de nivel de cuantificación)

5

Los resultados en la tabla 79 muestran que después del tratamiento ocular tópico con la formulación del ejemplo 12, se detectó laquinimod a una concentración alta en la córnea y el tejido exterior después de 30 minutos. La concentración de laquinimod en la córnea y el tejido exterior después de 4 y 8 horas fue menor, en tanto que en estos puntos de tiempo posteriores laquinimod se pudo detectar en las partes posteriores de los ojos, a saber, la retina/coroides y esclerótica.

10

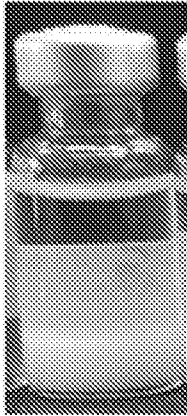
REIVINDICACIONES

1. Una formulación para administración ocular caracterizada porque comprende, en una fase acuosa:
- 5 (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de laquinimod o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,
- (ii) un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 2 a 200 mPas, como se mide a 20 °C,
- 10 (iii) un agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable, en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg,
- (iv) un humectante farmacéuticamente aceptable,
- 15 (v) un antioxidante farmacéuticamente aceptable, y
- (vi) un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable.
- 20 2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 5 a 100 mPas, preferiblemente de 10 a 50 mPas, más preferiblemente de 15 a 45 mPas, como se mide a 20 °C.
- 25 3. La formulación de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable comprende uno o más del grupo que consiste en alcohol polivinílico, homo- o copolímeros de poli(ácido acrílico) (carbómeros), polivinilpirrolidona y derivados de celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio.
- 30 4. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 500 mOsm/kg, preferiblemente de 200 a 400 mOsm/kg, más preferiblemente de 250 a 375 mOsm/kg.
- 35 5. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable es un agente de ajuste de tonicidad no iónico, tal como manitol.
6. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el humectante farmacéuticamente aceptable es un poliol, preferiblemente un poliol de C3-C6, más preferiblemente glicerol.
- 40 7. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad suficiente para proporcionar un pH en el intervalo de 6,8 a 8,5, preferiblemente en el rango de 6,8 a 8,0.
- 45 8. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende además (vii) un conservador farmacéuticamente aceptable, tal como cloruro de benzalconio.
9. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque comprende además (viii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un tensioactivo no iónico.
- 50 10. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque comprende además (ix) un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable.
11. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende:
- 55 el agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad dinámica de 10 a 45 mPas, como se mide a 20 °C;
- el agente de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad de 200 a 400 mOsm/kg; y
- 60 el un agente regulador de pH farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad suficiente para proporcionar un pH de 6,8 a 8,0.
- 65 12. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque está en forma de un gel.

## ES 3 014 261 T3

13. La formulación de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque comprende:
- 5 (i) 5 a 100 g/L de laquinimod, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod;
  - (ii) 1 a 10 g/L de carboximetilcelulosa de sodio y/o 0,5 a 6 g/L de un copolímero de carbómero;
  - (iii) 1,5 a 4 g/L de manitol;
  - 10 (iv) 10 a 40 g/L de glicerol;
  - (v) 0,2 a 2 g/L de Na-EDTA; y
  - 15 (vi) un agente amortiguador de pH en una cantidad efectiva para proporcionar un pH en el intervalo de 6,8 a 8,0.
14. La formulación de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque comprende además 0,1 a 5 g/L de polisorbato.
15. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque está en la forma de una emulsión que contiene agua y aceite, preferentemente una emulsión de aceite en agua.
- 20 16. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque la administración ocular es administración ocular tópica.
- 25 17. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para usarse en el tratamiento de un trastorno ocular, tal como un trastorno ocular seleccionado de glaucoma, una enfermedad inflamatoria ocular, y una enfermedad asociada con vascularización excesiva del ojo.
- 30 18. Un recipiente de dosis caracterizado porque contiene una formulación como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

DIBUJOS



**Punto de muestreo**

- ← Parte superior
- ← Mitad
- ← Parte inferior

FIGURA 1

E1 E2 S1 S2 S3 S4 S5 S6 S7 S8

**Con API**



**Sin API**

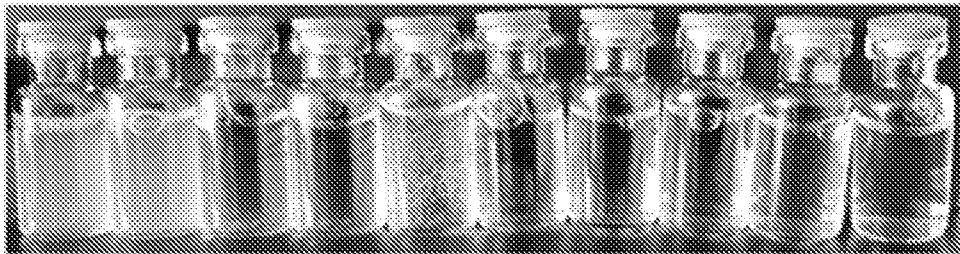


FIGURA 2

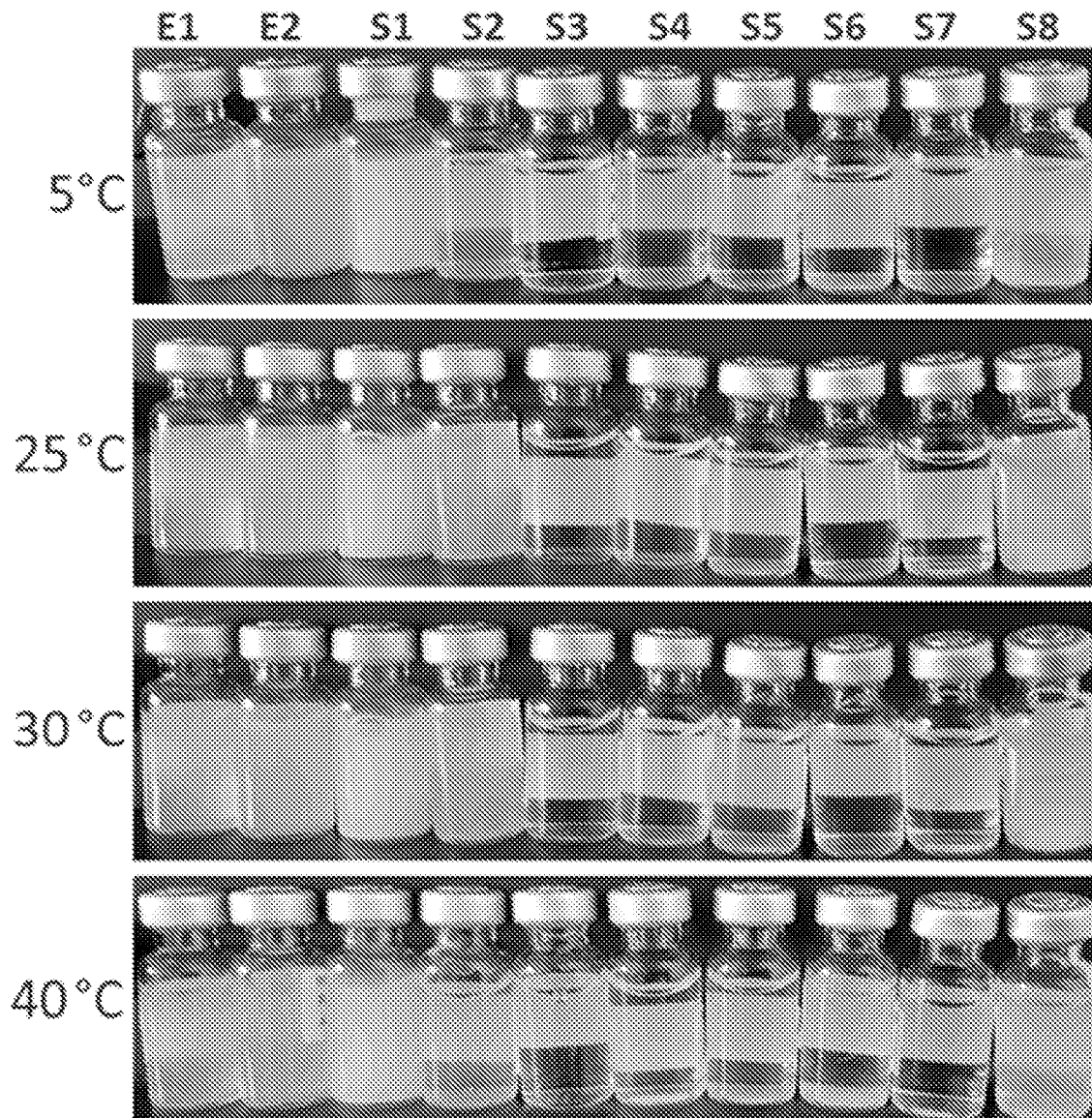


FIGURA 3

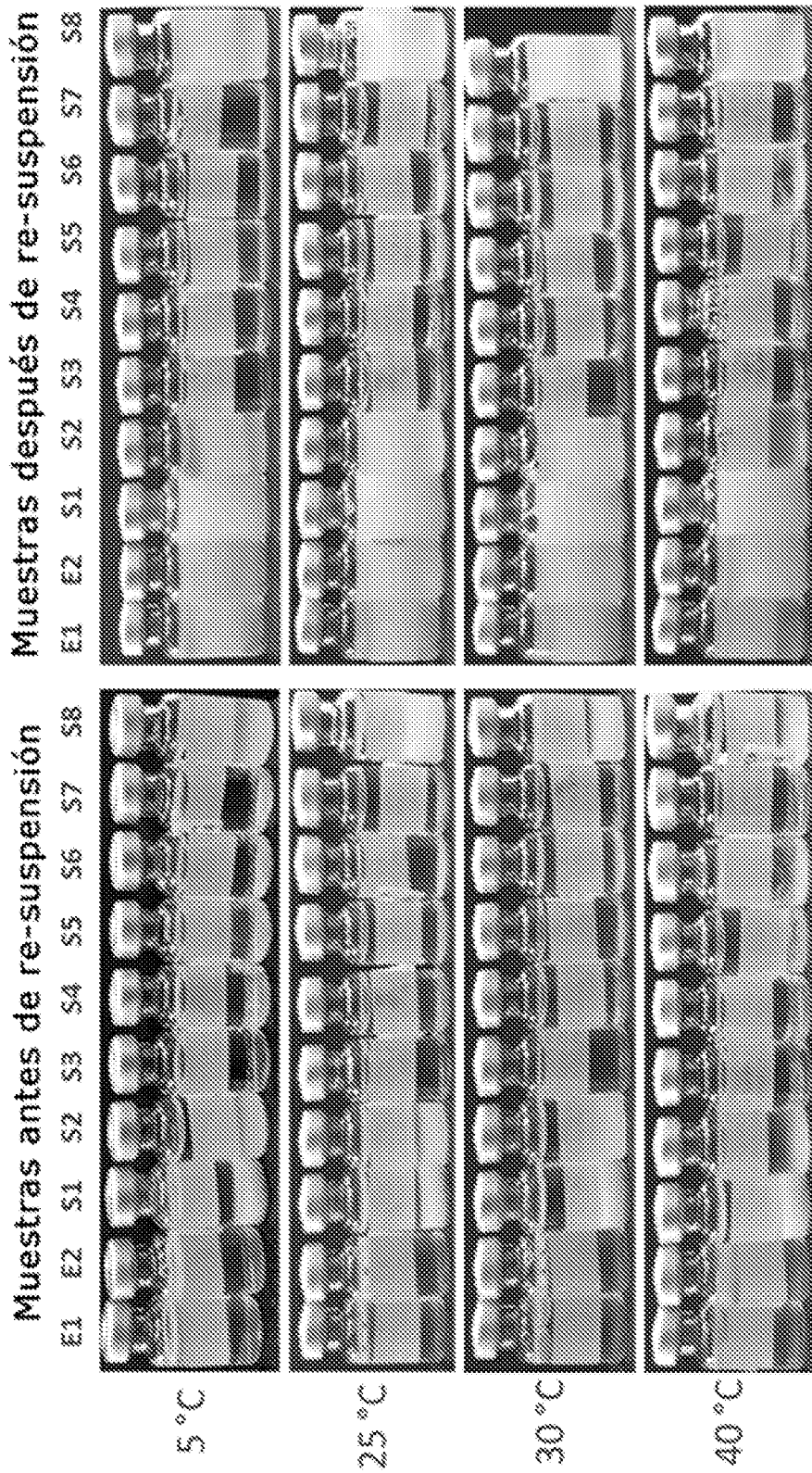


FIGURA 4

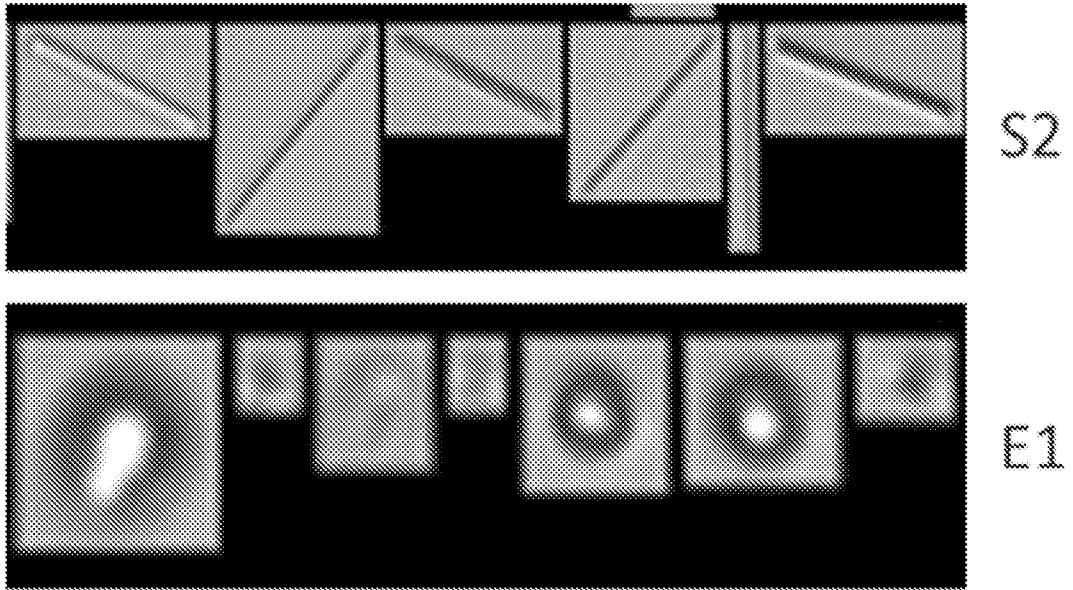


FIGURA 5

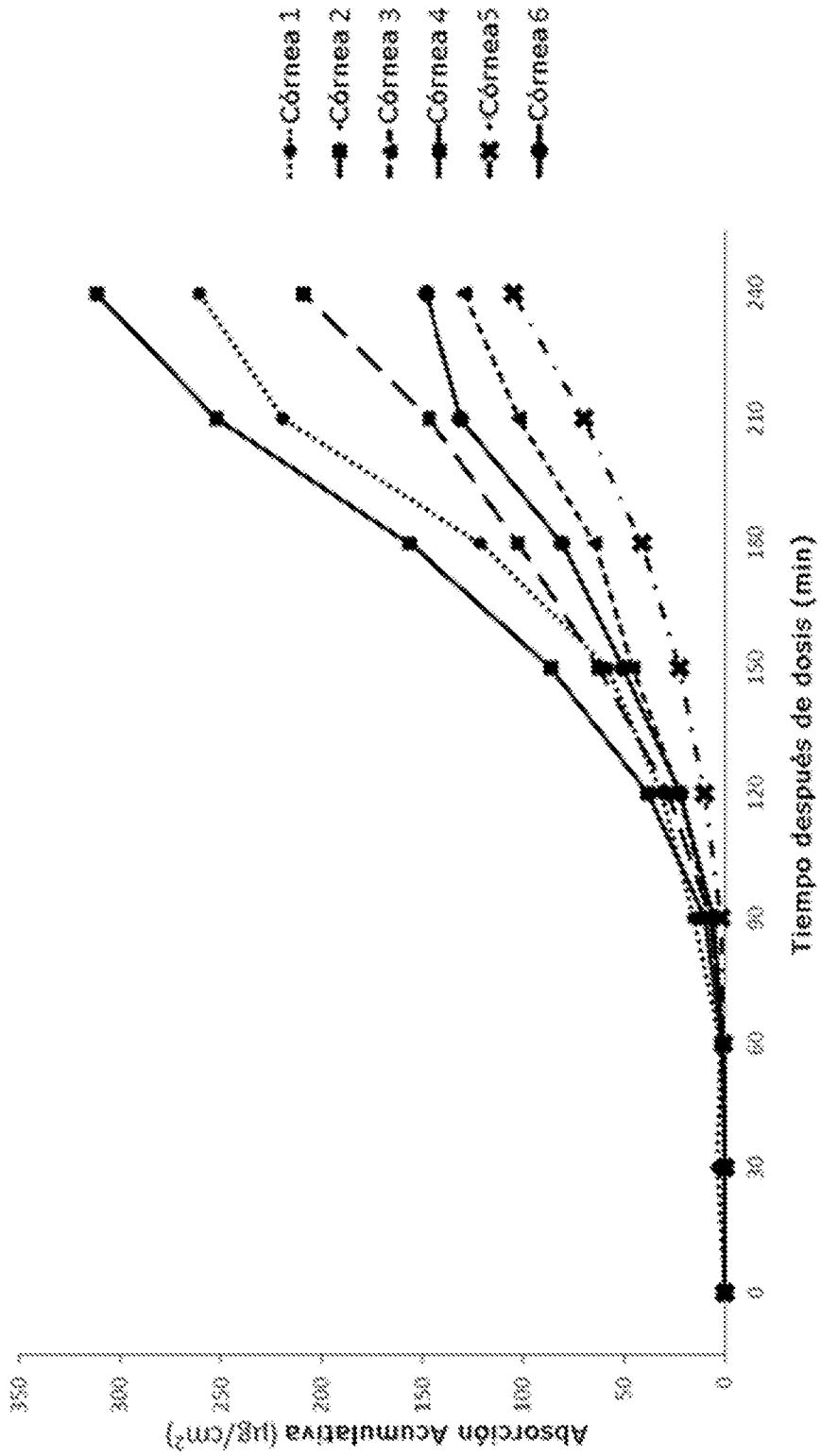


FIGURA 6

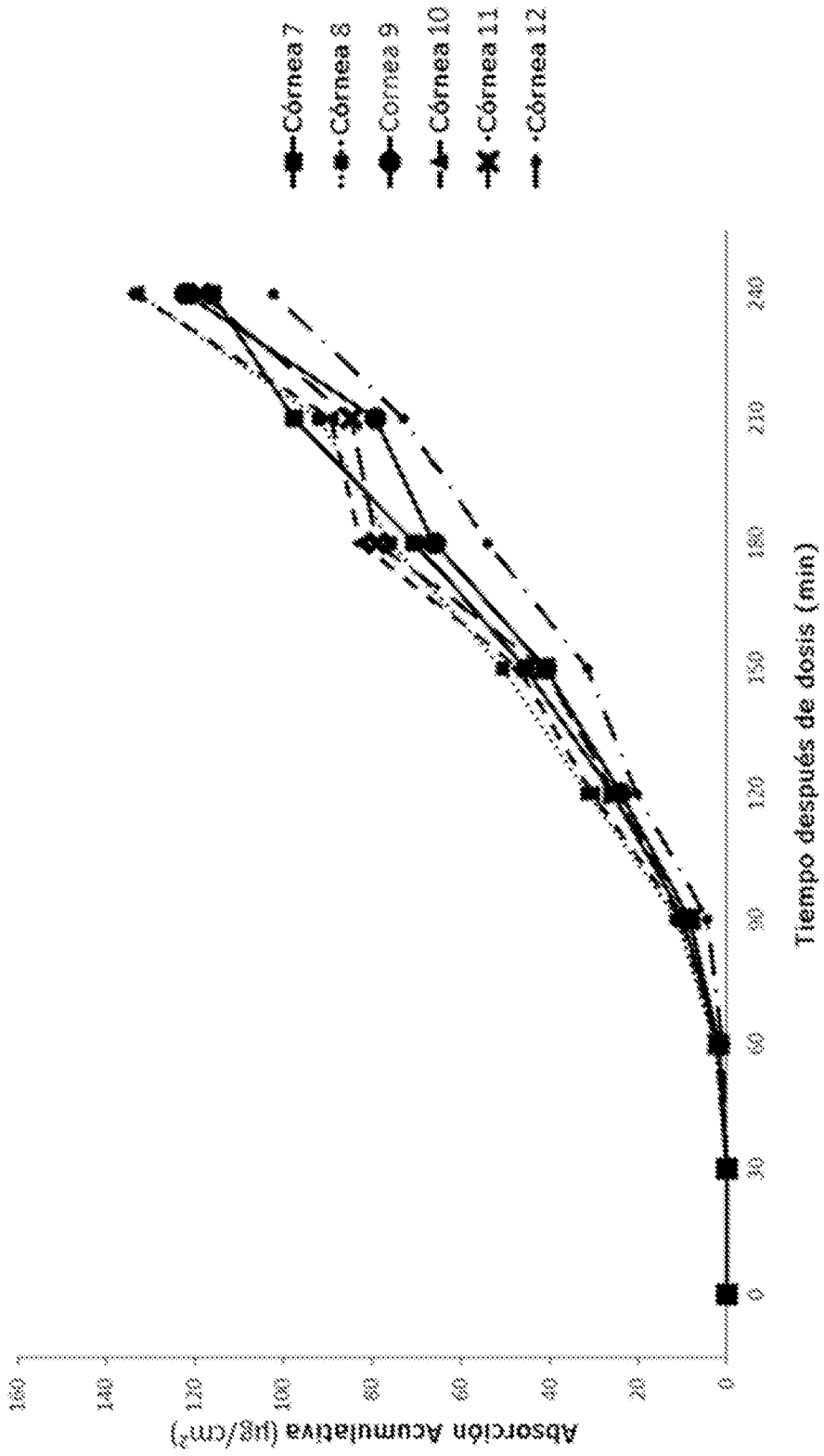


FIGURA 7

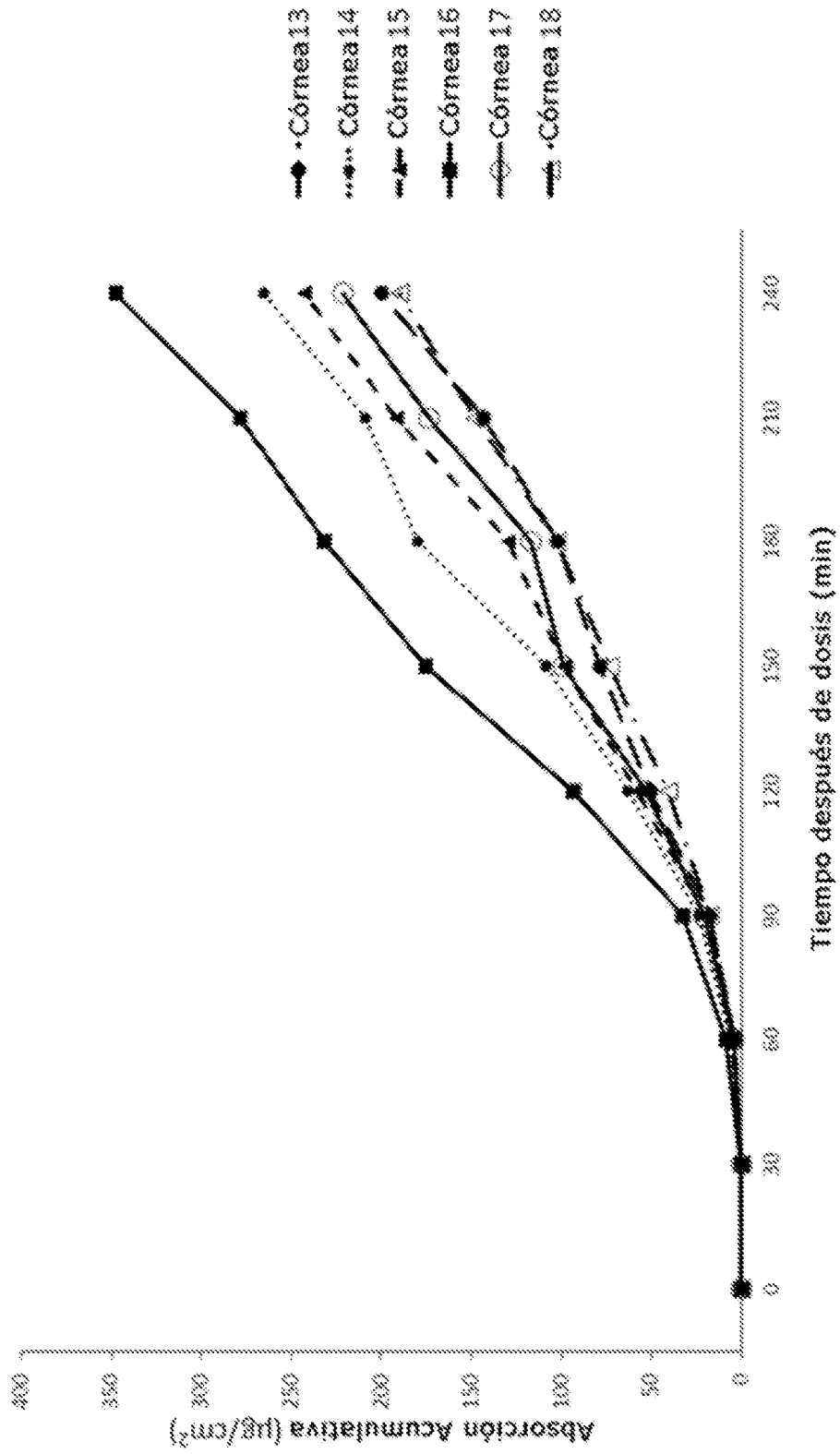


FIGURA 8

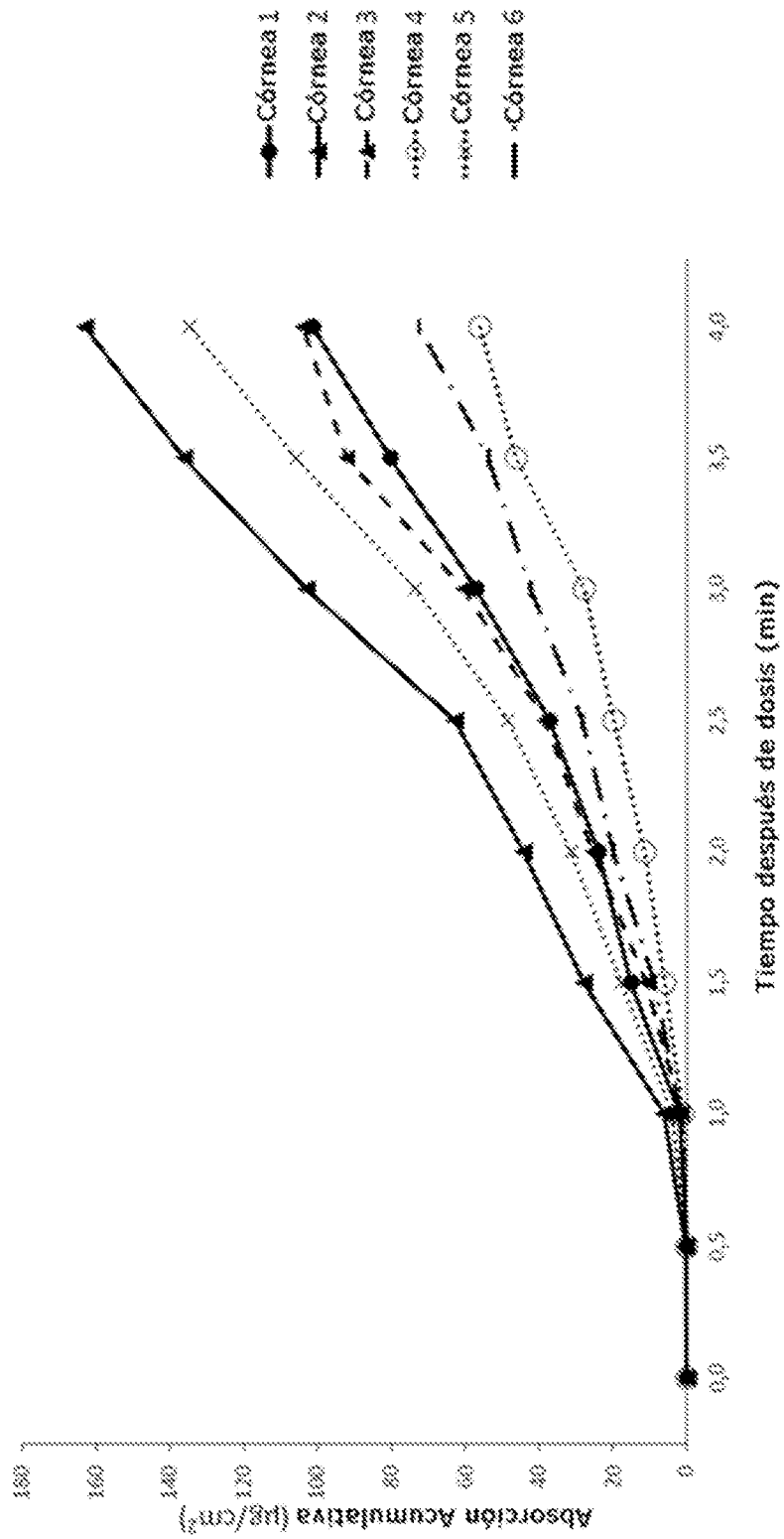


FIGURA 9

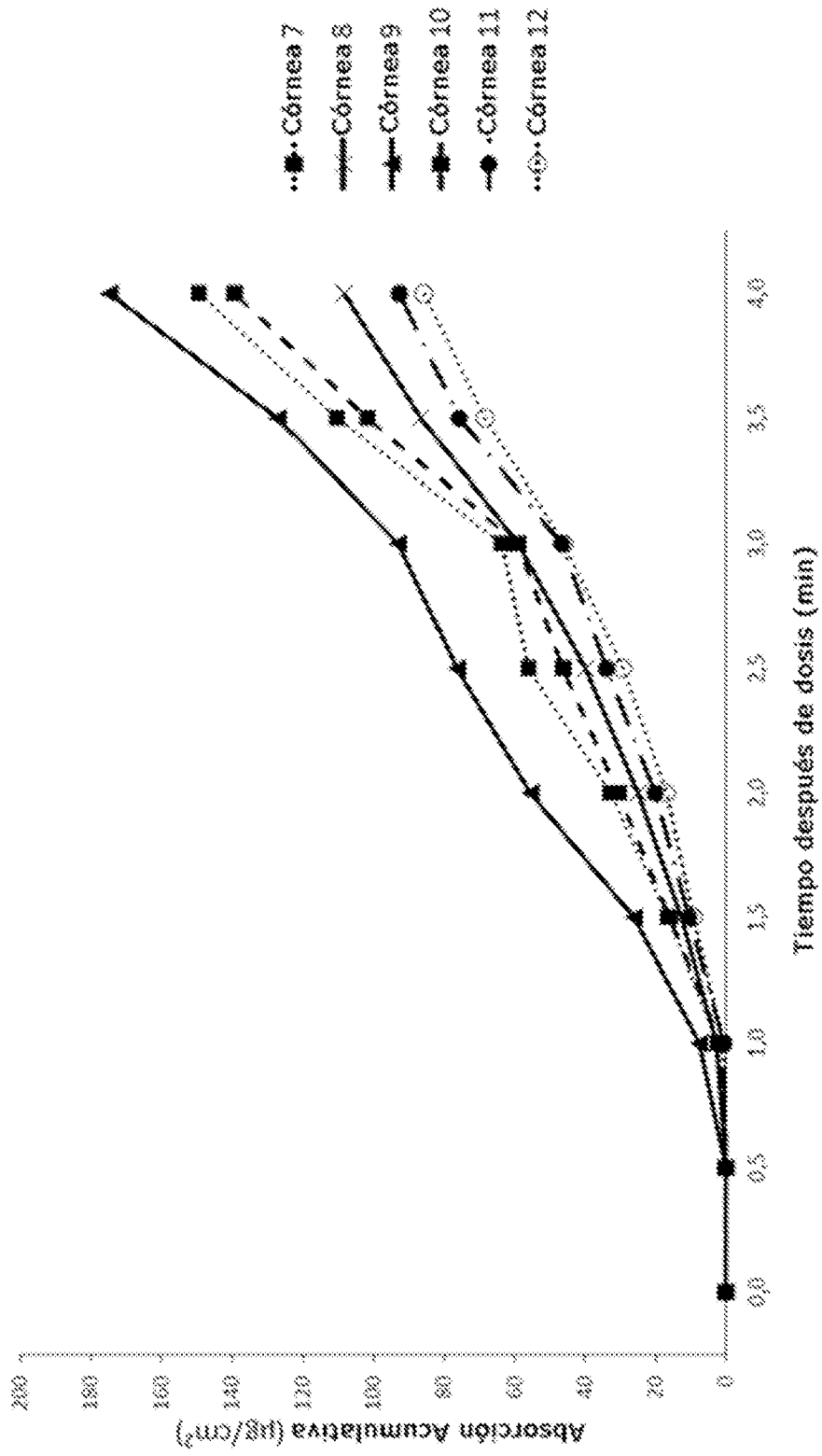


FIGURA 10

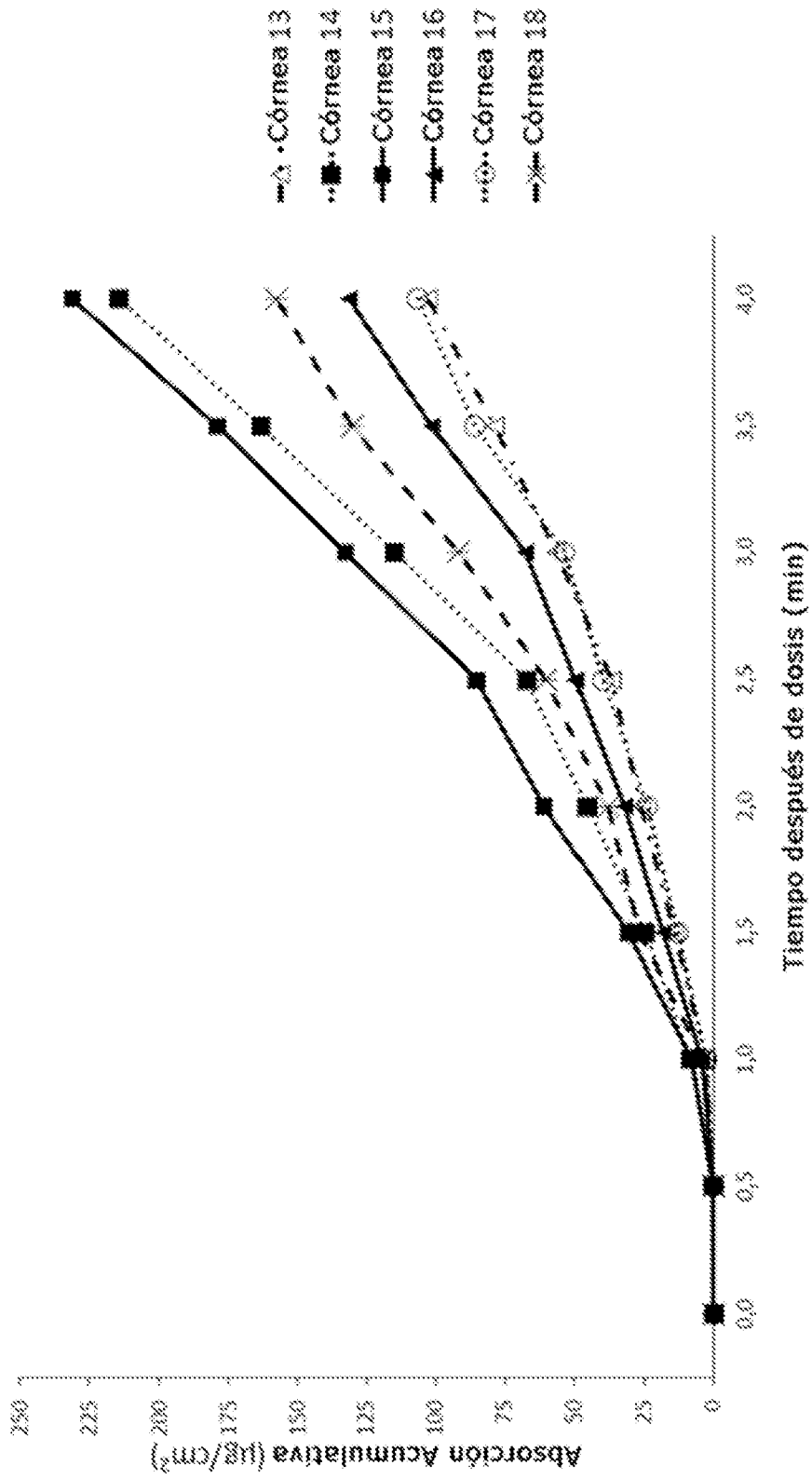


FIGURA 11

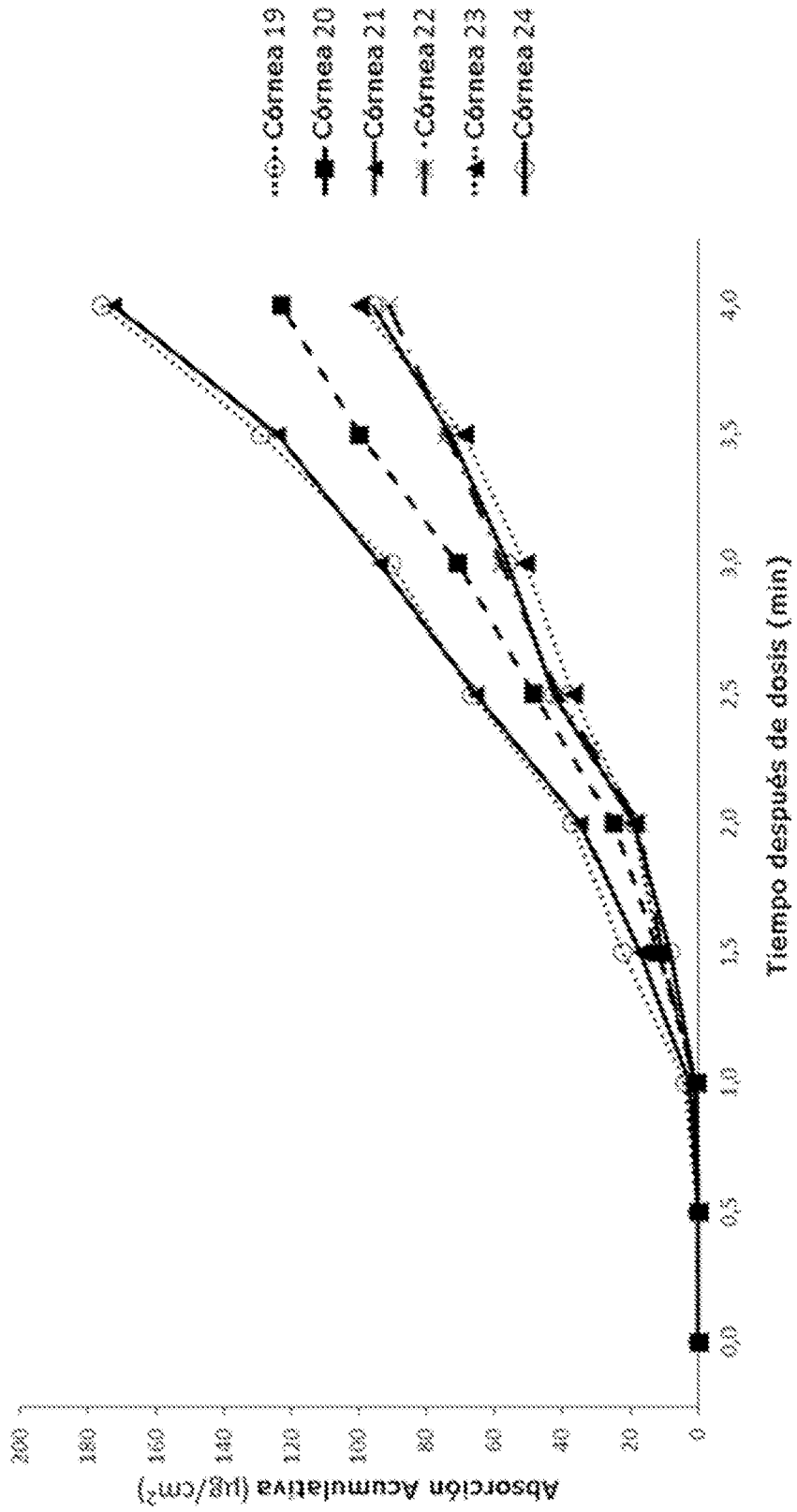


FIGURA 12

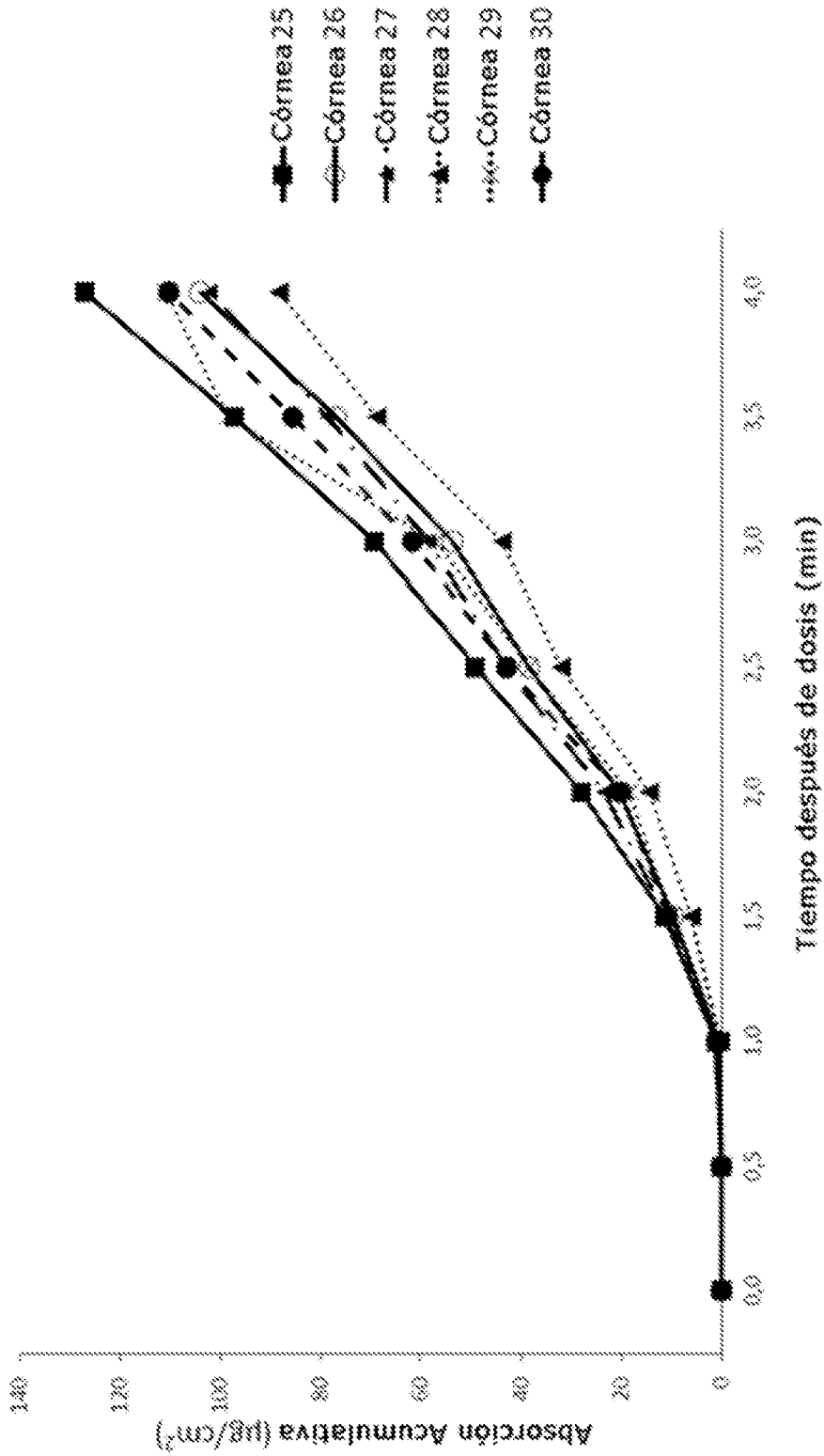


FIGURA 13

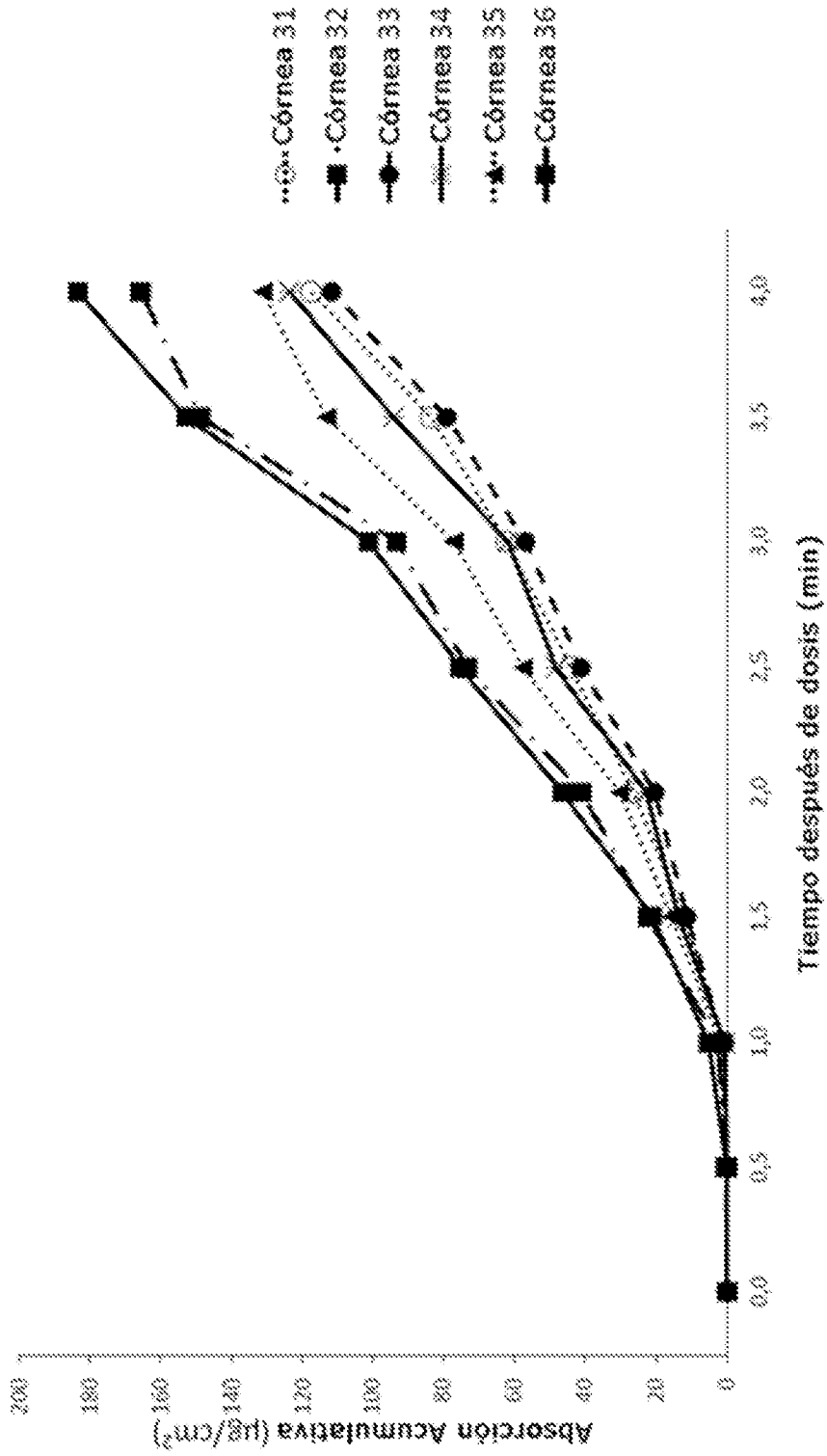


FIGURA 14

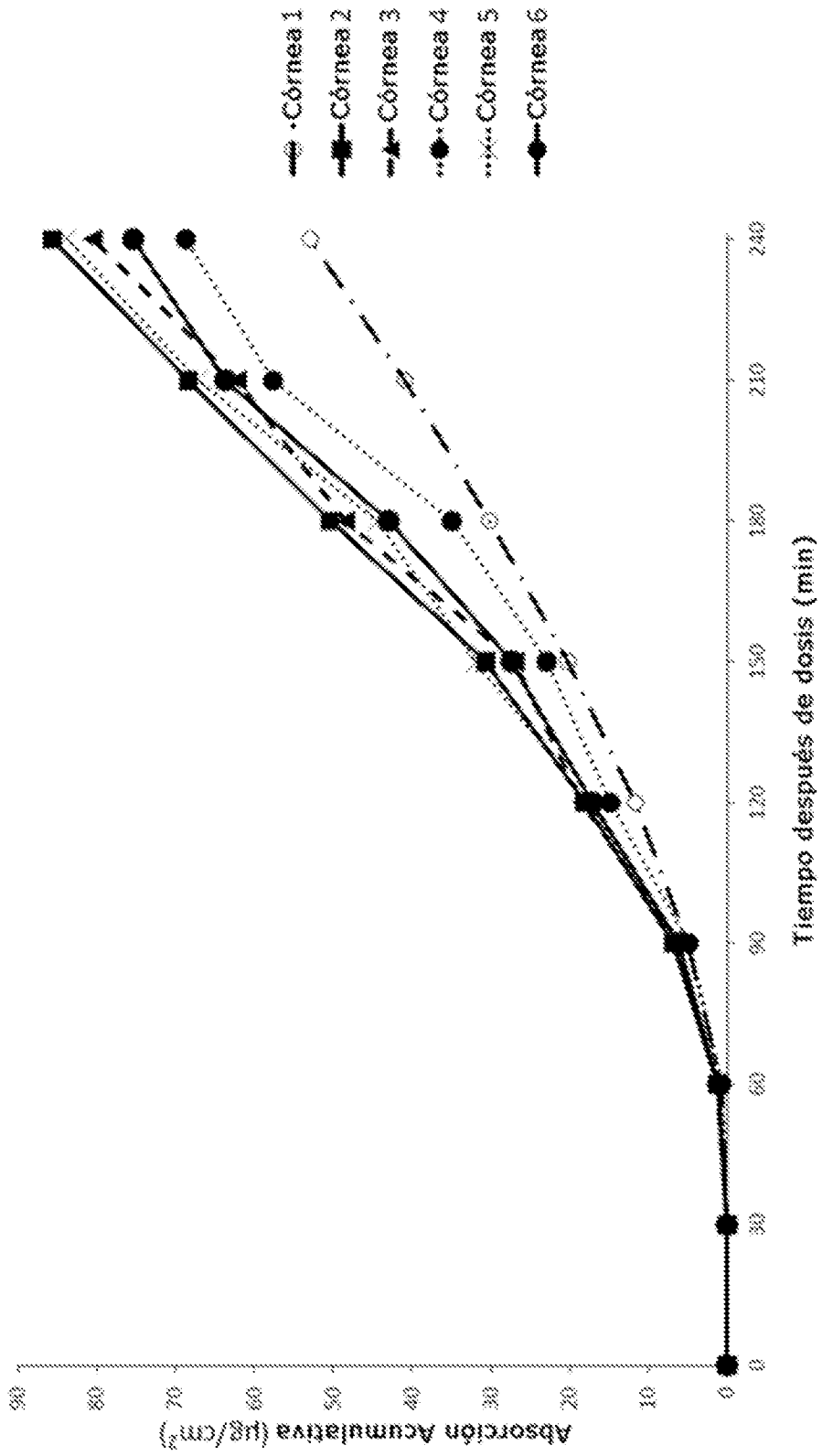


FIGURA 15

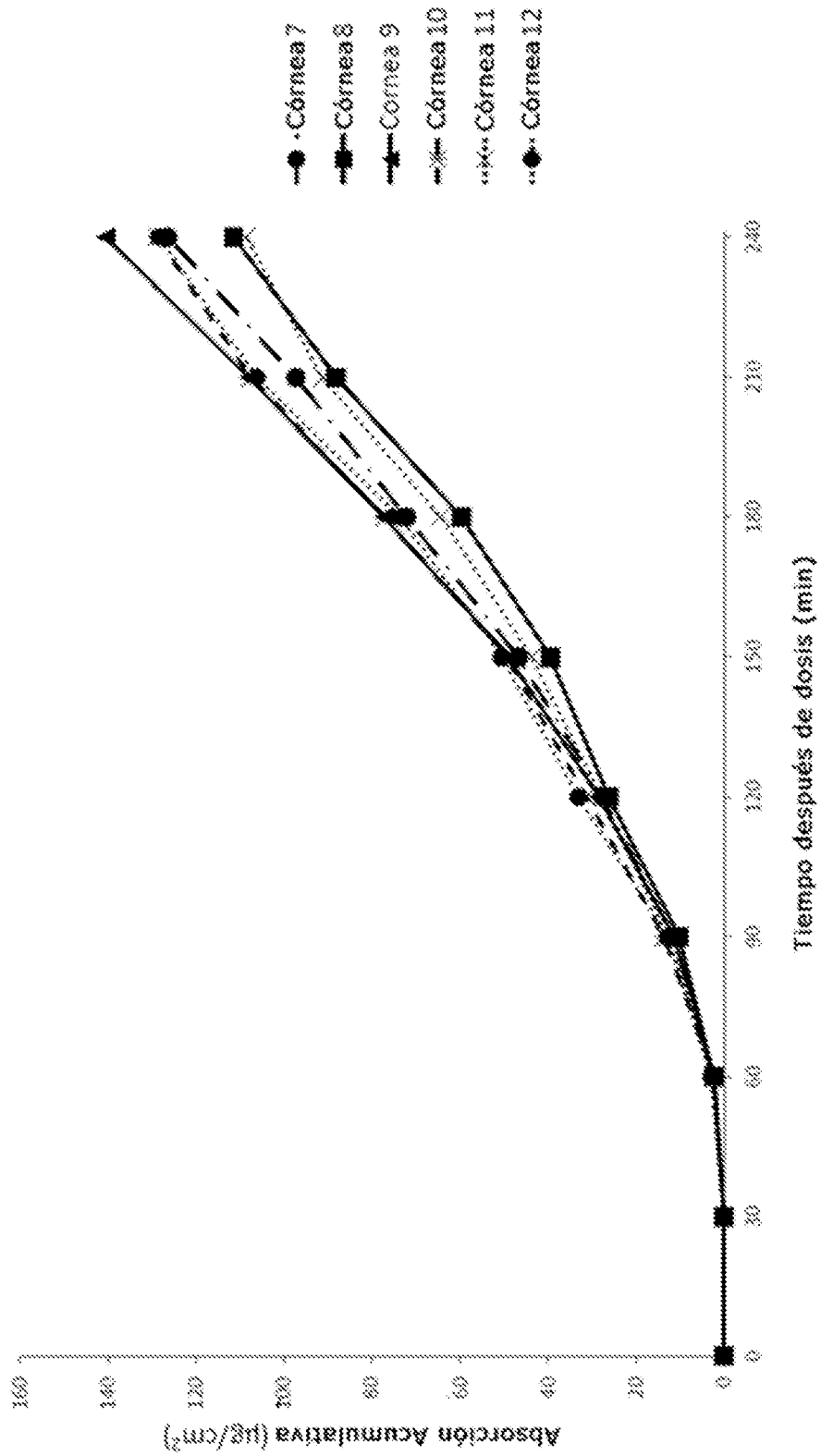


FIGURA 16

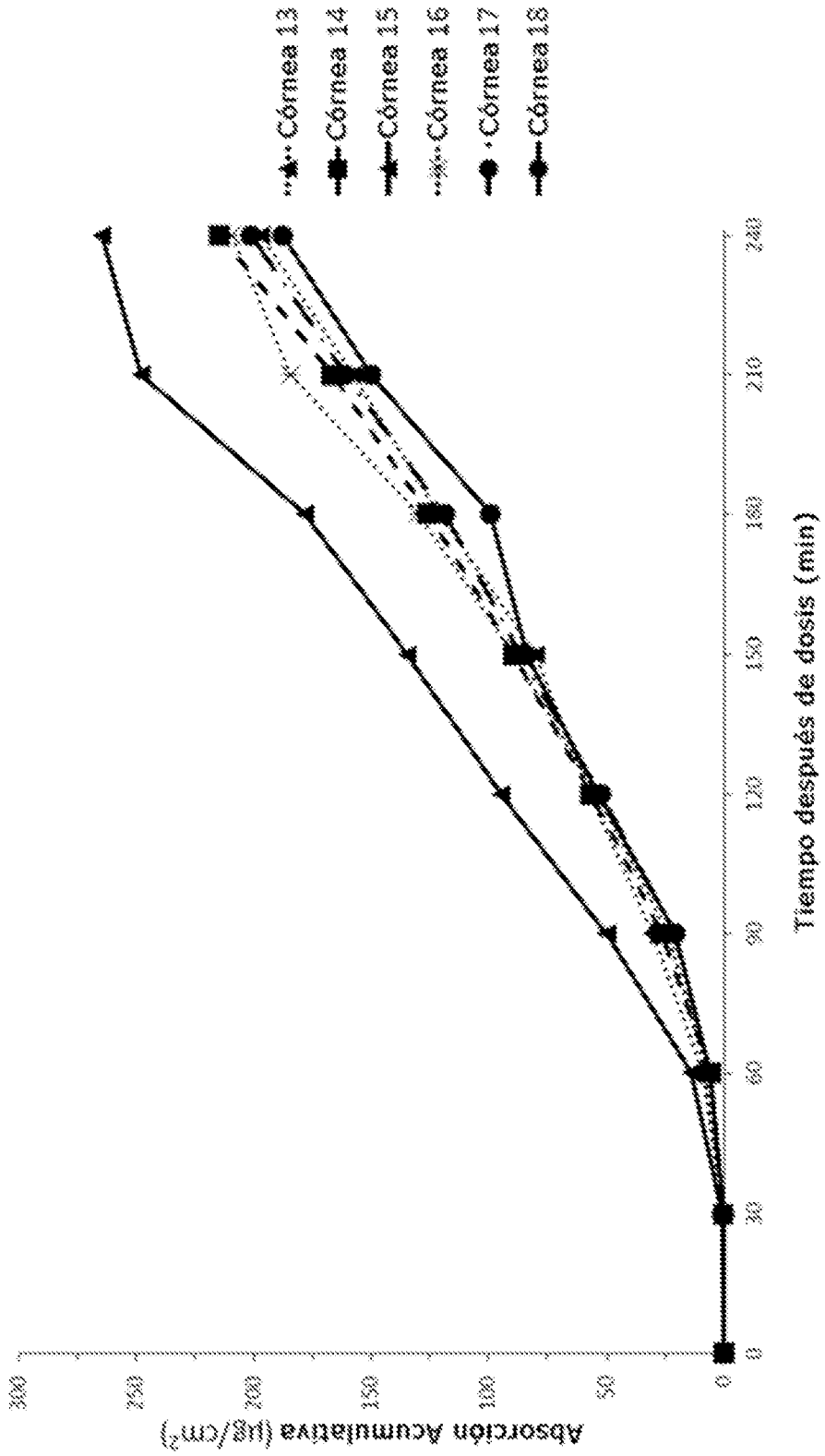


FIGURA 17

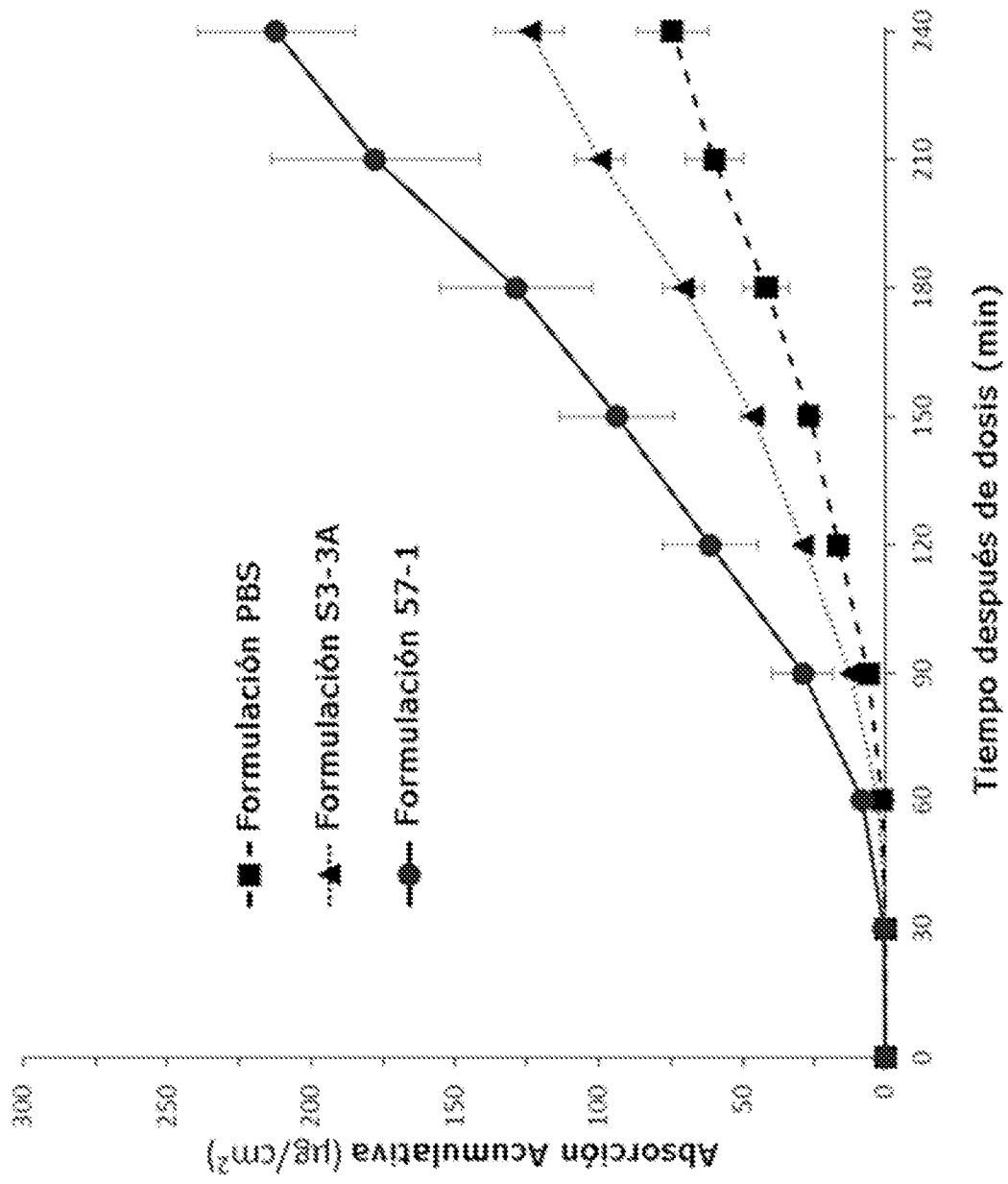


FIGURA 18

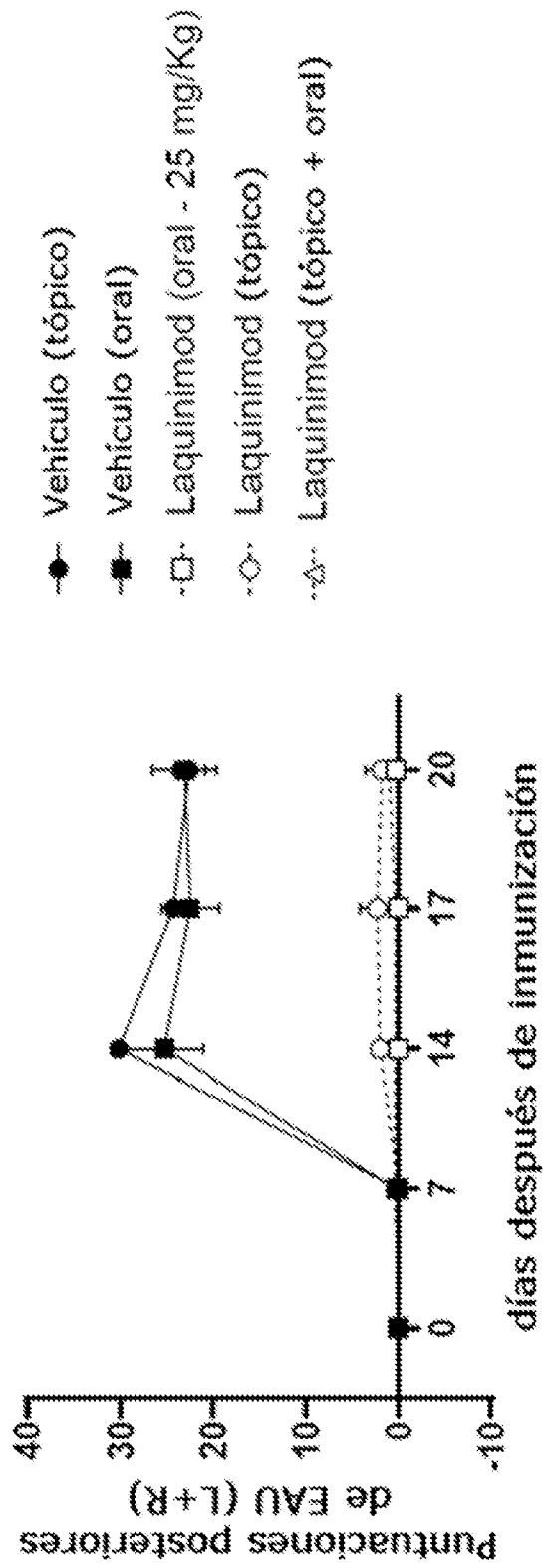


FIGURA 19