

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 666**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01) A61K 9/40	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)	
A61K 31/44	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	
A61K 31/506	(2006.01)	
A61K 31/517	(2006.01)	
A61K 31/519	(2006.01)	
A61K 47/26	(2006.01)	
A61K 47/44	(2007.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2019 PCT/US2019/048635**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2020 WO20047146**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2019 E 19856131 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 3843704**

54 Título: **Formulaciones en emulsión de inhibidores de múltiples cinasas**

30 Prioridad:

28.08.2018 US 201862723998 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2024

73 Titular/es:

**CLOUDBREAK THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
145 Cloudbreak
Irvine, California 92618, US**

72 Inventor/es:

**NI, JINSONG;
DINH, VAN y
TIEN, WALTER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 973 666 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

Formulaciones en emulsión de inhibidores de múltiples cinasas

Referencia a una solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº de Serie 62/723.998, presentada el 28 de agosto de 2018.

Campo técnico

Se proporcionan en el presente documento formulaciones en emulsión para el aporte de inhibidores de múltiples cinasas seleccionados de nintedanib, axitinib y pazopanib. También se proporcionan en el presente documento emulsiones para el uso en el tratamiento de una afección ocular.

10 **Antecedentes**

15 Los inhibidores de múltiples cinasas son inhibidores que se dirigen a más de una proteína cinasa. Las proteína cinasas son enzimas que añaden un grupo fosfato a una proteína, y pueden modular su función. La fosforilación regula muchos procesos biológicos, y los inhibidores de múltiples cinasas se pueden usar para tratar diversas enfermedades o para modular funciones celulares. El potencial terapéutico de estos compuestos depende, al menos en parte, del grado hasta el que los compuestos se puedan formular y aportar de un modo que sea adecuado para tratamientos particulares.

20 El documento US 9.987.223 B2 describe composiciones para tratar el terigio. El documento WO 2017/210132 A1 describe composiciones y métodos para el uso de nintedanib para tratar enfermedades oculares con neovascularización anormal. El documento WO 2018/054077 A1 describe composiciones que incluyen nintedanib para el uso en el tratamiento de enfermedades oculares. El documento US 2015/0196649 A1 describe composiciones y métodos para el tratamiento de la neovascularización intraocular. El documento WO 2016/178881 A1 describe formulaciones para administración tópica, tales como formulaciones oftálmicas.

Sumario

25 La presente invención se define por las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes representan realizaciones adicionales de la invención. Se proporcionan en el presente documento emulsiones para el aporte de inhibidores de múltiples cinasas. En algunas realizaciones, las emulsiones se pueden usar en métodos para el tratamiento de una o más afecciones oculares.

La divulgación proporciona emulsiones para el tratamiento de afecciones oculares, incluyendo enfermedades que afectan a las enfermedades del segmento anterior del ojo.

30 En un aspecto, se proporciona una emulsión, que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de múltiples cinasas seleccionado del grupo que consiste en nintedanib, axitinib y pazopanib; aceite de ricino polioxilado 35; aceite de ricino; 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina, polisorbato 80 y agua. En algunas realizaciones, la emulsión incluye de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 2% p/p del inhibidor de múltiples cinasas seleccionado del grupo que consiste en nintedanib, axitinib y pazopanib; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% p/p de aceite de ricino polioxilado 35; de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1% p/p de aceite de ricino; de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% p/p de polisorbato 80; y agua.

35 En algunas realizaciones, el inhibidor de múltiples cinasas seleccionado del grupo que consiste en nintedanib, axitinib y pazopanib puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 0,5% p/p.

40 En algunas realizaciones, el aceite de ricino polioxilado 35 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,7% p/p, el aceite de ricino está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% p/p y/o la 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% p/p.

45 En algunas realizaciones, la emulsión incluye aproximadamente 0,1% o 0,2% p/p de un inhibidor de múltiples cinasas seleccionado del grupo que consiste en nintedanib, axitinib y pazopanib; aproximadamente 0,5% p/p de un aceite de ricino polioxilado 35; aproximadamente 0,25% p/p de aceite de ricino; aproximadamente 10% p/p de 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina; aproximadamente 0,5% p/p de polisorbato 80; y agua.

50 En algunas realizaciones, la emulsión puede comprender además un constituyente adicional seleccionado del grupo que consiste en un espesante, un agente tamponador, un agente de tonicidad, un antioxidante y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la emulsión comprende un espesante y el espesante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% p/p. En algunas realizaciones, el espesante comprende hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la emulsión comprende un agente tamponador y donde el agente tamponador está presente en una

5 cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% p/p. En algunas realizaciones, el agente tamponador comprende citrato sódico, ácido cítrico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la emulsión comprende un antioxidante y el antioxidante comprende edetato disódico presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% p/p. En algunas realizaciones, la emulsión comprende un agente de tonicidad y el agente de tonicidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% p/p. En algunas realizaciones, el agente de tonicidad comprende glicerina.

10 En otro aspecto, se proporciona una emulsión como la descrita anteriormente para el uso en un método para tratar una afección ocular, comprendiendo el método administrar cualquiera de las emulsiones descritas anteriormente al ojo de un sujeto. En algunas realizaciones, la afección ocular puede estar asociada a la angiogénesis. En algunas realizaciones, la afección ocular se puede seleccionar de hiperemia, neovascularización, terigio, pingüécula, cirugía de filtración del glaucoma y cirugía de glaucoma mínimamente invasiva (MIGS), cirugía de trasplante de córnea con rechazo del injerto, enfermedad del injerto contra el injerto, enfermedad del ojo seco, conjuntivitis atópica, rosácea, penfigoide ocular, síndrome de Lyell, síndrome de Steven Johnson, infección viral (p. ej. HSV-1), infección bacteriana, infección fúngica, infección parasitaria, neovascularización inducida por lentes de contacto, ulceración, quemaduras alcalinas y deficiencia de células madre.

15 Las ejecuciones pueden incluir una o más de las siguientes particularidades. La administración puede incluir aplicar la emulsión al ojo al menos una vez al día. La administración puede incluir aplicar la emulsión al ojo al menos dos veces al día. La administración puede incluir aplicar la emulsión al ojo al menos tres veces al día. La administración puede incluir aplicar la emulsión al ojo una vez al día. La administración puede incluir aplicar la emulsión al ojo dos veces al día. La administración puede incluir aplicar la emulsión al ojo tres veces al día.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se indican en los dibujos adjuntos y la descripción posterior. Otras particularidades, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos y de las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

25 La FIG. 1 es un diagrama ejemplar del concepto de una emulsión sinérgica doble ejemplar y el sistema solubilizante utilizado en algunas realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento.

La FIG. 2 es una gráfica que muestra la reducción de CNV en el conejo mediante emulsión o solución de nintedanib al 0,2% según el Ejemplo 6.

Descripción detallada

30 La descripción del presente documento indica detalles para proporcionar una comprensión de diversas realizaciones de la invención y se realiza con el conocimiento de que las divulgaciones proporcionadas son una ejemplificación de la materia reivindicada.

Según se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "uno(a)" y "el/la" están destinadas a incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

35 Según se usa en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, el término "aproximadamente", cuando se use en relación con un valor numérico o intervalo de valores que se proporcione para describir que el valor o intervalo de valores puede desviarse en un grado considerado razonable por un experto normal en la técnica (p. ej., una temperatura o intervalo de temperaturas específicos). Por ejemplo, el término "aproximadamente", cuando se use en este contexto, puede indicar que el valor numérico o intervalo de valores pueden variar en 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% o 0,1% del valor o intervalo de valores citado. El valor numérico o intervalo de valores puede variar en 5%.

40 Nintedanib, axitinib y pazopanib son los tres potentes inhibidores de múltiples cinasas contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y/o el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Cuando se formulan como una cápsula o un comprimido oral, nintedanib, axitinib y pazopanib son terapias farmacológicas eficaces para tratar diversos tipos de cánceres. Sin embargo, nintedanib, axitinib y pazopanib son insolubles en agua con una solubilidad a temperatura ambiente menor de 0,001 mg/ml. Estas propiedades físicas y químicas pueden limitar su aplicación y pueden no permitir un aporte eficaz a concentraciones terapéuticamente eficaces a través de la administración ocular tópica a los tejidos oculares elegidos. Sorprendentemente, se ha encontrado que un efecto sinérgico de un sistema en emulsión, opcionalmente combinado con un solubilizante tal como un oligosacárido cíclico (p. ej. 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina), permite una formulación satisfactoria de inhibidores de múltiples cinasas tales como nintedanib, axitinib o pazopanib a una concentración terapéuticamente eficaz con suficiente estabilidad para alcanzar una vida útil deseable. Por ejemplo, se ha encontrado inesperadamente que la emulsión y, opcionalmente, el solubilizante conducen a un efecto mayor que el aditivo sobre la solubilidad de los inhibidores de múltiples cinasas, tales como nintedanib, axitinib o pazopanib.

45 Según se muestra en la Figura 1, un inhibidor de múltiples cinasas tal como nintedanib, axitinib o pazopanib se podría disolver en este sistema de oligosacárido cíclico al ser eficazmente atrapado en la cavidad central de un oligosacárido cíclico. Aunque un oligosacárido cíclico, tal como 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, solo puede disolver un inhibidor

de múltiples cinasas tal como nintedanib, axitinib o pazopanib hasta una concentración deseada, el complejo de oligosacárido cíclico-inhibidor de múltiples cinasas todavía se puede disociar y provocar la precipitación del inhibidor de múltiples cinasas tras un almacenamiento a largo plazo. Además, se ha observado sorprendentemente que los sistemas en emulsión descritos en el presente documento se pueden dosificar menos frecuentemente (p. ej., dos veces al día) y no obstante demostrar una eficacia y/o propiedades farmacocinéticas similares o superiores (p. ej., en diversos tejidos) en comparación con, por ejemplo, una formulación en solución (dosificada, p. ej., tres veces al día o más).

Para mejorar más la estabilidad, en algunos casos, un inhibidor de múltiples cinasas, tal como nintedanib, axitinib o pazopanib, puede formar un complejo con un sistema portador lipófilo, tal como un portador lipófilo de aceite de ricino y uno o más tensioactivos tales como polisorbato 80 y aceite de ricino polioxilado 35, donde el inhibidor de múltiples cinasas se disolverá eficazmente en la interfase de gotículas de aceite del sistema portador lipófilo para formar una formulación estable. En algunos casos, la solubilidad y la estabilidad de la formulación de inhibidor de múltiples cinasas pueden mejorarse significativamente más cuando el tamaño de las gotículas de aceite sea menor que o igual a aproximadamente 200 nm. Sin embargo, las concentraciones de tensioactivo en un sistema portador lipófilo solo, tal como aceite de ricino con un tensioactivo tal como polisorbato 80 y/o aceite de ricino polioxilado 35, necesarias para disolver nintedanib, axitinib o pazopanib hasta una concentración deseada para la administración ocular tópica pueden provocar irritación a los ojos humanos. Utilizar la emulsión o nanoemulsión de aceite de ricino, polisorbato 80, aceite de ricino polioxilado 35 a concentraciones bajas, opcionalmente en combinación con un oligosacárido cíclico, crea un efecto sinérgico y puede mejorar la solubilidad global de nintedanib, axitinib o pazopanib para alcanzar la solubilidad y la estabilidad de formulación buscadas con una vida útil suficiente.

En algunos casos, las composiciones descritas en el presente documento pueden permanecer estables durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses, o más a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, las composiciones descritas en el presente documento pueden permanecer estables durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses o más a temperaturas elevadas (p. ej., de 40°C a 60°C). En algunos casos, las composiciones descritas en el presente documento pueden permanecer estables durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses o más a 40°C. En algunos casos, las composiciones descritas en el presente documento pueden permanecer estables durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses o más a 60°C.

La estabilidad se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo, p. ej., la observación de la apariencia de la fórmula, la verificación de la precipitación, la verificación de los cambios de pH, la verificación de los cambios en la osmolaridad, la verificación de la estabilidad de las fases de la emulsión, la verificación del tamaño de gotícula de la emulsión, y similares. En algunos casos, las composiciones mantienen un intervalo de pH de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8 durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses o más a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, las composiciones mantienen un intervalo de pH de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8 durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses o más a temperaturas elevadas (p. ej., de 40°C a 60°C). En algunos casos, las composiciones mantienen un intervalo de pH de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 6 durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses o más a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, las composiciones mantienen un intervalo de pH de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 6 durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, o 6 meses o más a temperaturas elevadas (p. ej., de 40°C a 60°C). En algunos casos, el inhibidor de múltiples cinasas no precipita de las composiciones durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses o más a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, el inhibidor de múltiples cinasas no precipita de las composiciones durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, o 6 meses o más a temperaturas elevadas (p. ej., de 40°C a 60°C).

En algunos casos, las composiciones mantienen una osmolaridad de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses o más a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, las composiciones mantienen una osmolaridad de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses o más a temperaturas elevadas (p. ej., de 40°C a 60°C).

En algunos casos, al menos 99% del inhibidor de múltiples cinasas permanece disuelto en la composición durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses o más a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, al menos 99% del inhibidor de múltiples cinasas permanece disuelto en la composición durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, o 6 meses o más a temperaturas elevadas (p. ej., de 40°C a 60°C). En algunos casos, al menos 99,5% del inhibidor de múltiples cinasas permanece disuelto en la composición durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses o más a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, al menos 99,5% del inhibidor de múltiples cinasas permanece disuelto en la composición durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses o más a temperaturas elevadas (p. ej., de 40°C a 60°C).

En algunos casos, 100% del inhibidor de múltiples cinasas permanece disuelto en la composición durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses o más a temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, 100% del inhibidor de múltiples cinasas permanece disuelto en la composición durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses o más a temperaturas elevadas (p. ej., de 40°C a 60°C).

Este sistema de formulación único también es bien tolerado en seres humanos y animales y podría ser una opción de tratamiento eficaz para diversas afecciones oculares, tales como enfermedades que afectan al segmento anterior del ojo. Por otra parte, una emulsión, tal como una nanoemulsión, con la adición de agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica o hidroxipropilmetilcelulosa, puede incrementar la semivida del fármaco sobre la superficie ocular afectada cuando se administra tópicamente, dando como resultado un incremento en el tiempo de permanencia del fármaco en la superficie ocular y una disminución en la frecuencia de dosificación mientras que todavía mantiene un tratamiento farmacéuticamente eficaz.

Según se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, el término "nintedanib o axitinib o pazopanib" incluye su base libre, sales, análogos, ésteres y combinaciones de los mismos.

Por otra parte, las composiciones divulgadas en el presente documento comprenderían compuestos con un perfil farmacológico y propiedades físicas y químicas similares de inhibidores de múltiples cinasas, tales como afatinib, amuvatinib, cabozantinib, canertinib, cediranib, ceritinib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, dasatinib, erlotinib, foretinib, gefitinib, golvatinib, ibrutinib, icotinib, idelalisib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, neratinib, nilotinib, palbociclib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, tandutinib, tivantinib, tivozanib, trametinib, vandetanib, vatalanib y vemurafenib.

En algunos casos, las composiciones descritas en el presente documento pueden ser útiles para tratar una o más afecciones oculares en un ojo afectado de un sujeto. Se proporcionan en el presente documento métodos que comprenden administrar una composición descrita en el presente documento a un ojo afectado de un sujeto. En algunos casos, la afección ocular puede ser cualquier afección de un ojo, resultante de una angiogénesis en el segmento anterior o el segmento posterior de un ojo. El sujeto a tratar puede ser de cualquier edad o sexo. En algunos casos, es sujeto puede ser humano. En algunos casos, el sujeto puede ser un mamífero no humano.

En algunos casos, una composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente descrito en el presente documento. Estas cantidades eficaces se pueden determinar basándose en el efecto del agente administrado o el efecto combinatorio de los agentes si se usa más de un agente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente también puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el individuo, p. ej., una mejora de al menos un parámetro del trastorno o una mejora de al menos un síntoma del trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que ningún efecto tóxico o perjudicial de la composición supere los efectos terapéuticamente beneficiosos. Según se usa en el presente documento, una dosificación se considera eficaz si mejora, evita, reduce o elimina los síntomas asociados con la afección ocular a tratar.

En algunos casos, el inhibidor de múltiples cinasas, tal como nintedanib o axitinib o pazopanib, puede estar presente en las composiciones oftálmicas descritas en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10,0% (p/p). En algunos casos, el inhibidor de múltiples cinasas está presente en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 2% (p/p), de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% (p/p), de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,005% (p/p), de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,01% (p/p), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,05% (p/p), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,1% (p/p), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% (p/p), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,8% (p/p), de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,7% (p/p), de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,6% (p/p), de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (p/p), de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% (p/p), de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 8% (p/p), de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 5% (p/p) o de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 2% (p/p). En algunos casos, el inhibidor de múltiples cinasas está presente en una concentración de aproximadamente 0,5% (p/p). En algunos casos, el inhibidor de múltiples cinasas está presente en una concentración de aproximadamente 0,2% (p/p). En algunos casos, al menos 99% del inhibidor de múltiples cinasas está disuelto en la composición. En algunos casos, al menos 99,5% del inhibidor de múltiples cinasas está disuelto en la composición. En algunos casos, 100% del inhibidor de múltiples cinasas está disuelto en la composición.

En algunos casos, las composiciones disueltas pueden ser emulsiones, soluciones, suspensiones, geles, pomadas, películas oclusivas o una formulación de liberación sostenida y pueden ser formulaciones conservadas o no conservadas. En algunos casos, las composiciones divulgadas pueden ser emulsiones. En algunos casos, las composiciones divulgadas pueden ser nanoemulsiones. Una emulsión puede tener un tamaño de gotícula apropiado (p. ej., de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 10,000 nm, de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 200 nm o menos de aproximadamente 100 nm). Las composiciones se pueden formular como gotas, cremas, pomadas, películas, geles e implantes (p. ej., un implante de liberación sostenida)

oculares que se pueden aplicar al ojo. Las formulaciones se pueden administrar al ojo de un sujeto que lo necesite.

Se listan en la Tabla 1 ejemplos no limitativos de posibles ingredientes de la formulación y sus concentraciones ejemplares.

Tabla 1

Función	Ingrediente	Composición (% p/p)
Principio activo	nintedanib	0,01 - 10,0
	axitinib	0,001 - 10,0
	pazopanib	0,01 - 10,0
Espesante/Agente de viscosidad	carbómero, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), goma xantana	0 - 3,0
Agente antioxidante	edetato disódico, dibutilhidroxitolueno, ácido cítrico, metabisulfito sódico, acetato de tocoferol	0 - 1,0
Tensioactivo	polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino polioxilado 35, aceite de ricino polioxilado 40, tocoferol y otros emulsionantes poliméricos	0 - 10,0
Vehículo lipófilo	aceite de ricino, escualeno, isoestearato de isoestearilo, miristato de isopropilo, aceite mineral, aceite silicónico, triglicéridos de cadena media	0 - 10,0
Agente tamponador	dihidrato de citrato sódico, citrato sódico ácido bórico, monohidrato de fosfato monosódico, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, monohidrato de fosfato sódico monobásico	0 - 2,0
Agente de tonicidad	glicerina, eritritol, manitol, cloruro potásico, cloruro sódico	0 - 3,0
Agentes solubilizantes/mejoradores de la solubilidad	ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-alfa-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina	0 - 20,0
Conservante	cloruro de benzalconio, Purite, ácido sórbico, PHMB y otros conservantes oftálmicos	0 - 2,0
Vehículo hidrófilo	agua	0 - 99,0

5

En algunos casos, la composición puede comprender un portador lipófilo tal como aceite de ricino, escualano, éter monoetílico de dietilenglicol, propilenglicol, isoestearato de isoestearilo, miristato de isopropilo, éter dimetílico de dipropilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, aceite mineral, aceite silicónico, triglicéridos caprílicos/cápricos, triglicéridos de cadena media, y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el portador lipófilo puede incluir aceite de ricino. En algunos casos, el vehículo lipófilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% en peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% (p/p), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/p), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,0% (p/p) o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% (p/p)). En algunos casos, el portador lipófilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,25% (p/p).

10

15

En algunos casos, la composición puede comprender uno o más tensioactivos, tales como polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino polioxilado 35, aceite de ricino polioxilado 40, tocoferol, otros emulsionantes poliméricos, y combinaciones de los mismos. En algunos casos, la composición puede incluir un tensioactivo que es un aceite polioxilado, tal como un aceite de ricino polioxilado (p. ej., aceite de ricino polioxilado 35, aceite de ricino polioxilado 40 o una combinación de los mismos) (p. ej., un CREMOPHOR® o un KOLLIPHOR®). En algunos de estos casos, la composición puede incluir además uno o más tensioactivos adicionales que no son un aceite polioxilado (p. ej., un polisorbato, tal como polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, o una combinación de los mismos). En algunos casos, un tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% en peso de la composición (p. ej., aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% (p/p), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% (p/p), de

20

aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/p) o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% (p/p)). En algunos casos, un tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% (p/p). En algunos casos, un aceite polioxilado puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% en peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% (p/p), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% (p/p), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/p), o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% (p/p)). En algunos casos, un aceite polioxilado puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% (p/p). En algunos de estos casos, un segundo tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% en peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% (p/p), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% (p/p), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/p) o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% (p/p)). En algunos casos, un segundo tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% (p/p).

En algunos casos, la composición puede comprender un agente de tonicidad, tal cloruro sódico, glicerina, manitol, cloruro potásico, eritritol y combinaciones de los mismos en una cantidad suficiente para mantener la osmolaridad en el intervalo de 250 a 400 mOsm/kg (p. ej., de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mOsm/kg o de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 mOsm/kg). En algunos casos, un agente de tonicidad puede incluir glicerina. En algunos casos, un agente de tonicidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 10% en peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 0% a aproximadamente 3%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (p/p), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% (p/p) o de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% (p/p)). En algunos casos, un agente de tonicidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% (p/p).

En algunos casos, la composición puede comprender un antioxidante, tal como edetato disódico, dibutilhidroxitolueno, ácido cítrico, metabisulfito sódico, acetato de tocoferol y combinaciones de los mismos. En algunos casos, un antioxidante se puede seleccionar del grupo que consiste en edetato disódico, ácido cítrico y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el antioxidante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 1% en peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/p) o de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% (p/p). En algunos casos, el antioxidante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,115% (p/p). En algunos casos, el antioxidante puede comprender edetato disódico y el edetato disódico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/p), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% (p/p) o aproximadamente 0,1% (p/p). En algunos casos, el antioxidante puede comprender ácido cítrico y el ácido cítrico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,1% (p/p), de 0,005% a aproximadamente 0,05% (p/p), o aproximadamente 0,015% (p/p).

En algunos casos, la composición puede incluir uno o más agentes tamponadores. Agentes tamponadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfatos, citratos, acetatos, boratos y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el agente tamponador se puede seleccionar del grupo que consiste en dihidrato de citrato sódico, citrato sódico, monohidrato de fosfato sódico monobásico, monohidrato de fosfato monosódico, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, ácido bórico y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el agente tamponador se puede seleccionar del grupo que consiste en dihidrato de citrato sódico, citrato sódico y una combinación de los mismos. En algunos casos, el agente tamponador se puede seleccionar del grupo que consiste en dihidrato de citrato sódico, citrato sódico o una combinación de los mismos. La cantidad de componente tamponador empleada es suficiente para mantener el pH de la composición en un intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 (p. ej., de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7,0 o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5) a lo largo de la vida útil del producto. En ciertos casos, el tampón está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0% en peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/p) o de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,06% (p/p)). En algunos casos, el tampón está presente en una cantidad de aproximadamente 0,045% (p/p).

En algunos casos, la composición puede incluir un espesante o agente de viscosidad. En algunos casos, el agente de viscosidad se puede seleccionar de carbómero, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., una HPMC con un contenido promedio de grupo metoxilo de aproximadamente 29% y un contenido promedio de grupo hidroxipropilo de aproximadamente 10%), poli(alcohol vinílico), goma xantana y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el espesante puede ser hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o una combinación de los mismos. En algunos casos, el agente de viscosidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 3% en peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/p) o de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% (p/p)). En algunos casos, el espesante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% (p/p).

En algunos casos, la composición puede incluir un solubilizante o agente mejorador de la solubilidad. En algunos casos, el solubilizante puede ser un oligosacárido cíclico. En algunos casos, el solubilizante o agente mejorador de la solubilidad se puede seleccionar de ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-alfa-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (a veces también llamada HPBCD o HP-beta-CD), 2-hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina y combinaciones de las mismas. En algunos casos, el solubilizante puede incluir 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina. En algunos casos, el solubilizante o agente

mejorador de la solubilidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% en peso de la composición (p. ej., de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/p), de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/p) o de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% (p/p). En algunos casos, el solubilizante o agente mejorador de la solubilidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10% (p/p).

En algunos casos, la composición se puede administrar tópicamente en forma de gota, crema, pomada, película, suspensión, gel oculares o similares. En algunos casos, la composición se puede administrar a un solo ojo o a ambos ojos de un sujeto.

Las composiciones de o usadas en la presente divulgación pueden incluir uno o más de otros componentes en cantidades eficaces para proporcionar uno o más propiedades útiles y/o beneficios. Por ejemplo, aunque las presentes composiciones pueden estar sustancialmente libres de componentes conservantes añadidos, en otros casos, las presentes composiciones incluyen cantidades eficaces de componentes conservantes. Ejemplos de estos componentes conservantes incluyen, sin limitación, un complejo de oxiclora estabilizado (p. ej., PURITE®), conservantes de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio ("BAC o "BAK"), ácido sórbico y poloxámero; conservantes de biguanidabiguanida tales como polihexametilenbiguanidabiguanida (PHMB); metil- y etilparabenos; hexetidina; componentes de clorita, tales como dióxido de clorita estabilizado, cloritas metálicas y similares; otros conservantes oftálmicamente aceptables y mezclas de los mismos. La concentración del componente conservante, si lo hay, en las presentes composiciones es una concentración eficaz para conservar la composición y a menudo y generalmente se usa en un intervalo de aproximadamente 0% a aproximadamente 2,0% en volumen de la composición.

Típicamente, el agua constituye el resto de las composiciones descritas en el presente documento.

En algunos casos, se proporcionan en el presente documento composiciones con combinaciones variables de ingredientes. Composiciones ejemplares se muestran en la Tabla A

Tabla A.

Componente	Componente ejemplar	Cantidad ejemplar A1 (p/p)	Cantidad ejemplar A2 (p/p)	Cantidad ejemplar A3 (p/p)
Inhibidor de múltiples cinasas	Nintedanib, axitinib o pazopanib	De aproximadamente 0,005% a aproximadamente 2%	De aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%	Aproximadamente 0,2%
Aceite polioxilado	Aceite de ricino polioxilado 35	De aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%	De aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,70	Aproximadamente 0,5%
Portador lipófilo	Aceite de ricino	De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1%	De aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%	Aproximadamente 0,25%
Solubilizante	2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina	De aproximadamente 5% a aproximadamente 15%	De aproximadamente 8% a aproximadamente 12%	Aproximadamente 10%

Pueden estar presentes componentes adicionales en las composiciones proporcionadas en el presente documento. Componentes adicionales ejemplares se muestran en la Tabla B. Cualquier combinación de la Tabla A y la Tabla B se contempla explícitamente (p. ej., A1B1, A2B1, A3B1, A1B2, A2B2, A3B2, A1B3, A2B3 y A3B3).

Tabla B

Componente	Componente ejemplar	Cantidad ejemplar B1 (p/p)	Cantidad ejemplar B2 (p/p)	Cantidad ejemplar B3 (p/p)
Tensioactivo	Polisorbato 80	De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5%	De aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%	Aproximadamente 0,5%

Componente	Componente ejemplar	Cantidad ejemplar B1 (p/p)	Cantidad ejemplar B2 (p/p)	Cantidad ejemplar B3 (p/p)
Espesante	Hidroxipropilmetilcelulosa	De aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0%	De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5%	Aproximadamente 0,1%
Agente tamponador	Citrato sódico	De aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0%	De aproximadamente 0,03% - 0,06	Aproximadamente 0,045%
Antioxidante	Edetato disódico y/o ácido cítrico	De aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0%	Aproximadamente 0,05% - 0,5%	Aproximadamente 0,115%
Agente de tonicidad	Glicerina	De aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%	Aproximadamente 0,05% - 0,5%	Aproximadamente 0,1%

También se proporcionan en el presente documento métodos para preparar composiciones (p. ej., emulsiones). En algunos casos, las composiciones pueden ser cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento.

5 En algunos casos, los métodos pueden incluir disolver un inhibidor de múltiples cinasas en una emulsión primaria, reducir el tamaño de gotícula de la emulsión primaria para formar una nanoemulsión y filtrar la nanoemulsión. En algunos casos, la disolución del inhibidor de múltiples cinasas puede incluir mezclas de alto cizallamiento. En algunos casos, los métodos pueden incluir formar una emulsión primaria, reducir el tamaño de gotícula de la emulsión primaria para formar una nanoemulsión, disolver un inhibidor de múltiples cinasas en una solución, combinar la nanoemulsión y la solución para formar una nanoemulsión que comprende el inhibidor de múltiples cinasas y opcionalmente filtrar la nanoemulsión que comprende el inhibidor de múltiples cinasas. En algunos casos, la disolución de un inhibidor de múltiples cinasas en una solución puede incluir disolver un inhibidor de múltiples cinasas en una solución que incluye un solubilizante (p. ej., cualquiera de los solubilizantes descritos en el presente documento). En algunos casos, la solución puede incluir además un tampón (p. ej., citrato sódico), un antioxidante (p. ej., ácido cítrico y/o EDTA trisódico), un espesante (p. ej., HPMC) o una combinación de los mismos.

15 En algunos casos, la reducción del tamaño de gotícula puede incluir usar un microfluidizador. La filtración de la nanoemulsión se puede realizar usando un filtro de cualquier tamaño apropiado (p. ej., un filtro de 0,2 micras). En algunos casos, el método puede incluir cargar la nanoemulsión filtrada en cuentagotas oculares estériles. Ejemplos no limitativos de cuentagotas oculares estériles incluyen recipientes de múltiples dosis libres de conservante (MDPF) o recipientes de polietileno de baja densidad (LDPE) de una sola dosis. En algunos casos, una emulsión primaria puede incluir un aceite polioxilado, un portador lipófilo y agua. En algunos casos, una emulsión primaria puede incluir además un tensioactivo. En algunos casos, una emulsión primaria puede incluir además un solubilizante. En algunos casos, una emulsión primaria puede incluir uno o más de un espesante, un agente tamponador, un agente de tonicidad, un antioxidante y combinaciones de los mismos.

25 La frecuencia, la duración y la dosificación de la administración son determinadas por el médico encargado. La dosificación puede variar dependiendo de la formulación de dosificación. La frecuencia de la administración puede ser una o más veces al día (tal como una vez, dos veces, tres o cuatro o más veces al día), bisemanalmente (tal como cada dos semanas o dos veces a la semana) y/o mensualmente. La duración de la administración puede continuar hasta que se resuelva la afección ocular a tratar, esto es, hasta que uno o más síntomas de la afección ocular se mejoren, reduzcan o eliminen. En algunos casos, una composición descrita en el presente documento se puede administrar durante horas, días, semanas, meses o años.

35 Se considera que un síntoma se alivia o mejora si se previene, reduce o elimina. Un síntoma se previene en un paciente que típicamente experimenta un síntoma particular con la afección ocular y el paciente no experimenta el inicio del síntoma después de la administración de la composición divulgada. Se considera que se consigue una reducción de un síntoma si hay 5%, 10%, 20%, 50%, 75%, 90% o más de reducción en la gravedad o la duración de uno o más síntomas asociados con la afección ocular en un paciente. Una eliminación de uno o más síntomas asociados con la afección ocular se consigue cuando deja de estar presente o estar presente sustancialmente en un paciente. En algunos casos, una eliminación de uno o más síntomas asociados con la afección ocular se consigue cuando deja de presentarse 90% o más de uno o más síntomas.

A menos que se indique otra cosa, se debe entender que todos los números que expresan cantidades de ingredientes,

- 5 propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, etc. usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Según esto, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos indicados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener por la presente invención. Los valores numéricos indicados en los ejemplos específicos se presentan tan precisamente como sea posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores necesariamente resultantes de la desviación estándar encontrada en sus mediciones de prueba respectivas. Las menciones de intervalos numéricos mediante los puntos finales incluyen todos los números incluidos dentro de ese intervalo (p. ej., de 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5, etc.).
- 10 Se debe considerar que los términos "un" "uno(a)", "el/la" y referencias similares usados en el contexto de la descripción de la invención cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o sea claramente contradicho por el contexto. La mención de intervalos de valores en el presente documento está meramente destinada a servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del intervalo.
- 15 A menos que se indique otra cosa en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o sea claramente contradicho por el contexto.

Ejemplos

- 20 Ejemplo 1. Estabilidad de las formulaciones en emulsión.

Se prepararon la Solución A y la Emulsión B y se evaluó la estabilidad. Solución A: nintedanib al 0,2% en un sistema de solución con 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10%. Emulsión B: nintedanib al 0,5% en un sistema de emulsión con 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 5%, aceite de ricino, polisorbato 80, aceite de ricino polioxilado 35. Los datos de estabilidad en condiciones de temperaturas aceleradas (40°C, 50°C y 60°C) se pueden usar para extrapolar y predecir el almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente. Según se muestra en la Tabla 2, el inhibidor de múltiples cinasas permanecía estable en la emulsión B cuando se almacenaba a 40°C, 50°C y 60°C indicando que este sistema de formulación mantendría potencialmente una vida útil de 2 años, o más, a temperatura ambiente. La vida útil a temperatura ambiente deseada típica para soluciones oculares tópicas es de 2 años.

Tabla 2.

Formulación	Condición de almacenamiento	% de Recuperación normalizado a T ₀								
		Inicial (T ₀)	Día 1	Día 4	Día 7	Día 14	M 1	M 3	M 5	M9
Solución A	25°C	100,0	NA	NA	NA	NA	96,6	94,5	98,3	80,2
Solución A	40°C	100,0	100,3	89,2	68,8	NA	NA	NA	NA	NA
Emulsión B	40°C	100,0	NA	NA	97,9	97,3	99,0	NA	NA	NA
Emulsión B	50°C	100,0	NA	NA	97,3	98,9	97,4	NA	NA	NA
Emulsión B	60°C	100,0	NA	NA	93,2	96,2	95,7	NA	NA	NA

- 30 Ejemplo 2: Efecto sinérgico del sistema en emulsión de aceite de ricino, polisorbato 80, aceite de ricino polioxilado 35 y de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina en la solubilidad de nintedanib.

Tabla 3. Solubilidad de CBT-001 (base libre de nintedanib) máxima en disolventes

Disolventes	Solubilidad máxima (mg/g)
Aceite de ricino	0,37
Polisorbato 80 al 1%	0,25
Aceite de ricino polioxilado 35	0,29

Disolventes	Solubilidad máxima (mg/g)
2-Hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10%	2,0
Solubilidad posible teórica máxima de nintedanib en la mezcla de aceite de ricino, polisorbato 80 y aceite de ricino polioxilado 35	0,91
Solubilidad posible teórica máxima de nintedanib en la mezcla de aceite de ricino, polisorbato 80, aceite de ricino polioxilado 35 y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina	2,91
Solubilidad medida de nintedanib en la mezcla de un sistema en nanoemulsión de aceite de ricino al 0,25%, aceite de ricino al 1%, polisorbato 80 al 1% y aceite de ricino polioxilado 35 al 2%	3,4-5,0
Solubilidad medida de nintedanib en la mezcla de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% y un sistema en nanoemulsión de aceite de ricino al 0,25%, polisorbato 80 al 1% y aceite de ricino polioxilado 35 al 2%	7,9

5 Mediante FDA guidance for Industry Drug Stability Guidelines, la estabilidad de las formulaciones se puede predecir para el almacenamiento a largo plazo cuando se almacena en condiciones de temperatura aceleradas (altas). Los datos de estabilidad en condiciones de temperatura acelerada se pueden usar para extrapolar y predecir el almacenamiento a largo plazo de un producto farmacológico cuando se almacena a las condiciones de almacenamiento recomendadas (idealmente temperatura ambiente).

10 La solubilidad máxima de nintedanib en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% era aproximadamente 0,2%. Se mostró que nintedanib al 0,2% en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% era estable a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 meses y caía por debajo de la especificación de estabilidad aceptable (90% de recuperación) después de 5 meses. A la condición de almacenamiento acelerada (40°C), no era estable el Día 4. El % de recuperación de nintedanib caía por debajo de 90% el Día 4 y por debajo de 70% el Día 7. Esto indica que esta solución de nintedanib al 0,2% en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% puede tener un problema de estabilidad cuando se almacene durante 1-2 años.

15 La 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 5% y el sistema de nanoemulsión se usó para mejorar la concentración y la estabilidad de nintedanib en el sistema de formulación. Se demostró que el nintedanib al 0,5% en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 5% y un sistema de nanoemulsión eran estables cuando se almacenaban a 40°C, 50°C y 60°C. Esto indica que la 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 5% y el sistema de nanoemulsión tenían efectos sinérgicos sobre la estabilidad de nintedanib en el sistema de formulación en nanoemulsión.

20 Las solubilidades máximas de nintedanib en cada disolvente se listan en la Tabla 3. Una solubilidad posible máxima teórica de nintedanib en la mezcla se puede extrapolar suponiendo que el nintedanib se disuelve en cada disolvente, a continuación cada componente se combina para formar una mezcla de todos los ingredientes. Se calcula así que la solubilidad posible máxima teórica de nintedanib en la mezcla sería 2,91 mg/g. Inesperadamente, en el sistema de formulación de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% y una nanoemulsión de aceite de ricino, polisorbato 80 al 1% y aceite de ricino polioxilado 35 al 2%, se alcanzaba una solubilidad mejorada de nintedanib en 7,9 mg/g. Esto indicaba que la 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 10% y la nanoemulsión de aceite de ricino, polisorbato 80 al 1% y aceite de ricino polioxilado 35 al 2% tenía efectos sinérgicos sobre la solubilidad de nintedanib.

Ejemplo 3

Se investigaron solubilizantes para nintedanib según el siguiente procedimiento:

1. Tárese un tubo de Eppendor de 1,5 ml
- 30 2. Añádase nintedanib y regístrese el peso
3. Añádase solubilizante y regístrese el peso
4. Añádase agua pH 5 (excepto F3 y F4) y regístrese el peso
5. Mézclase en Beadbeater durante 120 segundos
6. Colóquese en un mezclador giratorio durante la noche a temperatura ambiente
- 35 7. Filtrese a través de un filtro de centrífuga SPIN-X de 0,2 µm

8. Mídase el pH del filtrado
9. Ensáyese el filtrado usando solución estándar de CBT-001

5 Se encontró sorprendentemente que se obtenían resultados enormemente diferentes para los solubilizantes investigados a pesar de que muchos de los solubilizantes investigados tenían propiedades estructurales similares (véanse, p. ej., las Tablas 4 y 5). Se descubrió sorprendentemente que se encontraba que solubilizantes tales como aceite de ricino y polisorbato 80 (véase, p. ej., la Tabla 3) tenían un alto rendimiento solubilizante para nintedanib.

Tabla 4. Composiciones revisadas (% en peso)

% en peso	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6	F-7	F-8	F-9	F-10	F-11	F-12
Nintedanib	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Alcohol bencílico	1											
Etanol		1										
Aceite de ricino			99,5									
Aceite mineral				99,5								
BZK					1							
Polisorbato 20						1						
Polisorbato 80							1					
Poloxámero 188								1				
Poloxámero 407									1			
PEG 400										5		
PEG 8000											2	
Propilenglicol												1
WFI	98,5	98,5			98,5	98,5	98,5	98,5	98,5	94,5	97,5	98,5

Tabla 5. Solubilidad de nintedanib en diversos solubilizantes

Solubilizante	Solubilidad de nintedanib (mg/g)	pH
BZA	0,01	5,6
EtOH	0,01	6,1
Aceite de ricino	0,37	-
Aceite mineral	0,00	-
BZK	0,20	5,6
Polisorbato 20	0,06	6,6
Polisorbato 80	0,25	6,7
Poloxámero 188	0,01	6,5
Poloxámero 407	0,01	6,3
PEG 400	0,17	5,6
PEG 8000	0,01	6,0
PG	0,01	6,0

5 Se identificaron diversos sistemas en emulsión para investigación basándose en los resultados de los solubilizantes. Se encontró sorprendentemente que los sistemas en emulsión que combinan aceite de ricino, polisorbato 80 y aceite de ricino polioxilado 35 pueden solubilizar adecuadamente nintedanib. Según se muestra en la Tabla 6, uno de los sistemas en emulsión, sorprendentemente, puede disolver nintedanib hasta aproximadamente 3-5 mg/ml, una cantidad mucho mayor que la calculada previamente sobre el límite teórico (véase la Tabla 3) para la solubilidad de nintedanib en esta combinación.

Tabla 6. Solubilidad de nintedanib en un sistema en emulsión representativo.

ID	F70 lote 1	F70 lote 2
Aceite de ricino	1	1
Polisorbato 80	1	1
Aceite de ricino polioxilado 35	2	2
Agua	95	95
Solubilidad de nintedanib	5	3,4

10 Ejemplo 4

Se identificaron sistemas en emulsión para desarrollar formulaciones para nintedanib y otros inhibidores de múltiples cinasas que tienen propiedades fisicoquímicas para nintedanib.

15 Cuando se mezclan agua y aceite entre sí, el fenómeno común después de un corto período de tiempo es formar una separación de fases. Las formulaciones con separación de fases son inadecuadas para el uso para ciertas formulaciones oculares tales como gotas oculares. Se investigaron diversos sistemas en emulsión con respecto a la estabilidad física y la uniformidad para la utilización potencial en el desarrollo de formulaciones oculares para nintedanib y otros inhibidores de múltiples cinasas que tienen propiedades fisicoquímicas similares. Según se muestra en la Tabla 7, se encontró sorprendentemente que algunos sistemas en emulsión mostraban estabilidad de fases mientras que otros no eran estables después de tres días, a pesar de tener componentes con propiedades similares.

20 No se ha determinado por qué algunos de los sistemas son estables mientras que otros no son estables.

El procedimiento posterior se siguió para investigar la estabilidad física de los sistemas en emulsión:

1. Ajustense 100 ml de agua hasta pH 5
2. Tárese un tubo de 15 ml
3. Añádanse los materiales y regístrense los pesos
- 25 4. CS con agua
5. Mézclese en vórtex durante 1 minuto
6. Mézclese con alta cizallamiento hasta que se forme una emulsión uniforme
7. Regístrense la apariencia y el pH
8. Divídase en partes iguales cada formulación en tres tubos de 1,5 ml
- 30 9. Almacénese a -20°C, 2-8°C y 40°C durante 3 días
10. Retírese del almacenamiento y equilíbrense hasta temperatura ambiente
11. Regístrense la apariencia
12. Tómense solamente vehículos que sean emulsiones monofásicas uniformes y transfíranse a una centrífuga
13. Centrifúguese durante 10 minutos at 13K RPM.
- 35 14. Regístrense la apariencia
15. Mídase el pH de vehículos que sean emulsiones monofásicas uniformes

Tabla 7. Resultados de estabilidad de diversas combinaciones de excipientes

ID	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20
Polisorbato 60	15	15	15	15				
Polisorbato 80					4	4	4	4
ASpan 20	0,5				0,5			
GMS		0,5				0,5		
Myrj 52			7				7	
Aceite de ricino polioxilado 35				5				5
Aceite de ricino	5	5	5	5	5	5	5	5
Agua	79,5	79,5	73	75	90,5	90,5	84	86
Observación de la formulación el día 3	Uniforme	Separación	Uniforme	Uniforme	Separación	Separación	Uniforme	Uniforme

El sistema en emulsión F20 se seleccionó como un sistema básico para el desarrollo de formulaciones adicionales.

5 Ejemplo 5

En este ejemplo, se determinó que un sistema solubilizante basado en ciclodextrina se mezclaba con el sistema en emulsión basado en aceite de ricino, polisorbato 80 y aceite de ricino polioxilado 35 seleccionado, la combinación era compatible y no provocaba precipitación o separación de fases. Por otra parte, se encontró que las formulaciones en emulsión que contenían la HP-beta-CD, el aceite de ricino, el polisorbato 80 y el aceite de ricino polioxilado 35 alcanzaban una estabilidad superior sobre las formulaciones en solución. Sin querer limitarse por ninguna teoría particular, se cree que las interacciones complejas entre el fármaco y todos estos ingredientes conducían a esta superioridad sobre las formulaciones de un solo componente. Este hallazgo sorprendente se determinó a través de una experimentación intensiva, exhaustiva y sofisticada que examinó muchos ingredientes secuencialmente para seleccionar la combinación final. Las composiciones superiores se determinaron después de varias rondas de prueba. Por ejemplo, la Emulsión C mostraba una estabilidad muy buena a altas temperaturas (>40°C) a lo largo de varios meses, indicando que las formulaciones tendrán buena estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo a temperaturas ambiente. Estos resultados era sorprendentes debido a que se encontró que las formulaciones en solución eran inestables bajo las mismas condiciones y también se encontró que las formulaciones en emulsión iniciales investigadas eran menos estables. Según se ilustra en la Tabla 8, quedaba poco más de la mitad del nintedanib en la formulación en solución después de 1 mes a 40°C, mientras que todavía quedaba casi todo el nintedanib en la Emulsión C después de 6 meses bajo las mismas condiciones. La Tabla 8 también mostraba que la Emulsión C mantenía sorprendentemente al nintedanib estable durante al menos 3 meses incluso a temperaturas muy superiores de 50°C y 60°C. Estos resultados eran sorprendentes debido a que se encontraba que las formulaciones en solución eran inestables bajo las mismas condiciones, quedaba poco más de la mitad del nintedanib en la formulación en solución después de 4 semanas a 40°C, mientras que todavía quedaba casi todo el nintedanib en la Emulsión C después de 6 meses bajo las mismas condiciones (Tabla 8). El mismo tipo de emulsión también mantenía al axitinib, otra clase de compuesto MKI, estable durante al menos 3 meses a 40, 50 y 60°C, indicando la probabilidad de la estabilidad a largo plazo en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente (Tabla 9).

Método de desarrollo de formulaciones en emulsión

30 El desarrollo inicial incluía el diseño, la preparación y la prueba de múltiples composiciones en emulsión para la evaluación de la solubilización de fármacos, el tamaño de gotícula y la estabilidad física acelerada de la emulsión (cambio de tamaño o agregación). Cada composición de prueba contenía los componentes básicos incluyendo API

(p. ej., nintedanib), aceite, tensioactivo o tensioactivos, solubilizante, emulsionante o emulsionantes, lubricante, agente osmótico y agua. A partir del trabajo inicial, se seleccionaron 2-3 composiciones, se modificaron según fuera necesario y se evaluaron con respecto a la viscosidad, la presión osmótica y la estabilidad física de la emulsión. Se seleccionó una composición ejemplar para una evaluación adicional después de cumplir los requisitos prefijados.

5 Se desarrolló un procedimiento de fabricación a escala piloto para producir la Formulación Prototípica en un tamaño de la partida de 0,1-1 l. El procedimiento de fabricación incluía: (1) disolución del API en una emulsión primaria usando un mezclador de alto cizallamiento, (2) reducción del tamaño de gotícula hasta el objetivo de tamaño usando un microfluidizador, (3) pase de la nanoemulsión a través de un filtro de 0,2 micras y (4) carga de la nanoemulsión en
 10 cuentagotas oculares estériles (recipientes de múltiples dosis libres de conservante o recipientes de dosis unitaria de MDPF y LDPE) en una campana de bioseguridad. Las partidas (aproximadamente 250 ml) de la Formulación Prototípica se prepararon en cada una de las 4 preparaciones (0, 0,05%, 0,2% y 0,5%). Usando una técnica aséptica, las partidas de Formulación Prototípica se cargaron en cuentagotas Aptar de 5,5 ml (3 ml/frasco) o un recipiente de dosis unitaria de LDPE (0,3 ml/unidad).

15 Para cada preparación de la partida, las formulaciones se probaron con respecto al pH, la apariencia (visual y microscópica), la presión osmótica, la viscosidad, el tamaño de gotícula, la concentración de API y las impurezas. Estos resultados de prueba se usaron como los valores iniciales para la prueba de estabilidad (T=0). Para cada preparación de la partida, las Formulaciones Prototípicas se pusieron en cámaras de estabilidad graduadas a diversas temperaturas durante diversos períodos. Se realizaron pruebas con respecto a la apariencia (visual y microscópica),
 20 la materia en partículas (número), el tamaño de gotícula, la concentración de fármaco, las impurezas/los productos de degradación, la osmolaridad y el pH en puntos temporales seleccionados.

Las formulaciones Emulsión C, F134 y F135 se prepararon como sigue:

Parte 1 : Emulsión de aceite/tensioactivo

1. Tárese un tubo de Falcon de 50 ml
2. Añádanse 1,25 g de aceite de ricino
- 25 3. Añádanse 0,250 g de Tween 80
4. Añádase 0,250 g de aceite de ricino polioxilado 35
5. Caliéntese la mezcla hasta 50°C en un homogeneizador ultrasónico y a continuación agítese en vórtex hasta que sea uniforme y transparente
6. Añádanse 13,25 g de agua desionizada
- 30 7. Homogenícese la mezcla a alta velocidad hasta que el tamaño de las gotículas de aceite esté por debajo de 100 nm.

Velocidad de mezcladura: 4000 RPM

Tiempo de mezcladura: 30 minutos

- 35 Promedio Z de la Emulsión C: 35 nm
 Promedio Z de F-134: 37 nm
 Promedio Z de F-135: 33 nm

Parte 2: Nintedanib, axitinib y pazopanib en solución de HP-beta-CD

1. Tárese un tubo de Falcon de 50 ml
2. Añádanse 25 g de agua DI a un recipiente.
- 40 3. Mientras se agita, añádanse 5,0 g de FIP-beta-CD y agítese hasta la disolución completa.
4. Añádanse 0,008 g de ácido cítrico y agítese hasta la disolución completa.
5. Añádanse 0,100 g de API a la mezcla
6. Homogenícese ultrasónicamente la mezcla durante 15 minutos y agítese en vórtex hasta la disolución completa
- 45 7. Añádanse 0,023 g de citrato sódico a la mezcla y mézclese hasta la disolución completa.

ES 2 973 666 T3

8. Añádase 0,050 g de EDTA trisódico a la mezcla y mézclese hasta la disolución completa.
9. Mientras se agita la mezcla, añádase lentamente 0,050 g de HPMC y mézclese hasta la disolución completa.

Parte 3. Formulaciones Emulsión C, F134 y F135

1. Tárese un frasco de vidrio de 100 ml
 - 5 2. Añádase solución acuosa (parte 2)
 3. Añádase emulsión oleosa (parte 1)
 4. Añádase 5 g de agua desionizada
 5. Añádase 0,05 g de glicerina a la mezcla y mézclese bien
 6. Ajustese el pH hasta 6,0 usando NaOH 1 N o HCl 1 N
- 10 Emulsión C pH inicial: 6,66 pH final: 5,87
 F-134 pH inicial: 2,51 pH final pH: 6,12
 F-135 pH inicial: 1,24 pH final: 6,03

7. CS hasta 50 g de agua desionizada y mézclese

Parte 4. Filtración y llenado

- 15 1. Filtrense asépticamente las formulaciones a través de un filtro de jeringa estéril de 0,2 µm en un recipiente estéril
2. Filtrense asépticamente 5 ml de formulación en 5 x viales de vidrio Tipo 1 de 10 ml
3. Tápense los viales con una membrana de caucho y un cierre rizado
4. Almacénense 2 viales de cada formulación a 2-8, 25, 40, 50 y 60°C
- 20 5. Verifíquese el precipitado a lo largo de 1 semana

Las concentraciones finales de CBT-001 (nintedanib) y excipientes en las formulaciones se determinaron para las siguientes formulaciones: Solución A: nintedanib al 0,2% en un sistema en solución con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina al 10%. Emulsión C: nintedanib al 0,2% en un sistema en emulsión con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina al 10%, aceite de ricino, polisorbato 80, aceite de ricino polioxilado 35.

- 25 Tabla 8. Estabilidad en laboratorio acelerada de la Emulsión C en comparación con la Solución A. El porcentaje de nintedanib restante se muestra en cada punto temporal.

Formulación	Condición de almacenamiento	% Recuperación normalizado a T ₀					
		Inicial (T ₀)	Día 14	M 1	M 3	M 5 o 6	M 9
Solución A	25°C	100,0	NA	101,1	98,2	94,9*	81,2
Solución A	40°C	100,0	NA	55,2	62,1	69,6 *	NA
Emulsión C	25°C	100,0	101,4	99,9	99,1	103,3 [^]	
Emulsión C	40°C	100,0	101,2	100,9	105,0	112,0 [^]	NA
Emulsión C	50°C	100,0	101,8	101,4	110,7	NA	NA
Emulsión C	60°C	100,0	100,7	101,0	113,9	NA	NA

* Mes 5 mes; Mes [^]6

- 30 Además de nintedanib, se investigó otro inhibidor de múltiples cinasas, axitinib, y sorprendentemente mostraba buena estabilidad a altas temperaturas a lo largo de 3 meses en una emulsión similar (Tabla 9). El experimento mostraba que los inhibidores de múltiples cinasas con propiedades físicas y químicas similares, p. ej., nintedanib y axitinib, se pueden formular en ciertas formulaciones en emulsión similares para un almacenamiento a largo plazo.

Tabla 9. Estabilidad en laboratorio acelerada de axitinib en una emulsión representativa (F134). El porcentaje de

axitinib restante se muestra en cada punto temporal.

Formulación	Temp	Día 1 (T ₀)	Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12
F134 (emulsión de axitinib)	40°C	100	97,9	100,3	98,3	105,1
	50°C	100	99,7	101,8	99,5	112,9
	60°C	100	102,8	102,5	100,0	114,0

Ejemplo 6

5 Las formulaciones en emulsión, usadas a la misma presentación, son superiores a una formulación en solución en cuanto a eficacia y perfiles farmacocinéticos oculares en un modelo en conejos de neovascularización corneal (CNV), aunque que la formulación en emulsión y la formulación en solución comparten un perfil de seguridad similar. Ya se había mostrado que la formulación en solución usada en el estudio era segura y eficaz en un ensayo clínico en seres humanos.

Resumen del estudio

10 El estudio evaluaba la eficacia de formulaciones en emulsión y solución en la inhibición de la hiperemia y la neovascularización en el modelo de sutura corneal en conejos después de 7 días de dosificación ocular tópica BID (dos veces al día) de emulsión de nintedanib al 0,2%, emulsión de axitinib al 0,05% y emulsión de pazopanib al 0,1% o la dosificación TID (tres veces al día) de nintedanib al 0,2% y emulsión de vehículo. La solución era la solución descrita en el Ejemplo 5. La emulsión era muy similar a la Emulsión C del Ejemplo 5. Además, se evaluaron en estos
15 animales la farmacocinética sistémica y ocular y la tolerabilidad ocular.

Todas las formulaciones probadas eran bien toleradas en el ojo y sistémicamente. Aunque los conejos eran dosificados menos frecuentemente en dos veces al día (BID) con emulsión de nintedanib al 0,2% en comparación con tres veces al día (TID) con solución de nintedanib al 0,2%, la emulsión de nintedanib al 0,2% BID mostraba sorprendentemente una eficacia similar o mejor que la solución de nintedanib al 0,2%, TID, según se muestra en la FIG 2. El Día 10, la
20 eficacia de la emulsión y la solución son similares. El Día 12, la emulsión era estadísticamente más eficaz que la solución ($p=0,0025$).

El perfil farmacocinético ocular indicaba que la emulsión puede aportar más fármaco a los tejidos elegidos de conjuntiva y córnea con $C_{máx}$ y AUC superiores (Tabla 10). Un análisis adicional de la relación concentración/IC50 a lo largo del tiempo indica que la emulsión puede tener una inhibición más eficaz del VEGFR2 elegido como diana
25 puesto que una relación > 10 inhibiría casi completamente la diana (Tabla 11). Esto demuestra que la emulsión de nintedanib al 0,2% es superior a la solución de nintedanib al 0,2% al aportar más fármaco a la superficie ocular para alcanzar mejor eficacia y mayor duración.

Tabla 10. Comparación farmacocinética entre la emulsión y la solución de nintedanib

		Comparación farmacocinética de formulaciones en solución frente a en emulsión		
		$C_{máx}$ (ng/g)	$T_{máx}$ (h)	AUC _{0-tfinal} (ng*h/g)
Conjuntiva	solución al 0,2% TID	438 ± 82	0,5	1620
	emulsión al 0,2% BID	763 ± 170	0,5	3982
Cornea	solución al 0,2% TID	704 ± 884	0,5	3982
	emulsión al 0,2% BID	1142 ± 326	0,5	8316

Tabla 11. Relación concentración/VEGFR2 IC₅₀ de las dos formulaciones de nintedanib

Relación concentración/IC₅₀

	Tiempo (h)	0,5	2	6	12
Conjuntiva	solución al 0,2% TID	38,6	23,6	5,6	3,7
	emulsión al 0,2% BID	67,3	48,2	19,1	18,5
Córnea	solución al 0,2% TID	42,4	53,4	62,1	8,5
	emulsión al 0,2% BID	100,7	62,6	70,0	36,8

Ejemplo 7

5 Se investigó la eficacia de los tensioactivos estearato de PEG40 y aceite de ricino polioxilado 35 con respecto al rendimiento en los sistemas en emulsión. Las composiciones investigadas se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Composición de las formulaciones F70 y F72.

	F70	F72
CBT001 (mg/ml)	10	10
Aceite de ricino	1	1
Polisorbato 80	1	1
Estearato de PEG40		2
Aceite de ricino polioxilado 35	2	
HP-beta-CD		
Agua	95	95

Las formulaciones F70 y F72 (Tabla 12) se prepararon e investigaron como sigue.

1. Ajustese el pH de 100 ml de agua hasta pH 2,0 con 1N HCl pH
- 10 2. Etiquétese un tubo cónico de 15 ml.
3. Tárese el tubo cónico.
4. Añádase agua y regístrese el peso.
5. Agítese en vórtex hasta una solución transparente.
6. Añádanse Tween 80 y aceite de ricino polioxilado 35 o estearato de PEG40 y regístrese el peso.
- 15 7. Añádase aceite de ricino y regístrese el peso.
8. Agítese en vórtex durante 1 minuto.
9. Mézclase con alto cizallamiento hasta una solución transparente o uniforme.
10. Añádase API.
11. Colóquese el tubo cónico en un baño de hielo.

ES 2 973 666 T3

12. Mézclase con alto cizallamiento durante 30 minutos.
13. Después de 30 minutos, centrifúguese para forzar el API no disuelto al fondo del tubo.
14. Recójense 50 µl de la parte superior de la emulsión y pruébese el tamaño de gota mediante LLS
15. Si es mayor de 200 nm, continúese la mezcladura de alto cizallamiento y vuélvase a probar.
- 5 16. Regístrese el tamaño de gotícula final.
17. Mídase el pH.
18. Si está por debajo de pH 6 ajústese entonces el pH hasta 6 con NaOH 1 N. Si el pH está entre 6 - 8, no se ajusta.
19. Filtrese a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm.
- 10 20. Mídanse pH, tamaño de partícula del filtrado.
21. Ensáyese usando solución estándar de CBT-001 (nintedanib).

Los resultados de este experimento se muestran en la Tabla 13. Debido a que se alcanzaba una concentración superior de nintedanib en la formulación F70 que en la formulación F72, se cree que la combinación de aceite de ricino polioxilado 35 y polisorbato 80 es un mejor sistema tensioactivo en comparación con la combinación de estearato de PEG40 y polisorbato 80 para emulsionar aceite de ricino para disolver nintedanib.

15

Tabla 13. Resultados

F	F70	F72
Concentración de nintedanib (mg/ml)	5,2	1,5

REIVINDICACIONES

1. Una emulsión que comprende:
una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de múltiples cinasas seleccionado del grupo que consiste en nintedanib, axitinib y pazopanib;
- 5 aceite de ricino polioxilado 35;
aceite de ricino;
2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina;
polisorbato 80; y
agua.
- 10 2. La emulsión según la reivindicación 1, que comprende:
de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 2% p/p de un inhibidor de múltiples cinasas seleccionado del grupo que consiste en nintedanib, axitinib y pazopanib;
de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% p/p de aceite de ricino polioxilado 35;
de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1% p/p de aceite de ricino;
- 15 de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/p de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina;
de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% p/p de polisorbato 80; y
agua.
- 20 3. La emulsión según la reivindicación 2, donde el inhibidor de múltiples cinasas está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% p/p y/o donde el aceite de ricino polioxilado 35 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,7% p/p y/o donde el aceite de ricino está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% p/p y/o donde la 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% p/p.
- 25 4. La emulsión según la reivindicación 1, que comprende:
aproximadamente 0,1% o 0,2% p/p de un inhibidor de múltiples cinasas seleccionado del grupo que consiste en nintedanib, axitinib y pazopanib;
aproximadamente 0,5% p/p de un aceite de ricino polioxilado 35,
aproximadamente 0,25% p/p de aceite de ricino;
aproximadamente 10% p/p de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina;
aproximadamente 0,5% p/p de polisorbato 80; y
- 30 agua.
5. La emulsión según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un constituyente adicional seleccionado de un espesante, un agente tamponador, un antioxidante, un agente de tonicidad o una combinación de los mismos.
- 35 6. La emulsión según la reivindicación 5, donde la emulsión comprende un espesante y donde el espesante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,5% p/p.
7. La emulsión según la reivindicación 6, donde el espesante comprende hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o una combinación de las mismas.
8. La emulsión según la reivindicación 5, donde la emulsión comprende un agente tamponador y donde el agente tamponador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0 p/p.
- 40 9. La emulsión según la reivindicación 8, donde el agente tamponador comprende citrato sódico, ácido cítrico o una combinación de los mismos.
10. La emulsión según la reivindicación 5, donde la emulsión comprende un antioxidante y donde el antioxidante comprende edetato disódico presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% p/p.

11. La emulsión según la reivindicación 5, donde la emulsión comprende un agente de tonicidad y donde el agente de tonicidad está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% p/p.

12. La emulsión según la reivindicación 11, donde el agente de tonicidad comprende glicerina.

5 13. La emulsión según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para el uso en un método para tratar una afección ocular, comprendiendo el método administrar la emulsión al ojo de un sujeto.

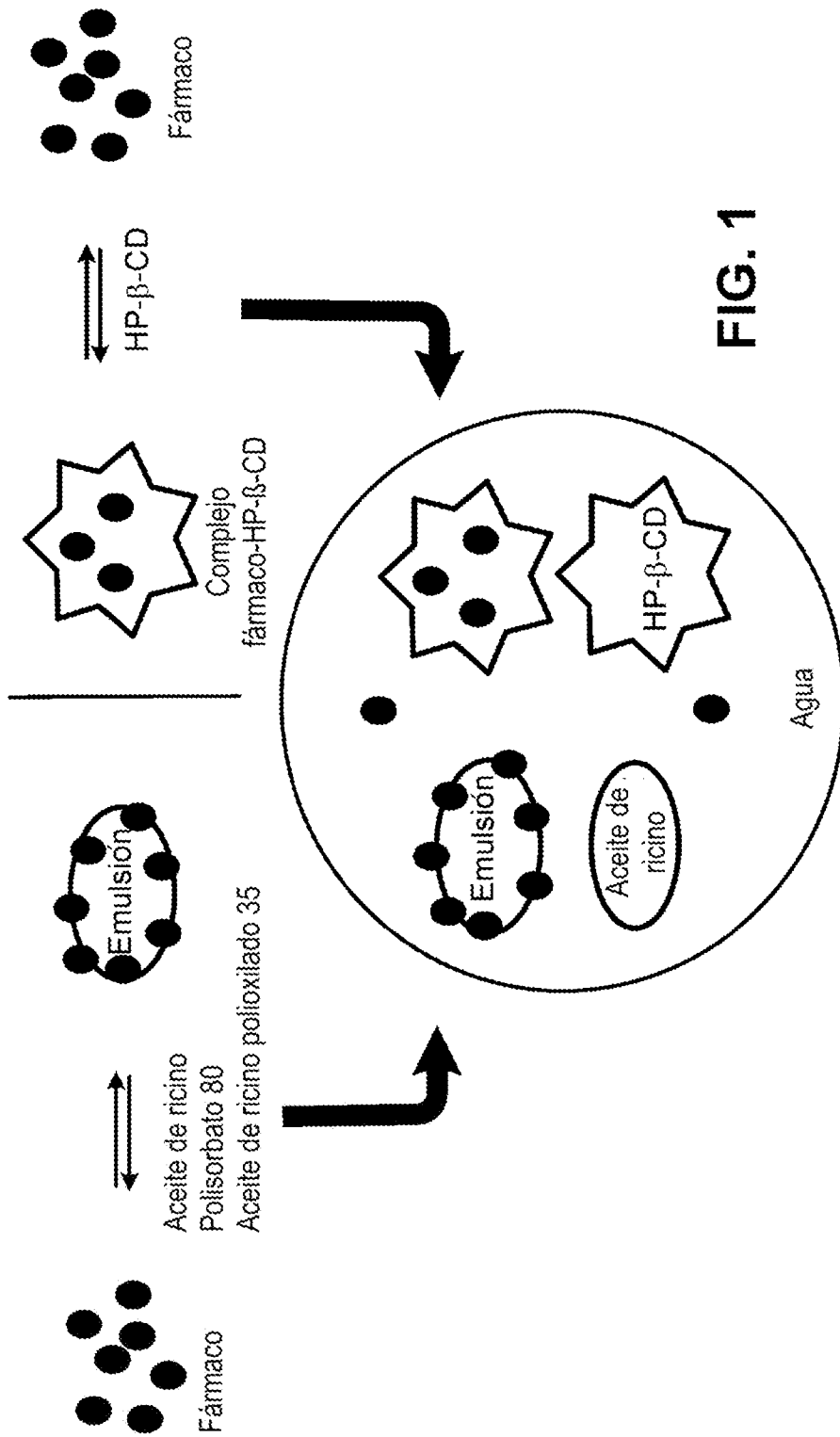


FIG. 1

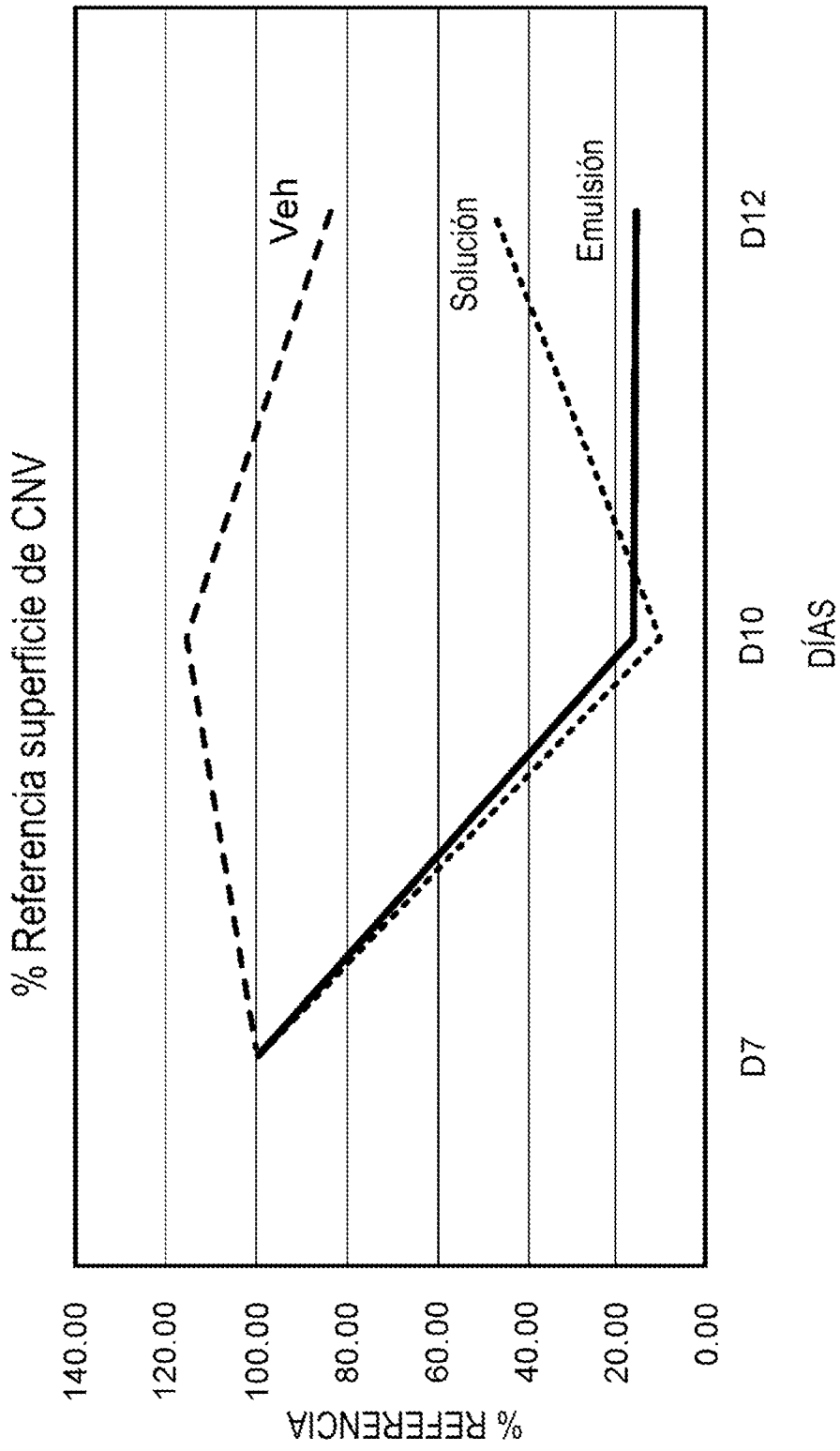


FIG. 2