



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 775**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06252582 .9**

96 Fecha de presentación : **12.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1795183**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.06.2007**

54 Título: **Dispersiones y soluciones acuosas de compuestos difíciles de disolver y procedimientos para su preparación.**

30 Prioridad: **09.12.2005 US 749244**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.11.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.11.2009**

73 Titular/es: **Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.**  
**Basel Street 5, P.O. Box 3190**  
**Petah Tiqva 49131, IL**

72 Inventor/es: **Bershteyn, Yosef y**  
**Faingersh, Anna**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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**

Dispersiones y soluciones acuosas de compuestos difíciles de disolver y procedimientos para su preparación.

**5 Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud provisional US nº 60/749.244, presentada el 9 de diciembre de 2005.

**10 Campo de la invención**

La presente invención comprende dispersiones acuosas y soluciones saturadas de compuestos insolubles o ligeramente solubles en agua y procedimientos de preparación de las mismas.

**15 Antecedentes de la invención**

El cuerpo humano es aproximadamente el 80% de agua; por lo tanto, presenta ventajas administrar soluciones acuosas de fármacos a los pacientes. Sin embargo, no todos los compuestos o fármacos son fáciles de disolver en agua y a menudo esto es debido a su escasa solubilidad. Algunos compuestos son ligeramente solubles en agua y otros no son solubles en agua en absoluto. Con frecuencia, esta falta de solubilidad está compuesta por más dificultades al formar una solución debida a la naturaleza física de los materiales, por ejemplo su ser viscoso, pegajoso o sensible al calor. Los compuestos que no son solubles en agua o ligeramente solubles pueden ser solubles en disolventes orgánicos. Las soluciones de estos compuestos en disolventes orgánicos, sin embargo, pueden no ser convenientes por varias razones. Por ejemplo, las autoridades reguladoras pueden limitar la cantidad de disolventes orgánicos en una formulación que debe administrarse a los pacientes, o los disolventes orgánicos pueden ser tóxicos. Por consiguiente, aunque la preparación de soluciones o suspensiones acuosas difíciles de disolver en compuestos acuosos es importante en el campo del suministro de fármacos, muchos ingredientes farmacéuticos activos, pueden no estar disponibles como soluciones porque son compuestos insolubles en agua. Un ejemplo de una dificultad para disolver en agua el fármaco que debe solubilizarse antes de la administración es latanoprost, que se utiliza en soluciones oftálmicas.

El documento de WO 03/063835 da a conocer un procedimiento para mejorar la dispersabilidad de compuestos biológicamente activos con baja solubilidad en agua, que comprende disolver una cantidad biológicamente eficaz de por lo menos un compuesto biológicamente activo con baja solubilidad en agua en un disolvente farmacéuticamente aceptable volátil adecuado; añadiendo la solución a un material soporte con partículas poroso seleccionado de entre el grupo constituido por aluminometasilicato amorfo, silicato cálcico, sílice, incluyendo el dióxido de silicio poroso y el ácido silícico, fosfato cálcico dibásico anhidro, maltodextrina y perlas/microesponjas de polietileno; seguido de la eliminación del disolvente para producir una composición con aumento de la dispersabilidad acuosa.

Tradicionalmente, los compuestos difíciles de disolver en agua que se desea formular como dispersiones o soluciones se calentaron juntos con agua para aumentar la absorción y facilitar la solubilidad. Un compuesto que debe disolverse y agua se mezclaron con frecuencia y esta mezcla se calentó a continuación para favorecer la disolución. Tras el enfriamiento de la mezcla a la temperatura deseada pudo obtenerse una solución o una dispersión de la sustancia en solución saturada. Una solución saturada podría obtenerse si se elimina algún material no disuelto. Este procedimiento, sin embargo, es ineficaz cuando el compuesto que debe disolverse es viscoso y pegajoso o sensible al calor. Las sustancias viscosas con frecuencia se pegan a las paredes del recipiente utilizado para disolverla o pueden aglomerarse durante el enfriamiento. Al menos por estas razones, las soluciones difíciles de disolver los compuestos, con frecuencia no pueden alcanzar incluso las concentraciones teóricamente posibles y pueden incluso tener dificultad de dispersarse bien en toda la solución. Calentar un compuesto ligeramente insoluble o insoluble es también inapropiado cuando el compuesto que debe disolverse se degrada durante el calentamiento. Además de que este procedimiento es ineficaz cuando la solubilidad del compuesto que debe disolverse está sólo ligeramente afectada por un aumento de la temperatura o nada en absoluto.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a las deficiencias de la técnica anterior. La invención abarca los procedimientos para preparar suspensiones, dispersiones o soluciones acuosas difíciles de disolver en agua o insolubles en compuestos en agua, que pueden aplicarse a varios compuestos sin requerir calentamiento para favorecer la disolución.

**Sumario de la invención**

La invención comprende un procedimiento para preparar una solución o suspensión acuosa de un compuesto difícil de disolver en agua que comprende:

preparar una solución de por lo menos un compuesto difícil de disolver en agua en por lo menos un disolvente;

recubrir la superficie de por lo menos un sustrato con la solución para formar una matriz;

eliminar el disolvente para formar una matriz sólida; y

## ES 2 327 775 T3

combinar la matriz sólida con agua;

en el que el sustrato es por lo menos uno de entre ácido ascórbico, ácido bórico, ácido cítrico, sales de ácido edético, ésteres de parabeno, lauril sulfato sódico o potásico, sales de potasio o sodio de ácido fosfórico, cloruro sódico, cloruro de benzalconio, cloruro potásico, bromuro potásico, yoduro potásico, sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa o lactato de Ringer.

Típicamente, el disolvente eficaz para disolver el compuesto será un disolvente orgánico y preferentemente un disolvente orgánico volátil. Opcionalmente, el procedimiento comprende además añadir por lo menos un compuesto adicional seleccionado de entre el grupo constituido por tampones, agentes colorantes, agentes emulsionantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de solubilización, tensioactivos, agentes de suspensión, agentes de tonicidad y agentes de viscosidad. Cuando las soluciones o dispersiones deben utilizarse como soluciones oftálmicas, el compuesto adicional puede ser por ejemplo cloruro de benzalconio y/o cloruro sódico.

La matriz del sustrato cubierto con un material difícil de disolver se disolverá fácilmente introduciéndolo en el agua para conseguir una solución o una dispersión acuosa del material difícil de disolver en una solución saturada del material difícil de disolver en agua.

En particular, una composición sólida fácil de disolver de latanoprost está compuesta por un sustrato o sustratos solubles en agua cubierto(s) con latanoprost que en la introducción en una cantidad adecuada de agua conseguirá la concentración de saturación. En las formas más preferidas, el sustrato o sustratos a su vez comprenderá(n) los ingredientes de excipiente que se necesitan para una solución oftálmica de modo que en la disolución, la solución de latanoprost oftálmica resultante este completamente compuesta.

El disolvente orgánico volátil preferido es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acetonitrilo, cetona C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, disolvente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> halogenado, éster C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o un hidrocarburo de punto de ebullición inferior. Preferentemente, el disolvente orgánico volátil es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acetonitrilo, acetona, cloroformo, acetato de etilo, o un hidrocarburo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> de punto de ebullición bajo. En una forma de realización específica, el disolvente orgánico volátil es etanol o acetonitrilo.

El sustrato es un componente de una solución tampón, un componente salino de una solución biológica o un componente orgánico que es soluble en agua pero insoluble en un disolvente orgánico. El sustrato puede ser ácido ascórbico, ácido bórico, ácido cítrico, sales de ácido edético, ésteres de parabeno, lauril sulfato potásico o sódico, sales potásicas o sódicas del ácido fosfórico, cloruro sódico, cloruro de benzalconio, cloruro potásico, bromuro potásico, yoduro potásico, sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa o lactato de Ringer. Alternativamente, el sustrato puede ser ácido ascórbico, ácido bórico, ácido cítrico, edetato disódico cálcico, edetato disódico, metil-parabeno, etil-parabeno, lauril sulfato sódico, sales sódicas de los ácidos fosfóricos seleccionados de entre fosfato disódico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), fosfato sódico (Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), y fosfato sódico dibásico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), cloruro sódico, bromuro sódico, yoduro sódico, cloruro de benzalconio, cloruro potásico, bromuro potásico, yoduro potásico, sales de potasio de los ácidos fosfóricos seleccionados de entre fosfato dipotásico (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), fosfato potásico (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa, o lactato de Ringer. Más preferentemente, el sustrato es NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Se sobreentiende que la referencia a las sales de sodio de los ácidos fosfóricos y las sales de potasio de los ácidos fosfóricos incluyen las formulas anhidras y cualquiera hidratada de los mismos (p. ej., Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, ejemplos específicos de los cuales incluyen Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O y Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O; y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, ejemplos específicos de los cuales incluyen K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O).

La etapa de eliminación se realiza a presión reducida.

En particular, el compuesto difícil de disolver en agua es dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, latanoprost, mometasona, o travoprost. Preferentemente, el compuesto es latanoprost.

En una forma de realización específica, la cantidad de agua añadida durante la etapa de disolución no es suficiente para disolver toda la sustancia en la matriz y se obtiene una suspensión (dispersión) en solución saturada. En otra forma de realización específica, la cantidad de agua añadida es suficiente para formar una solución acuosa saturada.

Alternativamente, se prepara una solución acuosa saturada de un compuesto difícil de disolver en agua según el procedimiento descrito anteriormente.

Se da a conocer una composición fácil de disolver o fácil de dispersar de un compuesto difícil de disolver que comprende por lo menos un sustrato cubierto con por lo menos un compuesto difícil de disolver. En una forma de realización específica, se da a conocer una composición fácil de disolver o fácil de dispersar de latanoprost que comprende NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> que incluye latanoprost. En otra forma de realización específica, se da a conocer una composición de dexametasona fácil de disolver o fácil de dispersar que comprende NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O que incluye dexametasona.

Otra forma de realización comprende una solución al 0,005% (p/v) de latanoprost preparada según el procedimiento descrito anteriormente, que tiene un contenido en disolvente orgánico residual inferior a aproximadamente 20 µg/ml.

**Descripción detallada de la invención**

Se dan a conocer suspensiones (dispersiones) o soluciones acuosas saturadas difíciles de disolver en compuestos acuosos y los procedimientos de preparación de los mismos. En particular, se dan a conocer las composiciones utilizadas para preparar suspensiones o soluciones acuosas saturadas difíciles de disolver en compuestos acuosos. Sin estar vinculado por la teoría, sin embargo, se cree que la cinética de la disolución de los compuestos difíciles de disolver en agua mejora cuando el compuesto se dispersa en la superficie de una matriz soluble en agua. Por consiguiente, la disolución del compuesto a temperatura ambiente mejora con una cantidad mínima de mezclado.

Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se defina de otra manera, un “compuesto difícil de disolver en agua” incluye los compuestos insolubles en agua o los compuestos en los que su proceso de disolución está limitado o impedido por otros orígenes. Por ejemplo, un compuesto insoluble en agua debería tener una solubilidad en agua de 5 mg/ml o inferior, preferentemente 2 mg/ml o inferior y más preferentemente, 1 mg/ml o inferior. Otros compuestos que pueden ser difíciles de disolver en agua incluyen los que son muy viscosos o pegajosos. La invención aparentemente presenta mejor su utilidad cuando los compuestos insolubles en agua utilizados en la invención son sustancias viscosas pegajosas o sustancias que se degradan durante el calentamiento. Ejemplos de compuestos insolubles en agua incluyen, pero no se limitan a, latanoprost, travoprost, fluticasona, dexametasona, o hidrocortisona.

Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se defina de otra manera, el término “suspensión” o “suspensiones” incluye también dispersiones.

Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se defina de otra manera, la expresión “soluciones acuosas” incluye las soluciones acuosas y las soluciones acuosas saturadas.

Un procedimiento de preparación de una suspensión o solución acuosa de un compuesto difícil de disolver en agua comprende disolver una composición fácil de disolver o fácil de dispersar de la matriz de un sustrato y un compuesto difícil de disolver en agua en una cantidad suficiente de agua para formar una suspensión o una solución acuosa saturada.

Un procedimiento para preparar una composición fácil de disolver o fácil de dispersar de un compuesto difícil de disolver en agua comprende preparar una solución de por lo menos un compuesto difícil de disolver en agua en por lo menos un disolvente eficaz para disolver un compuesto; y que incluye la superficie de por lo menos un sustrato con la solución para formar una matriz. Preferentemente, el sustrato es insoluble en el disolvente pero soluble en agua.

El procedimiento de producir la suspensión o solución acuosa deseada comprende simplemente disolver la matriz en agua con mezclado mínimo para obtener la suspensión o solución acuosa deseada.

El procedimiento de preparación de una suspensión o solución acuosa puede realizarse en una etapa y comprende preparar una suspensión o solución acuosa de por lo menos un compuesto difícil de disolver en agua, en por lo menos un disolvente; que incluye la superficie de por lo menos un sustrato con una solución para formar una matriz; eliminar el disolvente para conseguir una matriz sólida; y disolver la matriz en agua con mezclado mínimo para obtener la suspensión o solución acuosa.

Opcionalmente, el procedimiento comprende asimismo añadir por lo menos un compuesto a la solución del disolvente que incluye, pero no se limita a, tampones, agentes de tonicidad, agentes de solubilización, conservantes, agentes de viscosidad, agentes colorantes, agentes aromatizantes y similares.

La solución de por lo menos un compuesto difícil de disolver en agua y por lo menos un disolvente preferentemente orgánico volátil, se prepara mezclando el compuesto difícil de disolver en agua en una cantidad suficiente de disolvente o disolventes para obtener una solución. Un experto en la materia con poca o ninguna experiencia puede determinar la cantidad de disolvente necesaria para disolver el compuesto insoluble en agua. Por ejemplo, el experto en la materia entiende que factores tales como cantidad, tiempo, temperatura y el propio compuesto insoluble en agua pueden influir en la cantidad de disolvente necesaria para formar una solución. Preferentemente, la solución es homogénea, sin embargo, ésta no es necesaria. Si las cantidades mínimas del compuesto insoluble en agua están todavía presentes, pueden eliminarse por filtración u otros medios como es conocido normalmente por el experto en la materia.

El disolvente orgánico volátil preferido es por lo menos un disolvente orgánico en el que el compuesto difícil de disolver en agua es soluble. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “disolvente orgánico volátil” incluye un disolvente orgánico que se evapora fácilmente a presión atmosférica o a presión reducida, preferentemente sin calentamiento. Si se evapora a presión reducida, el disolvente puede calentarse suavemente, siempre que la cantidad de calor no descomponga el compuesto difícil de disolver en agua. Por ejemplo, los disolventes orgánicos volátiles tienen un punto de ebullición de aproximadamente 120°C o inferior, preferentemente los disolventes orgánicos volátiles tienen un punto de ebullición de aproximadamente 100°C o inferior, y más preferentemente, los disolventes orgánicos volátiles tienen un punto de ebullición de 85°C o menos.

Los disolventes orgánicos volátiles incluyen, pero no se limitan a, alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acetonitrilo, cetona C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, disolvente C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> halogenado, éster alquílico C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o un hidrocarburo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> de bajo punto de ebullición. Preferentemente, los disolventes orgánicos volátiles incluyen un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acetonitrilo, acetona, cloroformol, acetato de etilo o un

hidrocarburo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> de bajo punto de ebullición. Los disolventes C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> halogenados incluyen, pero no se limitan a, alcanos mono-, di- y/o tri-halogenados. Los alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol y 1-hexanol. Los hidrocarburos C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> de punto de ebullición más bajo incluyen, pero no se limitan a alcanos, C<sub>4</sub> a C<sub>8</sub> (tales como pentanos o hexanos) o alquenos a C<sub>4</sub> a C<sub>8</sub> o hidrocarburos aromáticos C<sub>6</sub> a C<sub>7</sub>. Los disolventes preferidos son etanol y acetonitrilo.

Por lo general, los compuestos difícil de disolver en agua incluyen los compuestos que tienen una solubilidad máxima en agua de aproximadamente 5 mg/ml o inferior, preferentemente de aproximadamente 2 mg/ml o inferior, y más preferentemente de aproximadamente 1 mg/ml o inferior. Este grupo de compuestos puede denominarse “compuestos insolubles en agua”. Ejemplos de compuestos insolubles en agua incluyen, pero no se limitan a, dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, latanoprost, mometasona o travoprost. Se sobrentiende que la expresión “compuesto difícil de disolver en agua” incluye también cualquier anhidrato y/o hidrato, y sales (hidratos de sales) de los compuestos. Por ejemplo, la dexametasona incluye el acetato dexametasona, el fosfato de dexametasona y sodio y los hidratos. Otro ejemplo es la hidrocortisona que incluye el acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, el fosfato sódico e hidrocortisona, succinato sódico e hidrocortisona, valerato de hidrocortisona y los hidratos de los mismos.

La etapa de cubrir una superficie de por lo menos un sustrato con la solución comprende generalmente cubrir o humectar el sustrato con la solución. Tal como se utiliza en la presente memoria en cuanto aplica al sustrato, el término “superficie” incluye una superficie exterior y/o cualquier superficie interior que pueda estar presente tal como en los sustratos porosos. De este modo, la superficie de sustrato puede estar completa o parcialmente cubierta. Por lo general, la solución se aplica atomizando, sumergiendo el sustrato en el disolvente, mezclando la solución con el sustrato, o cualquier otro procedimiento utilizado para aplicar una solución a una superficie de sustrato. La solución de disolvente puede formar una capa sobre la superficie de sustrato o puede sólo cubrir parcialmente la superficie o en cuanto a esto formar gotitas en la superficie.

Los compuestos adecuados como sustratos incluyen los compuestos que pueden cubrirse o revestirse con la solución y son solubles en agua. Por lo general, el sustrato es un material que es soluble en agua pero insoluble en el disolvente utilizado para disolver el compuesto difícil de disolver en agua. Por lo general, el sustrato incluye, pero no se limita a, componentes de una solución tampón, componentes salinos de soluciones biológicas, o sales inorgánicas solubles en agua, componentes orgánicos que son solubles en agua pero insolubles en disolventes orgánicos.

Los componentes de una solución tampón incluyen, ácido ascórbico, ácido bórico, sales del ácido cítrico, sales de ácido acético, sales de los ácidos hidrohálógenos o sales de los ácidos fosfóricos. Las sales de los ácidos hidrohálógenos incluyen, las sales de sodio y/o potasio de los ácidos hidrohálógenos. Las sales de sodio y de potasio de los ácidos fosfóricos incluyen, fosfato dipotásico o disódico, fosfato potásico o sódico y fosfato dibásico de potasio o sodio, incluyendo las formas anhidras y los hidratos (monohidratos y dihidratos, etc.) de los mismos o en cuanto a esto las mezclas de más de uno. Los componentes salinos de las soluciones biológicas incluyen, las sales del ácido edético, lauril sulfato sódico, las sales de cloruro tales como cloruro sódico, bromuro sódico, yoduro sódico o cloruro de benzalconio y las sales de potasio, tales como cloruro potásico, bromuro potásico o yoduro potásico o mezclas de los mismos. La lista anterior incluye las sales en su forma anhidra, así como las formas hidratadas tales como monohidrato, dihidrato y trihidrato. Por ejemplo, los sustratos incluyen edetato cálcico dihidratado o trihidratado o edetato disódico dihidratado.

Los componentes orgánicos que son solubles en agua incluyen, azúcares, lactatos o ésteres de parabeno. Los azúcares incluyen, manosa, glucosa, sacarosa, fructosa, lactosa o dextrosa. Los lactatos incluyen, el lactato de Ringe. Otros componentes orgánicos incluyen metil parabeno, etil parabeno, sorbitol o manitol. Se sobreentiende que el sustrato incluye sales, anhidratos, hidratos (tales como monohidratos, dihidratos, etc.) y solvatos de los componentes descritos anteriormente.

El sustrato es por lo menos de ácido ascórbico, ácido bórico, ácido cítrico, sales de ácido edético, ésteres de parabeno, lauril sulfato potásico o sódico, sales potásicas o sódicas de ácido fosfórico, cloruro sódico, cloruro de benzalconio, cloruro potásico, bromuro potásico, yoduro potásico, sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa o lactato de Ringer. Los sustratos preferidos incluyen ácido ascórbico, ácido bórico, ácido cítrico, edetato cálcico disódico, edetato disódico, metil parabeno, etil parabeno, lauril sulfato sódico, fosfato sódico, fosfato disódico, fosfato dibásico de sodio, cloruro sódico, cloruro de benzalconio, cloruro potásico, bromuro potásico, yoduro potásico, sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa o lactato de Ringer. Los sustratos más preferidos incluyen el fosfato monobásico o dibásico de sodio o su mezcla.

En general, desde luego, resulta evidente que la expresión “el sustrato” no necesita ser una especie única sino que puede estar compuesta de varios componentes y no necesitan ser solamente de un tipo como se detalló anteriormente.

La etapa de eliminación puede efectuarse de manera que elimine el disolvente de la matriz. Preferentemente, en la etapa de eliminación en la que el disolvente es un disolvente orgánico volátil, se elimina suficiente disolvente orgánico volátil de la matriz para que se ajuste al disolvente orgánico residual máximo permitido por la FDA. Las directrices para el disolvente orgánico residual máximo pueden encontrarse en la FDA *Inactive Ingredient Guide*, FDA (Center for Drug Evaluation and Research, Division of Drug Information Resources, *Inactive Ingredient Guide*, Octubre de 2005).

Por lo general, el disolvente orgánico preferentemente volátil se elimina a presión reducida (es decir una presión inferior a 1 bar (1,01 atmósferas) o por liofilización. Si se aplica el calentamiento de la etapa de eliminación, entonces el calor aplicado debería ser suficiente para eliminar el disolvente orgánico volátil sin degradar el compuesto difícil de disolver en agua. Preferentemente, la etapa de eliminación se realiza a presión reducida y en ausencia de calentamiento.

La etapa de disolución comprende colocar la matriz en una cantidad suficiente de agua para formar una solución o suspensión. Al crear una suspensión, se añade agua a la matriz para disolver el sustrato, pero en compuesto difícil de disolver en agua está presente en forma de una dispersión sólida fina en una solución saturada. Al preparar una solución, puede añadirse suficiente agua para formar una solución saturada o, si se desea, puede añadirse más agua para diluir la solución hasta la concentración elegida. La etapa de disolución puede realizarse utilizando los procedimientos conocidos normalmente por el experto en la materia. Con poca o ninguna experiencia, el experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad de agua necesaria para formar la suspensión o solución teniendo en cuenta factores tales como la cantidad de matriz, tipo de sustrato y el tipo de compuesto difícil de disolver en agua.

Opcionalmente, el procedimiento comprende además añadir por lo menos un ingrediente adicional. Los ingredientes adicionales incluyen, tampones, agentes colorantes, agentes emulsionantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de solubilización, tensioactivos, agentes en suspensión, agentes de tonicidad o agentes de viscosidad. Ingredientes adicionales pueden ser otros componentes farmacéuticos o cada uno de los demás componentes de la formulación elegida. Los ingredientes adicionales preferibles para una solución o suspensión oftálmica incluyen el cloruro de benzalconio y el cloruro sódico.

El siguiente ejemplo ilustra el procedimiento de la invención. El procedimiento de la invención se ilustra a título de ejemplo utilizando el análogo  $F_{2\alpha}$  de prostaglandina (agonista del receptor FP prostaglandinoide selectivo)-latanopros: (Z)-7- {(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidroxi-2 [3-(R)-(3-hidroxil-5-fenil)pentil]ciclopentil}-5-heptenoato de isopropilo.

Por lo general, se mezcla latanoprost con etanol para formar una solución. La solución se añade a una mezcla de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  para dar una mezcla. La mezcla se seca al vacío a temperatura ambiente para dar un polvo anhidro que contiene latanoprost en la superficie. Posteriormente, el polvo anhidro se disuelve en agua para dar una solución acuosa saturada de latanoprost al 0,005% (p/v) con un contenido en disolvente orgánico residual inferior a aproximadamente 20  $\mu\text{g/ml}$ . El contenido en disolvente orgánico residual es significativamente inferior al contenido en disolvente orgánico residual máximo de 1,4% (14 mg/ml) permitido por la FDA. Véase FDA Inactive Ingredient Guide.

La invención comprende asimismo unas soluciones o suspensiones preparadas utilizando el procedimiento de la invención.

## 40 Ejemplos

### Ejemplo 1

Se añadió 1 ml de la solución de latanoprost (6,4 mg/ml) en etanol a una mezcla de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,533 g) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0,564 g). La mezcla resultante se secó al vacío a temperatura ambiente para dar partículas de polvo anhidro con latanoprost en la superficie de las mismas. El polvo anhidro se disolvió en agua (120 ml) para formar una solución. Se añadió cloruro de benzalconio a la solución. La solución resultante era transparente y estable con un contenido de 0,005% (p/v) de latanoprost. El contenido residual en etanol se observó que era de 0,6  $\mu\text{g/ml}$ .

### Ejemplo 2

Se disolvió latanoprost (17,97 mg) en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron 1,5 ml de esta solución a la mezcla de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (0,464 g) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0,469 g). La mezcla resultante se secó al vacío para obtener un polvo anhidro. Se añadieron 50 ml de agua al polvo anhidro y se agitó durante 5 minutos. Se obtuvo una suspensión fina de latanoprost con una concentración de aproximadamente de 0,01% (p/v). Se añadieron 50 ml de agua, que contenía cloruro de benzalconio y cloruro sódico, a esta suspensión y se agitó. La solución transparente obtenida de latanoprost tenía una concentración de 0,005% (p/v).

### Ejemplo 3: Ejemplo comparativo

Se disolvió latanoprost (5,621 mg) en agua (100 ml), que contenía  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (0,463 g). Se agitó la mezcla durante 120 minutos. La solución acuosa solo tenía una concentración en latanoprost de 0,00015% (p/v) o el 30% de la concentración elegida de 0,005%.

## ES 2 327 775 T3

### Ejemplo 4: Ejemplo comparativo

La mezcla del ejemplo 3 se calentó a 40°C en agitación durante 120 minutos. Se obtuvo una solución de latanoprost con una concentración de 0,00407% (p/v o 81,4% de la concentración 0,005% elegida).

### Ejemplo 5

Se disolvió dexametasona (104,05 mg) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió 1ml de esta solución a 545 mg  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y la mezcla se secó en vacío durante 15 horas. Se añadieron 20 ml de agua y se agitó la mezcla. Se obtuvo una suspensión fina de dexametasona (concentración aproximadamente de 0,1% p/v).

# REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una solución o suspensión acuosa de un compuesto difícil de disolver en agua que comprende:

preparar una solución de por lo menos un compuesto difícil de disolver en agua en por lo menos un disolvente;

recubrir la superficie de por lo menos un sustrato con la solución para formar una matriz;

eliminar el disolvente para formar una matriz sólida; y

combinar la matriz sólida con agua;

en el que el sustrato es por lo menos uno de entre ácido ascórbico, ácido bórico, ácido cítrico, sales de ácido edético, ésteres de parabeno, lauril sulfato sódico o potásico, sales de potasio o sodio de ácido fosfórico, cloruro sódico, cloruro de benzalconio, cloruro potásico, bromuro potásico, yoduro potásico, sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa o lactato de Ringer.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sustrato es ácido ascórbico, ácido bórico, ácido cítrico, edetato cálcico disódico, edetato disódico, metil-parabeno, etil-parabeno, lauril sulfato sódico, fosfato disódico, fosfato sódico, fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, bromuro sódico, yoduro sódico, cloruro de benzalconio, cloruro potásico, bromuro potásico, yoduro potásico, fosfato dipotásico, fosfato potásico, fosfato potásico dibásico, sacarosa, fructosa, lactosa, dextrosa, o lactato de Ringer o mezclas de los mismos.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el sustrato es fosfato sódico dibásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) o fosfato disódico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ).

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente es un disolvente orgánico volátil.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico volátil es un alcohol  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , acetonitrilo, cetona  $\text{C}_3\text{-C}_4$ , disolvente  $\text{C}_1\text{-C}_3$  halogenado, éster  $\text{C}_3\text{-C}_4$  o un hidrocarburo  $\text{C}_5\text{-C}_8$  de punto de ebullición inferior.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el disolvente es etanol o acetonitrilo.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de eliminación se efectúa a presión inferior a 1 bar.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto difícil de disolver en agua es dexametasona, fluticasona, hidrocortisona, latanoprost, mometasona o travoprost.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto difícil de disolver en agua es latanoprost.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende asimismo añadir por lo menos un compuesto adicional seleccionado de entre el grupo constituido por tampones, agentes colorantes, agentes emulsionantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de solubilización, tensioactivos, agentes de suspensión, agentes de tonicidad o agentes de viscosidad.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el compuesto adicional es cloruro de benzalconio o cloruro sódico.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que el compuesto adicional se añade a la solución o suspensión acuosa.

13. Composición de latanoprost fácil de disolver o fácil de dispersar que comprende  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  recubiertos con latanoprost.

14. Composición de dexametasona fácil de disolver o fácil de dispersar que comprende  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  recubierto con dexametasona.