

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 105**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2011 E 11770454 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2629754**

54 Título: **Composición farmacéutica líquida para el suministro de ingredientes activos**

30 Prioridad:

20.10.2010 EP 10188242

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

04.02.2015

73 Titular/es:

**NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**THEISINGER, BASTIAN;
THEISINGER, SONJA y
GÜNTHER, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 528 105 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica líquida para el suministro de ingredientes activos

5 **Antecedentes**

La presente invención se relaciona a composiciones farmacéuticas en forma líquida que son idóneas para el suministro de ingredientes activos usando varias vías de administración, en particular administración por inyección o tópica en la nariz, una oreja o un ojo de un paciente.

10 Las composiciones farmacéuticas en forma líquida representan uno de los tipos preferidos de formulaciones de fármacos. En el contexto de farmacoterapia oral, las formulaciones líquidas son importantes para pacientes que tienen dificultades al tragar tabletas, cápsulas u otras formas de dosificación sólida, tales como niños y pacientes ancianos, o cuando se requiere flexibilidad de dosificación sustancial. Ciertas vías tópicas de administración, tal como administración nasal, óptica, u oftálmica, generalmente requieren la forma líquida para proporcionar una entrega eficiente del ingrediente activo y un modo de uso amistoso para el paciente. Además, los productos inyectables de fármaco están en su mayoría en forma líquida ya que la inyección o infusión de los líquidos es particularmente conveniente y flexible comparada a otras formas de dosificación parental.

20 El tipo más simple de formulación líquida es una solución, tal como una solución acuosa del ingrediente farmacéuticamente activo. En ciertos casos, sin embargo, el desarrollo de una formulación más compleja tal como una suspensión puede considerarse. Por ejemplo, si una sustancia de fármaco es muy pobremente soluble en solventes acuosos u otros sistemas de solvente compatibles, o si es hidrolíticamente inestable, una solución simple no puede ser confiable o representar la mejor elección. Otra motivación ocasional para formular una suspensión de fármaco es para lograr un efecto farmacológico prolongado por la disolución lenta e ingesta del ingrediente activo.

30 Los ejemplos de suspensiones farmacéuticas para el uso nasal incluyen Avamys® (ingrediente activo: fluorato de fluticasona), Nasonex® (ingrediente activo: fluorato de mometasona), y Pulmicorte® Topinasal (ingrediente activo: budesonida). Una suspensión oftálmica que ha alcanzado la etapa del mercado es, por ejemplo, Livocab® (ingrediente activo: levocabastina). Entre las formulaciones de las suspensiones comerciales para inyección están Humalog® (ingrediente activo: lispro insulina), Tardocillin® para inyección (ingrediente activo: bencilpenicilina benzatina), así como también la mayoría de las vacunas.

35 Los problemas comunes asociados con suspensiones farmacéuticas usualmente se relacionan a problemas de estabilidad física, irritabilidad potencial, y/o retos de fabricación. Obviamente, las suspensiones son propensas a cambios físicos de varios tipos, todos los cuales pueden tener impacto en la calidad y desempeño del producto de fármaco.

40 Por ejemplo, las partículas suspendidas pueden flotar o sedimentarse, dependiendo de su densidad relativa a la de la fase líquida en la que se dispersan. Junto con el flotamiento y la sedimentación, las partículas suspendidas pueden agregarse, y dependiendo de las fuerzas por las cuales las partículas se atraigan las unas a las otras, los agregados de este modo formados pueden ser más difíciles de re suspenderse. Un problema adicional es que en las suspensiones que tienen tamaños de partículas no uniformes hay una tendencia para partículas más pequeñas para que se disuelvan gradualmente, mientras que las partículas más grandes crecen a través de la deposición del material disuelto en sus superficies (maduración de Ostwald). En consecuencia, la distribución del tamaño de partículas de la suspensión puede volverse más amplio con el tiempo. Las partículas que crecen más allá de un cierto tamaño pueden ser no idóneas para el uso pretendido; por ejemplo, pueden ocluir una cánula de inyección o, en caso de administración oftálmica, irritar o incluso dañar la superficie ocular.

50 En general, las suspensiones de partículas tienen de alguna manera riesgo más alto de irritar o dañar ciertas cuestiones simplemente por su presencia física. Esto es real para la inyección parenteral donde las partículas suspendidas traerían el riesgo de casos embólicos en la vasculatura en el caso de inyección en el torrente sanguíneo, por cuya razón las suspensiones para uso intravenoso son normalmente disuadidas, a menos que pueda asegurarse que todas las partículas están en un tamaño de micrón más bajo o un intervalo de tamaño de sub micrón y de este modo no embólico. Pero también para inyección intradérmica, subcutáneo o intramuscular se ha encontrado que las partículas suspendidas arriba de cierto tamaño de partícula pueden llevar a algo de irritación -normalmente leve - en el sitio de inyección especialmente de la cantidad adjunta de material que es relativamente grande.

60 Tampoco es sencillo fabricar una suspensión farmacéutica de una manera altamente reproducible como se requiere en particular para productos no orales. Si el tamaño de partículas y la distribución de las mismas es crítica, que es probable en el caso de una suspensión parental, pero a algún grado para también una suspensión oftálmica, pueden requerirse esfuerzos de ingeniería de proceso importantes para asegurar que la reproducción de las propiedades físicas de la formulación. Además, si se requiere que el producto sea estéril, que siempre es el caso para un producto inyectable u oftálmico, la esterilización por calor normalmente será extremadamente difícil en vista de los cambios físicos mayores que el producto experimente durante el calentamiento, y la filtración estéril la cual es normalmente realizada con productos que no pueden esterilizarse con calor serán generalmente no confiables. Las opciones

restantes incluyen procesamiento aséptico, que es técnicamente complejo y desafiante, y la esterilización gamma, que puede ser confiable dependiendo de la estabilidad química de la sustancia de fármaco y de los excipientes.

5 Los productos de fármaco para el tratamiento de condiciones o enfermedades oftálmicas se formulan en su mayoría como composiciones líquidas para administración local. Cuatro sitios objetivo oftálmicos para fármacos pueden diferenciarse: (a) la conjuntiva, los párpados, y otras estructuras de la parte frontal del ojo; (b) la córnea; (c) la cámara posterior y anterior y sus estructuras asociadas; y (d) la cavidad vítrea (NM Davies, Clin. Exper. Pharmacol. Physiol. 27, 558-562, 2000). Excepto para la cavidad o cuerpo vítreo, estos objetivos pueden alcanzarse razonablemente por muchos compuestos terapéuticos cuando se administran como gotas para ojos o ungüentos. En contraste, si el cuerpo
10 vítreo es el objetivo, puede ser difícil obtener concentraciones de fármaco terapéuticas después de la administración tópica local, y la administración intravítrea o sistémica normalmente se prefieren. Para otros objetivos, los beneficios de la administración local no invasiva son similares a otras vías tópicas, en particular en que proporciona una oportunidad para lograr concentraciones de fármaco terapéutico en el sitio de acción mientras que se minimiza la cantidad de fármaco en la circulación sistémica.

15 Al mismo tiempo, lograr la biodisponibilidad local de un fármaco en un sitio objetivo oftálmico después de la administración tópica es complicado debido a factores fisiológicos y anatómicos. Un requisito para el suministro efectivo es que una formulación de fármaco introducida al área pre-ocular debe retenerse en este sitio por un tiempo suficiente para permitir la ingesta de fármaco por medio de los tejidos respectivos. Un problema de esta vía de
20 administración es que la cantidad normal de líquido (fluido de la lágrima) presente en esta región es alrededor de 7 μ l, la mayoría del cuál reside en el saco de la conjuntiva, mientras que algo cubre la córnea. La adición de fluido es posible, pero probablemente la capacidad de retención de la parte frontal de un ojo se limita a alrededor de 30 μ l (NM Davies, *ibid.*). Considerando el hecho de que las gotas acuosas para los ojos usualmente tienen un volumen en la región de 50 μ l por gota, esto ilustra que las fracciones grandes de fármaco administrado normalmente se perderán
25 inmediatamente bajo la administración a través de derrame o desbordamiento. Subsecuentemente, el fármaco será eliminado del sitio de administración por medio del retorno fisiológico continuo del fluido de la lágrima, que ocurre en una tasa de aproximadamente 1 μ l - o aproximadamente un 16 % - por minuto. Estos dos mecanismos de transparencia rápida pueden hacer efectiva el suministro local de aquellos fármacos más desafiantes que se ingieren solo lentamente.

30 Si el sitio objetivo es la propia córnea, o la cámara posterior o anterior, se requiere la absorción intraocular del sitio de administración en el frente del ojo. Se cree que la vía mayor de absorción en el ojo es a través de la córnea (I Ahmed, Int. J. Pharm. 38, 9-21, 1987). Ya que la córnea es más pequeña en su área de superficie y pobremente permeable en comparación con la conjuntiva vascularizada, la absorción en el ojo no es generalmente muy eficiente y lleva a las
35 biodisponibilidades intraoculares en el intervalo de solo un 1-10 %. La permeabilidad pobre resulta de la estructura de la córnea, que en esencia comprende tres capas: el epitelio externo, el estroma y el endotelio interior. Debido a la naturaleza hidrofílica del estroma y de las capas epiteliales lipofílicas, la córnea presenta una barrera de difusión efectiva tanto para el compuesto lipofílico como el compuesto hidrofílico.

40 Sin embargo, el suministro oftálmico tópico, mientras que no es altamente eficiente en términos absolutos, sigue siendo relativamente efectivo para muchos fármacos moleculares pequeños, y aceptable para pacientes en términos de conveniencia. Como se mencionó, la mayoría de los productos de fármaco oftálmico están presentes como gotas para los ojos o ungüentos para administración tópica. Mientras que la mayoría de las formulaciones de gotas para los ojos son soluciones acuosas, las propiedades de ciertas sustancias de fármaco, en particular de términos de
45 solubilidad y/o inestabilidad hidrolítica, los retos sustanciales presentes para este tipo de formulación, de manera que las suspensiones oftálmicas siguen siendo una alternativa importante para soluciones, a pesar de sus problemas como se discutió anteriormente.

50 Como una alternativa para preparaciones acuosas, las gotas aceitosas para ojos pueden formularse si la respectiva sustancia de fármaco es pobremente soluble en agua o propensa a degradación hidrolítica. Sin embargo, una de las desventajas mayores de todas las formulaciones basadas en aceite para administración oftálmica es que inherentemente tienen un impacto negativo en la visión. Si se usan como soluciones aceitosas o emulsiones aceite en agua, exhiben un índice de refracción que difiere sustancialmente del fluido de la lágrima fisiológico, que lleva a
55 disturbios visuales y borrosidad.

Además, las formulaciones basadas en aceite no se mezclan fácilmente con el fluido de la lágrima para formar una fase líquida homogénea. Las soluciones aceitosas son todas juntas inmiscibles con el fluido de la lágrima acuoso, y el destino exacto de una emulsión mezclada con fluido de la lágrima en un ajuste fisiológico no es completamente
60 predecible.

Las emulsiones de aceite en agua de fármacos pobremente solubles en agua como ciclosporina además exhiben la desventaja de que tienen una capacidad de carga de fármaco limitada. Mientras que el ingrediente activo puede tener algo de solubilidad en la fase de aceite, esta fase es solo dispersa en la fase acuosa coherente de la emulsión de
65 manera que la concentración máxima del fármaco total en la formulación es muy limitada.

A diferencia de los sistemas de fase sencilla tal como soluciones acuosas o aceitosas, las emulsiones de aceite en agua también son más complejas y difíciles de fabricar, especialmente en la forma estéril. Frecuentemente, las emulsiones no son fácilmente esterilizables por tratamiento térmico sin impacto negativo en las propiedades físicas de la emulsión. Por otro lado, el procesamiento aséptico es complejo, costoso, y se asocia con riesgos altos de falla, es decir contaminación microbiana del producto.

Además, las emulsiones de aceite en agua son como soluciones acuosas propensas a contaminación microbiana durante su uso. Si fueran a presentarse en recipientes de multi-uso que son en principio más rentables y convenientes para los pacientes que los viales de uso sencillo, tendrían que preservarse para asegurar su calidad microbiológica. Al mismo tiempo, los conservadores que pueden usarse en formulaciones oftálmicas son potencialmente perjudiciales para los ojos, en particular para la superficie ocular, y deben de evitarse cuando sea posible.

Como otra alternativa para portadores líquidos acuosos que son problemáticos para las sustancias de fármaco sensibles al agua, la patente de Estados Unidos N° 6.458.376 propone gotas para ojos en la base de perfluorocarbonos líquidos no acuosos. Al menos algunos de los perfluorocarbonos preferidos están presentes como biocompatibles y no irritantes para el ojo. Las composiciones se formulan como suspensiones, en particular de partículas de portador polimérico que incluyen la sustancia de fármaco y que son capaces de liberar el fármaco lentamente sobre un periodo extendido de tiempo. Además, las composiciones pueden comprender un tensoactivo tal como un alcohol etoxilado no iónico o sorbitan. El tensoactivo funciona como un estabilizador de suspensión y previene la agregación.

Sin embargo, ha sido encontrado por los presentes inventores que estas suspensiones de fármaco en perfluorocarbonos padecen de varias desventajas. Si se formulan sin tensoactivo, tienden a separarse (por flotamiento, o a veces por sedimentación) muy rápidamente, y llevan a agregación de partícula sustancial. Al mismo tiempo, las suspensiones colocadas son muy difíciles de volverse a dispersar por agitación sola. Estas propiedades pobres de suspensión física impactarían seriamente su utilidad como gotas para ojos. No solo es muy inconveniente para los pacientes la agitación vigorosa y la necesidad de administración rápida antes de que la suspensión se separe de nuevo; las propiedades pobres de la suspensión también se asocian con el riesgo de errores sustanciales de dosificación. Por otro lado, los tensoactivos, que son potencialmente irritantes para el ojo y de los cuales su uso en preparaciones oftálmicas deben evitarse o limitarse a un nivel bajo, son muy efectivos estabilizando las suspensiones perfluorocarbono. La incorporación de cantidades altas de tensoactivo que pueden alcanzar una mejor estabilización del sistema de suspensión es fisiológicamente no deseable.

En el contexto de suministro de aerosol de tensoactivo para el pulmón, el documento de patente WO 2005/099718 menciona que los alcanos semifluorados tal como perfluorooctileno o perfluorohexildecano pueden usarse como portadores líquidos de sustitutos de tensoactivos, por ejemplo fosfolípidos nativos o sintéticos. El documento es silencioso acerca de sustancias de fármaco inestable pobremente solubles o químicamente inestables, dejando solo el propósito de administración tópica para la nariz u ojo, o por inyección. Ninguno describe otros sistemas más allá de las soluciones coloidales de tensoactivos.

Hay la necesidad de mejoras adicionales en la formación de fármacos pobremente solubles o sensibles al agua. En particular, hay la necesidad de formulaciones de fármaco líquidas que son idóneas para las vías de administración oftálmica, inyectable, y/u otras que no posean una o más de las desventajas de las composiciones de la técnica previa. También hay la necesidad de formulaciones de suspensión mejoradas que sean físicamente estables y fáciles de manejar, así como también formulaciones no acuosas mejoradas para sustancias de fármaco hidrolíticamente sensibles.

Por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica novedosa que sea útil para el suministro de sustancias de fármaco pobremente solubles y/o sensibles al agua. Otro objeto es proporcionar formulaciones para suministro mejoradas, oftálmicas, tópicas, que combatan una o más desventajas de las formulaciones conocidas. También es un objeto proporcionar una composición adicional mejorada que pueda ser suministrada por medio de la vía inyectable. Además, es un objeto proporcionar suspensiones farmacéuticas con propiedades de suspensión mejoradas. Un objeto adicional es proporcionar formulaciones mejoradas líquidas no acuosas que combatan las limitaciones de las formulaciones presentemente conocidas. Los objetos adicionales de la invención se volverán claros en la base de la siguiente descripción, ejemplos, y reivindicaciones de la patente.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que está en la forma de una suspensión y comprende partículas de un ingrediente activo y un vehículo líquido. El vehículo se caracteriza en que comprende un alcano semifluorado.

El ingrediente activo que se suspende en el vehículo es preferiblemente seleccionado de las sustancias de fármaco que son pobremente solubles en agua, o sensibles a degradación hidrolítica, o ambas. El ingrediente activo está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

La composición de la invención es particularmente idónea para el suministro de tales sustancias de fármaco preferidas por medio de la vía tópica de administración, en particular por administración tópica al ojo o nariz del paciente. También es útil como una medicina inyectable.

- 5 Ha sido encontrado por los inventores que la composición de la invención combate sorprendentemente muchos retrasos de la formulación de suspensión acuosa y no acuosa previamente conocidas. En particular, no necesariamente aglomera, y es fácilmente re dispersada homogéneamente por agitación simple. Además, estas propiedades físicas ventajosas que permiten la administración conveniente y aseguran la dosificación precisa y reproducible se logran normalmente sin la incorporación de tensoactivos, o con niveles muy bajos de tensoactivos que es poco probable que irriten los ojos, nariz, o el sitio de inyección.

Descripción detallada de la invención

- 15 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que está en la forma de una suspensión y comprende partículas de un ingrediente activo, que está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva, y un vehículo líquido. El vehículo se caracteriza en que comprende un alcano semifluorado de la fórmula RFRH, en donde RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal con 3 a 10 átomos de carbono y en donde RH es un grupo alquilo lineal con 3 a 10 átomos de carbono.

- 20 Como se usa en el presente documento, una composición farmacéutica es una composición que comprende al menos un ingrediente farmacológicamente activo o agente de diagnóstico en combinación con al menos un excipiente farmacéutico. Una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a una dosis, concentración o fuerza que sea útil para producir un efecto farmacológico deseado.

- 25 Una suspensión puede definirse como un tipo de dispersión, es decir un sistema que tenga al menos una fase continua (o coherente) y al menos una fase discontinua (o interna) que se dispersa en la fase continua. En una suspensión, la fase dispersa está en el estado sólido. Las suspensiones útiles para practicar la invención son líquidas, al menos a una temperatura fisiológica, que significa que la parte continua es líquida. Normalmente, las suspensiones también son líquidas a temperatura ambiente.

- 30 Algunas de las ventajas clave de la presente invención se producen por la presencia de un alcano semifluorado en la composición, funcionando como un vehículo de suspensión líquido. Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados algunos de cuyos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por fluorina. En los alcanos semifluorados (SFA) usados en la presente invención, un segmento de hidrocarburo no fluorado lineal y un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal están presentes, cada uno teniendo 3 a 10 átomos de carbono. De este modo estos compuestos siguen la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, en donde n y m son independientemente seleccionados de 3 a 10.

- 35 Una nomenclatura que es frecuentemente usada para los SFA designa a un segmento de hidrocarburo perfluorado como RF y un segmento no fluorado como RH. Alternativamente, los compuestos pueden referirse como F_nH_m y F_nH_m, respectivamente, en donde F se refiere a un segmento de hidrocarburo perfluorado, H se refiere a un segmento no fluorado. De nuevo, n y m definen el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F₃H₃ se usa para perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura se usa usualmente para compuestos que tienen segmentos lineales. Por lo tanto, a menos que se indique de otro modo, debe asumirse que F₃H₃ se refiere a 1-perfluoropropilpropano, más que 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

Los SFA que son útiles en el contexto de la presente invención también se describen en EP-A 965 334, EP-A 965329 y EP-A 2110126, la descripción de cuyos documentos se incorporan en el presente documento.

- 50 Los SFA preferidos incluyen en particular los compuestos F₄H₅, F₄H₆, F₆H₄, F₆H₆, F₆H₈, y F₆H₁₀. Particularmente preferidos para llevar a cabo la invención son F₄H₅, F₄H₆, F₆H₆ y F₆H₈. En otra modalidad particularmente preferida, la composición de la invención comprende F₆H₈.

- 55 Opcionalmente, la composición puede comprender más de un SFA. Puede ser útil combinar los SFA, por ejemplo, para lograr una propiedad objetivo particular tal como una cierta densidad o viscosidad. Si se usa una mezcla de SFA, además se prefiere que la mezcla comprenda al menos uno de F₄H₅, F₄H₆, F₆H₄, F₆H₆, F₆H₈, y F₆H₁₀, y en particular uno de F₄H₅, F₄H₆, F₆H₆ y F₆H₈. En otra modalidad, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados de F₄H₅, F₄H₆, F₆H₄, F₆H₆,

- 60 F₆H₈, y F₆H₁₀, y en particular al menos dos miembros seleccionados de F₄H₅, F₆H₆ y F₆H₈.

- Los SFA líquidos son químicamente y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas están en un intervalo de 1,1 a 1,7 g/cm³, y su tensión de superficie puede ser tan baja como 19 mN/m. Los SFA del tipo RFRH son insolubles en agua pero también de algún modo anfífilos, con incremento de lipofilicidad correlacionando con un tamaño de incremento del segmento no fluorado.

Los SFA líquidos del tipo RFRH están siendo usados comercialmente para desplegar y reappicar una retina, para taponamiento a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert et al., *European Journal of Ophthalmology*, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000), y como soluciones de lavado para aceite de silicio residual después de la cirugía vitreo-retinal. Experimentalmente, también se han usado como sustitutos de sangre (H. Meinert et al., *Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology*, Vol. 21(5), pp. 583-95, 1993). Estas aplicaciones han establecido los SFA como compuestos fisiológicamente bien tolerados. Por otro lado, los SFA no se han usado como excipientes en productos de fármaco aprobados al día de hoy.

Se ha encontrado por parte de los inventores que los SFA son particularmente idóneos como portadores, vehículos o excipientes en composiciones oftálmicas para administración tópica. Esto se basa en el hecho de que los SFA son capaces de disolver muchos compuestos pobremente solubles en agua que son de interés en oftalmología, pero también en el descubrimiento de que son inesperadamente bien tolerados por el ojo, como se muestra en la prueba preclínica. Esto es muy sorprendente como solventes orgánicos o no acuosos, quizás con la excepción de compuestos aceitosos, son normalmente muy irritantes o incluso altamente perjudiciales cuando se administran tópicamente a un ojo.

Comparado a portadores o vehículos aceitosos en composiciones oftálmicas para uso tópico, los SFA exhiben un índice de refracción que es mucho mejor compatible con el objetivo de una visión mínimamente afectada: Mientras que la preparación aceitosa lleva a una visión borrosa y por lo tanto no puede administrarse en cualquier situación en la cual el paciente necesita una visión clara, los SFA causan poca o nada de borrosidad.

Tabla 1

SFA	índice de refracción
F4H4	1,308
F4H5	1,3204
F4H6	1,334
F4H7	1,3357
F4H8	1,348
F6H4	1,306
F6H6	1,3224
F6H7	1,3366
F6H8	1,3432
F6H9	1,3494

Por ilustración, el índice de refracción del fluido de la lágrima está cerca al del agua, es decir 1,333 a temperatura ambiente (TA). Los aceites normalmente tienen un índice de refracción sustancialmente más alto tal como alrededor de 1,46 (aceite de palmera), 1,47 (aceite de ajonjolí), o 1,48 (aceite de ricino). En contraste, los inventores han determinado los índices de refracción de varios SFA de interés para estar en la región de 1,29 a 1,35, es decir mucho más cerca al del agua. En una de las modalidades específicas, la invención es por lo tanto practicada por SFA del cual el índice de refracción es de 1,29 a 1,35, y en particular alrededor de 1,30 a alrededor 1,35 a 20 °C. EL índice de refracción para los SFA seleccionados se muestra en la tabla 1.

Comparado a los perfluorocarbonos propuestos como vehículos para medicinas oftálmicas en por ejemplo la patente de Estados Unidos N° 5.518.731 y la patente de Estados Unidos N° 6.458.376, los SFA proporcionados por la presente invención permiten la formulación de suspensión líquida con propiedades superiores. Los inventores han encontrado que cuando los compuestos perfluorados se usan como vehículos líquidos, las suspensiones tienden a separarse muy rápidamente por flotamiento de la fase dispersa, o por su sedimentación, dependiendo de las densidades relativas de la fase dispersa y de la fase continua. Esto es acompañado por una formación rápida de agregados de partículas que pueden ser densas y pobremente dispersables. El flotamiento o sedimentación rápida hace la dosificación precisa y reproducible muy retardada, si no es posible. Por ejemplo, si una suspensión oftálmica se establece muy rápido después de la agitación, la primera dosificación de un recipiente completo, si no se retira inmediatamente bajo agitación, contendrá un número más bajo que el pretendido de partículas de fármaco, a menos que el recipiente se mantenga al revés, en cuyo caso más que la cantidad pretendida de partículas de fármaco se dispersarán. Cuando el mismo recipiente está casi lleno y las últimas dosis se dispersan, el retiro de dosis de fármaco por volumen será demasiado alto si este era bajo al principio, y viceversa.

Además, los agregados pueden fácilmente obstruir los canales de dosificación o aberturas de los recipientes y por lo tanto llevar a dosificaciones erróneas. Si se dispensan del recipiente, pueden causar irritación de la conjuntiva o de la córnea, dependiendo de su tamaño, forma y dureza.

En contraste, las suspensiones bajas en SFA de acuerdo a la invención se mantienen finamente dispersas y homogéneas. Si toma lugar el flotamiento o la sedimentación, ocurre lentamente, dejando suficiente tiempo para que el paciente retire una dosis después de agitar el sacudidor. La formación de agregados grandes no se observa. Después del flotamiento o sedimentación, las partículas de fármaco son fácilmente re dispersadas por agitación gentil, y parecen retener en gran medida su distribución original de tamaño de partícula.

Estas propiedades inesperadas de suspensiones basadas en SFA resultan en calidad farmacéutica superior y características de desempeño. El nivel de conveniencia para el paciente y/o proveedor de cuidado a la salud se incrementa en gran medida. Más importantemente, la exactitud de dosificación, es decir precisión y reproducibilidad de dosificación, se mejora en gran medida sobre otros tipos de suspensiones farmacéuticas. Esto hace visible un efecto terapéutico más confiable y un riesgo reducido de efectos adversos que resultan de sobredosis.

Las propiedades físicas superiores de las suspensiones de acuerdo a la invención producen estas composiciones particularmente útiles para administración tópica al ojo de un paciente. Sin embargo, también se logran beneficios similares cuando las suspensiones se administran nasalmente, en una oreja, o parentalmente por inyección. Los modos preferidos de inyección incluyen inyección dérmica, subcutánea, intramuscular, y locoregional. Las más preferidas son las vías de administración subcutánea e intramuscular.

Además, los SFA exhiben una humectación notable y comportamiento de propagación por los cuales suministran un ingrediente activo incorporado rápidamente y efectivamente a la superficie corneal y conjuntiva. La humectación se refiere a la habilidad de un líquido para establecer y mantener contacto con una superficie sólida, resultando de interacciones intramoleculares cuando se presentan dos. El balance entre fuerzas adhesiva y cohesiva determina el grado de humectación. Entre más altas sean las fuerzas adhesivas comparadas a las fuerzas cohesivas, más se propagará un goteo de líquido a través de la superficie del material sólido. A la inversa, las fuerzas cohesivas muy altas dentro del líquido causarán el goteo para formar una esfera, de este modo evitando el contacto con la superficie. Similarmente, la propagación también puede ocurrir en la interfaz de dos líquidos que se pongan en contacto el uno con el otro.

Una medición para la humectación y propagación es el ángulo de contacto θ . El ángulo de contacto es el ángulo en el cual la interfaz de líquido-vapor se encuentra con la interfaz sólido-líquido o líquido-líquido. La tendencia de un goteo para propagarse incrementa mientras el ángulo de contacto disminuye. De este modo, el ángulo de contacto proporciona una medición inversa de humectabilidad.

Un ángulo de contacto bajo de menos que 90° indica humectabilidad y/o propagación alta, mientras que un ángulo de contacto más alto indica humectabilidad y propagación. La humectabilidad y propagación perfecta resultan en un ángulo de contacto de 0° , también reportado como ángulo de contacto no medible.

Los inventores han encontrado que los SFA usados en la presente invención, en particular los SFA preferidos, exhiben una humectación excelente de varias superficies que no son fácilmente humectadas por formulaciones convencionales de fármaco. Por ejemplo, el ángulo de contacto tanto de F4H5 como de F6H8 en tabletas comprimidas de ya sea cloruro de tropio y fenofibrato (150 mg de sustancia de fármaco comprimida a 15-20 kN para tabletas de 13 mm en diámetro) no fue medible, es decir ocurrió la humectación perfecta. Se observa que el fenofibrato es un ejemplo de un compuesto hidrofóbico, pobremente soluble en agua, mientras que el cloruro de tropio es hidrofílico y soluble en agua. En comparación, el ángulo de contacto de agua purificada en la tableta de fenofibrato se determinó como $92,5^\circ$, es decir la tableta fue pobremente humectada por agua.

Una ventaja adicional sorprendente de los SFA encontrada por los inventores es que parecen formar gotas muy pequeñas cuando se dispensan de un gotero tal como de un gotero para ojos. Sin desear que se enlace por teoría, se cree que el tamaño de gota pequeña es el resultado de una interacción de las propiedades únicas de los SFA en los términos de su densidad, viscosidad, y tensión de superficie. En cualquier caso, se cree que para la administración tópica en un ojo una gota pequeña o volumen de administración es altamente ventajoso ya que la capacidad del saco lagrimal para aceptor y mantener el fluido es extremadamente limitada. De hecho, es muy común que la administración de una formulación convencional de gotas para ojos basada en agua o aceite inmediatamente lleve a una descarga de una fracción sustancial de la medicina administrada así como también algún fluido de la lágrima. Al mismo tiempo, hay el riesgo de que algo de la dosis administrada se tome sistemáticamente por medio del ducto nasolagrimal. Por lo tanto, si una dosis efectiva de un ingrediente activo puede incorporarse en un volumen pequeño de líquido el cual pueda dispensarse como una gota muy pequeña, esto también debería contribuir a una confiabilidad y reproducibilidad de dosificación sustancialmente incrementadas, de este modo mejorando la seguridad y efectividad de la terapia.

Aún una ventaja adicional de la invención que se basa en el uso de los SFA es que pueden diseñarse o mezclarse para un comportamiento de evaporación óptimamente ajustado después de la administración. De este modo es posible formular una composición oftálmica que entregue eficientemente un compuesto activo al ojo de manera que los vehículos líquidos se eliminen subsecuentemente por medio de evaporación. Este es un contraste agudo para los vehículos de gotas para ojos perfluorados o aceitosos que no se evaporen fácilmente y de este modo formen residuos no fisiológicos en el sitio de administración, por ejemplo en el saco lagrimal.

Además, la invención proporciona un medio de formulación de composiciones oftálmicas no acuosas que son microbiológicamente estables. Esto es debido al hecho de que los SFA no son normalmente propensos a contaminación microbiana. Por lo tanto, es posible formular composiciones oftálmicas libres de conservador que son mejor tolerables para muchos pacientes, en particular pacientes que padecen de una enfermedad o condición oftálmica. El mismo beneficio se logra cuando las suspensiones se usan para inyección parental.

Preferiblemente, las suspensiones basadas en SFA de la invención se usan para formular ingredientes activos que son ya sea pobremente solubles en agua o sensibles a la degradación hidrolítica, o ambos. Se cree que la invención es particularmente útil si el compuesto activo se selecciona de sustancias de fármaco pobremente solubles en agua que son de otros modos retardadores para formularse para uso oftálmico o inyectable. Como se usa en el presente documento, un compuesto es pobremente soluble en agua si exhibe una solubilidad que recae en las definiciones de "escasamente soluble", "ligeramente soluble", "muy ligeramente soluble", o "prácticamente insoluble" (de acuerdo a Ph. Eur. 6a Ed.). Los ingredientes activos particularmente preferidos que son "muy ligeramente solubles" o "prácticamente insolubles". En otra modalidad, se prefiere que el ingrediente activo exhiba una solubilidad en agua de menos que alrededor de 1 mg por ml, según medido a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) y a pH neutral (pH 6,0 y pH 8,0).

Los ejemplos de ingredientes activos idóneos incluyen agentes antibióticos pobremente solubles tal como ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, gentamicina, tobramicina, cloranfenicol, polimixina B, neomicina, kanamicina, eritromicina, o ácido fusídico; agentes antihongos pobremente solubles tal como anfotericina B; corticoides pobremente solubles tal como fluorometolona, prednisolona o dexametasona; agentes anti-inflamatorios no esteroidales pobremente solubles tal como ibuprofeno, indometacina, o flurbiprofeno; o agentes antivirales pobremente solubles tal como ganciclovir, por mencionar solo algunos de los candidatos de fármaco potenciales

El ingrediente activo se incorpora en la forma de partículas sólidas suspendidas. En una modalidad particular, las partículas suspendidas en gran medida o exclusivamente consisten de ingrediente activo. En otra modalidad, el ingrediente activo está asociado con, o incrustado en, un material sólido que también no se disuelve en la fase líquida continua de la suspensión.

El tamaño de la partícula de la fase dispersada está preferiblemente debajo de alrededor de 300 μm , que significa que la mayoría de las partículas, por ejemplo al menos alrededor de un 90 % de las mismas, tiene un tamaño en este intervalo. Cual tipo de diámetro de partícula se considera como tamaño de partícula dependerá del método usado para la distribución de tamaño de partícula, que en turno se selecciona para ser apropiado para el tipo de material sólido y el intervalo de tamaño aproximado. Por ejemplo, la difracción láser o la difracción de la luz dinámica (también conoide como espectroscopía de correlación de fotón o dispersión de la luz cuasi-elástica) son métodos apropiados para determinar los tamaños de partículas en el intervalo coloidal y de micrón bajo, mientras que el análisis de sedimentación, análisis de tamiz o fotoanálisis puede seleccionarse para tamaños más grandes de partículas.

En una modalidad adicional, al menos alrededor de un 90 % de las partículas suspendidas tienen un tamaño de no más de alrededor de 200 μm , en particular de alrededor de 0,2 μm a alrededor de 200 μm , o de alrededor de 0,5 μm a alrededor de 150 μm , o de alrededor de 1 μm a alrededor de 100 μm . Específicamente para administración oftálmica, también puede ser útil seleccionar material micronizado del cual el tamaño de partícula predominante está en el intervalo de alrededor de 1 μm a alrededor de 20 μm , con tamaño medio de partículas (promedio de volumen) por ejemplo en el intervalo de alrededor de 2 μm a alrededor de 15 μm , según medido por la difracción láser, y en particular de alrededor de 2 μm a alrededor de 10 μm .

Como se mencionó, los efectos ventajosos de la invención son particularmente obvios cuando un ingrediente activo es seleccionado el cual es pobremente soluble en agua y/o sensible al agua, por ejemplo propenso a degradación hidrolítica. Especialmente en combinación con tal ingrediente activo inestable se recomienda que la composición este sustancialmente libre de agua, quizá excepto por las cantidades residuales de agua que pueden ser introducidas por medio de los componentes sólidos o líquidos. Al mismo tiempo, las suspensiones libres de agua también pueden ser útiles en muchos otros casos.

En contraste a algunas otras suspensiones conocidas de la técnica anterior, las formulaciones de la invención no requieren tensoactivo, o solo pequeñas cantidades de tensoactivo, para su estabilización física. Esta es una ventaja importante ya que los tensoactivos tienen un potencial sustancial para irritación y toxicidad local, especialmente cuando se administran al ojo o por inyección. De acuerdo a una de las modalidades preferidas, las composiciones de la invención están sustancialmente libres de tensoactivo. En una modalidad adicional, la cantidad total de tensoactivo o tensoactivos, si se incorpora más de un tensoactivo, no es más que alrededor de un 10 % en peso, en particular no más que alrededor un 5 % en peso, o preferiblemente no más que alrededor un 2 % en peso, respectivamente. En modalidades adicionales preferidas, la cantidad es no más que alrededor de un 1 % en peso, o no más que alrededor de un 0,5 % en peso, respectivamente.

En este contexto, los SFA como se describen en el presente documento, aunque poseen algunas propiedades anfífilas debido a su estructura química la cual incluye grupos alquilo (o alquilenos) fluorados y no fluorados caracterizados por diferentes grados de lipofiliidad, no se entienden como estando dentro del enfoque de los

tensoactivos.

Los tensoactivos que están ausentes o solo presentes en cantidades pequeñas incluyen tensoactivos no iónicos, catiónicos, aniónicos, y zwitteriónicos comúnmente usados como excipientes en varios tipos de composiciones farmacéuticas, por ejemplo como agentes de humectación, emulsificadores, agentes dispersantes, solubilizadores y similares. Los ejemplos de tensoactivos que se consideran potencialmente útiles incluyen tiloxapol, poloxámeros tal como Pluronic F68LF o Lutrol F68, Pluronic L- G2LF y Pluronic L62D, polisorbatos tal como polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de sorbitan, estearatos de polioxilo, lecitinas, fosfolípidos purificados o sintéticos, y mezclas de dos o más de los mismos.

Las composiciones de la invención además pueden comprender líquidos orgánicos no fluorados, por ejemplo para modificar las propiedades del vehículo líquido, tal como la viscosidad. Tal otro líquido puede ser un aceite seleccionado de aceites glicérido, ceras líquidas, y parafina líquida, o un solvente orgánico exhibiendo un grado alto de biocompatibilidad, o una mezcla de más de uno de los excipientes de líquido.

Los ejemplos de excipientes aceitosos potencialmente útiles que pueden usarse en combinación con uno o más SFA incluyen aceites de triglicéridos (es decir aceite de soya, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de almendras dulces), aceite mineral (es decir parafina y vaselina líquida), triglicéridos de cadena media (MCT), ácidos grasos aceitosos, miristato de isopropilo, alcoholes grasos aceitosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres de sacarosa aceitosos, o cualquier otra sustancia aceitosa que sea fisiológicamente tolerada por el ojo.

Los ejemplos de solventes orgánicos potencialmente útiles incluyen glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y etanol. Sin embargo, la concentración del cosolvente debe ser preferiblemente relativamente baja a la de la mezcla SFA o SFA. Si un solvente orgánico tal como etanol se usa, es recomendable tenerlo debajo de un nivel de aproximadamente un 5 % en peso. Más preferiblemente, el contenido de etanol es de alrededor de un 0,1 a alrededor de un 2 % en peso, y más preferiblemente no más que alrededor de un 1 % en peso.

Claro que la composición puede comprender excipientes farmacéuticos adicionales como se requieran o sean útiles. Los excipientes potencialmente útiles incluyen ácidos, bases, antioxidantes, estabilizadores, agentes de sinergia, agentes de coloración, agentes de espesamiento, y - si se requiere en un caso en particular - un conservador.

Además, la invención proporciona un kit farmacéutico que comprende la composición como se describió anteriormente y un recipiente manteniendo la composición. Preferiblemente, el recipiente el cual contiene la composición tiene un medio de dosificación tal como un dispositivo de goteo adaptado para administrar tópicamente la composición al ojo de un paciente. En una de las modalidades preferidas, el medio de dosificación se adapta para dispensar la composición gota a gota en volúmenes de menos que alrededor de 30 μl por gota. En modalidades adicionales, el medio de dosificación se adapta para dispensar gotas que tiene un volumen de menos que alrededor de 20 μl , 15 μl , o 10 μl , respectivamente. En particular, los volúmenes de gota de menos que 10 μl son presentemente considerados muy útiles en vista de la capacidad de mantenimiento limitado de uno de los sitios preferidos de administración, el frente del ojo. Para evitar la duda, tales tamaños de gotas pequeñas son principalmente permitidos por la incorporación del SFA (o los SFA) de acuerdo a la invención, y goteros comunes para gotas de ojos que normalmente suministran gotas acuosas de alrededor de 30 a 60 μl son capaces de dispensar gotas mucho más pequeñas de formulaciones basadas en SFA.

Las suspensiones líquidas de la invención pueden prepararse por medio de métodos convencionales. En principio, las partículas sólidas que comprenden el ingrediente activo pueden dispersarse en el vehículo líquido que comprende el SFA. Alternativamente, las partículas pueden precipitarse in situ agregando una solución - normalmente orgánica - del ingrediente activo (y, opcionalmente, uno o más excipientes líquidos) bajo condiciones controladas para el vehículo con base SFA.

El tamaño de partícula de la fase dispersada puede ajustarse antes o después de que las partículas se combinen con el vehículo líquido. En una de las modalidades preferidas, las partículas del ingrediente activo se proporcionan las cuales ya tienen el tamaño de partícula apropiadamente seleccionado. Los polvos que tienen tal tamaño de partícula seleccionado pueden obtenerse directamente de la síntesis del compuesto respectivo por ingeniería de cristal, o después de la síntesis por molienda convencional o métodos de fresado usando equipo estándar tal como un molino de bolas, molino de martillos, molino, molino coloidal, un molino de chorro, o similares. Si el tamaño de partícula va a reducirse después de la preparación de una suspensión, puede usarse la ultrasonificación así como también varios tipos de homogeneizadores, tales como molinos coloidales o homogeneizadores de alta presión.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención; sin embargo, estos no deben de entenderse como restricción del enfoque de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 El tamaño de la gota de los SFA seleccionados en términos de peso y volúmenes de las gotas de estos tres goteros se determinó y comparó al del agua purificada. Los dispositivos usados para dispensar las gotas fueron (a) una pipeta Pasteur de 2 ml (grosor de pared 0,53 mm; diámetro de la punta externa: 1,50 mm; longitud: 150 mm) hecha de vidrio, (b) una aguja de inyección de 20 G (0,9 mm x 50 mm), y (c) un gotero de un producto comercial de gotas para ojos (Hylo-Vision). Los pesos de las gotas se midieron a 25 °C usando una balanza de laboratorio; los volúmenes se calcularon. Cada prueba se realizó 10 veces. Los resultados de los experimentos (valores medios de los tamaños de gota y desviaciones estándar) se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Material	Pipeta de vidrio		Aguja de inyección		Gotero de ojos	
	mg	µl	mg	µl	mg	µl
Agua	31,2 ± 1,4	31,3 ± 1,4	11,0 ± 0,9	11,1 ± 0,9	36,0 ± 2,2	36,1 ± 2,2
F4H5	6,0 ± 0,4	4,7 ± 0,3	2,6 ± 0,4	2,0 ± 0,3	12,4 ± 0,2	9,6 ± 0,2
F6H8	6,6 ± 0,6	5,0 ± 0,4	3,4 ± 0,2	2,5 ± 0,1	13,7 ± 0,4	10,3 ± 0,3

- 15 La tabla 2 muestra que las gotas de F4H5 y F6H8 son dramáticamente más pequeñas y más ligeras que las gotas de agua dispensadas del mismo dispositivo. Tomando en cuenta el hecho de que los SFA tiene una capacidad alta para disolver muchos ingredientes activos muy bien, se concluye que los SFA son vehículos líquidos altamente idóneos para gotas de ojos que son mejor retenidas por el saco lagrimal, producen poco derramamiento, y de este modo tiene un potencial para suministrar una dosis más confiablemente y reproduciblemente para el ojo que las formulaciones convencionales para gotas de ojos.

Ejemplo 2

- 25 La tolerabilidad fisiológica de F4H5 y de una mezcla de etanol al 1 % en peso en F4H5 se evaluó en una prueba de irritación de ojo ex-vivo (EVEIT) usando ojos de conejo tomados de animales recientemente sacrificados. Los ojos se sujetaron en sistemas de microbomba acoplados a cámaras que continuamente suministraron a los ojos con medio de cultivo (Medio Mínimo Esencial, MEM T031-05) sin suero de ternero fetal. La viabilidad de los ojos se monitoreó viendo regularmente la concentración de lactato y glucosa en el eluido de la cámara. La superficie corneal de los ojos fue dañada por abrasión, usando un abrasivo de cerámica dental (638XF, Meisinger). Para cada ojo, se prepararon cuatro lesiones de 3,0 a 4,5 mm².

- 35 Con el fin evaluar el efecto de F4H5 y F4H5 con etanol al 1 % en peso en la córnea, una cantidad de aproximadamente 0,25 a 0,50 µl de la sustancia de prueba respectiva se dejó caer en el centro de una córnea una vez cada hora por un periodo de 12 horas, seguido de un periodo de descanso de 12 horas en el cual la córnea fue sumergida en el medio de cultivo para estimular una tapa cerrada durante una fase nocturna. Además, una solución acuosa de ácido hialurónico (0,1 % en peso) se usó como referencia (se sabe que el ácido hialurónico mejora la restauración de la superficie de la córnea después del daño), el medio de cultivo se usó como control, y la solución acuosa de cloruro de benzalconio (0,01 % en peso) se usó como control negativo. Cada prueba se realizó por un periodo de tiempo de 3 días. Los efectos fueron observados por tomografía de coherencia óptica (OCT), determinando digitalmente las dimensiones de las lesiones después de la tinción con fluoresceína, y finalmente por una evaluación histológica del epitelio corneal y el endotelio al final de cada experimento.

- 45 En resultado, se encontró en particular que F4H5 fue mejor tolerado que el medio de cultivo, y que exhibe un efecto positivo en la cicatrización de la córnea dañada similar a la del ácido hialurónico. Incluso cuando comprende etanol al 1 % en peso F4H5 es tolerado muy bien por el ojo. La formación de imágenes OCT reveló no indicación de penetración de F4H5 en la córnea.

- 50 A más detalle, se encontró que las lesiones preparadas por la abrasión se volvieron más pequeñas o más grandes con el tiempo dependiendo del líquido que se administró a la córnea. La cicatrización sustancial ocurrió cuando F4H5, F4H5 con etanol al 1 % en peso, o ácido hialurónico se usó. En contraste marcado, la administración de cloruro de benzalconio lleva a un crecimiento rápido de las lesiones eventualmente llevando a una desintegración completa del epitelio corneal. El medio de cultivo tuvo un efecto intermedio. Las tablas 3 y 4 muestran las dimensiones de las lesiones [mm²] antes y después de las pruebas con los varios líquidos de prueba y controles, respectivamente.

55

Tabla 3

	Corrida 1	F4H5		F4H5 + EtOH al 1 %	
		Corrida 2	Corrida 3	Corrida 1	Corrida 2
Tamaño inicial [mm ²]	9,95	12,88	12,09	14,68	14,99
Tamaño final [mm ²]	0,19	1,01	0,06	0,30	2,26
Cambio [%]	-98,1	-99,0	-99,5	-98,0	-84,9

*EtOH: etanol

Tabla 4

	HA			MEM			BAC
	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	
Tamaño inicial [mm ²]	13,22	16,03	14,87	15,5	15,57	13,11	16,05
Tamaño final [mm ²]	0,36	0,24	0,00	2,51	6,83	0,00	> 60
Cambio [%]	-97,3	-98,5	-100	-83,8	-56,1	-100	**

*HA: ácido hialurónico; BAC: cloruro de benzalconio; MEM: medio esencial mínimo
 **La lesión cubrió esencialmente la superficie corneal completa

- 5 La evaluación morfológica e histológica reveló que las corneas tratadas con F4H5 o ácido hialurónico no solo tuvieron muy buena cicatrización, sino que también estuvieron enteramente claras al final de las pruebas, con morfología de superficie suave y saludable. Los ojos tratados con F4H5 con etanol al 1 % en peso mostraron una morfología total saludable, las corneas estuvieron claras y los epitelios solo revelaron muy pocos signos de daño restantes de las lesiones. En contraste, algunos de los controles tratados con medio de cultivo mostraron algo de aspereza importante en la superficie, y el ojo tratado con cloruro de benzalconio mostró no solo la desintegración completa del epitelio corneal, sino también una mayor discapacidad de la córnea completa incluso incluyendo el endotelio.

Ejemplo 3

- 15 En un conjunto similar de experimentos como se describe en el Ejemplo 2, la tolerabilidad fisiológica de F6H8 y de una mezcla de etanol al 1,0 % en peso en F6H8 se evaluó en una prueba de irritación de ojo ex vivo (EVEIT). De nuevo, el medio mínimo esencial (MEM) se incluyó como control negativo, la solución de cloruro de benzalconio (0,01 %) como control positivo, y la solución de ácido hialurónico (0,1 %) como una referencia.
- 20 En resultado, el tratamiento de control con MEM llevó a una remisión completa de las abrasiones (tamaño de partida: 14,14 mm²) dentro de 2 días, mientras que el tratamiento con BAC incrementó las lesiones de 11,23 mm² a una pérdida epitelial completa afectando toda la superficie corneal. En el caso de ácido hialurónico, el área de daño corneal comenzó con 12,16 mm² y se redujo dentro de 3 días a solo 0,32 mm² en un primer conjunto de experimentos, representando una reducción por 97,4 %. En un segundo conjunto, la cicatrización completa se logró con este compuesto de referencia. En dos conjuntos separados para cada prueba, ambos F6H8 así como también la muestra de etanol (1,0 %) en F6H8 llevaron a una remisión completa de las lesiones corneales de 10,54 a 16,65 mm² en tamaño después de 2 o 3 días de exposición, respectivamente, indicando una compatibilidad oftálmica excelente.

Ejemplo 4

- 30 El recipiente de molienda de un molino planetario de laboratorio de tamaño balón se llenó con 8 ml de una suspensión de varias cantidades de ciprofloxacina cruda en F6H8 o F4H5, respectivamente. Las mezclas se procesaron hasta que se obtuvieron suspensiones finas, homogéneas con tamaños de partícula predominantemente debajo de 50 µm. Las densidades de las suspensiones se determinaron como 1,327 g/cm³ (ciprofloxacina/F6H8; 3 mg/ml) y 1,286 g/cm³ (ciprofloxacina/F4H5; 3 mg/ml), respectivamente.

- 35 El comportamiento de propagación de la suspensión de ciprofloxacina/F6H8 se determinó colocando una cantidad de 50 µl de la suspensión en una placa de vidrio plano, limpia. Se observó que la suspensión se extendió uniformemente; casi el área humedecida por completo de la superficie de vidrio también exhibió partículas de ingrediente activo. En otras palabras, no solo la fase líquida de la suspensión muestra un excelente comportamiento de propagación, sino la suspensión como tal, incluyendo la fase sólida dispersa.

- 45 La viscosidad dinámica de las suspensiones de ciprofloxacina/F6H8 se determinó por varias concentraciones de ciprofloxacina. En resultado, las viscosidades en las concentraciones de 0, 1, 3, y 5 mg/ml todas estuvieron en un intervalo de alrededor de 3,4 a 3,6 mPa.s; solo en concentraciones de 10 y 20 mg/ml, la viscosidad incrementó moderadamente a 3,8 y 4,1 mPa.s, respectivamente, indicando que la suspensión será fácilmente dispensable con

goteros convencionales o dispositivos similares incluso en concentraciones relativamente altas del ingrediente activo.

Ejemplo 5

5 De manera similar como se describe en el Ejemplo 4, las suspensiones se prepararon de la levofloxacin cruda, ganciclovir sódico, clorhexidina y dopamina N-octanoil en F4H5 o F6H8 teniendo varias concentraciones de los ingredientes activos en el intervalo de 1,5 mg/ml a 40 mg/ml. Las suspensiones fueron físicamente estables. Aquellas en las que la fase dispersa se estableció o se hizo crema con el tiempo fueron fácilmente redispersables por agitación gentil. Se observó comportamiento de propagación excelente, en particular para las suspensiones basadas en F6H8.

10

Ejemplo 6

Una solución de 10 mg de dexametasona en etanol absoluto fue lentamente goteada en 10 ml de F6H8 bajo agitación y a temperatura ambiente. Subsecuentemente, la mezcla se enfrió con hielo y se ultrasonizó por 40 segundos (Hielscher, UP400S, 100 % de amplitud). Luego, el etanol se evaporó bajo vacío usando un evaporador giratorio. Se obtuvo una suspensión fina de la cual la distribución de tamaño de partícula se determinó por difracción láser (HELOS, Sympatec GmbH). En resultado, el diámetro medio de volumen (VMD) fue $12,20 \pm 0,17 \mu\text{m}$; los diámetros porcentuales correspondientes indicando las dimensiones debajo de las cuales yacen los diámetros de 10 %, 50 % y 90 % de las partículas, fueron $2,52 \pm 0,03 \mu\text{m}$ (X_{10}), $10,28 \pm 0,11 \mu\text{m}$ (X_{50}) y $24,35 \pm 0,38 \mu\text{m}$ (X_{90}).

15

20

Ejemplo 7

El recipiente de molienda (de acero, volumen: 25 ml) de un molino planetario de laboratorio de tamaño bola (Retsch, PM100) se llenó con 80 bolas de molienda (de acero, diámetro: 3 mm), 24 mg de ciprofloxacina cruda y 8 ml de F6H8. La mezcla se procesó por 3 h a 480 rpm, durante las cuales la dirección de la rotación se cambió cada 10 minutos. De este modo se obtuvo una suspensión fina de la cual la distribución del tamaño de partícula fue determinada por difracción láser (HELOS, Sympatec GmbH). El diámetro medio de volumen (VMD) fue $11,85 \pm 0,24 \mu\text{m}$, X_{10} fue $2,70 \pm 0,06 \mu\text{m}$, X_{50} fue $9,16 \pm 0,15 \mu\text{m}$, y X_{90} se determinó como $25,05 \pm 0,55 \mu\text{m}$.

25

30

Como un control, una suspensión de 24 mg de ciprofloxacina cruda en 8 ml de perfluorooctano (PFO) se preparó usando el mismo procedimiento. Los parámetros de la distribución de tamaño de partícula fueron $11,81 \pm 0,07 \mu\text{m}$ (VMD), $1,64 \pm 0,01 \mu\text{m}$ (X_{10}), $10,07 \pm 0,05 \mu\text{m}$ (X_{50}), y $24,11 \pm 0,11 \mu\text{m}$ (X_{90}). Las distribuciones del tamaño de partícula de ambas suspensiones también se representan en la figura 1.

35

Las dos suspensiones mostraron una estabilidad física y un comportamiento remarcablemente diferente bajo agitación vigorosa. Mientras que la suspensión de acuerdo a la invención (que comprende F6H8) se mantuvo finalmente dispersa y sustancialmente homogénea por al menos 30 minutos después de la agitación, la suspensión basada en PFO se volvió visiblemente no homogénea dentro de los primeros 60 segundos después de la agitación, y las partículas sólidas aparentemente se agregaron y flotaron como una capa distinta en la fase líquida empezando desde alrededor de 2 minutos después de la agitación (ver figura 3).

40

Ejemplo 8

En un procedimiento similar como en el Ejemplo 7, las suspensiones de levofloxacin (40 mg en 8 ml) en cada uno de F6H6, F6H8 y perfluorooctano (PFO), respectivamente, se prepararon, excepto que el tiempo de procesamiento fue de 12 horas para cada lote. De nuevo, las suspensiones finas se obtuvieron de las cuales los parámetros de distribución de partículas se dan en la tabla 5 a continuación. Las distribuciones del tamaño de partícula de las suspensiones también se representan en la figura 2.

45

50

De nuevo, las suspensiones difirieron remarcablemente una de la otra con respecto a su estabilidad física y comportamiento bajo agitación vigorosa. Mientras que las suspensiones de acuerdo a la invención (que comprende F6H6 y F6H8) se mantuvieron finamente dispersas y sustancialmente homogéneas por al menos 30 minutos después de la agitación, la suspensión basada en PFO se volvió visiblemente no homogénea dentro de segundos. Las partículas sólidas en la suspensión basada en PFO se agregaron rápidamente y se ensamblaron como una capa de flotamiento distinta en la fase líquida comenzando desde alrededor de 5 minutos después de la agitación (ver figura 4).

55

Tabla 5

Fase líquida	X_{10} [μm]	X_{50} [μm]	X_{90} [μm]	VMD
F6H8	$1,33 \pm 0,01$	$5,76 \pm 0,02$	$12,75 \pm 0,17$	$6,69 \pm 0,04$
F6H6	$2,28 \pm 0,02$	$8,41 \pm 0,04$	$17,15 \pm 0,16$	$9,22 \pm 0,07$
PFO	$3,49 \pm 0,13$	$10,24 \pm 0,07$	$20,84 \pm 0,19$	$11,35 \pm 0,10$

Ejemplo 9

5 Con el fin de evaluar la actividad biológica de los ingredientes activos suspendidos en los SFA, las suspensiones de ciprofloxacina, tobramicina, y gentamicina, cada una individualmente y separadamente suspendida en F4H5 o F6H8, respectivamente, se prepararon y probaron en una prueba de difusión agar de acuerdo al Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Los discos de papel de filtro estándar comercialmente disponibles cargados con 5 µg de ciprofloxacina se compararon con los discos de papel de filtro empapados con 1,66 µl de una suspensión de ciprofloxacina (3 mg/ml) en F4H5 o F6H8, respectivamente. Similarmente, los discos de papel de filtro estándar cargados con 10 µg de tobramicina se compararon a los discos empapados con 3,3 µl de una suspensión de tobramicina (3 mg/ml) en F4H5 o F6H8, respectivamente; y los discos de papel de filtro estándar cargados con 10 µg de gentamicina se compararon a los discos empapados con 3,3 µl de una suspensión de gentamicina (3 mg/ml) en F4H5 o F6H8, respectivamente. Los discos se colocaron en unas placas de cultivo agar (MH tipo agar) inoculados con *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente, y se incubaron. En resultado, se encontró que las zonas de inhibición alrededor de los discos difirieron sustancialmente entre los varios compuestos activos y también entre los germinados de prueba con zonas de inhibición en un intervalo de 16 a 40 mm, mientras que no hubo diferencia sustancial entre los discos estándar y los discos correspondientes cargados con las suspensiones experimentales del mismo compuesto activo (las zonas de inhibición mayormente difiriendo solo por alrededor de 2 o 3 mm). De este modo está claro que las suspensiones de acuerdo a la invención mantienen la actividad biológica de las sustancias de fármaco incorporadas.

10

15

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en la forma de una suspensión que comprende:

- 5 (a) partículas de un ingrediente activo, estando dicho ingrediente presente en una cantidad terapéuticamente efectiva, y
(b) un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado de la fórmula

RFRH

10

en donde RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal con 3 a 10 átomos de carbono, y
en donde RH es un grupo alquilo lineal con 3 a 10 átomos de carbono.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, que está sustancialmente libre de tensoactivo.

15

3. La composición de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el ingrediente activo es pobremente soluble en agua y/o sensible a la degradación hidrolítica.

4. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente activo exhibe una solubilidad en agua de menos de alrededor de 1 mg por ml, medido a temperatura ambiente y pH neutro.

20

5. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las partículas del ingrediente activo tienen un tamaño el cual está predominantemente en el intervalo de alrededor de 0,2 μm a alrededor de 200 μm .

25

6. La composición de conformidad con la reivindicación 5, en donde las partículas del ingrediente activo tienen un diámetro medio de volumen medido por difracción láser de no más de alrededor de 15 μm .

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alcano semifluorado se selecciona de F4H5, F4H6, F6H6 y F6H8.

30

8. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un líquido orgánico no fluorado.

35

9. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está sustancialmente libre de agua.

10. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vehículo líquido tiene un índice de refracción en el intervalo de 1,29 a 1,35 a 20 °C.

40

11. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como un medicamento.

12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para administración tópica al ojo, oído o nariz de un paciente.

45

13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para administración parental por inyección subcutánea, dérmica, intramuscular o locoregional.

50

14. Un recipiente que comprende la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un medio dispensador adaptado para administrar tópicamente la composición al ojo de un paciente, estando dicho medio dispensador preferiblemente adaptado para dispensar la composición gota a gota en volúmenes de menos de alrededor de 30 μl .

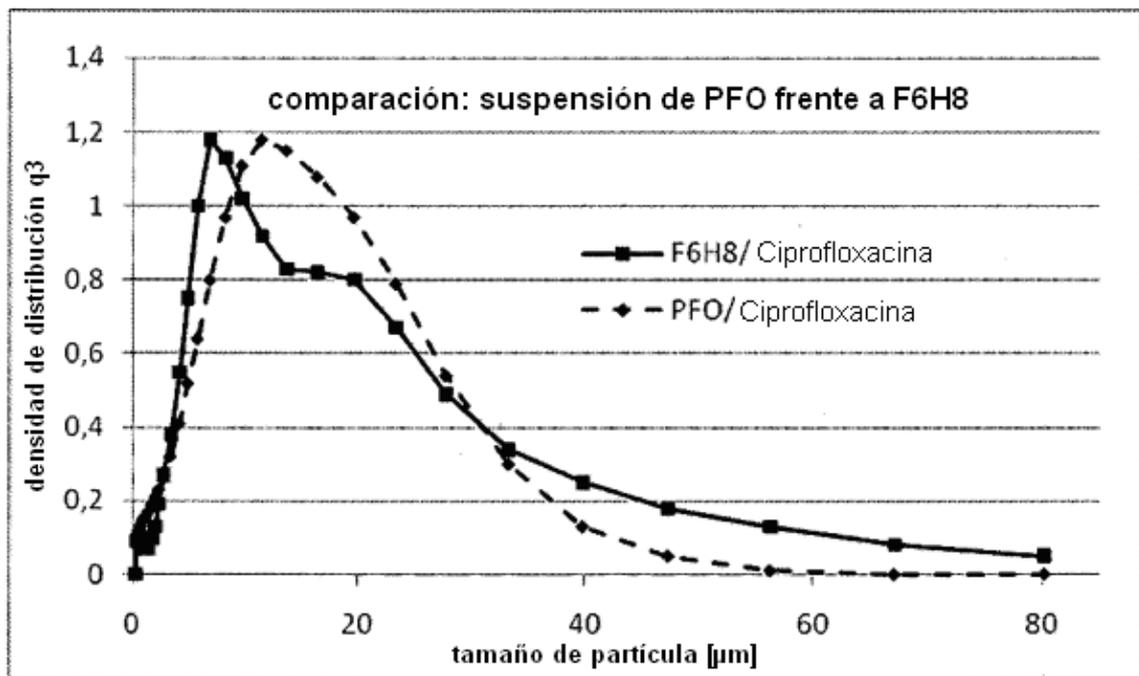


Fig. 1

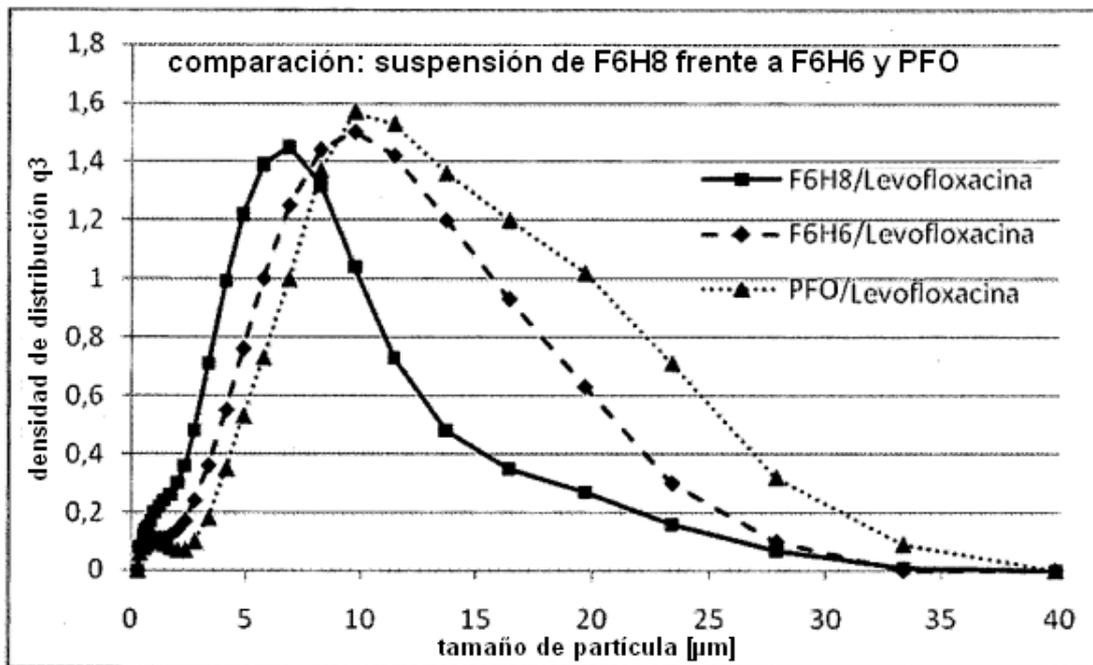


Fig. 2

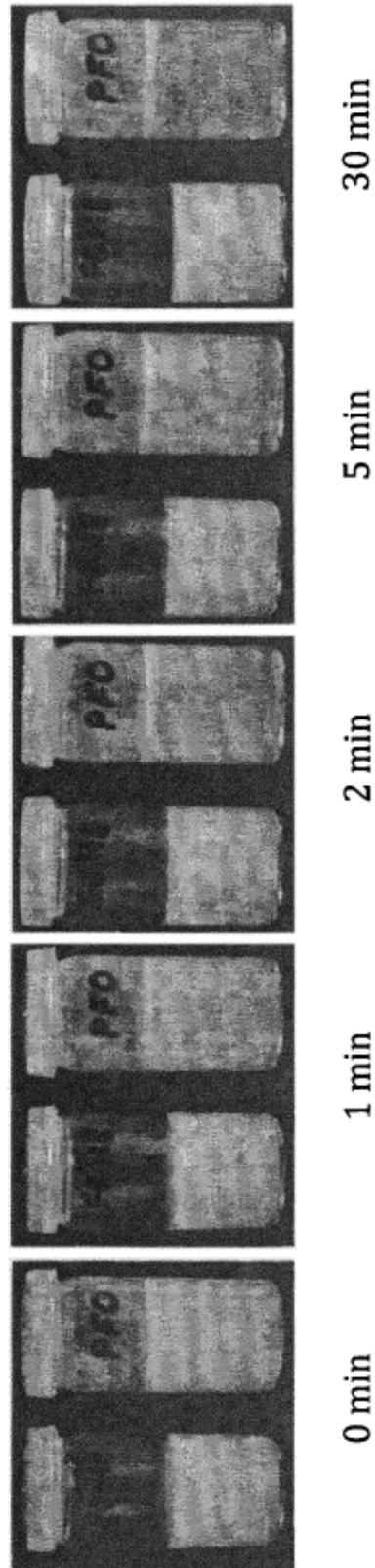


Fig. 3

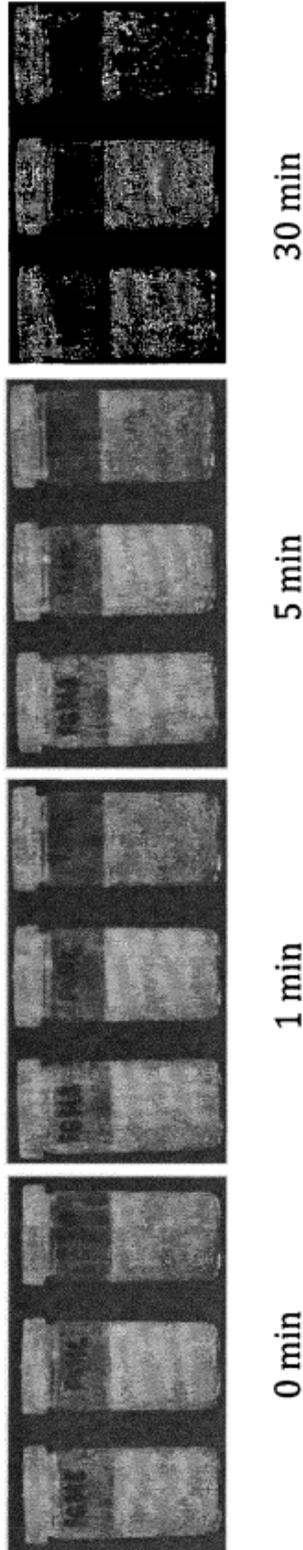


Fig. 4