



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 049**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04780382 .0**

96 Fecha de presentación : **05.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1654002**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2006**

54 Título: **Composiciones para administración de sustancias terapéuticas en los ojos y procedimientos para prepararlas y usarlas.**

30 Prioridad: **07.08.2003 US 493188 P**  
**07.08.2003 US 493178 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.01.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.01.2010**

73 Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**  
**2525 Dupont Drive**  
**Irvine, California 92612, US**

72 Inventor/es: **Vehige, Joseph, G.;**  
**Chang, James, N.;**  
**Graham, Richard;**  
**Lyons, Robert, T.;**  
**Kuan, Teresa, H. y**  
**Chang, Chin-Ming**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 332 049 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

Composiciones para administración de sustancias terapéuticas en los ojos y procedimientos para prepararlas y usarlas.

### 5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica la protección conferida a la solicitud provisional de patente U.S. n° serial 60/493.188, presentada el 7 de agosto de 2003 y la solicitud provisional de patente U.S. n°. serial 60/493.178, presentada el 7 de agosto de 2003.

### 10 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos útiles para administración de un componente terapéutico a un ser humano o animal. Más en particular, la presente invención se refiere a composiciones y procedimientos que son muy eficaces para facilitar la administración de medicación a través de la córnea de un ojo.

Generalmente, las composiciones de la técnica anterior útiles para administrar medicación en los ojos son eficaces, aunque con frecuencia tienen ciertos inconvenientes. Por ejemplo, estas composiciones típicamente requieren una administración relativamente frecuente y/o una concentración de la medicación relativamente alta puesto que con frecuencia son rápidamente eliminadas por lavado en los procesos naturales del ojo. Una administración relativamente frecuente y/o una concentración de la medicación relativamente alta pueden contribuir a ciertos efectos secundarios no deseados.

Subsiste una necesidad de nuevas composiciones que proporcionen un suministro eficaz y/o eficiente de medicamentos, tales como componentes terapéuticos, en el ojo y a través del ojo que se puedan usar convenientemente, por ejemplo, que se puedan administrar periódicamente a intervalos de tiempo aceptablemente largos y/o a concentraciones del componente terapéutico reducidas.

### 30 **Sumario de la invención**

Se han descubierto nuevas composiciones para administrar componentes terapéuticos y procedimientos para usar tales composiciones. Estas composiciones son relativamente sencillas, se pueden preparar fácilmente y eficazmente en cuanto a costes y se pueden usar para administrar eficaz y/o eficientemente componentes terapéuticos a los ojos o a través de los ojos. Es importante que las composiciones presentes incluyen materiales que preferiblemente proporcionan la administración de componentes terapéuticos en los ojos, por ejemplo, a través de la córnea del ojo, a menudo sin necesidad de una administración o reposición frecuente. Además, las presentes composiciones son ventajosas en cuanto a que no interrumpen indebidamente la visión clara de los ojos a los que se administra la composición.

En un aspecto amplio, la presente invención está dirigida a composiciones que comprenden un componente de retención, un componente terapéutico, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente terapéutico y un componente vehículo oftálmicamente aceptable.

El componente de retención es ventajosamente eficaz para proporcionar a las composiciones de la invención, por ejemplo, una retención acrecentada en la córnea o sobre la córnea de un ojo cuando se aplica a un ojo, comparativamente con composiciones sustancialmente idénticas sin el componente de retención. La retención acrecentada en la córnea o sobre la córnea proporciona, por ejemplo, una penetración acrecentada a través de la córnea y en el ojo. Las composiciones de la presente invención se pueden emplear en procedimientos que comprenden administrar la composición a la córnea de un ojo, por ejemplo, poniendo en contacto la composición con la córnea de un ojo.

Cuando se incluye en las composiciones de la presente invención, el componente de retención es eficaz para proporcionar a las composiciones uno o varios de los rasgos siguientes: (1) una humectabilidad reducida de la composición, por ejemplo, a la piel humana (por ejemplo, un párpado dérmico inferior) y/o los cilios, por ejemplo, pestañas, comparativamente con una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención; (2) una altura del menisco acrecentada sobre la córnea de un ojo comparativamente con una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención y/o un aumento del tiempo durante el que se aumenta la altura del menisco sobre la córnea de un ojo comparativamente con una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención; (3) una muco-adherencia acrecentada de la composición comparativamente con una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención; (4) una viscosidad de la composición acrecentada o incluso sustancialmente optimizada, como se describe en otro lugar en esta memoria, de la composición comparativamente con una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención; y (5) una yuxtaposición física o cobertura acrecentada, por ejemplo, un espesor acrecentado de la lágrima sobre la córnea de un ojo comparativamente con una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención.

Las presentes composiciones pueden tener una humectabilidad menor que o igual a la del fluido de lágrima humana. En una realización, las presentes composiciones pueden tener una humectabilidad menor que la de una solución salina que contiene de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa o de apro-

## ES 2 332 049 T3

ximadamente 0,5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, las presentes composiciones tienen una humectabilidad inferior a la de una solución salina que contiene 0,5% (p/v) de una hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 90.000.

5 La reducida humectabilidad de las composiciones puede ser debida, al menos en parte, a un aumento de la tensión superficial de las composiciones, por ejemplo, un aumento de la tensión superficial de las composiciones en relación a la de lágrimas humanas o el fluido de lágrimas humanas. Las medidas de la tensión superficial de las presentes composiciones pueden variar de aproximadamente  $10^5$  N a aproximadamente  $300 \cdot 10^5$  N, por ejemplo, de aproximadamente  $60 \cdot 10^5$  N a aproximadamente  $75 \cdot 10^5$  N.

10 Las presentes composiciones pueden tener una tensión superficial mayor que o igual a la del fluido de lágrima humana. Además, las composiciones pueden tener un ángulo de contacto de avance, medida sobre la piel humana o una superficie similar, mayor que o igual a la del fluido de lágrima humana. En una realización, las presentes composiciones tienen una tensión superficial mayor que la de una solución salina que contiene aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa o de aproximadamente 0,5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, las presentes composiciones tienen una tensión superficial mayor que la de una solución salina que contiene 0,5% (p/v) de una carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 90.000. En una realización, las presentes composiciones tienen un ángulo de contacto de avance mayor que el de una solución salina que contiene aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa o de aproximadamente 0,5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, las composiciones tienen un ángulo de contacto de avance mayor que una solución salina que contiene 0,5% (p/v) de una carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 90.000.

25 El componente de retención a una concentración presente en la composición puede ser sustancialmente ineficaz para reducir la tensión superficial del fluido de la lágrima humana, por ejemplo, cuando se mezcla sobre el ojo con el fluido de la lágrima humana. En una realización, el componente de retención, a una concentración presente en la composición, es ineficaz para aumentar la tensión superficial del fluido de la lágrima humana, por ejemplo, cuando se mezcla en el ojo con el fluido de la lágrima.

30 En una realización, las presentes composiciones son sustancialmente ineficaces para mojar la porción dérmica del párpado de un ojo humano después de haber administrado la composición al ojo humano. Por ejemplo, las presentes composiciones pueden ser sustancialmente ineficaces para mojar una porción del párpado exterior al borde de la comisura o la unión mucocutánea, esto es, la unión entre el tejido de la membrana mucosa conjuntiva y la dermis del párpado.

35 Las composiciones de la presente invención que incluyen un componente de retención preferiblemente tienen una altura del menisco acrecentada sobre la córnea de un ojo cuando se aplican al ojo, comparativamente con composiciones idénticas sin el componente de retención. La altura del menisco de una composición de la invención se puede aumentar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 5.000% o más, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 2.000% en relación a la altura del menisco sobre la córnea de un ojo de una composición sustancialmente idéntica que no incluye un componente de retención. En una realización, la altura del menisco de una composición de la invención se aumenta en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10% o aproximadamente 20% a aproximadamente 400% o aproximadamente 500% o aproximadamente 1.000% en relación a la altura del menisco sobre la córnea de un ojo de una composición sustancialmente idéntica que no incluye un componente de retención.

50 Cuando se aplican a los ojos, por ejemplo, los ojos humanos, las presentes composiciones preferiblemente tendrán una altura del menisco sobre la córnea mayor que o igual a la altura del menisco del fluido de la lágrima humana. En una realización, cuando se aplican a los ojos, las presentes composiciones tienen una altura del menisco sobre la córnea mayor que la de una solución salina que contiene aproximadamente de 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, o aproximadamente 0,5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, cuando se aplican a los ojos, las presentes composiciones tienen una altura del menisco sobre la córnea mayor que la de una solución salina que contiene 0,5% (p/v) de una carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 90.000.

55 La mucoadherencia se puede definir como la adherencia de una sustancia, por ejemplo, una composición oftálmica, a una superficie, por ejemplo una superficie cornea o la superficie de la córnea de un ojo.

60 Las presentes composiciones pueden tener una mucoadherencia mayor que o igual a la del fluido de la lágrima humana. En una realización, las presentes composiciones tienen una mucoadherencia mayor que la mucoadherencia de una solución salina que contiene 0,5% (p/v) de una carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 90.000.

65 Las presentes composiciones pueden tener una viscosidad mayor que o igual a la del fluido de la lágrima humana. En una realización, las presentes composiciones tienen una viscosidad mayor que la de una solución salina que contiene 0,5% (p/v) de una solución de una carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 90.000. La

## ES 2 332 049 T3

viscosidad de las composiciones de la invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 cps a aproximadamente 10.000 mPa.s con una velocidad de cizalladura de 0,5 por segundo a aproximadamente 10 por segundo, por ejemplo, de aproximadamente 2 mPa.s a aproximadamente 5000 mPa.s con una velocidad de cizalladura en el intervalo de aproximadamente 0,5 por segundo a aproximadamente 10 por segundo. En una realización, la viscosidad de las composiciones de la invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 mPa.s a aproximadamente 500 mPa.s con una velocidad de cizalladura en el intervalo de aproximadamente 0,5 por segundo a aproximadamente 10 por segundo, por ejemplo, de aproximadamente 20 mPa.s a aproximadamente 100 mPa.s con una velocidad de cizalladura en el intervalo de aproximadamente 1 por segundo a aproximadamente 5 por segundo, por ejemplo, de aproximadamente 2 por segundo. En una realización, el componente de retención es eficaz para proporcionar a la composición una viscosidad mayor que aproximadamente 40 mPa.s a 35°C, teniendo la composición una velocidad de cizalladura de aproximadamente 2 por segundo.

Las composiciones de la invención pueden ser del tipo que tienen una viscosidad que disminuye por cizalladura o del tipo que tienen una viscosidad que no disminuye por cizalladura.

Aunque las presentes composiciones pueden tener una viscosidad algo acrecentada, se debe prestar atención ventajosamente a la limitación de la viscosidad de las presentes composiciones para evitar que la composición sea excluida o eliminada del ojo por la acción mecánica del párpado. En una realización particularmente útil de la presente invención, las composiciones tienen una viscosidad reducida en relación a la de una composición sustancialmente idéntica que tiene una viscosidad suficiente para ser sustancialmente excluida del ojo por una acción mecánica del párpado del ojo después de haberse administrado al ojo la composición sustancialmente idéntica.

Las composiciones de la invención que incluyen un componente de retención pueden tener una yuxtaposición o cobertura en la córnea de un ojo acrecentada en relación la de una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención. En una realización, una yuxtaposición física acrecentada se caracteriza por una altura del menisco acrecentada y una capacidad de humectación reducida de una composición líquida, por ejemplo, una composición de la invención. La yuxtaposición acrecentada de las presentes composiciones puede ser resultado de una altura de menisco acrecentada y la capacidad de humectación reducida de las presentes composiciones.

Las presentes composiciones pueden tener una yuxtaposición física mayor que o igual a la del fluido de lágrima humana. En una realización, las presentes composiciones tienen una yuxtaposición física mayor que la de soluciones salinas que contienen 0,5% (p/v) de una carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 90.000.

Sin que se desee limitar la invención a teoría operativa alguna, la función de los componentes de retención puede facilitarse por la carga eléctrica de las presentes composiciones.

En la presente invención se puede emplear cualquier componente de retención capaz de actuar como tal. El componente de retención no debe tener un efecto perjudicial indebido sobre el ojo al que se administra la composición, en el ser humano o animal al que se está administrando la composición o sobre la propia composición. Preferiblemente, los componentes de retención son oftálmicamente aceptables en las presentes composiciones. El componente de retención puede incluir, por ejemplo, y sin limitación, un componente polianiónico. En una realización, el componente de retención, por ejemplo, un componente polianiónico, está presente en una cantidad de como mínimo 0,01% (p/v) de la composición. Por ejemplo, el componente de retención puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,05% (p/v) o aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 60% (p/v), o de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v) o aproximadamente 20% (p/v). En otro ejemplo, el componente de retención está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,05% (p/v) o aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v). En otro ejemplo, el componente de retención está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 1,8% (p/v).

El componente polianiónico puede incluir una o varias porciones de componente polianiónico, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte o más porciones de componente polianiónico. En una realización, cada componente polianiónico tiene un peso molecular diferente del de otra porción de componente polianiónico de la composición.

Los pesos moleculares medios de las porciones de componente polianiónico pueden ser de aproximadamente 5.000 o menos a aproximadamente 10.000 o más. En una realización, los pesos moleculares de las porciones del componente polianiónico son de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000.000, por ejemplo, de aproximadamente 10.000 o aproximadamente 20.000 a aproximadamente 2.000.000 o aproximadamente 9.000.000.

De acuerdo con la presente invención, el componente polianiónico incluye una primera porción de componente polianiónico que tiene un primer peso molecular ponderal medio, y un segundo componente polianiónico que tiene un segundo, diferente, peso molecular ponderal medio. Ventajosamente, cada una de las porciones del componente polianiónico puede estar presente en la composición en una cantidad eficaz para proporcionar al paciente un suministro intensificado de un componente terapéutico, por ejemplo, al ojo de un paciente, cuando se administra al paciente, por ejemplo, a un ojo del paciente, por ejemplo cuando se administra a la córnea de un paciente, en relación con una composición sustancialmente idéntica sin primera porción alguna de componente polianiónico. Tal composición puede administrarse por contacto de la composición con la córnea de un ojo.

## ES 2 332 049 T3

En una realización, cada porción de componente polianiónico está presente en una cantidad de como mínimo aproximadamente 0,01% (p/v) de la composición. Por ejemplo, cada una de las porciones de componente polianiónico puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 60% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v) a aproximadamente 20% (p/v). En otro ejemplo, cada una de las porciones de componente polianiónico puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,2% o aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v). En otro ejemplo, cada una de las porciones de componente polianiónico puede estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v).

Como se ha indicado antes, cada una de las porciones de componente polianiónico puede tener un peso molecular diferente. En una realización, la primera porción del componente polianiónico tiene un primer peso molecular que es mayor que el segundo peso molecular de la segunda porción del componente polianiónico. La diferencia del peso molecular entre las porciones del componente polianiónico, por ejemplo, entre el primer peso molecular de la primera porción del componente polianiónico y el segundo peso molecular de la segunda porción de componente polianiónico puede ser, como mínimo, de aproximadamente 5.000 o como mínimo de aproximadamente 10.000, por ejemplo de como mínimo aproximadamente 50.000. En una realización, la diferencia en el peso molecular entre las porciones de componente polianiónico, por ejemplo, entre el primer peso molecular de la primera porción de componente polianiónico y el segundo peso molecular de la segunda porción de componente polianiónico es de entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 10.000.000.

En una realización, la relación ponderal de la primera porción de componente polianiónico a la segunda porción de componente polianiónico está en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 50. Por ejemplo, la relación ponderal de la primera porción de componente polianiónico a segunda porción de componente polianiónico puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 4.

Tal como se usa aquí, el término “peso molecular” se refiere al peso molecular ponderal medio, tal como es conocido comúnmente en la técnica de los polímeros, y se puede medir o determinar usando procedimientos y/o técnicas bien conocidos en la técnica de los polímeros.

De acuerdo con la presente invención se puede usar cualquier componente polianiónico adecuado. Tal componente polianiónico debe ser oftálmicamente aceptable en las presentes composiciones, compatible con los otros componentes de la composición y eficaz en concentraciones oftálmicamente razonables para facilitar la administración de un componente terapéutico a un paciente cuando se administra al ojo del paciente y para actuar de otra manera de acuerdo con la presente invención.

En una realización útil, el componente polianiónico se selecciona entre derivados celulósicos aniónicos y mezclas de ellos. En una realización, cuando se emplean dos o más porciones de componente polianiónico, una o varias, por ejemplo, todas, las porciones de componente polianiónico se seleccionan entre derivados celulósicos aniónicos y mezclas de ellos. En una realización útil, el componente polianiónico o la totalidad de las porciones de componente polianiónico son carboximetilcelulosas o mezclas de ellas.

Entre otros componentes polianiónicos adecuados o porciones de componente polianiónico están incluidos homopolímeros y copolímeros aniónicos que incluyen unidades de uno o más de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilatos metálicos y metacrilatos metálicos y mezclas de los mismos. Por ejemplo, entre los componentes polianiónicos o porciones de componentes polianiónicos útiles están incluidos homopolímeros y copolímeros que comprenden unidades de uno o varios de ácido acrílico, acrilatos metálicos y mezclas de ellos.

En las presentes composiciones se puede incluir cualquier componente terapéutico adecuado, que será suministrado por las presentes composiciones. Ventajosamente, el componente terapéutico de la presente composición es como mínimo compatible con el tejido ocular y preferiblemente es oftálmicamente aceptable. El componente terapéutico puede ser tal que proporcione un efecto terapéutico deseado al ojo y/o a otra parte del cuerpo del animal y/o sistémicamente al ser humano o animal al que se administra la presente composición.

Dado que las presentes composiciones permiten que pase realmente a través del ojo o que penetre en la córnea mucho más componente terapéutico que se administra al ojo y que no sea eliminado por lavado en los procesos naturales del ojo, las presentes composiciones pueden y, preferiblemente así se hace, incluir un cantidad reducida del componente terapéutico en una composición para obtener un efecto terapéutico dado comparativamente con una composición sustancialmente idéntica que no tiene componente de retención. Una ventaja de esta característica es la capacidad de reducir potenciales efectos secundarios, por ejemplo, efectos alérgicos, del componente terapéutico, a la vez que se mantiene la eficacia. Alternativamente, las presentes composiciones pueden proporcionar un efecto terapéutico intensificado con la misma concentración del componente terapéutico, por ejemplo, comparativamente con composiciones sustancialmente idénticas que no tienen componente de retención. En general, las presentes composiciones proporcionan un uso más eficaz del componente terapéutico comparativamente con composiciones sustancialmente idénticas que no tienen componente de retención.

Además de ser útiles para administrar componentes terapéuticos en el ojo de un paciente, o a un paciente a través del ojo de un paciente, las presentes composiciones pueden ser eficaces para lubricar un ojo cuando se administran a un ojo, por ejemplo, cuando se administran a la córnea del ojo. En una realización, las presentes composiciones son

eficaces para administrar componentes terapéuticos a un paciente, por ejemplo, al ojo de un paciente, y son eficaces para lubricar el ojo cuando se administran al ojo, por ejemplo, cuando se administran a la córnea del ojo.

5 El componente vehículo es oftálmicamente aceptable y puede incluir uno o varios componentes que son eficaces para proporcionar tal aceptabilidad oftálmica y/o beneficiar de otro modo el ojo al que se administra la composición y/o el paciente a cuyo ojo se administra la composición. Ventajosamente, el componente vehículo tiene base acuosa, por ejemplo, comprende una cantidad mayoritaria de agua, esto es, que como mínimo es el 50% en peso de agua.

10 Los procedimientos para producir las presentes composiciones pueden incluir poner en contacto o combinar el componente de retención con el componente vehículo oftálmicamente aceptable y el componente terapéutico. Las presentes composiciones pueden prepararse usando procedimientos y técnicas convencionales. Por ejemplo, las presentes composiciones se pueden preparar mezclando juntos los componentes.

15 Las presentes composiciones pueden ser soluciones, aunque se pueden emplear otras formas tales como pomadas, geles, cremas, emulsiones y similares.

20 La presente invención proporciona también procedimientos para administrar las composiciones. Entre estos procedimientos pueden incluirse poner en contacto una composición de la invención con la córnea de un ojo. Más en particular, se puede administrar un componente terapéutico a un paciente poniendo en contacto las presentes composiciones que comprenden un componente terapéutico con la córnea de un ojo. La presente etapa de administración puede repetirse al menos una vez y, preferiblemente, cuantas veces sea necesario para tratar eficazmente el ojo al que se administra la composición.

25 En una realización muy útil, el ojo al que se administra la composición tiene una presión intraocular acrecentada, en relación a un ojo normal o tiene propensión a que se incremente la presión intraocular. En una realización, las composiciones son eficaces para reducir la presión intraocular de un ojo cuando las composiciones se administran al ojo.

30 La solicitud de patente U.S, cedida por el procedimiento habitual, n°. serial 09/848.249, presentada el 3 de mayo de 2001, la solicitud de patente U.S n°. serial 09/847.935, presentada el 3 de mayo de 2001, la solicitud de patente U.S n°. serial 10/136.240, presentada el 1 de mayo de 2002 y la solicitud de patente U.S n°. serial 10/017.817, presentada el 14 de diciembre 2001 están dirigidas a materias de asuntos algo relacionados con la presente solicitud de patente.

35 Cada uno de los rasgos descritos aquí y todos ellos, y cada combinación de dos o más de tales rasgos, y todas ellas, están incluidas en el alcance de la presente invención, con tal que los rasgos incluidos de una combinación así no sean mutuamente inconsistentes.

40 Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención son evidentes en los siguientes dibujos, en la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones.

### **Breve descripción de los dibujos**

45 La Fig. 1A muestra el ángulo de contacto de una composición del Ejemplo 1 que incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en vez de carboximetilcelulosa de alto peso molecular (HCMC) y carboximetilcelulosa de peso molecular mediano (MCMC).

La Fig. 1B muestra el alto ángulo de contacto de una composición del Ejemplo 1.

50 La Fig. 2 muestra un gráfico de la relación entre la altura del menisco y los minutos de administración de una composición de acuerdo con la presente invención.

### **Descripción detallada**

55 La presente invención proporciona composiciones que ventajosamente son oftálmicamente aceptables, que comprenden un componente de retención, un componente terapéutico y un componente vehículo oftálmicamente aceptable. Las presentes composiciones proporcionan una penetración acrecentada de los componentes terapéuticos a través de la córnea de un ojo comparativamente con una composición idéntica sin el componente de retención.

60 Se ha descubierto que el volumen total de la composición que se puede poner sobre el ojo sin derramarse después de aplicar primeramente la gota y/o la retención con el tiempo de la composición a la superficie ocular después del período inicial de la aplicación son factores importantes para un suministro eficiente de un componente terapéutico a los ojos.

65 La humectabilidad de la composición, la altura del menisco sobre la córnea de un ojo, la mucoadherencia, la yuxtaposición física o cobertura sobre una córnea son factores que influyen sobre el volumen total de una composición que puede retenerse sobre la superficie ocular durante y/o después del período inicial tras la administración de una composición sobre el ojo. La presente invención proporciona composiciones que incluyen un componente de retención que es eficaz para proporcionar un volumen total acrecentado de una composición a retener sobre la superficie ocular

## ES 2 332 049 T3

durante y/o después del período inicial tras la administración de la composición en un ojo, al proporcionar las presentes composiciones con una o varias de las siguientes características: humectabilidad reducida, altura acrecentada del menisco sobre la córnea del ojo, mucoadherencia acrecentada, viscosidad acrecentada o sustancialmente optimizada, y una yuxtaposición física o cobertura acrecentada sobre la córnea de un ojo. Este volumen total acrecentado de una composición a retener sobre la córnea de un ojo facilita la penetración del componente terapéutico a través de la córnea del ojo al que se aplica la composición.

El volumen de una sola gota para el ojo (aproximadamente 40-50 microlitros) generalmente excede el volumen total de la lágrima que está sobre la superficie ocular antes de la aplicación. Este aumento del volumen producido por una gota para el ojo puede exceder la "capacidad de mantenimiento" de un ojo, dando por resultado un exceso de la composición que rebosa el párpado o sale de las comisuras nasal o temporal. El fluido de lágrima humana tal como se secreta tiene una tensión superficial de aproximadamente 0,4 mN/cm que es menor que la del agua, que es de aproximadamente 0,70 mN/cm, lo que hace que el fluido de lágrima puede mojar eficazmente la superficie ocular. Además, esta baja tensión superficial permite que las lágrimas mojen la piel periocular, lo que conduce a un drenaje visible de las lágrimas, o lagrimeo, fuera de la superficie ocular sobre la piel.

En una realización, cuando una composición de la presente invención se aplica en la superficie ocular, la mezcla resultante de volumen de lágrima y composición da por resultado una tensión superficial superior a la de las lágrimas. En esta realización, la mezcla no puede mojar eficazmente la piel, por ejemplo, la piel periocular.

En la presente invención se ha demostrado que, cuando se administra un componente terapéutico a un ojo, es ventajoso poner y retener un volumen máximo de medicamento en la superficie ocular durante un prolongado período de tiempo para que haya un suministro máximo de componente terapéutico al ojo.

En una realización, la presente invención proporciona un gran volumen de una composición en un ojo durante el período inicial que sigue a la aplicación de la composición en el ojo, facilitándose así el suministro del componente terapéutico en el ojo. En una realización, el período inicial después de la aplicación de la composición en el ojo está en el intervalo de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos, o de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto.

La viscosidad de una composición es un factor que determina el volumen de una composición retenida sobre el ojo a lo largo del tiempo. La relación de la viscosidad al volumen total inicial retenido sobre la superficie ocular del ojo tras uno o más parpadeos del ojo puede ser no lineal y puede describirse como en forma de "U" invertida. Esto es, cuando se pone una composición de muy alta viscosidad sobre la superficie ocular, puede ser parcialmente expulsada debido a la acción de los párpados ya que el borde del párpado empuja físicamente la composición de la superficie ocular a las pestañas y/o la piel periocular. Además, las composiciones de baja viscosidad pueden salir fácilmente de la superficie ocular por drenaje, por ejemplo, a través de los puntos lagrimales inferior y superior. Por tanto, en una realización, la presente invención proporciona composiciones con una viscosidad óptima que maximiza la retención de la composición en el ojo después de haberse aplicado la composición en el ojo.

La mucoadherencia de una composición puede afectar a la retención de la composición en una superficie ocular. La presente invención contempla composiciones que preferiblemente incluyen un componente mucoadhesivo que permite la adherencia de una composición al ojo. Entre los componentes mucoadhesivos están incluidas, por ejemplo, sustancias que se cargan negativamente.

En una realización, puede ser particularmente útil, para una eficaz penetración de los agentes terapéuticos en un paciente, por ejemplo, en el ojo de un paciente pasando a través de, por ejemplo, la córnea, la presencia de un gran volumen de una composición sobre una superficie ocular durante el período inicial tras la aplicación de la composición en el ojo. En otra realización, la retención a lo largo del tiempo de una composición sobre la superficie ocular puede ser particularmente útil para la penetración eficaz de agentes terapéuticos en el ojo del paciente, pasando a través de, por ejemplo, la córnea. En una realización, el peso molecular y/o la carga del componente terapéutico pueden determinar si la penetración eficaz de componente terapéutico en el ojo de un paciente pasando a través de, por ejemplo, la córnea, es preferiblemente facilitada por la presencia de un gran volumen de una composición sobre una superficie ocular durante el período inicial tras la aplicación de la composición al ojo, o por la retención a lo largo del tiempo de la composición sobre la superficie ocular.

Sin que se desee limitar la presente invención por una teoría operativa cualquiera, se cree que un componente terapéutico incluido en las presentes composiciones emigra al ojo de una manera que permite un porcentaje acrecentado de componente terapéutico a suministrar al ojo por volumen de unidad de composición administrada al ojo en relación a un volumen igual de una composición sustancialmente idéntica sin un componente tal como el presente componente de retención que proporciona una o varias de las características siguientes: humectabilidad reducida, una viscosidad acrecentada, por ejemplo, óptima, una mucoadherencia acrecentada, una altura acrecentada del menisco sobre la córnea de un ojo y/o una yuxtaposición física acrecentada sobre la córnea de un ojo.

Mediante el aumento de la cantidad de componente terapéutico suministrado al ojo de un paciente, las presentes composiciones permiten que una concentración significativamente más baja de componente terapéutico a incluir en una composición logre el mismo o similar efecto beneficioso en un paciente. Además, o alternativamente, se puede usar una administración menos frecuente de una composición para conseguir el mismo efecto beneficioso o uno similar.

## ES 2 332 049 T3

En una realización, las presentes composiciones permiten aplicar al ojo un volumen mayor de la composición con una concentración del componente terapéutico más reducida, dando por resultado una cantidad igual de componente terapéutico que penetra en la córnea en relación a composiciones que no incluyen un componente de retención y que tienen una concentración de componente terapéutico más alta.

5 Sin que se desee limitar la presente invención por una teoría operativa cualquiera, se cree que las presentes composiciones son eficaces para aumentar la yuxtaposición física de una composición sobre la córnea de un ojo comparativamente con una composición sustancialmente idéntica que no tiene componente de retención. Por ejemplo, cuando la composición se administra al ojo, se cree que forma sobre el ojo una capa que cubre una porción de la córnea, por ejemplo, una porción inferior de la córnea. Esta capa puede estar formada, al menos en parte, por una o ambas alturas de menisco acrecentadas de la composición sobre la córnea del ojo y una humectabilidad reducida del párpado de la composición, siendo la altura acrecentada y la humectabilidad reducida en relación a las de una composición sustancialmente idéntica que no tiene componente de retención.

15 La capa formada por la composición sobre la córnea permite que sobre la córnea esté presente una cantidad acrecentada de la composición que contiene componente terapéutico. La capa formada sobre la córnea proporciona también un tiempo de retención más largo de la composición sobre la córnea. Finalmente, la cantidad acrecentada de composición sobre la córnea y/o un tiempo de retención más prolongado de la composición sobre la córnea dan por resultado que una cantidad acrecentada de componente terapéutico pase a través de la córnea antes de ser eliminado por lavado en los procesos naturales del ojo, en relación con una composición que no forma tal capa.

En una realización, la invención contempla el suministro de componente terapéutico en el ojo principalmente a través de la córnea de un ojo, a diferencia del suministro del componente terapéutico al ojo a través de la conjuntiva o la esclerótica de un ojo.

25 Sin que se desee limitar la presente invención por una teoría operativa cualquiera, se cree que la razón de por qué la córnea es una diana particularmente favorable para intensificar el suministro de un componente terapéutico es que la retención de una composición de la invención sobre la córnea es facilitada por la acción del párpado de un ojo al parpadear. Por ejemplo, durante el parpadeo de un ojo, el párpado se mueve hacia abajo distribuyendo fluido a través de la córnea. Después de un breve cierre del párpado que se produce durante un parpadeo, se produce una mezcla de lágrimas con una composición que se ha administrado a los ojos. Cuando se abre el párpado, la mezcla de lagrима/composición es arrastrada hacia arriba a través de la córnea, lo que permite que la composición quede retenida sobre la córnea.

35 Los componentes de retención incluidos en las presentes composiciones son útiles para proporcionar una o varias de las siguientes características; humectabilidad reducida, viscosidad acrecentada, una mucoadherencia acrecentada sobre la córnea de un ojo, una altura acrecentada del menisco sobre la córnea de un ojo y una yuxtaposición física o cobertura acrecentada sobre la córnea de un ojo.

40 La presente invención contempla también componentes de retención que incluyen mezclas de sustancias que, cuando el componente de retención está incluido en una composición, proporcionan una composición con una o varias de las siguientes características: humectabilidad reducida, viscosidad acrecentada, una mucoadherencia acrecentada sobre la córnea de un ojo, una altura acrecentada del menisco sobre la córnea de un ojo y una yuxtaposición física o cobertura acrecentada sobre la córnea de un ojo, comparativamente con una composición sustancialmente idéntica sin componente de retención.

45 Se puede emplear de acuerdo con la presente invención cualquier componente de retención adecuado con tal que actúe como se ha descrito aquí y no tenga efecto sustancial perjudicial sobre la composición en conjunto o sobre el ojo al que se administra la composición. Preferiblemente, el componente de retención es oftálmicamente aceptable a la concentración usada.

50 De acuerdo con la presente invención, el componente de retención se selecciona entre componentes polianiónicos y mezclas de ellos. El componente de retención puede incluir, por ejemplo y sin limitación, dos, tres o más cargas aniónicas o negativas. En particular, son componentes aniónicos útiles los que son solubles en agua, por ejemplo, solubles a las concentraciones usadas en las presentes composiciones a temperatura ambiente.

55 Tal como se usa aquí, el término “componente polianiónico” se refiere a una entidad química, por ejemplo, una especie cargada iónicamente, tal como un material polímero cargado iónicamente, que incluye más de una carga aniónica discreta, esto es, múltiples cargas aniónicas discretas. Preferiblemente, el componente polianiónico se selecciona entre el grupo constituido por materiales polímeros que tienen múltiples cargas aniónicas y mezclas de ellos.

60 Una clase útil de componentes polianiónicos es la de uno o varios materiales polímeros que tienen múltiples cargas aniónicas. Entre los ejemplos están incluidos, no limitativamente:

65 Carboximetilcelulosas metálicas,

Carboximetilhidroxietilcelulosas metálicas,

Carboximetilalmidones metálicos,

## ES 2 332 049 T3

- Carboximetilhidroxietilalmidones metálicos,  
Metilcelulosas amónicas,  
5 Compuestos amino de metilcelulosas,  
Poliacrilamidas hidrolizadas y poliacrilonitrilos hidrolizados,  
Heparina,  
10 Glucoaminoglicanos,  
Ácido hialurónico,  
15 Sulfato de condroitina,  
Sulfato de dermatano,  
20 Péptidos y polipéptidos,  
Ácido algínico,  
Alginatos metálicos,  
25 Homopolímeros y copolímeros de uno o varios de:  
Ácidos acrílicos y metacrílicos,  
30 Acrilatos y metacrilatos metálicos,  
Ácido vinilsulfónico,  
Vinilsulfonato metálico,  
35 Aminoácidos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y similares,  
Sales metálicas de aminoácidos,  
40 Ácido p-estirenosulfónico,  
p-estirenosulfonatos metálicos,  
45 Ácidos 2-metacrililoiloxietilsulfónicos,  
2-metacrililoiloxietilsulfonatos metálicos,  
Ácidos 3-metacrililoiloxi-2-hidroxi-propilsulfónicos,  
50 3-metacrililoiloxi-2-hidroxi-propilsulfonatos metálicos,  
Ácidos 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónicos,  
55 2-acrilamido-2-metilpropanosulfonatos metálicos,  
Ácido alilsulfónico,  
60 Alilsulfonatos metálicos y similares.

Entre los componentes polianiónicos útiles en la presente invención están incluidos los seleccionados entre carboximetilcelulosas y sus mezclas, por ejemplo, carboximetilcelulosas de metales alcalinos y/o metales alcalinotérreos. Entre otros componentes polianiónicos útiles están incluidos ácidos poliacrílicos, carbómero, carbopol, glucosaminoglicanos, policarbofil, celulosas específicamente modificadas, sustancias gomosas nativas o modificadas tales como alginatos y carragenanos, y otras similares, y mezclas de ellos.

## ES 2 332 049 T3

Entre los ejemplos de componentes polianiónicos útiles en la presente invención figuran, no limitativamente, derivados aniónicos de celulosa, polímeros aniónicos que contienen ácido acrílico, polímeros aniónicos que contienen ácido metacrílico, y similares, y mezclas de ellos. Los derivados aniónicos de celulosa son particularmente útiles en la presente invención.

En una realización muy útil, el componente polianiónico incluye una primera porción del componente polianiónico que tiene un primer peso molecular, y un segundo componente polianiónico que tiene un segundo peso molecular. Ventajosamente, cada una de las porciones del componente polianiónico está presente en una cantidad eficaz para facilitar la administración del componente terapéutico en el ojo a través de la córnea del ojo cuando la composición se administra en el ojo. Cada una de las porciones del componente polianiónico puede estar presente en una cantidad de como mínimo aproximadamente 0,1% (p/v) de la composición.

En una realización, las dos porciones como mínimo del componente polianiónico, por ejemplo, las porciones primera y segunda del componente polianiónico, aparte de tener diferentes pesos moleculares, tienen estructuras químicas sustancialmente similares. Sin embargo, las como mínimo dos porciones del componente polianiónico pueden tener estructuras químicas diferentes.

Cada una de las porciones del componente polianiónico, por ejemplo, las porciones primera y segunda del componente polianiónico, pueden derivarse separadamente. En otras palabras, cada una de las porciones del componente polianiónico puede combinarse en las presentes composiciones como materiales separados.

Preferiblemente, las presentes composiciones tienen viscosidades que exceden la viscosidad del agua. En una realización, la viscosidad de las presentes composiciones es como mínimo de aproximadamente 15 mPa.s, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 15 mPa.s a aproximadamente 2.000 mPa.s o aproximadamente 3.000 mPa.s. Ventajosamente, la viscosidad de la presente composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 mPa.s o aproximadamente 70 mPa.s a aproximadamente 750 mPa.s o aproximadamente 1000 mPa.s. En una realización, la viscosidad de una composición está en el intervalo de aproximadamente 15 mPa.s o aproximadamente 50 mPa.s, a aproximadamente 200 mPa.s. En otra realización, la viscosidad de una composición está en el intervalo de aproximadamente 30 mPa.s a aproximadamente 5.000 mPa.s o de aproximadamente 200 mPa.s a aproximadamente 4.000 mPa.s. En otra realización más, la viscosidad de una composición está en el intervalo de aproximadamente 200 mPa.s a aproximadamente 2.000 mPa.s. Las viscosidades se pueden medir a una velocidad de cizalladura de aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por segundo.

La viscosidad de las presentes composiciones se puede medir de cualquier manera adecuada. Para medir tales viscosidades se puede usar un viscosímetro Brookfield convencional. Las composiciones pueden ser composiciones newtonianas o no newtonianas. Las características de disminución de la viscosidad por cizalladura de las composiciones no newtonianas que dan por resultado que la composición tenga una viscosidad más baja en condiciones de cizalladura física, por ejemplo, parpadeo, pueden permitir una viscosidad inicial más alta de las composiciones no newtonianas que de las newtonianas.

Como se ha indicado previamente, cada una de las porciones del componente polianiónico, esto es, por ejemplo, como mínimo las porciones primera y segunda del componente polianiónico, puede estar presente en una cantidad de como mínimo aproximadamente 0,1% (p/v) de la composición. En una realización muy útil, el componente polianiónico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,4% (p/v) a aproximadamente 2,5% (p/v) o, por ejemplo, de aproximadamente 0,6% (p/v) a aproximadamente 1,8% (p/v) o, por ejemplo, de aproximadamente 0,8% (p/v) a aproximadamente 1,3% (p/v) de la composición.

La relación ponderal de la primera porción del componente polianiónico a la segunda porción del componente polianiónico puede variar en un amplio intervalo. En una realización, la relación ponderal de la primera porción a la segunda porción es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 y, muy preferiblemente, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 4.

Las diferentes porciones, por ejemplo, las porciones primera y segunda, del componente polianiónico de las presentes composiciones pueden derivarse separadamente. Expresado de otra manera, las diferentes porciones, por ejemplo, las porciones primera y segunda, del componente polianiónico pueden mezclarse en las presentes composiciones de diversas fuentes. Los pesos moleculares de las diferentes porciones del componente polianiónico pueden diferir en al menos aproximadamente 10.000. por ejemplo en al menos aproximadamente 50.000.

El componente polianiónico puede comprender además una tercera porción del componente polianiónico, que tiene un tercer peso molecular que es diferente del primero y el segundo peso molecular. La tercera porción del componente polianiónico puede estar presente en una cantidad eficaz para facilitar la administración de un componente terapéutico, por ejemplo, un componente de brimonidina, a un ojo, comparativamente con una composición sustancialmente idéntica sin porción tercera alguna del componente polianiónico.

Las presentes composiciones pueden impartir un suministro intensificado del componente terapéutico comparativamente con una composición sustancialmente idéntica que tiene una cantidad total igual del componente polianiónico y sustancialmente no tiene porción primera del componente polianiónico.

## ES 2 332 049 T3

Como se ha indicado antes, en las presentes composiciones se puede emplear cualquier componente terapéutico adecuado. En una realización muy útil, el componente terapéutico puede incluir una sustancia que es eficaz para rebajar la presión intraocular cuando se aplica al ojo.

5 El componente terapéutico puede incluir, sin limitación, una o más de las siguientes sustancias: antagonistas de NMDA; antibacterianos tales como antibióticos beta-lactámicos tales como cefoxitina, n-formamidoiltienamicina y otros derivados de tienamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, carbenicilina, colistina, penicilina G, polimixina B, vancomicina, cefazolina, cefaloridina, chibrorifamicina, gramicidina, bacitracina y sulfonamidas, antibióticos de aminoglucósidos tales como gentamicina, kanamicina, amikacina, sisomicina y tobramicina; ácido nalidíxico y sus análogos tales como norfloxacin y la combinación antimicrobiana fluoroalanina/pentizidona, nitrofurazonas y sus análogos; antihistamínicos y descongestivos tales como pirilamina, clorfeniramina, tetrahidrozolina, antazolina y análogos de ellos; inhibidores de células cebadas de liberación de histamina, tales como cromolina; antiinflamatorios tales como cortisona, hidrocortisona, ésteres de hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, prednisona, metilprednisolona, medrisona, fluorometolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, triamcinolona, indainatacina, sulinidac, sus sales y sus correspondientes sulfuros, y análogos de ellos; mióticos y anticolinérgicos tales como ecotiofato, pilocarpina, salicilato de fisostigmina, diisopropilfluorofosfato, epinefrina, dipivaloilepinefrina, yoduro de ecotiopato de neostigmina, bromuro de demecarima, cloruro de carbamolilcolina, metacolina, betanecol, y análogos de ellos; midriáticos tales como atropina, homatropina, escopolamina, hidroxianfetamina, efedrina, cocaína, tropicamida, fenilefrina, ciclopentolato, oxifenonio, eucatropina; y similares, y mezclas de ellos. Entre otros componentes terapéuticos útiles figuran: fármacos antiglaucoma, por ejemplo, timolol y especialmente 20 mente su sal maleica y R-timolol y una combinación de timolol o R-timolol con pilocarpina; otros agonistas adrenérgicos y/o antagonistas tales como epinefrina y un complejo de epinefrina, o profármacos tales como bitartrato, borato, derivados hidroccloruro y dipivefrina; inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, diclorofenamida, 2-(p-hidroxifenil)-tiotiofeno-sulfonamida, 6-hidroxi-2-benzotiazolsulfonamida y 6-pivaloiloxi-2-benzotiazolsulfonamida; 25 compuestos antiparasitarios y/o compuestos antiprotozoarios tales como ivermectina, pirimetamina, trisulfapirimidina, clindamicina y preparados corticoesteroides; compuestos que tienen actividad antiviral tales como aciclovir, 5-yodo-2'-desoxiuridina (IDU), adenosina arabinosida (Ara-A), trifluorotimidina, interferón y agentes inductores de interferón tales como poli I:C; agentes antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, flucitosina, natamicina y miconazol; agentes anestésicos tales como etidocaína cocaína, benoxinato, hidroccloruro de dibucaína, hidroccloruro de diclonina, naepaína, hidroccloruro de fenacaína, piperocaína, hidroccloruro de proparacaína, hidroccloruro de tetracaína, hexilcaína, bupivacaína, lidocaína, mepivacaína y prilocaína; agentes para diagnóstico oftálmico tales como: (a) los usados para 30 examinar la retina, tales como fluoresceína sódica, (b) los usados para examinar la conjuntiva, córnea y el aparato lagrimal, tales como fluoresceína y rosa de Bengala, (c) los usados para examinar respuestas anormales de la pupila, tales como metacolina, cocaína, adrenalina, atropina, hidroxianfetamina y pilocarpina; agentes oftálmicos usados como coadyuvantes en cirugía, tales como alfa-quimiotripsina y hialuronidasa; agentes quelatantes tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y deferoxamina; inmunosupresores y antimetabolitos tales como metotrexato, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina y azatioprina y combinaciones de los compuestos mencionados antes, tales como combinaciones de antibióticos/antiinflamatorios, tales como la combinación de sulfato de neomicina y fosfato sódico de dexametasona, y combinaciones usadas concomitantemente para tratar el glaucoma, por ejemplo, una combinación 40 de maleato de timolol y aceclidina; y compuestos similares, y combinaciones de ellos.

El componente terapéutico puede incluir también, sin limitación, uno o más de los siguientes ingredientes: esteroides, incluidos fluorometalona, prednisolona, medrisona, dexametasona y loteprednol; AINES, incluidos, no limitativamente, ceterolac, flurbiprofén, diclofenac, cetoprofeno y suprofen; beta-bloqueantes, incluidos, no limitativamente, 45 timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol y metipranolol; mióticos y simpatomiméticos, incluidos, no limitativamente, latanoprost, bimatoprost y travopost; quinolonas; agentes antibacterianos, incluidos, sin limitación, ofloxacin, ciprofloxacino, norfloxacino, gatifloxacino, bacitracina, cloranfenicol, eritromicina, gentamicina, tobramicina, polimixina B, neomicina, ampicilina, canamicina, penicilina, cefazolina y sulfacetamida; anestésicos adrenérgicos, incluidos, no limitativamente, proparacaína y tetracaína; agentes antifúngicos, incluidos, no limitativamente, 50 anfotericina B, fluconazol, natamicina, miconazol, cetoconazol; agentes midriáticos y cicloplérgicos tales como fenilefrina, hidroxianfetamina, atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina y tropicamida; antihistamínicos, cromolina API, levocabastina, nafazolina y antazolina, y similares, y mezclas de ellos.

Ciertos esteroides, tales como testosterona y otros fármacos insolubles tales como ciclosporina, pueden solubilizarse utilizando tensioactivos u otros agentes solubilizantes (por ejemplo, ciclodextrina) como lo saben los expertos 55 en la técnica.

En una realización, los componentes terapéuticos útiles incluyen agonistas adrenérgicos. Por ejemplo, los componentes terapéuticos útiles pueden incluir agonistas alfa-adrenérgicos. Entre los ejemplos de agonistas adrenérgicos 60 figuran, no limitativamente, adrafinilo, adrenolona, amidefrina, apraclonidina, butadralazina, clonidina, ciclopentamina, detomidina, dimetofrina, dipivefrina, efedrina, epinefrina, fenoxazolina, guanabenz, guanfacina, hidroxianfetamina, ibopamina, indazolina, isomethepteno, mefentermina, metaraminol, metoxamina, metilhexanoamina, metilzolino, midodrina, naftozolina, norepinefrina, norfenefrina, octodrina, octopamina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenilpropilmetilamina, foledrina, propilhexedrina, pseudoefedrina, rilmenidina, sinefrina, tetrahidrozolina, tiamenidina, tramazolina, tuaminoheptano, timazolina, tiramina, xilometazolina y compuestos similares, y mezclas de 65 ellos.

En una realización útil, los componentes terapéuticos incluyen agonistas alfa-2-adrenérgicos. Tal como se usa aquí, “agonista alfa-2-adrenérgico” incluye entidades químicas, tales como compuestos, iones, complejos y similares, que pueden producir una red de respuestas simpátolíticas netas, dando por resultado una acomodación acrecentada, por ejemplo, por unión a receptores presinápticos alfa-2 sobre terminales nerviosos postganglionicos simpáticos o, por ejemplo, a receptores postsinápticos alfa-2 en células de músculos lisos. Una respuesta simpátolítica se caracteriza por la inhibición, disminución o prevención de los efectos de impulsos transmitidos por el sistema nervioso simpático. Los agonistas adrenérgicos alfa-2 de la invención pueden unirse a los receptores alfa-2 adrenérgicos presinápticamente causando una realimentación negativa para disminuir la liberación de norepinefrina neuronal. Además, también pueden trabajar presinápticamente sobre receptores adrenérgicos alfa-2 inhibiendo la formación de AMP cíclico, estimulada por receptores adrenérgicos beta, lo que contribuye a la relajación del músculo ciliar, además de los efectos de los receptores postsinápticos adrenérgicos alfa-2 sobre otros pasos intracelulares. La actividad en receptores adrenérgicos alfa-2, presinápticos o postsinápticos, puede dar por resultado una influencia adrenérgica aminorada. Una influencia adrenérgica aminorada da por resultado una contracción acrecentada resultante de innervaciones colinérgicas. Los agonistas adrenérgicos alfa-2 incluyen también compuestos que tienen actividad neuroprotectora. Por ejemplo, la 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina es un agonista adrenérgico alfa-2 que tiene actividad neuroprotectora por un mecanismo desconocido. Sin limitar la invención a los grupos y compuestos específicos que se mencionan, la siguiente lista recoge agonistas adrenérgicos alfa-2 representativos útiles en esta invención: iminoimidazolininas, incluidas clonidina, apraclonidina; imidazolininas, incluidas nafozolina, ximetazolina, tetrahidrozolina y tramazolina; imidazoles, incluidos detomidina, medetomidina y dexmedetomidina; azepinas, incluidas B-HT 920 (6-alil-2-amino-5,6,7,8 tetrahidro-4H-tiazolo[4,5-d]azepina y B-HT 933; tiazinas, incluida xilazina; oxazolinas, incluida rilmenidina; guanidinas, incluida guanabenz y guanfacina; catecolaminas y similares, y mezclas de ellos.

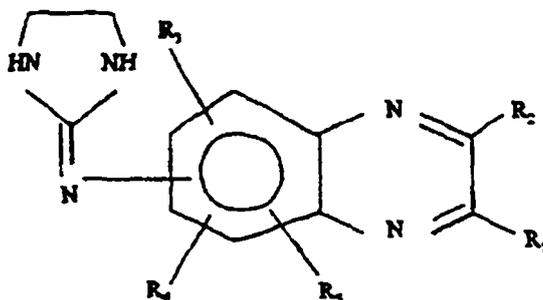
El grupo de componentes terapéuticos particularmente útiles, por ejemplo, agonistas adrenérgicos alfa-2, incluye componentes de quinoxalina. En una realización, los componentes de quinoxalina incluyen quinoxalinas, derivados de las mismas, por ejemplo, y no limitativamente, sus sales de adición de ácido oftálmicamente aceptables, y sus mezclas.

Los componentes de quinoxalina particularmente útiles de acuerdo con la presente invención incluyen los que tienen la fórmula general siguiente.

30

35

40



45

50

55

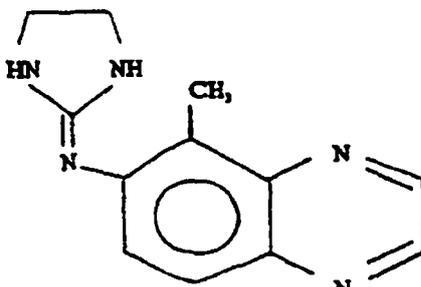
60

65

sus sales de adición de ácido oftálmicamente aceptables, y sus mezclas, en la que  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo constituido por H, radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo radicales metilo, y radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo 2-imidazolin-2-ilamino puede estar en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7 u 8 del núcleo de quinoxalina, y cada uno de  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  puede estar situado en una de las posiciones 5, 6, 7 u 8 restantes del núcleo de quinoxalina, y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por Cl, Br, H y radicales alquilo que comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, un radical metilo. En una realización útil,  $R_1$  y  $R_2$  del componente quinoxalina son H. En otra realización útil,  $R_1$  y  $R_2$  del componente quinoxalina son radicales alquilo que incluyen de 1 a 4 átomos de carbono. En otra realización útil más,  $R_3$  del componente quinoxalina es H o un radical metilo. En otra realización útil, el grupo 2-imidazolin-2-ilamino está en la posición 6 del núcleo de quinoxalina y  $R_4$  y  $R_5$  son, ambos, H. En otra realización útil, el grupo 2-imidazolin-2-ilamino está en la posición 6 del núcleo de quinoxalina,  $R_3$  es H o un radical metilo y  $R_4$  y  $R_5$  son, ambos, H.

Por ejemplo, sin limitación, la fórmula puede ser:

5

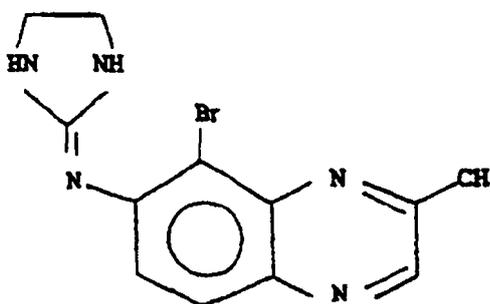


10

15

o

20

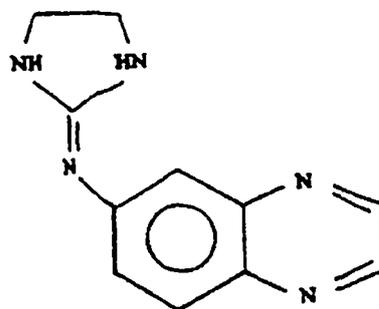


25

30

o

35



40

45

Entre los ejemplos no limitativos de derivados de quinoxalina están incluidos (2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalinas y 5-haluro-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalinas, sales de adición de las mismas oftálmicamente aceptables y compuestos similares y mezclas de las mismas. El "haluro" de la 5-haluro-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina puede ser, por ejemplo, un flúor, un cloro, un yodo o un bromo, para formar, por ejemplo, una 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina (brimonidina).

50

Los agonistas adrenérgicos alfa-2, por ejemplo, los presentados antes en esta memoria, pueden ser eficaces en cuanto a la activación de uno o varios receptores adrenérgicos alfa-2A, receptores adrenérgicos alfa-2B y receptores adrenérgicos alfa-2D.

55

Son bien conocidas otras quinoxalinas y derivados de quinoxalina contemplados para uso en la presente invención. Por ejemplo, las quinoxalinas y los derivados de quinoxalinas descritos por Danielwicz y otros, patente U.S. n.º. 3.890.319; Gluchowski, patente U.S. n.º. 5.021.416; Burke y otros, patente U.S. n.º. 5.703.077 y Burke y otros, patente U.S. n.º. 5.773.440.

60

Las quinoxalinas pueden ser agonistas adrenérgicos alfa-2. Se contemplan específicamente para uso en la presente invención análogos de quinoxalinas, por ejemplo, y sin limitación, los compuestos mencionados en esta memoria que actúan como agonistas adrenérgicos alfa-2 u otros agonistas adrenérgicos alfa-2.

65

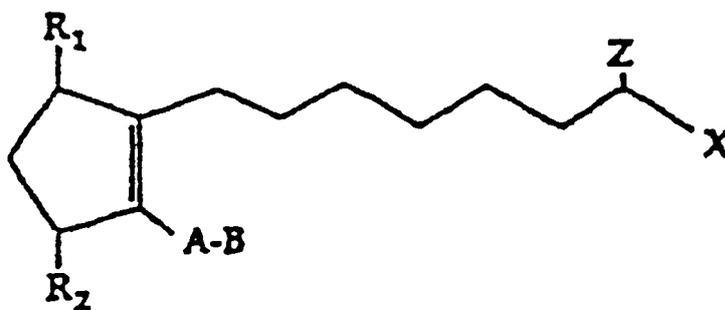
En una realización útil, la cantidad de componente quinoxalina en la presente composición está en el intervalo de aproximadamente 0,001% (p/v) a aproximadamente 40% (p/v) de la composición, por ejemplo, en el intervalo de

aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v). En una realización particularmente útil, el componente quinoxalina incluye brimonidina, sus sales de adición de ácido oftálmicamente aceptables y mezclas de ellas, y está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,04% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,3% (p/v), como puede ser de aproximadamente 0,15% (p/v).

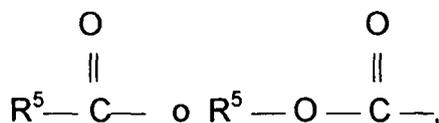
La quinoxalina, por ejemplo, brimonidina, puede estar presente como molécula cargada o como base libre. A pH 7,8, por ejemplo, una fracción grande de la quinoxalina, por ejemplo, brimonidina, está presente como base libre. Una base libre es más hidrófoba y, por tanto, puede penetrar más fácilmente en la córnea. Por ello, puede ser preferida la forma de base libre de la quinoxalina, por ejemplo, brimonidina.

Entre otros componentes terapéuticos útiles figuran componentes lipídicos hipotensores tales como los descritos por Woodward y otros, patente U.S. n.º. 5.688.819, combinaciones de componentes lipídicos hipotensores y componentes de timolol discutidos en la solicitud en tramitación n.º serial 10/153.043, presentada el 22 de mayo de 2002; derivados de piranoquinolinona tales como los descritos por Cairns y otros, patente U.S. n.º. 4.474.787, compuestos que tienen actividades del tipo retinoide tales como los descritos por Chandraratna, patente U.S. n.º. 5.089.509, ácidos cetorolac/pirrol-1-carboxílicos tales como los descritos por Muchowski y otros, patente U.S. n.º. 4.089.969, derivados de ofloxacinas/benzoxacina tales como los descritos por Hayakawa y otros, patente U.S. n.º. 4.382.892, memantinas tales como las descritas por Lipton y otros, patente U.S. n.º. 5.922.773, y similares, y mezclas de ellas.

En una realización, el componente lipídico hipotensor útil en la presente invención tiene la siguiente fórmula (I)



en la que los enlaces a trazos representan un enlace simple o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileo que tiene de dos a seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido por uno o varios radicales de óxido y sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi, comprendiendo el mencionado radical alquilo de uno o seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo seleccionado entre el grupo constituido por radicales hidrocarbilo arilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono, seleccionándose el heteroátomo entre el grupo constituido por átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es un radical seleccionado entre el grupo constituido por -OR<sup>4</sup> y N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, en los que R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno o seis átomos de carbono,

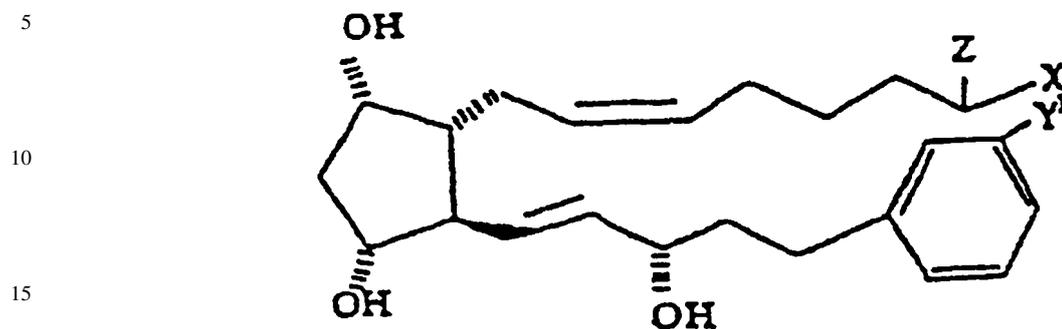


siendo R<sup>5</sup> un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es =O, -OH o un grupo -O(CO)R<sub>6</sub>, y el otro es -OH, -O(CO)R<sub>6</sub>, o R<sub>1</sub> es =O y R<sub>2</sub> es H, siendo R<sub>6</sub> un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sub>7</sub>, en el que m es 0 o un número entero de 1 a 10 y R<sub>7</sub> es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, definido antes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, con tal que, sin embargo, cuando B no está sustituido con un radical saliente que contiene un heteroátomo y Z es =O, X no sea -OR<sup>4</sup>. (Esto es, el radical cicloalquilo o hidrocarbilo arilo o heteroarilo no está sustituido con un radical saliente que tiene un átomo que no es carbono o hidrógeno).



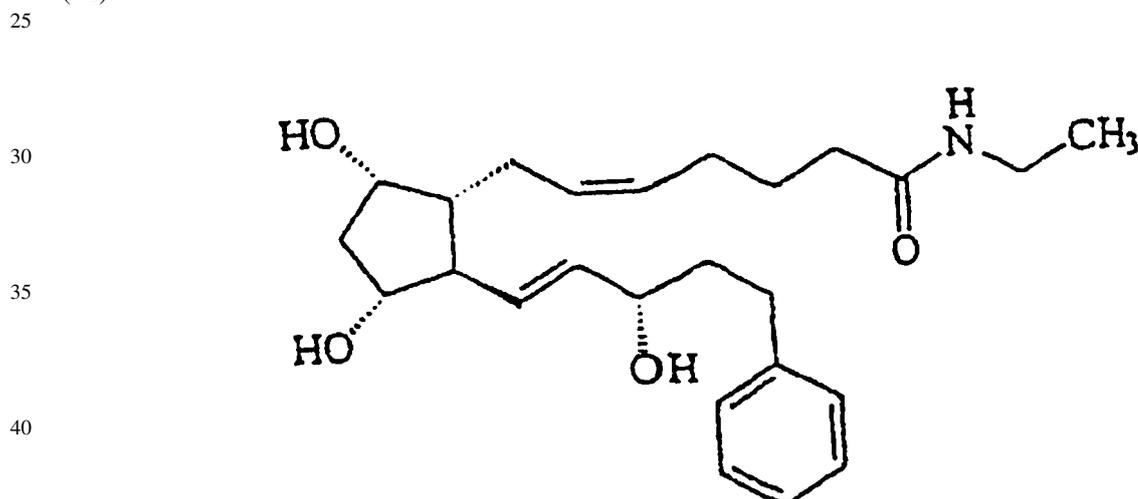
## ES 2 332 049 T3

En una realización útil, el componente lipídico hipotensor tiene la siguiente fórmula (V):



20 y sus ésteres 9- y/o 11- y/o 15.

En una realización particularmente útil, el componente lipídico hipotensor tiene la siguiente fórmula estructural (VI):



conocida como bimatoprost. El bimatoprost está presente a una concentración de 0,03% (p/v) en una composición vendida por Allergan Inc. bajo la marca comercial Lumigan®.

El componente lipídico hipotensor preferiblemente está presente en las presentes composiciones en una cantidad eficaz para reducir la presión intraocular cuando la composición se aplica a un ojo hipertenso. La cantidad preferida empleada de componente lipídico hipotensor está en el intervalo de aproximadamente 0,00001% a aproximadamente 1,0% (p/v), más preferiblemente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,1% (p/v).

En las composiciones de la presente invención se pueden usar los siguientes componentes lipídicos hipotensores:

- (1) ciclopentanoheptenol-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- (2) ciclpentanoheptenamida-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- (3) ciclopentano-N,N-dimetildimetilheptenamida-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- (4) ciclopentanoheptenil metóxido-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- (5) ciclopentanohepteniletóxido-5-cis-2-(3-hidroxi-4-meta-cloro-fenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]

## ES 2 332 049 T3

- (6) ciclopentanoheptenilamida-5-cis-2-(3-hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- 5 (7) ciclopentanoheptenilamida-5-cis-2-(3-hidroxi-4-trifluorometil-fenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- (8) ciclopentano-N-1-isopropilheptenamida-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5 dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- 10 (9) ciclopentano-N-etilheptenamida-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5 dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- (10) ciclopentano-N-metilheptenamida-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- 15 (11) ciclopentanoheptenol-5-cis-2-(3-hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- (12) ciclopentanoheptenamida-5-cis-2-(3-hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]
- 20 (13) ciclopentanoheptenol-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ ]

Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retenga la actividad del compuesto madre y no tenga un efecto perjudicial o indeseable sobre el sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra. En cuanto a los componentes lipídicos hipotensores, tales sales son las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, etc.

En una realización útil, la cantidad de componente terapéutico en la presente composición está en el intervalo de aproximadamente 0,001% (p/v) o menos o aproximadamente 0,005% (p/v) a aproximadamente 30% (p/v) o aproximadamente 40% (p/v) de la composición, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v). En una realización particularmente útil, el componente terapéutico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,04% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,3% (p/v). En una realización, la cantidad de componente terapéutico está en el intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v).

Las presentes composiciones pueden incluir además un componente vehículo que preferiblemente es oftálmicamente aceptable.

Un componente vehículo u otro material es “oftálmicamente aceptable” cuando es compatible con el tejido ocular. Esto es, cuando no causa efectos perjudiciales significativos o indebidos al ponerlo en contacto con el tejido ocular. Preferiblemente, el material oftálmicamente aceptable es también compatible con otros componentes de las presentes composiciones.

El componente vehículo puede incluir uno o varios componentes que son eficaces para proporcionar tal aceptabilidad oftálmica y/o beneficiar de otra forma la composición y/o el ojo al que se administra la composición, y/o al paciente cuyo ojo se está tratando. Ventajosamente, el componente vehículo es de base acuosa, por ejemplo, que comprende una cantidad mayoritaria de agua, que como mínimo es de aproximadamente 50% en peso.

Entre los ejemplos de materiales adecuados útiles en los presentes componentes vehículo están incluidos uno o varios de los siguientes: agua, mezclas de agua y disolventes miscibles con agua, tales como alcanoles o arilalcanoles inferiores, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etilcelulosa, oleato de etilo, polivinilpirrolidona, miristato de isopropilo, otros materiales convencionalmente empleados como farmacéuticamente aceptables y otros materiales similares.

El componente vehículo puede incluir una cantidad eficaz de un componente de ajuste de la tonicidad para obtener una composición con la tonicidad deseada. Entre los componentes de ajuste de la tonicidad adecuados que se pueden emplear están los convencionalmente usados en composiciones oftálmicas, tales como una o varias sales inorgánicas y similares. El cloruro sódico, el cloruro potásico el manitol, la dextrosa, la glicerina, los propilenglicoles y similares, y sus mezclas, son componentes de ajuste de la tonicidad útiles.

Preferiblemente, el componente vehículo incluye un componente tampón que está presente en una cantidad eficaz para mantener el pH de la composición en el intervalo deseado. Entre los componentes o agentes tampón adecuados que se pueden emplear están los convencionalmente usados en composiciones oftálmicas. El grupo de sales tampón incluye sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y/o sales amónicas. También se pueden emplear tampones orgánicos convencionales tales como tampón de Good y similares.

## ES 2 332 049 T3

El componente vehículo puede incluir también sustancias coadyuvantes tales como emulsivos, humectantes, agentes que dan cuerpo, ácidos y/o bases, agentes de viscosidad, componentes lubricantes, componentes conservantes, otros materiales útiles en formulaciones oftálmicas y similares, incluidas, no limitativamente, sustancias de este tipo que convencionalmente se usan en composiciones oftálmicas.

5

El componente vehículo puede estar de varias formas. En una realización, el componente vehículo comprende un líquido y la composición puede ser una solución o una suspensión, En cualquier caso, el vehículo simplemente puede contener agua y uno o varios de los componentes coadyuvantes mencionados antes.

10

En una realización muy útil, el componente vehículo incluye como mínimo uno de los ingredientes siguientes: una cantidad eficaz de un componente tampón; una cantidad eficaz de un componente de tonicidad; una cantidad eficaz de un componente conservante, y agua.

15

Entre los ejemplos de agentes que dan cuerpo, opcionalmente útiles en la presente invención, están, no limitativamente, varios polietilenglicoles, carboceras, y similares, y mezclas de ellos.

20

Entre los ácidos opcionalmente útiles en las presentes composiciones están incluidos ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido acético, otros ácidos que son oftálmicamente aceptables a las concentraciones usadas, y otros similares, y sus mezclas.

25

Entre las bases que se pueden incluir en las presentes composiciones están, no limitativamente, hidróxido sódico y/o potásico, otros hidróxidos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, bases orgánicas, otras bases que son oftálmicamente aceptables a las concentraciones usadas, y otras similares, y sus mezclas.

30

También se pueden incluir tampones de ácido/base, si acaso, para proporcionar a las presentes composiciones un pH en el intervalo fisiológicamente aceptable y mantenerlo, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8,5, o en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, o en el intervalo de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 8.

35

El grupo de componentes conservantes opcionalmente útiles en las composiciones de la presente invención incluye, no limitativamente, BAK, compuestos órgano-mercurio tales como timerosal y acetato y nitrato fenilmercúrico, compuestos de amonio cuaternario, metil- y propil-parabenos, alcohol bencílico, feniletanol y similares, y sus mezclas. A causa de la actividad antimicrobiana de ciertos componentes terapéuticos de las presentes composiciones, la concentración del componente conservante, si está presente, en las presentes composiciones se puede reducir como mínimo en un 10% o como mínimo aproximadamente 20% en relación a la concentración necesaria de conservante en una composición similar sin un componente terapéutico.

40

Las presentes composiciones pueden incluir cantidades eficaces de componentes quelatantes y secuestradores tales como ácido etilendiamineta-acético (EDTA), ácido cítrico, ácido tartárico y similares.

45

Otros excipientes opcionales útiles en la presente invención son los agentes estabiizadores tales como antioxidantes, por ejemplo, metabisulfatos de metales alcalinos, ácido ascórbico y otros similares.

50

Preferiblemente, estos componentes adicionales son oftálmicamente aceptables y se pueden escoger entre materiales que se emplean convencionalmente en composiciones oftálmicas, por ejemplo, formulaciones de lágrimas artificiales y similares.

55

Las concentraciones eficaces aceptables de estos componentes adicionales en las composiciones de la invención las pueden estimar fácilmente los expertos en la técnica.

En una realización, es importante que el componente conservante no sea afectado sustancialmente por la presencia de otros componentes presentes en las composiciones. El componente conservante seleccionado depende de varios factores, por ejemplo, los otros componentes presentes en la composición. Entre los ejemplos de componentes conservantes útiles están incluidos, no limitativamente, persales tales como perboratos, percarbonatos y similares; peróxidos tales como peróxido de hidrógeno y similares en concentraciones muy bajas, por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 ppm (p/v); alcoholes tales como alcohol bencílico, clorbutanol y similares; ácido sórbico y sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de ellos.

60

La cantidad de compuesto conservante incluida en las presentes composiciones que contienen tal componente varía en un intervalo relativamente amplio dependiendo de, por ejemplo, el componente conservante específico empleado. La cantidad de tal componente puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,000001% (p/v) a aproximadamente 0,05% (p/v) o más de la presente composición.

65

Una clase particularmente útil de componentes conservantes es la de los precursores de dióxido de cloro. Entre los ejemplos específicos de precursores de dióxido de cloro están incluidos dióxido de cloro estabilizado (DCE), cloritos metálicos, tales como cloritos de metales alcalinos y alcalinotérreos, y similares, y mezclas de ellos. El clorito sódico de calidad técnica es un precursor de dióxido de cloro muy útil. Los complejos que contienen dióxido de cloro, tales como complejos de dióxido de cloro con carbonato, dióxido de cloro con bicarbonato y mezclas de ellos, se inclu-

## ES 2 332 049 T3

yen también como precursores de dióxido de cloro. No se conoce completamente la composición química exacta de muchos precursores de dióxido de cloro, por ejemplo, DCE y los complejos de dióxido de cloro. La fabricación o producción de ciertos precursores de dióxido de cloro es descrita por McNicholas en la patente U.S. n.º. 3.278.447. Entre los ejemplos específicos de productos DCE útiles están los vendidos bajo la marca comercial Purite<sup>®</sup>, los vendidos bajo la marca comercial Dura Klor por Rio Linda Chemical Company, Inc., y los vendidos bajo la marca comercial Anthium Dioxide por International Dioxide, Inc.

En las presentes composiciones se puede incluir un precursor de dióxido de cloro para conservar eficazmente las composiciones. Las concentraciones conservantes eficaces pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,0002% (p/v) o aproximadamente 0,002% (p/v) a aproximadamente 0,02% (p/v) de las presentes composiciones.

En el caso de que los precursores de dióxido de cloro se empleen como componentes conservantes, las composiciones pueden tener una osmolaridad de como mínimo aproximadamente 200 mOsmol/kg y pueden estar tamponadas para mantener el pH en un intervalo fisiológico aceptable, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 o aproximadamente 10.

Las presentes composiciones pueden incluir una cantidad eficaz de un componente electrolito, que es uno o varios electrolitos, tal como los encontrados en las lágrimas naturales y en formulaciones de lágrimas artificiales. Los ejemplos de electrolitos particularmente útiles para inclusión en las presentes composiciones son, no limitativamente, sales inorgánicas de metales alcalinotérreos y sus mezclas, por ejemplo, sales cálcicas, sales magnésicas y mezclas de ellas. Se obtienen muy buenos resultados usando un componente electrolítico seleccionado entre cloruro cálcico, cloruro magnésico y mezclas de los mismos.

La cantidad o concentración de tal componente electrolito en las presentes composiciones puede variar ampliamente y depende de varios factores, por ejemplo, el componente electrolito específico que se está empleando, la composición específica en la que se ha de incluir el electrolito y factores similares. En una realización útil, la cantidad de componente electrolito se escoge para semejarse, al menos parcialmente, o incluso sustancialmente, a la concentración de electrolito en lágrimas naturales humanas. La concentración del componente electrolito puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v) o aproximadamente 1% (p/v) de la presente composición.

Las presentes composiciones se pueden preparar usando procedimientos y técnicas convencionales. Por ejemplo, las presentes composiciones se pueden preparar por mezcla de los componentes juntos, como puede ser a granel.

Para ilustración, en una realización los componentes se combinan con agua purificada y se hace que se dispersen en el agua purificada mediante, por ejemplo, mezcla y/o agitación. La mezcla final se esteriliza, por ejemplo con vapor de agua esterilizado a una temperatura de como mínimo 100°C, tal como a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C, durante un tiempo de como mínimo aproximadamente 15 min o como mínimo aproximadamente 30 min, como puede ser durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 60 min. En una realización, el componente conservante se añade a la mezcla después de esterilización. El producto final se puede filtrar, por ejemplo a través de un filtro de cartucho esterilizado de 20 micrómetros, como puede ser un cartucho clarificador de 20 micrómetros, por ejemplo, el vendido por Pall bajo el nombre comercial H.C. II, para que resulte una solución clara uniforme con la que se llenan los recipientes, por ejemplo, recipientes azulados de polietileno de baja densidad.

Alternativamente, el componente de retención se puede mezclar con agua purificada. La solución mezclada se puede combinar luego con los otros componentes, esterilizar y llenar con ella los recipientes, como se ha indicado antes.

En una realización particularmente útil, se obtiene como se ha indicado antes una solución del componente de retención y agua purificada. Esta solución se esteriliza luego como, por ejemplo, se ha indicado antes. Separadamente, los otros componentes a incluir en la composición final se disuelven en agua purificada. Esta última solución se esteriliza por filtración, por ejemplo, a través de un filtro de 0,2 micrómetros tal como el vendido por Pall bajo el nombre comercial Superflow. La solución esterilizada filtrada se añade a la solución que contiene el componente de retención para formar la solución final. La solución final se puede filtrar, por ejemplo, como se ha indicado antes, para obtener una solución clara uniforme con la que luego se llenan asépticamente los recipientes, como se ha indicado antes.

Las presentes composiciones se pueden usar eficazmente, según sea necesario, por procedimientos que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición a un ojo, por ejemplo, un ojo con una presión intraocular acrecentada, en comparación con la presión intraocular de un ojo normal, o a un ojo que tiene propensión a una presión intraocular acrecentada. La etapa de administración se puede repetir según sea necesario para impartir un tratamiento eficaz al ojo. El modo de administración de la presente composición depende de la forma de la composición. Por ejemplo, si la composición es una solución, se pueden aplicar al ojo gotas de la composición con un cuentagotas para ojos convencional. En general, las presentes composiciones se pueden aplicar a la superficie del ojo de forma sustancialmente idéntica que las composiciones oftálmicas convencionales. Esta administración de las presentes composiciones proporciona beneficios sustanciales e inesperados, como se describe en otro lugar en esta memoria.

## ES 2 332 049 T3

Los ejemplos siguientes ilustran ciertos aspectos de la presente invención.

### Ejemplo 1

5 Se prepara como sigue una formulación oftálmica de acuerdo con la presente invención:

Se prepara una mezcla de agua purificada con brimonidina, carboximetilcelulosas sódicas de alto peso molecular (HCMC) y carboximetilcelulosas sódicas de peso molecular mediano (MCMC) mezclando los componentes. La HCMC tiene un peso molecular ponderal medio de aproximadamente 700.000, mientras que la MCMC tiene un peso molecular ponderal medio de aproximadamente 250.000. Ambas son adquiribles comercialmente de Hércules que las comercializa bajo la marca comercial AQUALON.

Con esta mezcla se mezclan otros diferentes materiales para formar una solución que tiene la siguiente composición

<u>Ingredientes</u>	<u>Concentración % en peso p/v</u>
Tartrato de bromonidina	0,10
HCMC	0,30
MCMC	0,70
Cloruro sódico	0,37
Ácido bórico	0,60
Borato sódico decahidratado	0,045
Cloruro potásico	0,14
Cloruro cálcico dihidratado	0,006
Cloruro magnésico hexahidratado	0,006
Hidróxido sódico 1N	para ajustar el pH a 7,8
Ácido clorhídrico 1N	para ajustar el pH a 7,8
Agua purificada	c.s.

La viscosidad de esta solución medida con un viscosímetro convencional Brookfield es de 136 cps.

La solución se esteriliza luego por calor en un autoclave cerrado a 123°C durante 45 min.

45 Se añade luego una solución estéril de Purite® a la solución esterilizada a una concentración de 0,0075% (p/v). Purite® es una marca comercial registrada de Allergan, Inc., y la solución incluye dióxido de cloro esterilizado.

La viscosidad de la solución esterilizada medida en un viscosímetro convencional Brookfeild es de 80 cps.

50 La solución esterilizada, en forma de gotas para el ojo, se administra a los ojos de un paciente que tiene una elevada tensión intraocular comparativamente con la de un ojo normal. Esta administración es eficaz para tratar beneficiosamente los ojos del paciente. El tratamiento beneficioso incluye al menos reducir la presión intraocular de los ojos. Además, tal tratamiento proporciona efectivamente una administración facilitada de brimonidina a través de la córnea de los ojos del paciente requiriendo menos administraciones por unidad de tiempo y/o una aplicación menor de la composición que la que se requeriría para producir el mismo efecto con una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la HCMC.

60 Además, el paciente recupera la visión clara (esto es, una visión no borrosa) más rápidamente tras la administración de la composición comparativamente con el tiempo requerido para recuperar la visión clara tras la administración de una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la MCMC.

### Ejemplos 2 a 7

65 Se repite el Ejemplo 1 seis (6) veces más excepto que se reemplaza la MCMC con una carboximetilcelulosa sódica de bajo peso molecular (LCMC) y se usan varias relaciones diferentes de HCMC y LCMC. El peso molecular ponderal

## ES 2 332 049 T3

medio de la LCMC es de 90.000. La LCMC se puede adquirir comercialmente de Hércules bajo la marca comercial AQUALON®.

La cantidad de HCMC y LCMC en cada una de estas formulaciones y la viscosidad de estas formulaciones son las siguientes:

	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
HCMC, % p/v	0,80	0,70	0,60	0,50	0,45	0,40
LCMC, % p/v	0,20	0,30	0,40	0,50	0,55	0,60
<b>Viscosidad</b>						
Después de esterilización	248 mPa.s	132 mPa.s	94 mPa.s	59 mPa.s	63 mPa.s	38 mPa.s

Cada una de estas soluciones esterilizadas, en forma de gotas para los ojos, se administró a los ojos de un paciente que tenía glaucoma. Cada una de tales administraciones es eficaz para disminuir la presión intraocular de los ojos del paciente. Además, es ventajoso que tal reducción dure durante un período de tiempo más largo para cada administración y/o que se requiera menos composición para cada administración para conseguir una reducción similar aplicando una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la HCMC. Además, cada paciente recupera una visión clara (esto es, una visión no borrosa) más rápidamente tras la administración de la solución esterilizada en comparación con el tiempo requerido para recuperar una visión clara tras la administración de una solución sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la LCMC.

Las soluciones esterilizadas de los Ejemplos 2 a 7, cuando se administran en los ojos del paciente, proporcionan un alivio del glaucoma durante períodos de tiempo más prolongados.

### Ejemplo 8

Se ha encontrado que, cuando se aplica a un ojo una composición de alta tensión superficial, no moja fácilmente la piel periocular y, por tanto, no avanza sobre la superficie facial, por ejemplo, fluyendo sobre el párpado inferior. En las Figs. 1A y 1B, en imágenes en corte transversal de la intersección de la córnea (1), el párpado inferior (2) y el menisco de la lágrima (3), se puede ver el ángulo de contacto de avance (4) del fluido de la lágrima mezclado con dos composiciones separadas. La Fig. 1A muestra el ángulo de contacto del fluido de lágrima mezclado con una composición del Ejemplo 1 que incluye HPMC en vez de HCMC y MCMC. La Fig. 1B muestra el ángulo de contacto del fluido de lágrima mezclado con una composición del Ejemplo 1. El gran ángulo de contacto de avance de la Fig. 1B permite que quede en contacto con la superficie ocular un volumen relativamente alto de la composición.

### Ejemplo 9

Se ha encontrado que una retención acrecentada de una composición que comprende un componente terapéutico en la superficie ocular puede facilitar un suministro Intensificado, incluso sustancialmente óptimo, del componente terapéutico al ojo. La retención se puede definir o considerar como la proporción de la composición añadida a un ojo que permanece en el ojo a lo largo del tiempo.

La Fig. 2 muestra la altura del menisco sobre los ojos a lo largo del tiempo de una composición que comprende 1% (p/v) de una carboximetilcelulosa de peso molecular mediano y carboximetilcelulosa de alto peso molecular y una composición que comprende 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa de bajo peso molecular. El peso molecular medio de una carboximetilcelulosa de peso molecular mediano es de aproximadamente 250.000. El peso molecular medio de la carboximetilcelulosa de alto peso molecular es de aproximadamente 700.000. El peso molecular medio de la carboximetilcelulosa de bajo peso molecular es de aproximadamente 90.000.

Se puede ver que se retiene en el ojo una altura del menisco mayor para la composición que comprende la carboximetilcelulosa de alto peso molecular comparativamente con la altura del menisco de la composición con 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa de bajo peso molecular. Esta mayor altura del menisco de la composición que incluye carboximetilcelulosa de alto peso molecular proporciona un volumen mayor de la composición que se retiene en el ojo a lo largo del tiempo, comparativamente con la altura del menisco de la composición que incluye 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa de bajo peso molecular.

## ES 2 332 049 T3

### Ejemplo 10

Se repite el Ejemplo 1, excepto que, en vez de tartrato de brimonidina se usa un componente lipídico hipotensor, componente identificado como bimatoprost, a una concentración de 0,02% (p/v).

La solución esterilizada, en forma de gotas para el ojo, se administra a los ojos de un paciente que tiene una elevada tensión intraocular comparativamente con la de un ojo normal. Esta administración es eficaz para tratar beneficiosamente los ojos del paciente. El tratamiento beneficioso incluye al menos reducir la presión intraocular de los ojos. Además, tal tratamiento proporciona efectivamente una administración facilitada de brimonidina a través de la córnea de los ojos del paciente requiriendo menos administraciones por unidad de tiempo y/o una aplicación menor de la composición que la que se requeriría para producir el mismo efecto con una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la HCMC.

Además, el paciente recupera la visión clara (esto es, una visión no borrosa) más rápidamente tras la administración de la composición comparativamente con el tiempo requerido para recuperar la visión clara tras la administración de una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la MCMC.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para administrar un componente terapéutico a un ser humano o animal, composición que comprende:

un componente vehículo oftálmicamente aceptable;

un componente terapéutico, y

un componente de retención en una cantidad eficaz para impartir a la composición una viscosidad mayor que la viscosidad de una solución salina que comprende 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de 90.000;

en la que el componente de retención incluye una primera porción de componente polianiónico que tiene un primer peso molecular ponderal medio; y una segunda porción de componente polianiónico que tiene un segundo peso molecular ponderal medio; siendo diferentes los pesos moleculares ponderales medios primero y segundo.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que los componentes polianiónicos son derivados celulósicos aniónicos.

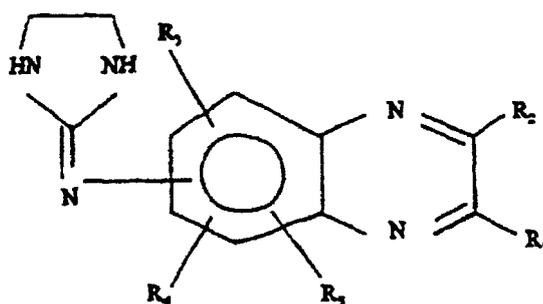
3. La composición de la reivindicación 1, en la que los componentes polianiónicos son carboximetilcelulosas.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el componente polianiónico se selecciona entre el grupo constituido por derivados celulósicos aniónicos, homopolímeros y copolímeros aniónicos que comprenden unidades de uno o más de: ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilatos metálicos y metacrilatos metálicos, y mezclas de ellos.

5. La composición de cualquier reivindicación precedente, en la que el componente terapéutico comprende un material seleccionado entre el grupo constituido por antagonistas de NMDA, antibacterianos, antihistamínicos, descongestivos, antiinflamatorios, agentes antiparasitarios, mióticos, simpatomiméticos, anticolinérgicos, adrenérgicos, antivirales, anestésicos locales, antifúngicos, amebicidas, tricomonocidas, analgésicos, midriáticos, fármacos anti-glaucoma, inhibidores de anhidrasa carbónica, agentes para diagnóstico oftálmico, agentes oftálmicos usados como coadyuvantes en cirugía, agentes quelatantes, antineoplásicos, antihipertensores, relajantes musculares, diagnósticos, anestésicos adrenérgicos, beta-bloqueantes, agonistas alfa-2, cilopléjicos, prostaglandinas, derivados de ellos, y mezclas de ellos.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el componente terapéutico comprende un componente quinoxalina.

7. La composición de la reivindicación 6, en la que el componente quinoxalina se selecciona entre el grupo constituido por compuestos que tienen la fórmula:



8. La composición de la reivindicación 7, en la que el grupo 2-imidazolin-2-ilamino está en la posición 6 del núcleo de quinoxalina,  $R_3$  está en la posición 5 del núcleo de quinoxalina y se selecciona entre el grupo constituido por Cl, Br, y radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos, y  $R_4$  y  $R_5$  son ambos H.

9. La composición de la reivindicación 8, en la que  $R_3$  es Br.

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el componente terapéutico comprende un material seleccionado entre el grupo constituido por componentes lipídicos hipotensores, derivados de piranoquinolina, compuestos que tienen actividades del tipo de retinoides, ácidos cetorolac/pirrol-1 carboxílicos, derivados de ofloxacinas/benzoxazina, memantinas y mezclas de los mismos.

## ES 2 332 049 T3

11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el componente terapéutico comprende bimatoprost.

5 12. Uso de una composición definida en cualquier reivindicación precedente en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una afección ocular.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

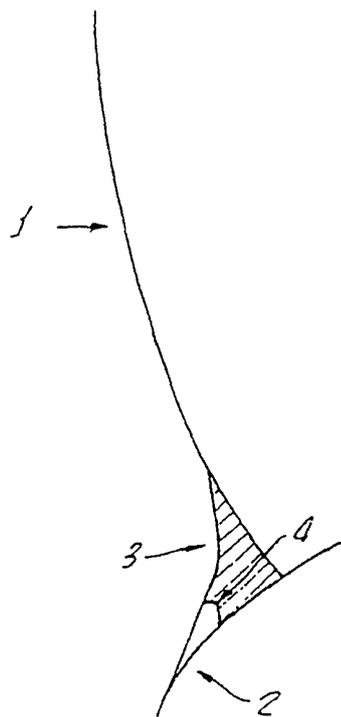


FIG. 1A.

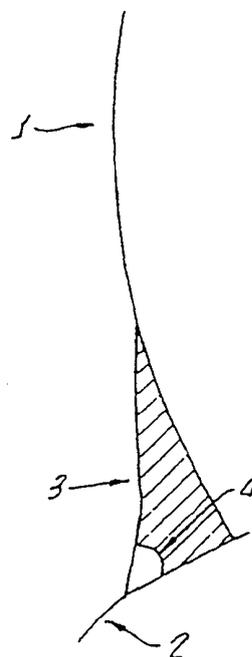


FIG. 1B.

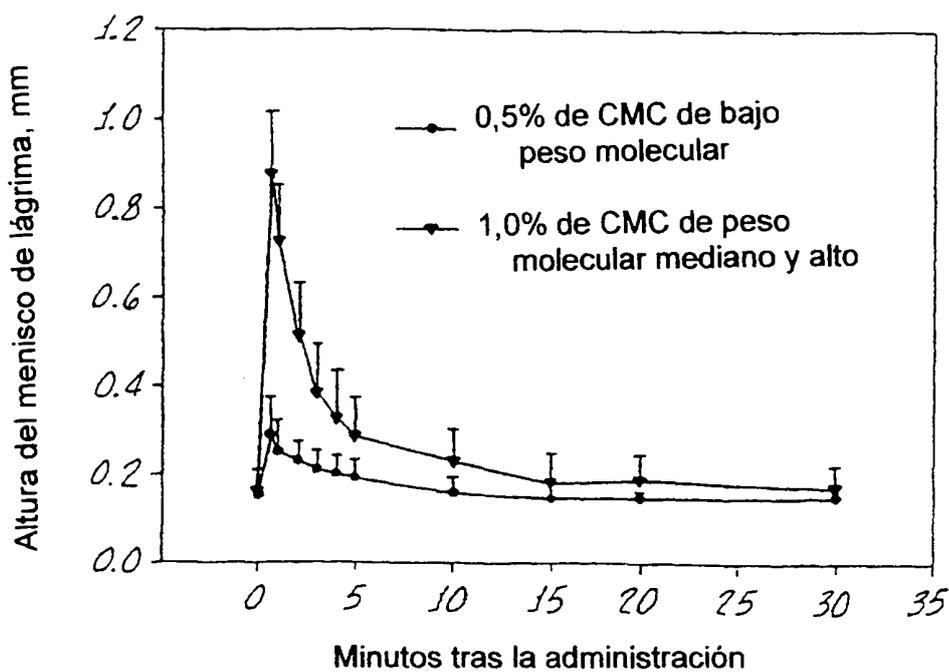


FIG. 2.