

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 089**

51 Int. Cl.:
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05805529 .4**
96 Fecha de presentación: **04.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1808170**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.07.2007**

54 Título: **GOTAS OFTÁLMICAS ACUOSAS CON MIGRACIÓN INTRAOCULAR ACELERADA.**

30 Prioridad:
05.11.2004 JP 2004322569

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2011

73 Titular/es:
**SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
5-8, HIRANOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP**

72 Inventor/es:
**SAWA, Shirouc/o SENJU PHARMACEUTICAL
CO., Ltd. y
NAKAJIMA, Tomokoc/o SENJU
PHARMACEUTICAL CO., LTD**

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 089 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

Gotas oftálmicas acuosas con migración intraocular acelerada.

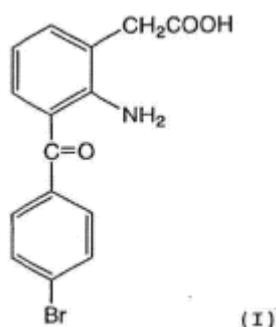
Campo técnico

5 La presente invención se refiere a unas gotas oftálmicas acuosas que se administran una vez al día, que comprenden el anti-inflamatorio ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos como ingrediente activo, y que tienen una penetración intraocular aumentada y un tiempo de retención prolongado de la concentración de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético que ha penetrado en el humor acuoso anterior.

10 La presente invención se refiere también a un método para aumentar la penetración intraocular del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, y prolongar el tiempo de retención de la concentración de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético que ha penetrado en el humor acuoso anterior, caracterizado porque con las gotas oftálmicas acuosas que comprenden, como ingrediente activo, ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, se combina una amina orgánica o una sal de la misma.

Técnica anterior

15 El ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético (nombre genérico: bromfenac) es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) y es un agente anti-inflamatorio ácido, no esteroideo.



20 El ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos es eficaz para las enfermedades inflamatorias del segmento externo y del segmento anterior de los ojos (por ejemplo, uveitis, blefaritis, conjuntivitis, escleritis, y la inflamación postoperatoria, etc.). Particularmente, la eficacia de dicho compuesto para tratar la uveitis es comparable con la de los agentes anti-inflamatorios esteroideos que han sido utilizados convencionalmente para ello (documento JP-2-124817-A (Patente No. 2683676)). En el campo de la oftalmología, el ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos se han usado en la práctica en la forma de gotas oftálmicas como la sal de sodio y el 3/2 hidrato.

25 Al mismo tiempo, se habían deseado en el campo de la oftalmología gotas oftálmicas que tuvieran una mejor penetración intraocular y una mejor retención intraocular de los medicamentos. Sin embargo, la mejora de la penetración intraocular y de la retención intraocular, etc. no ha sido descrita previamente en relación con el ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético ni con una de sus sales farmacológicamente aceptables ni con uno de sus hidratos.

30 Con respecto a la administración a los ojos, los ejemplos de medicamentos que mejoran la absorción en un tejido ocular o la retención intraocular incluyen, por ejemplo, los siguientes: H. Sasaki *et al.*, Pharmaceutical Research, 1995, vol. 2, no. 8, p.1146-1150, que describe que la permeabilidad corneal de los β -bloqueantes tales como atenolol, carteolol, tilisolol, y timolol fue acelerada por el ácido cáprico en un experimento *in vitro*; el documento WO 99/22715 describe que un ácido graso C₃-C₇ prolongó el tiempo de retención de los β -bloqueantes en el tejido ocular; y el documento JP-A-63-301822 (Patente No. 2563336) describe que una combinación de ácido caproico, ácido caprílico, y ácido cáprico mejoró la permeabilidad corneal del hidrocloreto de bunazosina que es un bloqueante del receptor α_1 - adrenérgico. En adición, se ha descrito también en H. Sasaki *et al.*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1995, vol.47, no.9, p.703-707), que el cloruro de benzalconio usado como antiséptico en las gotas oftálmicas no sólo aumenta la permeabilidad corneal del tilisolol y FITC (isotiocianato de fluoresceína)-dextrano sino que también aumenta ligeramente la permeabilidad conjuntival de los mismos.

35 Sin embargo, en estas primeras publicaciones, no hay descripciones con respecto a un método para aumentar la penetración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos en el tejido ocular, y para retener una concentración eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el humor acuoso anterior, para tratar las enfermedades inflamatorias.

Al mismo tiempo, en el campo de la oftalmología se utiliza como un tampón una amina orgánica tal como el trometamol y similares. En adición, la amina orgánica tal como el trometamol y similares se utiliza para la estabilización, solubilización, reducción de la irritación, y mejora del efecto antiséptico en las gotas oftálmicas. Por ejemplo, se ha descrito un método para inhibir la irritación del ojo debida al pranoprofeno mediante la combinación de unas gotas oftálmicas que contienen pranoprofeno con trometamina o 4-(2-hidroxietyl)-1-(2-sulfoetyl)piperazina (véase el documento JP-A-8-291065 (Patente No. 3170619)). Además, se ha descrito un método para mejorar el efecto antiséptico de las sulfamidas por solubilización y por combinación de las gotas oftálmicas que contienen una sulfamida con una alcanolamina tal como monoetanolamina, dietanolamina, y trietanolamina, seguida por disolución (véanse los documentos JP-B-1-29170; JP-A-59-89616; JP-A-61-12617). Se han descrito también unas gotas oftálmicas de diclofenaco de sodio combinado con trometamol o su homólogo de no más de 10 átomos de carbono como antiséptico y estabilizante (véanse los documentos JP-A-62-242617; JP-A-62-242618).

Sin embargo, en estas primeras publicaciones, no hay ninguna descripción que indique que se haya aumentado la penetración intraocular del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, ni que haya sido retenida una concentración eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el humor acuoso anterior, para tratar las enfermedades inflamatorias.

Descripción de la invención

Problema a ser resuelto por la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar unas gotas oftálmicas acuosas que se administren una vez al día, que comprendan, como ingrediente activo, un anti-inflamatorio el ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos y que tengan una mejor penetración intraocular y un tiempo de retención prolongado de la concentración eficaz del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético que ha penetrado en el humor acuoso anterior, para tratar las enfermedades inflamatorias.

Medios para resolver el problema

Como resultado de estudios intensivos para alcanzar el objetivo anterior, se ha encontrado en la presente invención que las gotas oftálmicas acuosas, que se obtienen por combinación de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos con una amina orgánica o una sal de la misma, se administran una vez al día, para mejorar de este modo la penetración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el tejido ocular y retener una concentración terapéuticamente eficaz de dicho compuesto en el humor acuoso anterior durante un período de tiempo de al menos 24 horas después de la administración. Por lo tanto, se ha conseguido completar la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente:

(1) unas gotas oftálmicas acuosas que comprenden ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, y al menos una amina orgánica seleccionada del grupo que consiste en un aminoácido, ácido (2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]etanosulfónico, 1,4-bis(2-sulfoetyl)piperazina, etilendiamina, N,N'-bis(3-sulfopropil)etilendiamina, trometamol, dietanolamina, trietanolamina y ácido aminoetilsulfónico,

(2) las gotas oftálmicas acuosas según el anterior punto (1), en las que la concentración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, es 0,01 a 0,5 % p/v,

(3) las gotas oftálmicas acuosas según los anteriores puntos (1) o (2), en las que la concentración de aminoácido es 0,35 a 5 % p/v,

(4) las gotas oftálmicas acuosas según los anteriores puntos (1) o (2), en las que la concentración de trometamol, dietanolamina y trietanolamina es 0,15 a 0,95 % p/v,

(5) las gotas oftálmicas acuosas según los anteriores puntos (1) o (2), en las que la concentración de ácido aminoetilsulfónico es 0,05 a 5 % p/v,

(6) las gotas oftálmicas acuosas según el anterior punto (1), que comprenden 0,01 a 0,05 % p/v de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos y 0,05 a 5 % p/v de ácido aminoetilsulfónico,

(7) las gotas oftálmicas acuosas según los anteriores puntos (1) o (2), en las que la concentración de N,N'-bis(3-sulfopropil)etilendiamina es 0,05 a 5 % p/v,

(8) las gotas oftálmicas acuosas según los anteriores puntos (1) o (2), en las que la concentración de ácido (2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]etanosulfónico y 1,4-bis(2-sulfoetyl)piperazina es 0,05 a 5 % p/v,

(9) unas gotas oftálmicas acuosas como se han definido en cualquiera de los anteriores puntos (1) a (8), para uso en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del segmento externo o segmento anterior de los ojos.

(10) las gotas oftálmicas acuosas según el anterior punto (9), para uso en el tratamiento de la uveítis, blefaritis, conjuntivitis, escleritis, y la inflamación postoperatoria.

5 Efecto de la invención

Según la presente invención, las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención se administran solamente una vez al día, y de este modo son capaces de retener una concentración terapéuticamente eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el humor acuoso anterior durante al menos 24 horas después de la administración. Además, se pueden proporcionar unas gotas oftálmicas acuosas que comprenden ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, con el que se combina una amina orgánica o su sal para aumentar de este modo la penetración intraocular del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos después de la administración de las gotas oftálmicas, y retener una concentración terapéuticamente eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético, para tratar las enfermedades inflamatorias.

15 Por lo tanto, las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención se pueden usar de forma ventajosa para tratar, por ejemplo, uveítis, blefaritis, conjuntivitis, escleritis, inflamación postoperatoria o similares en la forma de gotas oftálmicas que se administran una vez al día.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

20 Los ejemplos de sales farmacológicamente aceptables del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético usadas en las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse de modo particular, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como sal de sodio y sal de potasio, una sal de metal alcalino-térreo tal como sal de calcio y sal de magnesio, y similares. Entre estas sales, es particularmente preferible una sal de sodio. El ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético y sus sales farmacológicamente aceptables se pueden producir apropiadamente por el método según el documento JP-A-52-23052 (correspondiente a la Patente U.S. No. 4.045.576) o un método similar. Estos compuestos se obtienen como sus hidratos dependiendo de las condiciones, tales como la síntesis y la recristalización. Los ejemplos de tales hidratos incluyen, pero sin limitarse particularmente, por ejemplo, hemihidratos, monohidratos, y 3/2 hidratos, etc., entre los cuales son particularmente preferibles los 3/2 hidratos.

30 Con respecto a las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención, el contenido (intervalo de concentración) del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o su hidrato es usualmente de 0,01 % p/v a 0,5 % p/v, preferiblemente de 0,05 % p/v a 0,2 % p/v, en particular preferiblemente de 0,1 % p/v a 0,2 % p/v. Es preferible ajustar el contenido de forma apropiada según el fin que se pretende y el grado de las enfermedades a tratar.

35 En las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención, se puede utilizar una amina orgánica o una sal de la misma con el fin de aumentar la penetración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos en el tejido ocular y para retener una concentración terapéuticamente eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético, que ha penetrado en la cámara anterior, en el humor acuoso anterior durante al menos 24 horas después de la administración intraocular.

40 En la presente invención, es preferible medir un coeficiente de reparto en octanol-agua según la Guía de ensayos 107 de la OECD (adoptada por el OECD Council "C (81) 30 Annex 1") o Japanese Industrial Standard Z7260-107(2000) "Partition coefficient (1-octanol/water)-Shake flask method" y, de modo más específico, dicho coeficiente se puede medir por el método de ensayo del ejemplo experimental 3 que se describe más adelante.

45 En la presente invención, las aminas orgánicas o una de sus sales, son las mencionadas anteriormente. Ellas son capaces de ajustar el coeficiente de reparto del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético de 0,7 a 4 en el método de ensayo del ejemplo experimental 3 (Medida del coeficiente de reparto en octanol-agua) que se describe más adelante. Son particularmente preferidos el ácido aminoetilsulfónico o el trometamol.

50 Los ejemplos de sales de las aminas orgánicas incluyen las sales de ácido inorgánico (por ejemplo, hidrocloreuro, nitrato, sulfato, sulfito, fosfato, o hidroyoduro, etc.), las sales de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, formato, oxalato, lactato, gluconato, adipato, o fosfato de alquilo, etc.), las sales de base inorgánica (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), y las sales de base orgánica (por ejemplo, sal de amonio, etc.).

Estas aminas orgánicas o sus sales se pueden usar aisladamente o en combinación de dos o más sales.

55 En las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención, es preferible que el contenido (intervalo de concentración) de la amina orgánica o de su sal esté en el intervalo de concentración que permite que el coeficiente de reparto del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético sea 0,7 a 4 en el método de ensayo del ejemplo experimental 3 (Medida del coeficiente de reparto en octanol-agua) que se describe más adelante. Aunque el intervalo de

concentración es diferente dependiendo del tipo de compuesto usado y similares, el límite inferior es usualmente 0,01 % p/v y el límite superior es 5,0 % p/v. Por ejemplo, cuando se usa un aminoácido para las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención, el límite inferior del contenido es 0,35 % p/v, preferiblemente 0,4 % p/v, y el límite superior del contenido es 5 % p/v, preferiblemente 2 % p/v. Cuando se usa la alcanolamina, el límite inferior del contenido es 0,15 % p/v, preferiblemente 0,2 % p/v, y el límite superior del contenido es 0,95 % p/v, preferiblemente 0,9 % p/v. Cuando se usa una diamina, el límite inferior del contenido es 0,05 % p/v, preferiblemente 0,1 % p/v, y el límite superior del contenido es 5 % p/v, preferiblemente 2 % p/v. Cuando se usa la piperazina, el límite inferior del contenido es 0,05 % p/v, preferiblemente 0,1 % p/v, y el límite superior del contenido es 5 % p/v, preferiblemente 2 % p/v. Más específicamente, en particular, cuando se usa un ácido aminoetilsulfónico, el límite inferior del contenido es 0,05 % p/v, preferiblemente 0,1 % p/v, y el límite superior del contenido es 5 % p/v, preferiblemente 2 % p/v, más preferiblemente 1 % p/v. Cuando se usa trometamol, el límite inferior del contenido es 0,15 % p/v, preferiblemente 0,2 % p/v, y el límite superior del contenido es 0,95 % p/v, preferiblemente 0,9 % p/v.

Las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención se ajustan usualmente a pH de 5,0 a 9,0, preferiblemente de 6,5 a 8,5, más preferiblemente de 7,0 a 8,0.

En la preparación de las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención, se puede añadir de modo apropiado un aditivo utilizado usualmente en las gotas oftálmicas, incluyendo, por ejemplo, agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, glicerina concentrada, manitol, sorbitol, ácido bórico, glucosa, y propilenglicol, etc.), tampones (por ejemplo, tampón de fosfato, tampón de acetato, tampón de borato, tampón de carbonato, tampón de citrato, tampón Tris, ácido glutámico, y ácido ϵ -aminocaproico, etc.), polímeros solubles en agua (por ejemplo, povidonas (povidona K30 y povidona K25, etc.), alcohol polivinílico, y poliácido de sodio, etc.), tensoactivos (por ejemplo, polímeros tipo poliéter alcohol alquilarílico (por ejemplo, tiloxapol, etc.), ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol, etc.), polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, etc.), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorhexidina, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, ésteres de ácido parahidroxibenzoico, edetato disódico, y ácido bórico, etc.), estabilizantes (por ejemplo, bisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, edetato disódico, citrato de sodio, ácido ascórbico, y dibutilhidroxitolueno, etc.), y similares.

La cantidad del aditivo, aunque es diferente dependiendo del tipo y uso, etc. del aditivo a añadir, puede ser una concentración capaz de alcanzar el uso que se pretende. El agente isotónico se puede añadir usualmente en una cantidad apropiada para dar una relación de presión osmótica de 0,8 a 1,2. Además, es preferible que el tampón se añada en una cantidad de 0,01 a 2 % p/v, que el polímero soluble en agua se añada en una cantidad de 0,1 a 10 % p/v, que el tensoactivo se añada en una cantidad de 0,01 a 0,5 % p/v, que los conservantes se añadan en una cantidad de 0,0005 a 0,5 % p/v, y que el estabilizante se añada en una cantidad de 0,001 a 1 % p/v.

Se puede añadir apropiadamente a las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención, el mismo o diferente tipo de otros ingredientes activos, a menos que sean contrarios al propósito de la presente invención.

Los ejemplos del mismo tipo de ingredientes activos incluyen, pero sin limitarse a ellos, por ejemplo, pranoprofeno, fluorometolona, acetato de prednisolona, dexametasona, y azuleno sulfonato de sodio, etc. Los ejemplos de los diferentes tipos de ingredientes activos incluyen, por ejemplo, ingredientes antimicrobianos (por ejemplo, ofloxacino, gatifloxacino, levofloxacino, ofloxacino, mesilato de garenoxacino, mesilato de pazufloxacino, tosilitato de tosufloxacino, norfloxacino, levofloxacino, hidrocloreto de lomefloxacino, hidrocloreto de cefmenoxima, cloranfenicol, sulfisoxazol, sulbenicilina de sodio, tobramicina, y pimaricina, etc.), ingredientes antialérgicos (por ejemplo, fumarato de ketotifeno, cromoglicato sódico, hidrocloreto de levocabastina, pemirolast potasio, maleato de clorfeniramina, ibudilast, y diclofenaco sódico, etc.), ingredientes activos para tratar las enfermedades de la córnea (por ejemplo, ácido hialurónico y sus sales, etc.), ingredientes antiglaucoma (por ejemplo, maleato de timolol, hidrocloreto de dipivefrina, hidrocloreto de bunazosina, isopropil-unoprostone, hidrocloreto de levobunolol, hidrocloreto de carteolol, hidrocloreto de pilocarpina, hidrocloreto de fenilefrina, tropicamida, y latanoprost, etc.), ingredientes anticataratas (por ejemplo, pirenoxina, etc.).

Las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención se pueden producir por métodos conocidos, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa Decimocuarta Edición, Reglas Generales para las Preparaciones, por ejemplo, el método que se lleva a cabo disolviendo los ingredientes anteriores en un medio acuoso. Los ejemplos de este medio acuoso utilizado incluyen, por ejemplo, agua purificada, agua para inyección, y agua purificada estéril, etc.

Las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención se pueden proporcionar también como gotas oftálmicas sin conservantes (del tipo de un solo uso). Con respecto a las gotas oftálmicas de un solo uso, preferiblemente una monodosis de las mismas se guarda en un envase herméticamente sellado que se puede abrir en el momento de su uso. En el caso de que las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención sean gotas oftálmicas de un solo uso, se pueden producir gotas oftálmicas que no tienen peligro de contaminación microbiana incluso aunque no contengan conservantes.

La presente invención proporciona un método para prolongar el tiempo de retención de una concentración terapéuticamente eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el tejido ocular, particularmente, en la

cámara anterior o segmento ocular anterior, caracterizado por la administración intraocular de las gotas oftálmicas acuosas anteriores.

La concentración terapéuticamente eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético según la presente invención significa una concentración con la cual se puede inhibir la inflamación intraocular después de una punción en la cámara anterior en conejos, al menos en aproximadamente un 25 % como se muestra en el ejemplo experimental 2 (Ensayo de eficacia medicinal en un modelo de conejo de punción de la cámara anterior) descrito más adelante. La concentración a la que se puede inhibir la inflamación intraocular al menos en aproximadamente un 25 % después de punción en la cámara anterior en conejos, no es inferior a aproximadamente 1,5 ng/mL. La concentración de dicho medicamento en la cámara anterior se puede medir por el método HPLC para el humor acuoso anterior recogido a través de la punción de la cámara anterior, como se muestra en el ejemplo experimental 1 (Ensayo de penetración de un medicamento en el humor acuoso) descrito más adelante.

Las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención pueden prolongar el tiempo de retención de una concentración terapéuticamente eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el tejido ocular, particularmente, en la cámara anterior o segmento ocular anterior. Dicha prolongación del tiempo de retención de la concentración terapéuticamente eficaz significa que el tiempo de retención de la concentración terapéuticamente eficaz en el humor acuoso puede durar más de aproximadamente 12 horas, preferiblemente al menos aproximadamente 24 horas en el caso en que las gotas oftálmicas que contienen ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales se administran una sola vez.

Puesto que las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención pueden retener la concentración terapéuticamente eficaz del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético durante al menos 24 horas después de la administración intraocular en el tejido ocular o segmento ocular anterior, la frecuencia de la administración de dichas gotas oftálmicas acuosas puede ser de una vez al día.

Las dosis de las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención pueden ser una a varias (2 a 5) gotas, y la frecuencia de administración de dichas gotas oftálmicas acuosas puede ser una vez al día para los adultos, por ejemplo, en el caso en que las gotas oftálmicas de la presente invención que contienen 0,1 % p/v de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético 3/2 hidrato se usen para tratar blefaritis, conjuntivitis, escleritis, inflamación postoperatoria, o uveítis, etc. En adición, la frecuencia de administración de las gotas oftálmicas se puede aumentar o reducir apropiadamente dependiendo de los síntomas.

Ejemplos

La presente invención se explica adicionalmente por los siguientes ejemplos experimentales y ejemplos de formulación, pero no se limita a ellos.

Ejemplo experimental 1

Ensayo de penetración en el humor acuoso

Se realizó un ensayo de penetración del 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio de las siguientes formulaciones (Tabla 1) en el humor acuoso utilizando trometamol y ácido aminoetilsulfónico.

1. Material de ensayo

Se prepararon y se utilizaron las gotas oftálmicas de las formulaciones 1 a 3 de la Tabla 1.

Tabla 1

Componente	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio, 3/2 hidrato	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Ácido bórico	1,8 g	-	-
Trometamol	-	0,5 g	-
Ácido aminoetilsulfónico	-	-	0,2 g
Glicerina concentrada	-	2,0 g	2,4 g
Hidróxido de sodio	c.s.	-	c.s.
Ácido clorhídrico	-	c.s.	-
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.
Cantidad total	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7,8	7,8	7,8

2. Método de ensayo

Se seleccionaron (n = 5) conejos (KITAYAMA LABES Co., Ltd) que no tenían la córnea anormal, y se administraron de una vez a los conejos 50 µL de cada material de ensayo (gotas oftálmicas de las formulaciones 1 a 3) utilizando una pipeta. Se sacrificaron los conejos mediante la administración de una sobredosis de una solución de pentobarbital sódico 2 horas después de la administración intraocular. Después de lavar el segmento externo del ojo con solución salina fisiológica, se recogió el humor acuoso utilizando una jeringa con una aguja de inyección de 27 G. Se mezclaron 160 µL del humor acuoso recogido con 160 µL de una fase móvil para pretratamiento/concentración como se menciona más adelante, y después se filtró la mezcla por una membrana filtrante (0,45 µm). Se utilizó el filtrado como muestra para la medida por HPLC y después se determinó la concentración de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en las condiciones de HPLC mencionadas a continuación utilizando un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (Shiseido Co., Ltd., tipo: Nanospace SI-1).

Condiciones HPLC

Detector: Espectrofotómetro ultravioleta (longitud de onda para medida: 266 nm)

Columna: (para pretratamiento) Capcell pak MF Ph, 4,0 x 20 mm (Shiseido Co., Ltd.)

15 Columna: (para concentración) Capcell pak C18 MG S5 mm 1,5 x 35 mm (Shiseido Co., Ltd.)

Columna: (para análisis) Capcell pak C18 MG S5 mm 1,5 x 250 mm (Shiseido Co., Ltd.)

Temperatura de la columna: a temperatura constante de aproximadamente 40 °C., temperatura ambiente solamente para la columna de concentración

Fase móvil: (para pretratamiento y concentración) tampón de fosfato (pH 7,3)*:acetonitrilo = 90:10 (v/v)

20 Fase móvil: (para análisis) tampón de fosfato (pH 7,3)*:acetonitrilo = 60:35 (v/v)

Cantidad a inyectar: 70 µL x 2 = 140 µL

*Tampón de fosfato (pH 7,3): tampón de hidrogenofosfato de diamonio 50 mM (pH 7,3) que contiene cloruro de tetrabutilamonio 5 mM

Tabla 2

25 Programa de intercambio de la bomba y la válvula

Bomba para análisis		Bomba para pretratamiento y concentración		Válvula
Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	Posición de la válvula
0,0	100	0,0	500	A
↓	↓	0,5	250	B
↓	↓	5,5	10	A
↓	↓	29,5	500	A
30,0	100	30,0	500	A

3. Resultados

Con respecto a las gotas oftálmicas de la formulación 1 (sin adición de ninguna amina orgánica), la concentración de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el humor acuoso fue 214 ± 46 (ng/mL) 2 horas después de la administración intraocular. Por otro lado, con respecto a la formulación que contiene trometamol (las gotas oftálmicas de la formulación 2) y la formulación que contiene ácido aminoetilsulfónico (las gotas oftálmicas de la formulación 3), las concentraciones de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el humor acuoso fueron respectivamente 260 ± 45 (ng/mL) y 350 ± 123 (ng/mL) 2 horas después de la administración intraocular (Tabla 3). La concentración de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el humor acuoso 2 horas después de la administración intraocular aumentó aproximadamente 1,2 veces en el caso de la formulación que contiene trometamol y aproximadamente 1,6 veces en el caso de la formulación que contiene ácido aminoetilsulfónico en comparación con las gotas oftálmicas de la formulación 1.

Tabla 3

	Ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético (ng/mL)
Formulación 1	214 ± 46
Formulación 2	260 ± 45
Formulación 3	350 ± 123

Como se ha podido ver anteriormente, se aclaró que la penetración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el humor acuoso aumenta significativamente por la adición de trometamol y ácido aminoetilsulfónico que son una amina orgánica.

5 Ejemplo experimental 2

Ensayo de eficacia medicinal en un modelo de conejo de punción de la cámara anterior

1. Animal de ensayo

10 Conejos machos Dutch (Biotech Co., Ltd) con un peso corporal de aproximadamente 2 kg fueron alimentados y aclimatados en condiciones en que la temperatura fue de 23 ± 2 °C y la humedad fue de 55 ± 10 %. El día del ensayo, se determinó el valor *flare* de la cámara anterior de los conejos mediante un *laser flare cell meter* (FC-1000, Kowa Company, Ltd.). Se seleccionaron y se utilizaron para el ensayo los conejos que tenían un valor *flare* no superior a 30 y que no presentaban anomalías en condiciones generales.

2. Material de ensayo

Se prepararon y utilizaron las gotas oftálmicas de las formulaciones 4 a 6 de la Tabla 4.

15 Tabla 4

Componente	Formulación 4	Formulación 5	Formulación 6
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio, 3/2 hidrato	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Ácido bórico	1,1 g	-	-
Bórax	1,1 g	-	-
Cloruro de benzalconio	0,005 g	-	-
Polisorbato 80	0,15 g	-	-
Povidona (K-30)	2 g	-	-
Edetato disódico	0,02 g	-	-
Sulfito de sodio	0,2 g	-	-
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato	-	-	0,05 g
Ácido aminoetilsulfónico	-	0,5 g	1,0 g
Glicerina concentrada	-	2,2 g	2,6 g
Hidróxido de sodio	c.s.	c.s.	c.s.
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.
Cantidad total	100 mL	100 mL	100 mL
pH	8,3	7,8	7,0

3. Método de ensayo

30 minutos antes de la punción de la cámara anterior, se administraron en la vena auricular de los conejos, 1000 U/kg de heparina (Solución inyectable de heparina sódica, Ajinomoto Co., Inc.). Se pinchó curvadamente una aguja

de inyección intraocular (30 G x 3/4, Nipro Medical Industries, Ltd.) de un solo uso, desde el lado central de la córnea en la posición que está aproximadamente 1 mm separada desde la posición 1 según las agujas del reloj del limbo del globo ocular del conejo para recoger 80 µL del humor acuoso anterior a través de la córnea (punción de la cámara anterior). Se determinó el valor *flare* (cuenta de fotones/msec) en la cámara anterior 30 minutos después de la punción de la cámara anterior utilizando un *laser flare cell meter* (FC -1000, Kowa Company, Ltd.). Se administraron 50 µL del material de ensayo 24 horas antes de la punción de la cámara anterior. Al mismo tiempo, no se administró nada al grupo control.

Se calculó la tasa de inhibición de la inflamación después de la punción de la cámara anterior según la siguiente ecuación.

Tasa de inhibición (%) = ((valor medio de *flare* en la cámara anterior del grupo control) menos (valor medio de *flare* en la cámara anterior del grupo al que se ha administrado el material de ensayo))/(valor medio de *flare* en la cámara anterior del grupo control) x 100

4. Resultados

La Tabla 5 presenta la tasa de inhibición de la inflamación después de la punción de la cámara anterior, que se calculó mediante el valor de *flare* medido en la cámara anterior. La tasa de inhibición de la formulación en la que no se había añadido ácido aminosulfónico (Formulación 4) fue de 0,3 % a las 24 horas después de la punción. Por otro lado, la tasa de inhibición de la Formulación 5 fue de 25,5 % y la tasa de inhibición de la Formulación 6 fue de 73,9 %, estando ambas formulaciones combinadas con ácido aminoetilsulfónico.

Tabla 5

	Tasa de inhibición (%)
Formulación 4	0,3 (n = 6)
Formulación 5	25,5 (n = 7)
Formulación 6	73,9 (n = 10)

20 Ejemplo experimental 3

Medida del coeficiente de reparto en octanol-agua

1. Método de ensayo

Se disolvieron 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio 3/2 hidrato y una amina orgánica en tampón de dihidrogenofosfato de sodio dihidrato 10 mM (pH 7,8) de tal manera que dicho hidrato llegó a representar el 0,1 % p/v y dicha amina llegó a representar el 0,1 % p/v, 0,5 % p/v, y 1 % p/v. Se vertieron 5 mL de esta solución y 5 mL de octanol saturado con agua a una ampolla de vidrio de 20 mL. Se selló la ampolla y se agitó a 100 rpm y 25 °C durante 18 horas. Después de agitar, se dejó la ampolla de vidrio en reposo a temperatura ambiente. Se recogieron la fase de octanol (fase superior) y la fase acuosa (fase inferior) en tubos de vidrio respectivos, utilizando una pipeta Pasteur. Se centrifugó cada una de las fases recogidas durante 10 minutos a 2000 rpm para separar la fase de octanol y la fase acuosa completamente. Cada 1 mL de la fase de octanol y de la fase acuosa separadas se diluyeron con un disolvente diluyente (agua/acetonitrilo = 50/50 (v/v)) hasta un volumen exacto de 50 mL, y se utilizaron como muestra para la HPLC. Se determinó la concentración de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en cada fase por cromatografía de líquidos de alta resolución (Shimadzu Co., tipo: LC-10AD). Como control, se utilizó una solución de solamente 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio 3/2 hidrato disuelto en tampón de dihidrogenofosfato de sodio dihidrato 10 mM (pH 7,8) para una concentración de 0,1 % p/v.

2. Análisis cuantitativo por HPLC

Detector: Espectrofotómetro ultravioleta (longitud de onda para medida: 266 nm)

Columna: Se utilizó una columna rellena con gel de sílice octadecilsililado de 5 µm para cromatografía de líquidos, donde la columna es un tubo de acero inoxidable que tiene aproximadamente 4,6 mm de diámetro interior y aproximadamente 25 cm de longitud. (CAPCELL PAK C18, SG120 5 µm, 4,6 mm I.D. x 250 mm, Shiseido Co., Ltd.)

Precolumna: Se utilizó ODS 80TS (TOSOH Co.).

Temperatura de la columna: a temperatura constante de aproximadamente 40 °C.

Fase móvil: Se disolvieron 1,98 g de hidrogenofosfato de diamonio en 750 mL de agua. Se añadió ácido fosfórico para ajustar el pH a 7,3, y se mezclaron con esto 250 mL de acetonitrilo.

Caudal: 1,1 mL/min

Cantidad a inyectar: 10 µL

3. Cálculo del coeficiente de reparto en octanol-agua

Se calculó el coeficiente de reparto en octanol-agua por la siguiente ecuación.

- 5 Coeficiente de reparto en octanol-agua = (Concentración de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en la fase de octanol)/(Concentración de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en la fase acuosa)

4. Resultados del ensayo

- 10 Los resultados se muestran en la Tabla 6. El coeficiente de reparto en octanol-agua del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético al que se añadió una amina orgánica presentó un valor más alto en comparación con el control. Los resultados del presente ensayo y de los ejemplos experimentales 1 y 2 demuestran que la penetración intraocular del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético se aumenta cuando se combina con él una amina orgánica, de tal manera que el coeficiente de reparto en octanol-agua del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético se convierte en no menos de 0,7. Además, los resultados demuestran que el ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético inhibe la inflamación del segmento anterior incluso 24 horas después de la administración intraocular.
- 15

Tabla 6

Amina orgánica	Coeficiente de reparto en octanol-agua		
	0,1 %*	0,5 %*	1 %*
L-histidina	0,69	0,96	1,05
Ácido L-aspártico	0,68	1,12	1,31
Ácido L-glutámico	0,68	1,08	1,24
L-serina	0,64	0,74	0,79
L-treonina	0,71	0,75	0,78
L-cisteína	0,55	0,88	0,81
L-isoleucina	0,61	0,67	1,55
Monoetanolamina	-	2,59	4,07
Dietanolamina	-	1,67	2,32
Trietanolamina	-	1,03	1,18
HEPES	-	0,93	1,05
Etilendiamina	-	2,83	3,50
Trimetilendiamina	-	1,89	2,07
Ácido aminoetilsulfónico	-	0,73	0,78
Trometamol	-	1,40	1,81
Control	0,60		

*Concentración de una amina orgánica añadida

Ejemplo de formulación 1: Gotas oftálmicas acuosas

Componente

Cantidad

2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio

3/2 hidrato

0,1 g

ES 2 369 089 T3

Ácido aminoetilsulfónico	0,2 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Tiloxapol	0,02 g
Povidona (K30)	2,0 g
Edetato disódico	0,02 g
Glicerina concentrada	2,2 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,8

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 2: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio	
3/2 hidrato	0,1 g
Ácido aminoetilsulfónico	0,5 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Tiloxapol	0,02 g
Povidona (K30)	2,0 g
Edetato disódico	0,02 g
Ácido bórico	1,3 g
Bórax	0,74 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,8

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 3: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio	
3/2 hidrato	0,1 g
Ácido aminoetilsulfónico	0,5 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Tiloxapol	0,2 g
Povidona (K30)	1,0 g

ES 2 369 089 T3

Edetato disódico	0,02 g
Ácido bórico	1,8 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,3

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 4: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio 3/2 hidrato	0,1 g
Ácido aminoetilsulfónico	0,5 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Tiloxapol	0,2 g
Povidona (K30)	1,0 g
Edetato disódico	0,02 g
Propilenglicol	1,6 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	8,3

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 5: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio 3/2 hidrato	0,1 g
Ácido aminoetilsulfónico	1,0 g
Parahidroxibenzoato de metilo	0,037 g
Parahidroxibenzoato de propilo	0,02 g
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato	0,05 g
Glicerina concentrada	2,4 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,0

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 6: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio	
3/2 hidrato	0,1 g
Trometamol	0,2 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Tiloxapol	0,02 g
Povidona (K30)	2,0 g
Edetato disódico	0,02 g
Glicerina concentrada	2,0 g
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,8

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 7: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio	
3/2 hidrato	0,1 g
Trometamol	0,5 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Polioxil 40 estearato	0,05 g
Povidona (K30)	2,0 g
Edetato disódico	0,02 g
Ácido bórico	1,8 g
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,5

5 Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 8: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio	
3/2 hidrato	0,1 g

ES 2 369 089 T3

Trometamol	0,9 g
Parahidroxibenzoato de metilo	0,037 g
Parahidroxibenzoato de propilo	0,02 g
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato	0,05 g
Glicerina concentrada	2,4 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,0

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 9: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio	
3/2 hidrato	0,1 g
Ácido L-aspártico	1,0 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Tiloxapol	0,02 g
Povidona (K30)	2,0 g
Edetato disódico	0,02 g
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato	0,05 g
Glicerina concentrada	2,6 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,3

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 10: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio	
3/2 hidrato	0,1 g
Ácido aminoetilsulfónico	0,5 g
Glicerina concentrada	2,2 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL

pH 7,8

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Ejemplo de formulación 11: Gotas oftálmicas acuosas

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
2-Amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio	
3/2 hidrato	0,1 g
Ácido aminoetilsulfónico	1,0 g
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato	0,05 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Tiloxapol	0,2 g
Povidona (K30)	1,0 g
Edetato disódico	0,02 g
Glicerina concentrada	2,0 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	c.s.
Cantidad total	100 mL
pH	7,8

Según el método usual, los componentes anteriores se mezclaron para preparar gotas oftálmicas acuosas.

Aplicabilidad industrial

- 5 Según la presente invención, se pueden proporcionar unas gotas oftálmicas acuosas que pueden aumentar la penetración intraocular del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos y que pueden mantener una concentración terapéuticamente eficaz de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético en el humor acuoso anterior durante al menos 24 horas, para tratar las enfermedades inflamatorias después de la administración intraocular, caracterizadas porque con las gotas oftálmicas acuosas que comprenden, como ingrediente activo, el ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, se combina una amina orgánica o una sal de la misma.
- 10

Por lo tanto, las gotas oftálmicas acuosas de la presente invención se usan de forma ventajosa para tratar la blefaritis, conjuntivitis, escleritis, inflamación postoperatoria, y uveítis, etc. en la forma de gotas oftálmicas que se administran una vez al día.

15

REIVINDICACIONES

1. Unas gotas oftálmicas acuosas que comprenden ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, y al menos una amina orgánica seleccionada del grupo que consiste en un aminoácido, ácido (2-[4-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]etanosulfónico, 1,4-bis(2-sulfoetil)piperazina, etilendiamina, N,N'-bis(3-sulfopropil)etilendiamina, trometamol, dietanolamina, trietanolamina y ácido aminoetilsulfónico,
2. Las gotas oftálmicas acuosas según la reivindicación 1, en las que la concentración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos, es 0,01 a 0,5 % p/v,
3. Las gotas oftálmicas acuosas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en las que la concentración de aminoácido es 0,35 a 5 % p/v,
4. Las gotas oftálmicas acuosas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en las que la concentración de trometamol, dietanolamina y trietanolamina es 0,15 a 0,95 % p/v,
5. Las gotas oftálmicas acuosas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en las que la concentración de ácido aminoetilsulfónico es 0,05 a 5 % p/v,
6. Las gotas oftálmicas acuosas según la reivindicación 1, que comprenden 0,01 a 0,05 % p/v de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una de sus sales farmacológicamente aceptables o uno de sus hidratos y 0,05 a 5 % p/v de ácido aminoetilsulfónico,
7. Las gotas oftálmicas acuosas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en las que la concentración de N,N'-bis(3-sulfopropil)etilendiamina es 0,05 a 5 % p/v,
8. Las gotas oftálmicas acuosas según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en las que la concentración de ácido (2-[4-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]etanosulfónico y 1,4-bis(2-sulfoetil)piperazina es 0,05 a 5 % p/v,
9. Unas gotas oftálmicas acuosas como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del segmento externo o segmento anterior de los ojos.
10. Las gotas oftálmicas acuosas según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento de la uveítis, blefaritis, conjuntivitis, escleritis, y la inflamación postoperatoria.