

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 444**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07842914 .9**

96 Fecha de presentación: **20.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2068822**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ACUOSAS AUTOCONSERVADAS.**

30 Prioridad:
21.09.2006 US 826529 P
28.09.2006 US 827411 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2012

73 Titular/es:
ALCON RESEARCH, LTD.
6201 SOUTH FREEWAY, MAIL CODE TB4-9
FORT WORTH, TX 76134-2099, US

72 Inventor/es:
KABRA, Bhagwati P.;
CHOWHAN, Masood A.;
SCHNEIDER, L. Wayne y
HAN, Wesley Wehsin

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 444 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 farmacéuticas acuosas autoconservadas

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas autoconservadas. Más específicamente, la invención se refiere a la provisión de composiciones farmacéuticas multidosis, acuosas, que se han formulado de tal forma que tienen suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer los requisitos de eficacia de conservación de la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP") y directrices análogas en otros países, sin requerir un conservante antimicrobiano convencional, tal como un cloruro de benzalconio, polyquaternium-1, peróxido de hidrógeno (por ejemplo, perborato de sodio), o agentes que contienen cloro. La capacidad de lograr autoconservación se basa en una combinación de componentes y criterios de formulación únicos.

10 Se requiere que muchas composiciones farmacéuticas estén estériles (es decir, libres de bacterias, hongos y otros microorganismos patógenos). Ejemplos de tales composiciones incluyen: soluciones y suspensiones que se inyectan a los cuerpos de seres humanos u otros mamíferos; cremas, lociones, soluciones u otras preparaciones que se aplican tópicamente a las heridas, abrasiones, quemaduras, sarpullidos, incisiones quirúrgicas, u otras afecciones donde la piel no está intacta; y diversos tipos de composiciones que se aplican directamente al ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales, soluciones de irrigación y productos de fármacos), o que se aplican a dispositivos que entrarán en contacto con el ojo (p. ej., lentes de contacto).

15 Los siguientes tipos de composiciones pueden fabricarse en condiciones estériles por medio de procedimientos que se conocen bien por aquellos expertos en la técnica. Sin embargo, una vez que el embalaje para un producto está abierto, de tal forma que la composición contenida en el está expuesta a la atmósfera y a otras formas de contaminación microbiana (p. ej., las manos de un paciente humano), la esterilidad del producto puede comprometerse. Tales productos se utilizan típicamente múltiples veces por el paciente y por lo tanto se refieren frecuentemente como que son de naturaleza "multidosis".

20 Debido a la exposición frecuente, repetida de productos multidosis al riesgo de contaminación microbiana, es necesario emplear un medio para evitar que tenga lugar tal contaminación. El medio empleado puede ser: (i) un agente químico que impide la proliferación de microbios en una composición, que se refiere en el presente documento como un "conservante antimicrobiano"; o (ii) un sistema de embalaje que impide o reduce el riesgo de que los microbios alcancen una composición farmacéutica dentro de un contenedor.

25 Las composiciones oftálmicas multidosis anteriores han contenido generalmente uno o más conservantes antimicrobianos con el fin de evitar la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Tales composiciones pueden entrar en contacto con la córnea bien directamente o bien indirectamente. La córnea es particularmente sensible a agentes químicos exógenos. Consiguientemente, para minimizar el potencial de efectos nocivos en la córnea, es preferible usar conservantes antimicrobianos que sean relativamente no tóxicos para la córnea y usar tales conservantes en las concentraciones más bajas posibles (es decir, las cantidades mínimas requeridas para llevar a cabo sus funciones antimicrobianas).

30 Equilibrar la eficacia antimicrobiana y los efectos potenciales tóxicos de conservantes antimicrobianos es algunas veces difícil de conseguir. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesario para la conservación de formulaciones oftálmicas de contaminación microbiológica puede crear el potencial de efectos toxicológicos en la córnea y/o en otros tejidos oftálmicos. Usar concentraciones más bajas de los agentes antimicrobianos generalmente ayuda a reducir el potencial de tales efectos toxicológicos, pero las concentraciones más bajas pueden ser insuficientes para lograr el nivel requerido de eficacia biocida (es decir, conservación antimicrobiana).

35 El uso de un nivel inadecuado de conservación antimicrobiana puede crear el potencial para contaminación microbiana de las composiciones e infecciones oftálmicas que resultan de tales contaminaciones. Esto es también un problema serio, dado que las infecciones oftálmicas que implican a *Pseudomonas aeruginosa* o a otros microorganismos virulentos pueden conducir a pérdida de visión o incluso a pérdida del ojo.

Así, hay una necesidad de un medio de potenciar la actividad de agentes antimicrobianos de tal modo que concentraciones muy bajas de los agentes puedan utilizarse sin incrementar el potencial de efectos toxicológicos o sin someter a pacientes a riesgos inaceptables de contaminación microbiana e infecciones oftálmicas resultantes.

40 Las composiciones oftálmicas se formulan generalmente como soluciones isotónicas, tamponadas. Un enfoque para potenciar la actividad antimicrobiana de tales composiciones es incluir componentes multifuncionales en las composiciones. Además de llevar a cabo sus funciones primarias, estos componentes multifuncionales también sirven para potenciar la actividad antimicrobiana general de las composiciones.

45 Las publicaciones siguientes se pueden referir como antecedentes adicionales con respecto al uso de componentes multifuncionales para potenciar la actividad antimicrobiana de las composiciones oftálmicas.

1. Patente de los EE.UU. N.º: 5.817.277 (Mowrey-McKee, y cols.; trometamina);
 2. Patente de los EE.UU. N.º: 6.503.497 (Chowhan, y cols.; complejos borato/polioles);
 3. Patente de los EE.UU. N.º: 5.741.817 (Chowhan, y cols.; aminoácidos de peso molecular bajo tales como glicina);
 - 5 4. Patente de los EE.UU. N.º: 6.319.464 (Asgharian; aminoalcoholes de peso molecular bajo);
 5. Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º: US 2002/0122831 A1 (Mowrey-McKee, y col.; bis-aminopolioles);
 6. Patente de los EE.UU. N.º: 6.348.190 (Illes, y cols.; zinc); y
 7. Documento JP 2003-104870 (cinc).
- 10 El uso de cinc para potenciar la actividad antimicrobiana de composiciones farmacéuticas, incluyendo soluciones oftálmicas, se conoce bien. Véanse, por ejemplo, los siguientes artículos y publicaciones de patentes, así como la Patente de los EE.UU. N.º: 6,348,190 y el documento JP 2003-104870, citados anteriormente:
- McCarthy, "Metal Ions and Microbial Inhibitors", *Cosmetic & Toiletries*, 100: 69-72 (febrero 1985);
- 15 Zeelie, y cols., "The Effects of Selected Metal Salts on the Microbial Activities of Agents used in the Pharmaceutical and Related Industries", *Metal Compounds in Environment and Life*, 4: 193-200 (1992);
- Zeelie, y cols., "Effects of Copper and Zinc Ions on the Germicidal Properties of Two Popular Pharmaceutical Antiseptic Agents, Cetylpyridinium Chloride and Povidone-iodine", *Analyst*, 123: 503-507 (marzo 1998);
- McCarthy, y cols., "The Effect of Zinc Ions on the Antimicrobial Activity of Selected Preservatives", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 41 (1989);
- 20 Patente de los EE.UU. N.º: 6.482.799 (Tuse y cols.);
- Patente de los EE.UU. N.º: 5.320.843 (Raheja y col.);
- Patente de los EE.UU. N.º: 5.221.664 (Berkowitz y cols.);
- Patente de los EE.UU. N.º: 6.034.043 (Fujiwara y cols.);
- Patente de los EE.UU. N.º: 4.522.806 (Muhlemann y cols.);
- 25 Patente de los EE.UU. N.º: 6.017.861 (Fujiwara y cols.); y
- Patente de los EE.UU. N.º: 6.121.315 (Nair y cols.).

La presente invención se refiere a la provisión de sistemas de conservantes mejorados que contienen iones de cinc.

- 30 Las composiciones de la presente invención son productos de multi-dosis que no requieren un conservante antimicrobiano convencional (por ejemplo, cloruro de benzalconio) y aún están preservados de contaminación microbiana. Tales composiciones se han referido en la técnica como que están "libres de conservante" (véase, p. ej., Patente de los EE.UU. N.º: 5.597.559 publicada a Olejnik y cols.). Las composiciones que se conservan de la contaminación microbiana como un resultado de actividad antimicrobiana inherente de uno o más componentes de las composiciones se refieren también en la técnica como que están "autoconservadas" (véase, p. ej., Patente de los EE.UU. N.º: 6.492.361 publicada a Muller y cols.).

- 35 La publicación siguiente puede referirse a antecedentes adicionales con respecto a composiciones farmacéuticas que están "libres de conservantes" o que son "autopreservantes": Kabara, y cols., *Preservative-Free and Self-Preserving Cosmetics and Drugs - Principles and Practice*, capítulo 1, páginas 1-14, Marcel Dekker, Inc. (1997).

Las composiciones multidosis de la presente invención que no contienen un conservante antimicrobiano convencional se refieren en el presente documento como que son "autoconservadas".

40 **Sumario de la invención**

- 45 La presente invención se refiere a la autoconservación de composiciones oftálmicas acuosas por medio del uso de concentración muy baja de iones de cinc. La presente invención está basada en parte en el hallazgo de que con el fin de utilizar concentraciones bajas de iones de cinc para autoconservar composiciones oftálmicas multidosis que tienen valores de pH y de osmolalidad oftálmicamente aceptables, deben mantenerse ciertos parámetros de formulación. Específicamente, la concentración de aniones tamponantes utilizados para mantener el pH dentro de

un intervalo oftálmicamente aceptable debe limitarse a una cantidad de 15 milimolar ("mM") o menos con el fin de evitar interferir con la actividad antimicrobiana de los iones de cinc.

Además, se ha determinado que la actividad antimicrobiana de las composiciones que contienen cinc de la presente invención puede potenciarse adicionalmente por el uso de iones de cinc en combinación con borato o con un complejo borato/poliol y que si se utiliza tal combinación, el uso de propilenglicol se prefiere fuertemente, en la medida en que se evitan interacciones entre especies aniónicas generadas por otros polioles (por ejemplo, sorbitol) y los cationes de cinc.

También se ha determinado que el rendimiento de los sistemas de conservantes basados en cinc de la presente invención se potencia adicionalmente: (i) limitando la cantidad de cationes metálicos multivalentes distintos de cinc (p. ej., calcio y magnesio) en las composiciones de la presente invención; y (ii) limitando la cantidad de sales ionizadas (p. ej., cloruro de sodio y cloruro de potasio) en dichas composiciones. Como se describe en mayor detalle más adelante, las composiciones de la presente invención están preferentemente libres de o sustancialmente libres tanto de sales ionizadas como de cationes metálicos multivalentes distintos de cinc.

Las composiciones autoconservadas, multi-dosis de la presente invención tienen varias ventajas sobre las formulaciones oftálmicas existentes que bien están: (i) envasadas como un producto de "dosis individual" o de "unidad de uso", tal como para evitar la inclusión de cualquier conservante antimicrobiano (p. ej., gotas para los ojos lubricantes BION@TEARS, que están comercializadas por Alcon Laboratories, Inc.), o bien están (ii) conservadas por medio de los así llamados conservantes "que desaparecen", tales como el sistema basado en clorita descrito en las Patentes de los Estados Unidos N.ºs: 5.424.078; 5.736.165; 6.024.954; y 5.858.346 (p. ej., el producto de lágrimas artificiales "REFRESH™ Tears", que se comercializa por Allergan), o el sistema que contiene peróxido descrito en las Patentes de EE.UU. N.ºs: 5.607.698; 5.683.993; 5.725.887; y 5.858.996 (p. ej., el producto de lágrimas artificiales "GenTeal™ Tears", que se comercializa por CIBAVision).

A diferencia de estos productos existentes, las composiciones oftálmicas multi-dosis de la presente invención son capaces de satisfacer los requisitos de eficacia de conservantes de USP, así como requisitos análogos en otros países, incluyendo los estándares de eficacia conservadora de Farmacopea japonesa ("JP") y de Farmacopea europea ("EP"), sin emplear cualesquiera conservantes convencionales antimicrobianos, como clorita o peróxido de hidrógeno.

Los hallazgos discutidos anteriormente con respecto al cinc pueden aplicarse para potenciar la actividad antimicrobiana de diversos tipos de composiciones farmacéuticas. Sin embargo, la presente invención se refiere particularmente a la provisión de soluciones oftálmicas acuosas que son efectivas en evitar contaminación microbiana en la ausencia de conservantes antimicrobianos convencionales, tales como cloruro de benzalconio ("BAC"), polyquaternium-1, clorita o peróxido de hidrógeno.

Breve descripción de los dibujos

Figuras 1-3 son gráficos que muestran la interacción de ácido bórico y diversos polioles.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen iones de cinc en una concentración de 0,04 a 0,4 milimoles/litro ("mM"), preferentemente 0,1 a 0,4 mM. El uso de esta concentración muy baja es particularmente deseable en las composiciones farmacéuticas oftálmicas que contienen agentes terapéuticamente activos, tales como análogos de prostaglandina usados para controlar presión intraocular (p. ej., travoprost), porque en concentraciones más altas los iones de cinc pueden producir un efecto astringente cuando se aplican al ojo. Los iones de cinc se proporcionan preferentemente en forma de cloruro de cinc, a una concentración del 0,0005 al 0,005 por ciento en peso/volumen ("p/v %"), preferentemente 0,001 a 0,005 p/v %.

El cinc puede proporcionarse en diversas formas, tales como cloruro de cinc, sulfato de cinc, acetato de cinc o carbonato de cinc. Se prefiere el uso de cloruro de cinc.

Como se indica anteriormente, la presente invención se basa en parte en un hallazgo de que agentes aniónicos utilizados para tamponar las composiciones de la presente invención pueden interferir con la capacidad del cinc para ejercer actividad antimicrobiana. Tal interferencia puede ser muy perjudicial para la capacidad de las composiciones para mantener suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer estándares de eficacia de eficacia del conservante, particularmente en vista de las concentraciones muy bajas de cinc utilizadas en la presente invención. De acuerdo con ello, se ha determinado que la concentración total de especies aniónicas en las composiciones de la presente invención debería limitarse. Específicamente, se prefiere que la concentración total de especies aniónicas, particularmente aniones tamponantes, debería limitarse a una cantidad de menos de 15 mM, más preferentemente menos de 10 mM y lo más preferentemente menos de 5 mM. Para simplicidad y claridad, la concentración de especies aniónicas tamponantes en esta solicitud de patente estará representada por la concentración de cationes monovalentes (tales como sodio) que están presentes o son necesarios para llevar el pH al valor especificado.

Cuando se utiliza en el presente documento, la frase "menos de" relativa a la concentración especificada (p. ej., 15 mM) significa que el componente especificado (p. ej., aniones tamponantes) bien no está presente en la composición en absoluto o bien está presente a una concentración menor del límite especificado (p. ej., 15 mM).

5 Se ha determinado que los aniones tamponantes multivalentes, en particular citrato y fosfato, tienen un efecto adverso significativo sobre la actividad antimicrobiana de los sistemas conservantes basados en cinc descritos en el presente documento. Las composiciones de la presente invención no contienen preferentemente por lo tanto ningún anión tamponante multivalente, distinto de complejos de borato-poliol, que pueden ser multivalentes en ciertas condiciones (p. ej., pH y/o proporción de borato: poliols), o están sustancialmente libres de tales aniones tamponantes. Cuando se utiliza en el presente documento, la frase "sustancialmente libre de aniones tamponantes multivalentes" quiere decir que la composición bien no contiene ningún anión tamponante multivalente o bien contiene una cantidad de dichos aniones que no inhibe la capacidad de la composición para satisfacer estándares de eficacia de conservantes especificados (p. ej., USP, EP o JP). La cantidad de aniones tamponantes multivalentes en las composiciones de la presente invención es preferentemente menor de 5 mM, con la citada concentración determinándose de la misma manera que se especifica en el párrafo precedente.

15 Como se indica anteriormente, se ha determinado que la actividad antimicrobiana de los sistemas conservantes basados en cinc de la presente invención está también afectada adversamente por otros cationes divalentes, tales como calcio y magnesio. La actividad antimicrobiana de iones divalentes de cinc (Zn^{2+}) se basa en la capacidad de los iones para unir competitivamente e inactivar complejos macromoleculares que son críticos para la actividad metabólica central de la célula procarionta. Con el fin de matar, Zn^{2+} debe alcanzar primero acceso al citoplasma y su densidad de carga evita su difusión a través de la membrana a una velocidad fisiológicamente significativa. Por lo tanto, la capacidad de iones de Zn^{2+} para entrar en la célula debe facilitarse por proteínas de transporte de membrana. El acceso a estas proteínas de transporte puede estar competitivamente inhibido por cationes metálicos multivalentes, particularmente Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} y Co^{2+} . Así, incrementar la concentración extracelular de estos cationes inhibidores disminuye la capacidad de los iones de Zn^{2+} para ganar acceso al citoplasma y subsiguientemente reduce su actividad citotóxica para el microorganismo.

20 En vista de la interferencia potencial de cationes metálicos multivalentes distintos de cinc, las composiciones de la presente invención preferentemente no contienen tales cationes o están sustancialmente libres de dichos cationes. Como se utiliza en el presente documento la frase "sustancialmente libre de cationes metálicos multivalentes distintos de cinc" significa que la composición bien no contiene tales cationes o bien contiene una cantidad de dichos cationes que no inhiben la capacidad de la composición para satisfacer los estándares de eficacia de conservantes especificados (p. ej., USP, EP o JP). La cantidad de cationes metálicos multivalentes distintos de cinc en las composiciones de la presente invención es preferentemente menos de 5 mM.

25 También se ha determinado que las sales ionizadas (p. ej., cloruro de sodio y cloruro de potasio) afectan adversamente la actividad antimicrobiana de los sistemas conservantes descritos en el presente documento. De acuerdo con ello, las composiciones de la presente invención preferentemente no contienen sales ionizadas, o están sustancialmente libres de sales ionizadas. Como se utiliza en el presente documento, la frase "sustancialmente libre de sales ionizadas" quiere decir que la composición bien no contiene ninguna sal ionizada o bien contiene una cantidad de sal ionizada que no inhibe la capacidad de la composición para satisfacer estándares de eficacia especificada (p. ej., USP, JP o EP). La cantidad de sal ionizada contenida en las composiciones de la presente invención es preferentemente menor de 50 mM.

30 Como se usa en el presente documento, el término "borato" incluye ácido bórico, borato de sodio y borato de potasio. El uso de los boratos que contienen cationes divalentes (p. ej., borato de calcio) puede afectar adversamente la acción antimicrobiana de los iones de cinc, compitiendo con cinc por los sitios de unión de las paredes celulares de bacterias y otros microbios y por lo tanto debería de ser evitado. Por la misma razón, las composiciones autoconservadas de la presente invención están preferentemente libres de o sustancialmente libres de otras fuentes de cationes divalentes, tales como cloruro de calcio.

35 Las composiciones autoconservadas de la presente invención contienen preferentemente uno o más boratos en una cantidad desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 2,0 % p/v, más preferentemente 0,3 hasta 1,5 % p/v y lo más preferentemente 0,5 hasta 1,2 % p/v.

40 Como se usa en el presente documento, el término "poliol" incluye cualquier compuesto que tenga un grupo hidroxilo en uno de dos átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans el uno respecto del otro. Los poliols pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o insustituidos, o mezclas de los mismos, de tal forma que el complejo resultante es soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcares, ácidos de azúcares y ácidos urónicos. Los poliols preferidos son azúcares, alcoholes de azúcares y ácidos de azúcares, incluyendo, pero no limitados a: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenoglicol.

45 Como se indicó anteriormente, el uso de propilenoglicol se prefiere particularmente con el fin de limitar la presencia de especies aniónicas. El ácido bórico interacciona con poliols, tales como glicerol, propilenoglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos de borato de poliols. El tipo y la proporción de tales complejos depende del número

de grupos OH de un poliol en átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans unos con respecto a otros. Por ejemplo, el propilenoglicol tiene sólo un grupo OH en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes que no estén en configuración trans. Consiguientemente, una molécula de ácido bórico interaccionará y formará un complejo con una o dos moléculas de propilenoglicol, dando como resultado un anión monovalente. Sin embargo, en el caso de sorbitol, manitol y otros polioles del tipo de azúcar, esta interacción es mucho más compleja, debido a que una molécula de tal complejo de búsqueda de polioles con dos moléculas de borato y después de complejo adicional con dos moléculas adicionales del poliol, dan como resultado un anión multivalente.

Cuando el borato está presente en las composiciones de la presente invención, las composiciones preferentemente contienen también uno o más polioles, en una concentración total del 0,25 al 2,5 % p/v. El poliol preferentemente es propilenoglicol a una concentración del 0,25 al 1,80 % p/v, preferentemente 0,25 al 1,25% p/v. Aunque menos preferibles que el propilenoglicol, el sorbitol y el manitol son polioles preferidos y se usan preferentemente a una concentración de 0,05 a 0,75% p/v, preferentemente 0,05 al 0,5% p/v.

Las composiciones de la presente invención preferentemente contienen borato o un complejo borato/poliol, lo más preferentemente un complejo borato/poliol en el que la porción de poliol del complejo es propilenoglicol o una combinación de propilenoglicol y sorbitol. La preferencia para propilenoglicol está basada en un descubrimiento de que sorbitol y otros polioles tienen una tendencia mayor para formar especies aniónicas a valores de pH de 7,5 o menos y de que tales especies aniónicas pueden interferir con la actividad antimicrobiana de cinc. Las gráficas mostradas en las Figuras 1-3 demuestran que el sorbitol tiene una tendencia mucho mayor a formar especies aniónicas en presencia de ácido bórico, comparada con propilenoglicol.

Los datos mostrados en las Figuras 1-3 se compilaron como sigue: se preparó una solución de 1 Kg conteniendo las concentraciones dadas de ácido bórico y propilenoglicol o sorbitol o manitol y se determinó el pH inicial de la solución. Se añadió después NaOH 1 N para ajustar el pH. La cantidad acumulable de hidróxido de sodio usada para ajustar pH a diferentes valores se registró después.

Como se explica anteriormente, el ácido bórico interacciona y forma un complejo iónico con las especies que contienen varios grupos hidroxilo, tales como manitol y sorbitol. Sin embargo, la interacción entre ácido bórico y propilenoglicol está más limitada que con otros polioles. Esto está representado por la cantidad de hidróxido de sodio necesaria para ajustar pH, como se muestra en la Figura 1. Sorbitol y manitol cambian significativamente la curva en relación a la cantidad de NaOH requerida para disminuir el pH, mientras que el propilenoglicol sólo cambia ligeramente la curva. Esto es adicionalmente evidente en la Figura 2.

La presente invención se refiere particularmente a la provisión de multi-dosis, composiciones oftálmicas autoconservadas que tienen suficiente actividad antimicrobiana para permitir a las composiciones satisfacer los requisitos de eficacia de conservantes de USP, así como otros estándares de eficacia de conservantes para composiciones farmacéuticas acuosas, sin un conservante antimicrobiano convencional.

Los estándares de eficacia de los conservantes para soluciones oftálmicas multidosis en los EE.UU. y otros países/regiones se exponen en la siguiente tabla:

Criterios de Prueba de Eficacia de Conservantes ("PET") (reducción de orden logarítmico de inóculo microbiano a lo largo del tiempo)

	Bacterias	Hongos
USP 27	Una reducción de 1 log (90 %), en el día 7; 3 logs (99,9 %) en el día 14; y ningún incremento después del día 14	Las composiciones deben manifestarse durante el periodo de prueba completo, lo que significa ningún incremento de 0,5 logs o mayor, en relación al inóculo inicial.
Japón	3 logs en 14 días; y ningún incremento desde el día 14 hasta el día 28.	Ningún incremento desde la cuenta inicial a 14 y 28 días
Ph. Eur. A ¹	Una reducción de 2 logs (99 %) en 6 horas; 3 logs en 24 horas; y ninguna recuperación después de 28 días	Una reducción de 2 logs (99 %) en 7 días y ningún incremento a partir de entonces
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log en 24 horas; 3 logs en el día 7; y ningún incremento a partir de entonces	Una reducción de 1 log (90 %) en el día 14 y ningún incremento después
FDA/ISO 14730	Una reducción de 3 logs a partir de la prueba de provocación inicial en el día 14; y una reducción de 3 logs a partir de la prueba de provocación repetida	Sin ningún incremento más alto que el valor inicial en el día 14 y sin ningún incremento más alto que la cuenta de la prueba de provocación repetida del día 14 hasta el día 28.
¹ Hay dos estándares de eficacia de conservantes en la Farmacopea europea "A" y "B".		

Los estándares identificados anteriormente para el USP 27 son sustancialmente idénticos a los requisitos expuestos en ediciones anteriores del USP, particularmente USP 24, USP 25 y USP 26.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir opcionalmente uno o más aminoalcoholes de peso molecular bajo como agentes tamponantes. Los aminoalcoholes que se pueden utilizar en la presente invención son solubles en agua y tienen un peso molecular en el intervalo desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 200. Los compuestos siguientes son representativos de los aminoalcoholes de peso molecular bajo que pueden utilizarse en la presente invención: 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP), 2-dimetilaminometil-1-propanol (DMAMP), 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol (AEPD), 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (AMPD), 2-amino-1-butanol (AB). "AMP (al 95 %)", que se refiere como AMP puro al 95 % y agua al 5 %, es el aminoalcohol de peso molecular bajo más preferido de la presente invención. Estos aminoalcoholes están comercialmente disponibles a partir de la Angus Chemical Company (Buffalo Grove, Illinois). La trometamina se puede usar también en las composiciones de la presente invención.

La cantidad de aminoalcohol usado dependerá del peso molecular del aminoalcohol seleccionado y de la presencia (o ausencia) de otros ingredientes en la composición (p. ej., agentes quelantes, agentes tamponantes y/o agentes de tonicidad). El aminoalcohol generalmente estará presente en una cantidad necesaria para potenciar la actividad antimicrobiana de una composición farmacéutica autoconservada acuosa del tipo descrito en el presente documento. La cantidad del aminoalcohol requerida para una composición particular se puede determinar a través de realización de pruebas comparativas. Los aminoalcoholes anteriormente descritos se utilizan también en las composiciones de la presente invención para neutralizar el pH del borato o del complejo borato/poliol, o para llevar la composición al nivel de pH deseado. La cantidad de aminoalcohol requerido para este propósito es una función del borato particular o de la mezcla de borato/poliol seleccionada y de la concentración de la misma. En general, las composiciones autoconservadas de la presente invención pueden contener opcionalmente uno o más aminoalcoholes a una concentración total desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 2,0 por ciento en peso/volumen ("% p/v") y preferentemente desde el 0,1 hasta el 1,0 % p/v.

Los sistemas de cinc, cinc/borato, cinc/poliol y cinc/borato/poliol descritos en el presente documento pueden incluirse en diversos tipos de composiciones farmacéuticas para potenciar actividad antimicrobiana y para autoconservar las composiciones tales como composiciones oftálmicas, óticas, nasales y dermatológicas, pero son particularmente útiles en composiciones oftálmicas. Ejemplos de tales composiciones incluyen: composiciones farmacéuticas oftálmicas, tales como las composiciones tópicas usadas en el tratamiento de glaucoma, infecciones, alergias o inflamación; composiciones para tratar lentes de contacto, tales como productos de limpieza y productos para potenciar el confort ocular de pacientes que llevan lentes de contacto; y diversos otros tipos de composiciones oftálmicas, tales como productos lubricantes oculares, lágrimas artificiales, astringentes y así sucesivamente. Las composiciones pueden ser acuosas o no acuosas, pero generalmente serán acuosas.

Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de agentes terapéuticos. Sin embargo, la invención es más útil en relación a agentes terapéuticos que son no iónicos, dado que los agentes no iónicos no interfieren con la actividad antimicrobiana de cationes de cinc en solución. Los agentes terapéuticos catiónicos también se pueden utilizar en las composiciones, particularmente si el agente está incluido en las composiciones en forma de base libre o en la forma de una sal con un anión monovalente, tal como una sal de clorhídrico. Agentes terapéuticos catiónicos que están incluidos en las composiciones en la forma de una sal de un anión multivalente pueden interferir con la actividad antimicrobiana de los sistemas conservantes de cinc descritos anteriormente, dependiendo de la concentración del anión. Tal interferencia debe considerarse cuando se seleccionan agentes terapéuticos que son adecuados para usar en las composiciones de la presente invención. De forma similar, se puede considerar el uso de agentes terapéuticos que son aniónicos; sin embargo, tales agentes pueden interferir con la actividad de iones de cinc, dependiendo de la concentración del agente y de su constante de disociación.

Ejemplos de agentes terapéuticos que pueden estar contenidos en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen análogos de prostaglandina (p. ej., latanoprost, travoprost y unoprostone), lípidos hipotensivos (p. ej., bimatoprost) y glucocorticoides (p. ej., prednisolona, dexametasona y lotoprednol).

La presente invención se refiere particularmente a la provisión de composiciones oftálmicas autoconservadas, multidosis en conexión con el tratamiento de afecciones en el que la córnea o los tejidos oculares adyacentes están irritados, o afecciones que requieren aplicación frecuente de una composición, tal como en el tratamiento de pacientes de ojos secos. Las composiciones autoconservadas de la presente invención son por lo tanto particularmente útiles en el campo de las lágrimas artificiales, lubricantes oculares y otras composiciones usadas para tratar afecciones de ojos secos, así como otras afecciones que implican inflamación o disconfort ocular.

Las composiciones de la presente invención generalmente se formulan como soluciones acuosas estériles. Las composiciones de la presente invención se formulan también tal como para ser compatibles con el ojo y/u otros tejidos para tratarse con las composiciones. Las composiciones oftálmicas deseadas para aplicación directa al ojo se formularán tal como para tener un pH y una tonicidad que sean compatibles con el ojo.

Las composiciones tendrán un pH en el intervalo de 4 a 9, preferentemente 5,5 a 8,5 y más preferentemente 5,5 a 8,0. Se ha determinado que un pH ligeramente alcalino incrementa la actividad antimicrobiana de las composiciones de la presente invención. Se prefiere por lo tanto el uso de un pH en el intervalo de 7,0 a 8,0.

5 Las composiciones tendrán una osmolalidad de 200 a 350 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg), más preferentemente 250 a 330 mOsm/kg. Como se indica anteriormente, se prefiere el uso de agentes de ajuste de osmolalidad no iónica, ya que se ha encontrado que sales iónicas tales como cloruro de sodio reducen la actividad antimicrobiana de los sistemas conservantes basados en cinc descritos en el presente documento. Se prefiere particularmente el uso de propilenglicol, glicerol, xilitol o combinaciones de los mismos como agentes que ajustan osmolalidad no iónica. El ácido bórico también puede utilizarse como un agente que ajusta osmolalidad en las
10 composiciones de la presente invención. El ácido bórico, si se utiliza, estará presente en las composiciones como una mezcla de especies iónicas y no iónicas.

15 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de excipientes farmacéuticos, tales como tensioactivos, agentes modificadores de la viscosidad y así sucesivamente, dado que tales excipientes son no iónicos. No se prefiere el uso de excipientes que sean catiónicos o aniónicos, dado que tales agentes iónicos pueden interferir con los sistemas de conservación basados en cinc descritos en el presente documento. Esto es particularmente cierto con respecto a excipientes aniónicos. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención están preferentemente libres de o sustancialmente libres de excipientes aniónicos.

20 En el evento se utilizan excipientes catiónicos o aniónicos, la cantidad de excipiente contenido en las composiciones debe limitarse a una cantidad que no inhiba la capacidad de la composición para conocer los requisitos de eficacia de conservantes aplicables (p. ej., USP, JP y/o EP) y se pueden requerir los ajustes para las propiedades de formulación. Por ejemplo, el aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 tensioactivo no iónico se puede usar para solubilización o para estabilización de fármacos, como travoprost. Sin embargo, se ha determinado que el ácido 12-hidroxiesteárico, un compuesto aniónico que se ha determinado que está presente como una impureza y un
25 producto de degradación potencial del aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, interacciona con el cinc y forma partículas. Con el fin de evitar la formación de partículas durante toda la vida propia comercial de una composición que contiene estos componentes, el pH de la composición necesita estar en el intervalo 5,0 a 6,0, preferentemente en la gama 5,5 a 5,9. Este hallazgo está ilustrado adicionalmente en el Ejemplo Y, más adelante.

30 Uno o más conservantes antimicrobianos convencionales (p. ej., cloruro de benzalconio y polyquaternium-1) puede estar presente en las composiciones de la presente invención, si se desea, pero las composiciones preferentemente no contienen ningún conservante antimicrobicida convencional. Si se utilizan, tales conservantes pueden estar presentes en cantidades convencionales, pero en vista de las propiedades autoconservantes de las composiciones de la presente invención, tales conservantes antimicrobianos convencionales se pueden utilizar también en concentraciones mucho más bajas que las que deberían requerirse para satisfacer requisitos de eficacia si sólo
35 estuviera presente el conservante antimicrobiano convencional. Dado que las presentes composiciones pueden ser una composición autoconservada, si un conservante antimicrobiano está presente como una opción, la cantidad puede ser una cantidad que no sería eficaz como un agente conservante antimicrobiano. Sin embargo, la composición global tendría suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer requisitos de eficacia de conservantes de USP/FDA/ISO.

40 Preferentemente el conservante antimicrobiano convencional, si está presente, no es aniónico y si es aniónico, se prefiere que la cantidad debería ser lo suficientemente baja para no interferir sustancialmente con la actividad antimicrobiana de los sistemas de conservantes descritos en el presente documento.

45 Los solicitantes incorporan específicamente los contenidos enteros de todas las referencias citadas en esta revelación. Adicionalmente, cuando se da una cantidad, concentración, u otro valor o parámetro bien como un intervalo, bien como un intervalo preferido, o bien como una lista de valores preferidos superiores y valores preferidos inferiores, se entenderá que éste revela específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite de intervalo superior o valor preferido y de cualquier límite de intervalo inferior o valor preferido, sin importar si los intervalos se revelan por separado. Donde se enumera un intervalo de valores numéricos en el presente documento, a menos que se establezca otra cosa, se desea que el intervalo incluya los extremos del mismo y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo. No se desea que el alcance de la
50 invención se limite a los valores específicos enumerados cuando se define un intervalo.

Otras realizaciones de la presente invención serán patentes para aquellos expertos en la técnica a partir de la consideración de la presente memoria descriptiva y de la práctica de la presente invención desveladas en el presente documento. Se desea que la presente memoria descriptiva y los ejemplos se consideren como ejemplares sólo con un alcance y espíritu de la invención reales indicados por las siguientes reivindicaciones y equivalentes de
55 las mismas.

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar adicionalmente realizaciones seleccionadas de la presente invención. Las formulaciones mostradas en los ejemplos se prepararon usando procedimientos que se conocen bien por personas de habilidad ordinaria en el campo de las composiciones farmacéuticas oftálmicas.

La efectividad de conservantes antimicrobianos como se exponen por los ejemplos infra se determinó usando una prueba de provocación de organismo de acuerdo con los procedimientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos 24 (USP) para categoría de productos 1A. Las muestras se inocularon con niveles conocidos de uno o más de los siguientes: bacterias vegetativas gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), bacterias vegetativas gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 y *Escherichia coli* ATCC 8739), levadura (*Candida albicans* ATCC 10231) y moho (*Aspergillus niger* ATCC 16404). Las muestras se llevaron entonces a intervalos especificados para determinar si el sistema conservante antimicrobiano era capaz de matar o inhibir la propagación de organismos introducidos deliberadamente dentro de la formulación. La velocidad o nivel de actividad antimicrobiana determina la conformidad con los estándares de eficacia de conservantes de USP para las categorías citadas de preparaciones. En algunos casos, la prueba de rastreo de PET se llevó a cabo durante sólo 7 días, más que durante 14 ó 28 días, con puntos temporales adicionales de 6 y 24 horas añadiéndose para evaluar eficacia de conservantes en relación a criterios de Ph. Eur. B. Esta prueba de rastreo de PET modificada ha mostrado ser una prueba fiable para determinar si una composición cumplirá los criterios de USP o de Ph. Eur. B.

Tabla 1

Estándares de conservantes para productos de categoría 1A de los EE.UU. presentados como una reducción logarítmica de población de organismos				
Extracciones a tiempos	24 horas	7 días	14 días	28 días
Para bacterias (<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>E. coli</i>)				
Ph. Eur. B	1,0	3,0	NI	NI
USP	NA	1,0	3,0	NI
Para hongos (<i>C. albicans</i> y <i>A. niger</i>)				
Ph. Eur. B	NA	NA	1,0	NI
USP	NA	NI	NI	NI
NI = ningún incremento en ésta o en cualesquiera extracciones a tiempos siguientes				
NA = punto temporal no requerido para estándar aplicable (p. ej., USP o Ph. Eur. B)				

Como se muestra en la Tabla 1, la Prueba de Efectividad Antimicrobiana USP 24 requiere que las composiciones que contienen productos de categoría 1A tengan suficiente actividad antibacteriana para reducir un inóculo inicial de aproximadamente 10^5 a 10^6 bacterias por un log (es decir, una reducción del 90 % en la población de microorganismos) durante un periodo de siete (7) días y por tres logs (es decir, una reducción del 99,9 % en la población de microorganismos) durante un periodo de catorce (14) días y requiere que no pueda haber ningún incremento en la población de microorganismos tras la conclusión del periodo de catorce días. En relación a los hongos, los estándares de USP requieren que las composiciones mantengan estasis (es decir, ningún crecimiento) en relación a la población del inóculo inicial sobre el periodo de prueba de 28 días completo. Un producto de categoría 1A es una inyección, o un producto distinto de los productos parenterales incluyendo emulsiones, productos óticos, productos nasales estériles y productos oftálmicos hechos con bases acuosas o vehículos acuosos.

El margen de error en calcular poblaciones de microorganismos está generalmente aceptado que es +/-0,5 logs. De acuerdo con ello, el término "estasis", como se utiliza en el presente documento para los estándares de USP anteriormente discutidos, significa que la población inicial no puede aumentar en más de 0,5 órdenes de log, en relación a la población inicial.

Ejemplos A - E

Las formulaciones de Ejemplos A-E se evaluaron determinando el efecto de aniones tamponantes en eficacia del conservante. Como se discute en mayor detalle más adelante, las formulaciones de Ejemplos A y B no contienen agentes tamponantes. Aunque estas formulaciones satisficieron los requisitos de eficacia de conservantes USP, la presencia de un sistema tamponante es altamente deseable, tal como evitando que el pH varíe durante la vida del producto comercial (es decir, un periodo de hasta dos años o más). La formulación de Ejemplo C incluye un sistema tamponante de borato/poliol, pero el sistema tiene capacidad tamponante mínima. Como con las formulaciones de Ejemplos A y B, la formulación de Ejemplo C satisface los requisitos de USP. Las formulaciones de Ejemplos D y E contienen significativamente concentraciones mayores de agentes tamponantes y consecuentemente una capacidad tamponante más alta. Sin embargo, la cantidad relativamente grande de aniones tamponadores presentes da como

resultado un fallo de las formulaciones satisfaciendo requisitos de eficacia del conservante. Así, una comparación de Ejemplos A-E demuestra la necesidad de equilibrar los requisitos para un sistema tamponante efectivo con la actividad antimicrobiana requerida satisfaciendo los requisitos de eficacia del conservante.

5 La formulación del Ejemplo A no tiene ningún ingrediente tamponante. La cantidad de hidróxido de sodio usado en la formulación (0,2 mM) ajustando el pH es mínima, lo que significa que la concentración de aniones tamponante es muy baja. Esta formulación que contiene cinc 0,18 mM (cloruro de cinc al 0,0025 %) cumple los criterios de conservación de USP, pero no es deseable desde una perspectiva comercial debido a la falta de capacidad tamponante.

10 Aunque la formulación de Ejemplo B contiene ácido bórico, no tiene capacidad tamponante ya que el pKa de ácido bórico (solo) es mucho mayor de 6. La cantidad de hidróxido de sodio usada en la formulación (0,3 mM) ajustando el pH es mínima. Esta formulación que contiene cinc 0,18 mM (cloruro de cinc al 0,0025 %) cumple los criterios de conservación de USP, pero no es comercialmente deseable debido a la carencia de capacidad tamponante.

15 La formulación de Ejemplo C incluye dos excipientes, ácido bórico y propilenglicol, que conjuntamente aumentan significativamente la osmolalidad de la composición y proporcionan capacidad tamponante mínima. La cantidad de hidróxido de sodio requerido en esta formulación ajustando pH (0,5 mM) es algo más alta que para las formulaciones de Ejemplos A y B, pero todavía es muy baja comparada con los límites especificados en el presente documento (es decir, menos de 15 mM, más preferentemente menos de 5 mM). Esta formulación, que contiene cinc 0,18 mM (cloruro de cinc 0,0025 %), cumple criterios de USP, pero la capacidad tamponante no es ideal en relación a la viabilidad comercial.

20 Añadir ácido bórico y sorbitol en las cantidades indicadas por las formulaciones de Ejemplos D y E proporciona capacidad tamponante significativa, pero da como resultado concentraciones aniónicas tamponantes muy altas (es decir, 77 y 49 mM, respectivamente). El Ejemplo D no cumple criterios de conservación de USP para cualquier S. aureus o E. coli en los 7 y 14. El Ejemplo E no cumple criterios de conservación de USP para S. aureus en el día 14 o para E. coli en los días 7 y 14. Estos resultados demuestran que la adición de cantidades significativas de aniones tamponadores desbarató la actividad de conservación de las composiciones. Así, aunque los sistemas tamponadores de las formulaciones en Ejemplos D y E son comercialmente viables, los sistemas conservantes no satisfacen los requisitos de USP y consiguientemente no deberían ser aceptables para un producto comercial sujeto a los requisitos de USP ni a requisitos similares en países distintos de los EE.UU.

Ejemplo	A	B	C	D	E
Identificador de fichero	107339	107340	107431	106737	106757
Número de lote	04-37152	04-37160-1	04-37290	04-36171	04-36176
Ingrediente	Concentración (p/v %)				
Travoprost	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (HCO-40)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cloruro de cinc	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Ácido bórico	Ninguno	1	1	1	0,5
Sorbitol	0,25	Ninguno	Ninguno	3,8	3,2
Propilenglicol	0,75	Ninguno	0,75	Ninguno	Ninguno
Hidróxido de sodio, y/o ácido clorhídrico	Ajustar pH a 6,0				
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %				
Osmolalidad	113	No probado	274	291	208
Concentración de catión monovalente (Na) necesaria para ajustar pH de aniones tamponantes	0,2 mM	0,3 mM	0,5 mM	77 mM	49 mM

Microorganismo		Reducciones de orden logarítmico				
<i>S. aureus</i>	7 D	5,0	5,0	4,7	0,9	1,1
	14 D	5,0	5,0	4,7	1,8	2,3
	28 D	5,0	5,0	4,7	4,4	4,7
<i>P. aeruginosa</i>	7 D	5,0	5,0	4,9	2,1	4,0
	14 D	5,0	5,0	4,9	4,3	4,9
	28 D	5,0	5,0	4,9	5,1	4,9
<i>E. coli</i>	7 D	5,0	5,0	4,5	0,9	0,9
	14 D	5,0	5,0	5,1	1,4	2,1
	28 D	5,0	5,0	5,1	5,2	4,9
(CONT.)						
<i>C. albicans</i>	7 D	1,4	0,0	0,0	0,3	0,1
	14 D	3,3	0,6	0,2	0,4	0,6
	28 D	3,4	4,9	0,9	0,7	1,5
<i>A. niger</i>	7 D	0,0	1,4	0,7	3,4	2,7
	14 D	0,7	2,2	0,2	3,7	3,7
	28 D	0,6	2,3	0,5	4,9	4,3

Ejemplos F a J

5 En estos ejemplos, la cantidad de sorbitol se redujo al 1%, manteniendo mientras la concentración de ácido bórico al 1%, con el fin de reducir la concentración de especies aniónicas tamponantes. Además, ejemplos G, I y J contienen propilenglicol al 0,75 %. Todos los cinco ejemplos tienen una concentración de tampón aniónico de aproximadamente 19 mM.

10 Las composiciones de Ejemplos F y G contienen 0,18 mM de cinc. Éstas tienen actividad antimicrobiana mucho mejor contra *S. aureus* que las formulaciones de Ejemplos D y E, anteriores. Específicamente, las composiciones de Ejemplos F y G cumplen criterios de conservación de USP para *S. aureus*. Sin embargo, a pesar de que la actividad antimicrobiana contra *E. coli* a concentraciones de cinc de 0,18 mM (Ejemplos F y G) y de 0,36 mM (Ejemplos H e I) está mejorada, comparada con ejemplos D y E, no es suficiente para cumplir consistentemente los criterios de conservación de USP en el día 14. Incrementar la concentración de cinc a 1,8 mM (Ejemplo J) mejoró la actividad antimicrobiana de la solución, tal como permitiéndola cumplir con los criterios USP. Sin embargo, como se indica anteriormente, no se prefiere tal concentración más alta de cinc en productos oftálmicos, ya que el cinc puede proporcionar actividad astringente a estas concentraciones.

20 Todas las formulaciones de Ejemplos F-J contenían concentraciones tampón aniónicas de 19 mM, lo que es mayor que el límite de 15 mM especificado en el presente documento. El hecho de que estas composiciones no fuesen capaces de cumplir o exceder los requisitos de eficacia de conservantes de USP, incluso a concentraciones relativamente más altas, demuestra adicionalmente la importancia de limitar la concentración de aniones tamponantes.

ES 2 374 444 T3

Ejemplo	F	G	H	I	J
Identificador de fichero	106039	106755	107038	107039	107099
Número de lote	04-36405	04-36173	04-36479	04-36476	04-36632
Ingrediente					
	Concentración (p/v %)				
Travoprost	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004
Polioxil 40 hidrogenado	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Aceite de ricino (HCO-40)					
Cloruro de cinc	0,0025	0,0025	0,005	0,005	0,025
Ácido bórico	1	1	1	1	1
Sorbitol	1	1	1	1	1
Propilenoglicol	Ninguno	0,6	Ninguno	0,6	0,6
(CONT.)					
Hidróxido de sodio, y/o Ácido clorhídrico	Ajustar pH a 6,0				
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %
Osmolalidad	-	279	204	288	291
Concentración de catión monovalente (Na) necesaria para ajustar pH de aniones tamponantes	19 mM				
Microorganismo					
	Reducciones de orden logarítmico				
<i>S. aureus</i>					
7 D	2,1	2,2	1,7	3,4	4,4
14 D	3,7	4,4	4,0	3,7	5,1
28 D	5,0	5,2	5,0	5,0	5,1
<i>P. aeruginosa</i>					
7 D	2,6	3,2	3,0	3,4	4,9
14 D	4,6	5,1	4,7	4,6	4,9
28 D	5,0	5,1	5,0	5,0	4,9
<i>E. coli</i>					
7 D	1,7	1,7	1,4	1,5	3,4
14 D	2,3	2,8	3,0	2,3	4,9
28 D	5,1	5,2	5,1	5,1	4,9
<i>C. albicans</i>					
7 D	0,2	0,3	0,2	0,2	0,7
14 D	0,1	0,4	0,2	0,9	1,0
28 D	0,4	0,7	0,6	1,3	1,2

ES 2 374 444 T3

<i>A. niger</i>					
7 D	3,0	2,7	3,0	3,0	3,4
14 D	3,1	3,6	3,7	3,0	3,6
28 D	3,7	4,3	3,8	3,8	3,6

Ejemplos K a N

En estos ejemplos, la cantidad de sorbitol se redujo al 0,25 %, manteniendo mientras la concentración de ácido bórico

- 5 al 1 %, con el fin de reducir la concentración de especies aniónicas tamponantes. Además, las composiciones de Ejemplos L-N contienen propilenoglicol al 0,75 %. Las formulaciones de Ejemplos K y L tienen una concentración tampón aniónica de aproximadamente 4 mM, que está dentro del intervalo preferido de menos de 5 mM especificado en el presente documento. La actividad antimicrobiana de estas composiciones contra E. coli a una concentración de cinc de 0,18 mM (al 0,0025 p/v %) está significativamente mejorada, en relación a la actividad de las formulaciones en los Ejemplos F-J y las composiciones cumplen los criterios de conservación de USP en los ejemplos M y N, el pH se ajustó a 5,5 y 6,5, respectivamente, manteniendo mientras la eficacia de conservación de USP. Los resultados obtenidos con las formulaciones de Ejemplos K a N, que son representativos de las composiciones de la presente invención, demuestran adicionalmente la importancia de limitar la concentración de aniones tamponantes, en relación a satisfacer requisitos de eficacia de conservantes.

Ejemplo	K	L	M	N
Identificador de fichero	107046	107047	109032	109033
Número de lote	04-36523	37157-3	05-40452	05-40453
Ingrediente				
Travoprost	0,004	0,004	0,004	0,004
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (HCO-40)	0,5	0,5	0,5	0,5
Cloruro de cinc	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Ácido bórico	1	1	1	1
Sorbitol	0,25	0,25	0,25	0,25
Propilenoglicol	Ninguno	0,75	0,75	0,75
Hidróxido de sodio, y/o ácido clorhídrico	Ajustar pH a 6,0	Ajustar pH a 6,0	Ajustar pH a 5,5	Ajustar pH a 6,5
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %			
Osmolalidad	176	272	283	278
Concentración de cationes monovalentes (Na) necesaria para ajustar el pH de aniones tamponantes	3,9 mM	4,1 mM	2 mM	7,5 mM
Microorganismo	Reducciones de orden logarítmico			

ES 2 374 444 T3

<i>S. aureus</i>	7 D	2,6	4,1	3,2	3,4
	14 D	4,7	5,0	4,8	4,8
	28 D	5,0	5,0	4,8	4,8
<i>P. aeruginosa</i>	7 D	4,6	4,5	4,9	4,9
	14 D	5,0	5,0	4,9	4,9
	28 D	5,0	5,0	4,9	4,9
<i>E. coli</i>	7 D	2,7	1,9	3,4	3,4
	14 D	5,1	5,0	4,9	4,9
	28 D	5,1	5,0	4,9	4,9
<i>C. albicans</i>	7 D	0,1	0,2	0,1	0,2
	14 D	0,1	0,6	0,3	0,4
	28 D	0,4	1,0	0,9	1,3
Microorganismo			Reducciones de orden logarítmico		
<i>A. niger</i>	7 D	2,2	2,3	2,7	2,6
	14 D	2,3	3,8	3,1	2,6
	28 D	3,0	3,5	3,8	2,8

Ejemplos O y P

En estos ejemplos, la cantidad de ácido bórico se redujo. Las formulaciones cumplen criterios de conservación de USP y son representativas de las composiciones de la presente invención.

5

Ejemplo	O	P
Identificador de fichero	107519	107520
Número de lote	04-37442	04-37443
Ingrediente	Concentración (p/v %)	
Travoprost	0,004	0,004
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (HCO-40)	0,5	0,5
Cloruro de cinc	0,0025	0,0025
Ácido bórico	0,3	0,15
Sorbitol	0,25	0,125

ES 2 374 444 T3

Propilenoglicol	1,6	1,6	
Hidróxido de sodio, y/o ácido clorhídrico	Ajustar pH a 6,0	Ajustar pH a 6,0	
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	
Osmolalidad	281	247	
Concentración de hidróxido sódico	2,2 mM	0,5 mM	
Concentración de cationes monovalentes (Na) necesaria para ajustar el pH de aniones tamponantes	2,2 mM	0,5 mM	
Microorganismo	Reducciones de orden logarítmico		
<i>S. aureus</i>	7D	4,9	5,0
	14D	4,9	5,0
	28A	4,9	5,0
<i>P. aeruginosa</i>	7 D	5,0	5,0
	14 D	5,0	5,0
	28 D	5,0	5,0
<i>E. coli</i>	7 D	5,1	5,1
	14 D	5,1	5,1
	28 D	5,1	5,1
<i>C. albicans</i>	7 D	0,3	0,2
	14 D	0,9	1,0
	28 D	1,5	2,0
<i>A. niger</i>	7 D	2,6	2,6
	14 D	3,0	2,3
	28 D	3,7	2,6

Ejemplos Q y R

Se evaluó la conservación de las formulaciones que contienen cinc 0,18 mM (cloruro de cinc al 0,0025 %), con o sin ácido bórico. Los resultados muestran que la actividad antimicrobiana fue mayor con la presencia de ácido bórico/polioles. Sin embargo, la formulación de Ejemplo R presentó suficiente actividad satisfaciendo requisitos de eficacia de conservantes de USP; aunque no contenga ácido bórico. La capacidad de la formulación de Ejemplo R cumpliendo requisitos de eficacia se cree que es atribuible en parte al hecho de que la formulación: (i) no contenía cualesquiera agentes tamponantes aniónicos multivalentes y (ii) contenía un agente no iónico (es decir, propilenoglicol) como el agente que ajusta la osmolalidad principal. Las formulaciones de Ejemplos Q y R son representativas de las composiciones de la presente invención.

ES 2 374 444 T3

Ejemplos	Q	R
Identificador de fichero	112306	112308
Número de lote	07-47316	07-47318
Ingredientes	Concentración (p/v %)	
Cloruro de cinc	0,0025	0,0025
(CONT.)		
Trometamina	Ninguno	0,13
Propilenoglicol	1,6	1,6
Ácido bórico	0,25	Ninguno
Manitol	0,1	Ninguno
Hidróxido de sodio, y/o ácido clorhídrico	Ajustar pH a 7,5	Ajustar pH a 7,5
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100%	Cantidad suficiente para llegar al 100 %
Osmolalidad (mOsm/kg)	261	232
Concentración de hidróxido de sodio	NaOH 4,4 mM	Ninguno
Catión monovalente (sodio) necesario para ajustar el pH de aniones tamponantes	NaOH 4,4 mM	*
Microorganismo	Reducciones de orden logarítmico	
<i>S. aureus</i>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días	0,5 2,6 5,1 NT NT
<i>Pseudomonas A.</i>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días,	1,4 4,0 5,1 NT NT
<i>E. coli</i>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días,	0,8 1,5 5,1 NT NT
<i>Candida A.</i>	7 días 14 días 28 días,	0,9 NT NT
<i>A. niger</i>	7 días 14 días 28 días,	1,7 NT NT
* Esta formulación no contiene ningún anión tamponante. Sin embargo, contiene un anión tamponante, trometamina. El pH se ajusta usando HCl 8,8 mM. NT = No Probado.		

Ejemplos Q y S

5 Una comparación de las formulaciones de Ejemplos Q y S demuestra que la eficacia de conservación de las formulaciones que contienen cinc 0,18 mM (cloruro de cinc al 0,0025 %) se reduce en la presencia de niveles bajos de un catión metálico multivalente, es decir, calcio. Sin embargo, la cantidad de catión metálico multivalente en la formulación del Ejemplo S (es decir, 2,3 mM), que es menos que el límite superior especificado en el presente documento (es decir, menos de 5 mM), no fue lo bastante grande para inhibir significativamente la eficacia de conservantes de la formulación. Las formulaciones de Ejemplos Q y S son representativas de las composiciones de la presente invención.

Ejemplos	Q	S	
Identificador de fichero	112306	112307	
Número de lote	07-47316	07-47317	
Ingrediente	Concentración (p/v %)		
Cloruro de cinc	0,0025	0,0025	
Cloruro de calcio	Ninguno	0,025	
Propilenoglicol	1,6	1,6	
Ácido bórico	0,25	0,25	
Manitol	0,1	0,1	
Hidróxido de sodio, y/o ácido clorhídrico	Ajustar pH a 7,5	Ajustar pH a 7,5	
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	
Osmolalidad (mOsm/kg)	261	264	
Concentración de hidróxido de sodio	4,4 mM	4,5 mM	
Catión monovalente (sodio) necesario para ajustar el pH de aniones tamponantes	4,4 mM	4,5 mM	
Microorganismo	Reducciones de orden logarítmico		
<i>S. aureus</i>	6 horas	0,5	0,2
	24 horas	2,6	1,2
	7 días	5,1	5,1
	14 días	NT	NT
	28 días	NT	NT
<i>Pseudomonas A.</i>	6 horas	1,4	0,6
	24 horas	4,0	0,8
	7 días	5,1	5,1
	14 días	NT	NT
	28 días.	NT	NT

(continuación)

Microorganismo	Reducciones de orden logarítmico		
	<i>E. coli</i>	6 horas	0,8
	24 horas	1,5	0,7
	7 días	5,1	5,1
	14 días	NT	NT
	28 días.	NT	NT
<i>Candida A.</i>	7 días	0,9	0,6
	14 días	NT	NT
	28 días.	NT	NT
<i>A. niger</i>	7 días	1,7	1,4
	14 días	NT	NT
	28 días.	NT	NT
NT = No Probado			

Ejemplos Q, T y U

- 5 Una comparación de los resultados obtenidos con las formulaciones de Ejemplos Q, T y U demuestra que la eficacia de conservación mejora según se incrementa la concentración de cloruro del cinc desde cinc 0,18 mM (cloruro de cinc al 0,0025 %) hasta cinc 1,8 mM (cloruro de cinc al 0,025 %). Todas las tres formulaciones satisficieron requisitos de eficacia de conservantes USP. Sin embargo, la formulación de Ejemplo Q (cinc 0,18 mM) no satisface claramente los requisitos de Ph. Eur. B. Las formulaciones de Ejemplos T y U (0,88 y 1,8 mM de cinc, respectivamente) satisfacen claramente los requisitos de Ph. Eur. B; sin embargo, el uso de concentraciones más altas de cinc (es decir, 1,8 mM en Ejemplo U) no es deseable, ya que tales concentraciones pueden producir un efecto astringente cuando se aplican al ojo. La concentración de cinc utilizada en la formulación de Ejemplos U y T está fuera del intervalo especificado en el presente documento (es decir, 0,04 a 0,4 mM). Consecuentemente, las formulaciones de Ejemplos Q y T son representativas de las composiciones de la presente invención, mientras que la formulación del Ejemplo U es comparativa.

Ejemplos	Q	T	U
Identificador de fichero	112306	112294	112148
Número de lote	07-47316	07-47278	07-46931
Ingredientes	Concentración (p/v %)		
Cloruro de cinc	0,0025	0,012	0,025
Propilenglicol	1,6	1,6	1,6
Ácido bórico	0,25	0,25	0,25
Ingredientes	Concentración (p/v %)		
Manitol	0,1	0,1	0,1
Hidróxido de sodio, y/o ácido clorhídrico	Ajustar pH a 7,5	Ajustar pH a 7,5	Ajustar pH a 7,5

ES 2 374 444 T3

(continuación)

Ingredientes		Concentración (p/v %)		
Agua purificada		Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %
Osmolalidad (mOsm/kg)		261	261	265
Concentración de hidróxido de sodio		4,4 mM	4,4 mM	4,6 mM
Cación monovalente (sodio) necesario para ajustar el pH de los aniones tamponantes		4,4 mM	4,4 mM	4,6 mM
Microorganismo		Reducciones de orden logarítmico		
<i>S. aureus</i>	6 horas	0,5	1,2	2,6
	24 horas	2,6	3,5	4,3
	7 días	5,1	5,0	5,0
	14 días	NT	NT	NT
	28 días	NT	NT	NT
<i>Pseudomonas A.</i>	6 horas	1,4	1,3	2,7
	24 horas	4,0	3,3	4,5
	7 días	5,1	4,9	5,0
	14 días	NT	NT	NT
	28 días.	NT	NT	NT
<i>E. coli</i>	6 horas	0,8	0,8	1,0
	24 horas	1,5	1,6	1,8
	7 días	5,1	5,0	5,0
	14 días	NT	NT	NT
	28 días.	NT	NT	NT
<i>Candida A.</i>	7 días	0,9	2,8	5,0
	14 días	NT	NT	NT
	28 días.	NT	NT	NT
<i>A. niger</i>	7 días	1,7	1,3	1,6
	14 días	NT	NT	NT
	28 días.	NT	NT	NT
NT = No Probado				

Ejemplos U, V y W

Una comparación de los resultados obtenidos con las formulaciones de Ejemplos U, V y W demuestra el efecto de pH en la actividad antimicrobiana de los sistemas conservantes basados en cinc de la presente invención. Específicamente, incluso a una alta concentración de cinc (es decir, 1,8 mM), la formulación de Ejemplo V (pH 5,5) no satisfizo los requisitos de eficacia de conservantes Ph. Eur. B., pero la misma formulación satisfizo aquellos requisitos cuando el pH se incrementó a 6,5 (Ejemplo W) o a 7,5 (Ejemplo U). Estos resultados demuestran la preferencia para uso de un pH ligeramente alcalino en las composiciones de la presente invención, como se especifica anteriormente. Esta preferencia es de incluso mayor importancia cuando se utilizan las concentraciones de cinc más bajas de 1,8 mM, como en las composiciones de la presente invención.

5

10

Ejemplos	V	W	U	
Identificador de fichero	112286	112287	112148	
Número de lote	07-47249	07-47632	07-46931	
Ingredientes	Concentración (p/v %)			
Cloruro de cinc	0,025	0,025	0,025	
Propilenoglicol	1,6	1,6	1,6	
Ácido bórico	0,25	0,25	0,25	
Manitol	0,1	0,1	0,1	
Hidróxido de sodio, y/o ácido clorhídrico	Ajustar pH a 5,5	Ajustar pH a 6,5	Ajustar pH a 7,5	
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	
Osmolalidad (mOsm/kg)	263	265	265	
Concentración de hidróxido de sodio	0,1 mM	1,0 mM	4,6 mM	
Catión monovalente (sodio) necesario para ajustar el pH de los aniones tamponantes	0,1 mM	1,0 mM	4,6 mM	
Microorganismo	Reducciones de orden logarítmico			
<i>S. aureus</i>	6 horas	0,1	0,2	2,6
	24 horas	0,2	2,3	4,3
	7 días	4,2	5,0	5,0
	14 días	NT	NT	NT
	28 días	NT	NT	NT
<i>Pseudomonas A.</i>	6 horas	1,2	1,4	2,7
	24 horas	2,1	3,2	4,5
	7 días	4,9	4,9	5,0
	14 días	NT	NT	NT
	28 días.	NT	NT	NT

(continuación)

Microorganismo		Reducciones de orden logarítmico		
<i>E. coli</i>	6 horas	0,4	0,5	1,0
	24 horas	0,9	1,3	1,8
	7 días	2,2	5,0	5,0
	14 días	NT	NT	NT
	28 días.	NT	NT	NT
<i>Candida A.</i>	7 días	1,0	2,0	5,0
	14 días	NT	NT	NT
	28 días.	NT	NT	NT
<i>A. niger</i>	7 días	2,3	2,0	1,6
	14 días	NT	NT	NT
	28 días.	NT	NT	NT
NT = No Probado				

Ejemplo X

- 5 La formulación de Ejemplo X, que es representativa de las composiciones de la presente invención, contenía cinc a una concentración de 0,29 mM, tenía un pH alcalino y satisfizo los requisitos de eficacia del conservante Ph. Eur. B. Estos resultados demostraron adicionalmente la base para la preferencia especificada anteriormente para el uso de un pH ligeramente alcalino en las composiciones de la presente invención.

Ejemplo	X
Identificador de fichero	112736
Número de lote	07-48252
Ingredientes	Concentración (p/v %)
Cloruro de cinc	0,004
Propilenglicol	1,7
Ácido bórico	0,25
Trometamina, y/o HCl	Ajustar pH a 8,0
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %
Osmolalidad (mOsm/kg)	265
Concentración de trometamina en mM	12,4
Catión monovalente (trometamina) necesario para ajustar el pH de aniones tamponantes*	8,2

(continuación)

Microorganismo		Reducciones de orden logarítmico
<i>S. aureus</i>	6 horas	1,9
	24 horas	3,9
	7 días	4,9
	14 días	4,9
	28 días	4,9
<i>Pseudomonas A.</i>	6 horas	2,2
	24 horas	3,0
	7 días	4,7
	14 días	4,7
	28 días,	4,7
<i>E. coli</i>	6 horas	0,8
	24 horas	1,5
	7 días	3,9
	14 días	5,0
	28 días,	5,0
<i>Candida A.</i>	7 días	2,1
	14 días	2,9
	28 días,	4,1
<i>A. niger</i>	7 días	0,9
	14 días	1,9
	28 días,	1,8
* Calculado usando pKa de 8,3		

Ejemplo Y

5 El ácido 12-hidroxiesteárico (HSA) es una impureza y un producto de degradación potencial del aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 excipiente ("HCO-40"). Por encima de una concentración umbral de HSA, los iones de cinc interactúan con HSA formando partículas de di-12-hidroxiestearato de cinc. Esta formación de materia particulada no es aceptable para una solución oftálmica. Se llevó a cabo un estudio valorando el efecto de pH de formación de materia particulada en muestras recién preparadas de la composición mostrada en la Tabla Y-1 más adelante. El potencial para formación de particulado se evaluó añadiendo cantidades que varían de HCO-40 a la composición.

10 Los resultados presentados en la Tabla Y-2 más adelante muestran que según se disminuye pH, se requiere nivel más alto de HSA para formar partículas. Así, se prefiere un pH más bajo para una composición que contiene el tensioactivo HCO-40 y los iones de cinc, de tal manera que la composición permanece libre de formación de materia particulada a lo largo de su tiempo antes de caducar. El intervalo de pH preferido para tales composiciones es 5,0 a 6,0. El intervalo de pH más preferido para tales composiciones es 5,5 a 5,9.

15

Tabla Y-1:

Composición de lo usado para el estudio de efecto de pH sobre formación de materia particulada de di-12-hidroxiestearato de cinc^a	
Componente	Concentración P/V %
Travoprost	0,004%
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (HCO-40)	0,5%
Ácido bórico	1,0%
Cloruro de cinc	0,0025%
Sorbitol	0,25%
Propilenoglicol	0,75%
Hidróxido de sodio/Ácido clorhídrico	Ajustar pH. ^b
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %
^a Estas muestras se estimularon con HSA.	
^b El pH se ajustó a valores predeterminados entre 5,5 a 6,5	

Tabla Y-2

Relación entre pH y formación de materia particulada (por observación microscópica) en muestras recién preparadas de composición que contienen HSA a temperatura ambiente		
Concentración total de HSA	pH al que la materia particulada^a no se formó	pH al que la materia particulada^a se formó
5 ppm	6,00	6,10 ^b
6,5 ppm	5,75	5,90
8 ppm	5,58	5,75
^a Basado en observación microscópica de partículas cristalinas blancas.		
^b Las partículas se observaron visualmente; por ello no se comprobaron microscópicamente.		

5

Ejemplo Z:

La formulación mostrada más adelante representa un ejemplo adicional de una composición farmacéutica autoconservada de la presente invención.

Ejemplo	Z
Ingredientes	Conc. (p/v %)
Clorhidrato de olopatadina	0,111
Propilenoglicol	0,3
Ácido bórico	1,0
Cloruro de sodio	0,17

(continuación)

Ingredientes	Conc. (p/v %)
Cloruro de cinc	0,0025
Hidróxido de sodio	Ajustar pH 7,0
Ácido clorhídrico	
Agua purificada	Cantidad suficiente para llegar al 100 %

II. Parámetros Físicos					
Osmolalidad (mOsm/kg)	267,268				
Concentración de cationes monovalentes (Na) necesaria para ajustar el pH de aniones tamponantes	6,9 mM				
Resultados de PET	6 h	24 h	7 d	14 d	28 d
<i>S. aureus</i>	0,0	0,2	4,4	4,9	4,9
<i>P. aeruginosa</i>	0,4	1,3	3,7	4,9	4,9
<i>E. coli</i>	0,7	0,8	5,0	5,0	5,0
<i>C. albicans</i>			0,1	0,5	1,3
<i>A. niger</i>			1,5	1,8	1,3

5 **Ejemplos AA a AD**

Las formulaciones en Ejemplos AA y AB contienen tampones de borato/polioil, mientras que las formulaciones en el Ejemplo AC y en el AD contienen tampones de citrato y de fosfato, respectivamente. Todas las formulaciones contienen cinc 0,11 mM (cloruro de cinc al 0,0015 %). Las formulaciones en Ejemplos AA y AB, que son representativas de la composición de la presente invención, satisficieron los requisitos de eficacia de conservantes de USP para los microorganismos probados. Las formulaciones en Ejemplos AC y AD fallaron en satisfacer los requisitos de eficacia de conservantes de USP, en relación a todos los microorganismos probados. Las formulaciones en los Ejemplos AC y AD contenían aniones tamponantes multivalentes (es decir, citrato y fosfato, respectivamente) a concentraciones de más de 5 mM. Estos resultados demuestran la importancia de limitar la concentración de aniones tamponantes multivalentes en las composiciones de la presente invención.

Ejemplo	AA	AB	AC	AD
Identificador de fichero	109997	110009	110002	110013
Número de lote	05-42424	05-42421	05-42428	05-42432
Ingrediente				
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (HCO-40)	0,5	0,5	0,5	0,5
Cloruro de cinc	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015
Ácido bórico	1	1	Nada	Nada

15

ES 2 374 444 T3

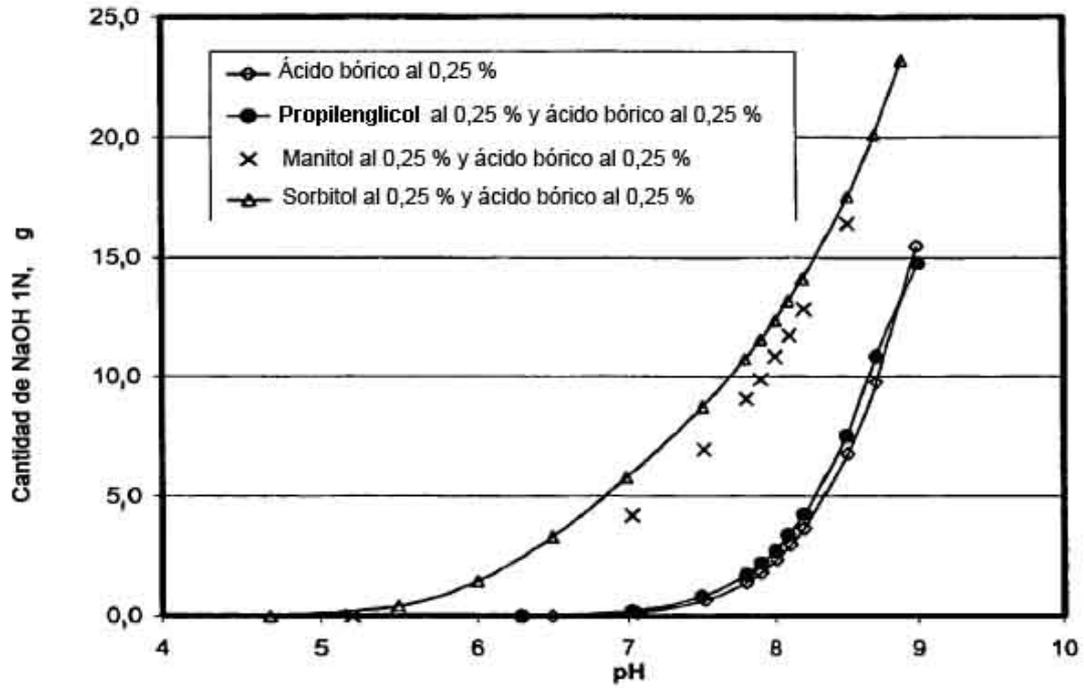
(continuación)

Ingrediente					
Propilenglicol		0,4	0,4	0,4	0,4
Cloruro de sodio		Nada	0,2	Nada	Nada
Citrato de sodio (dihidrato)		Nada	Nada	0.215	Nada
Fosfato de sodio dibásico (anhidro)		Nada	Nada	Nada	0.156
Hidróxido de sodio, y/o ácido clorhídrico		Ajustar pH a 7,0	Ajustar pH a 7,0	Ajustar pH a 7,0	Ajustar pH a 7,0
Agua purificada		Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100 %	Cantidad suficiente para llegar al 100%	Cantidad suficiente para llegar al 100 %
Osmolalidad		210	270	76	85
Concentración de cationes monovalentes (Na) necesaria para ajustar el pH de aniones tamponantes		4,4 mM	4,7 mM	20,4 mM*	15,8 mM*
Microorganismo		Reducciones de orden logarítmico			
<i>S. aureus</i>	7 D	4,8	4,8	0,9	0,9
	14 D	4,8	4,8	4,8	3,5
	28 D	4,8	4,8	4,8	4,3
<i>P. aeruginosa</i>	7 D	4,9	4,9	0,4	-0,3
	14 D	4,9	4,9	0,5	-0,4
	28 D	4,9	4,9	0,3	-0,2
<i>E. coli</i>	7 D	4,4	4,4	-0,6	-0,9
	14 D	4,4	4,4	-0,4	-0,8
	28 D	4,4	4,4	-0,3	-0,5
<i>C. albicans</i>	7 D	NT	NT	NT	NT
	14 D	NT	NT	NT	NT
	28 D	NT	NT	NT	NT
<i>A. niger</i>	7 D	NT	NT	NT	NT
	14 D	NT	NT	NT	NT
	28 D	NT	NT	NT	NT
* Calculada en base a pKa y en base a concentración de tampón usada.					

REIVINDICACIONES

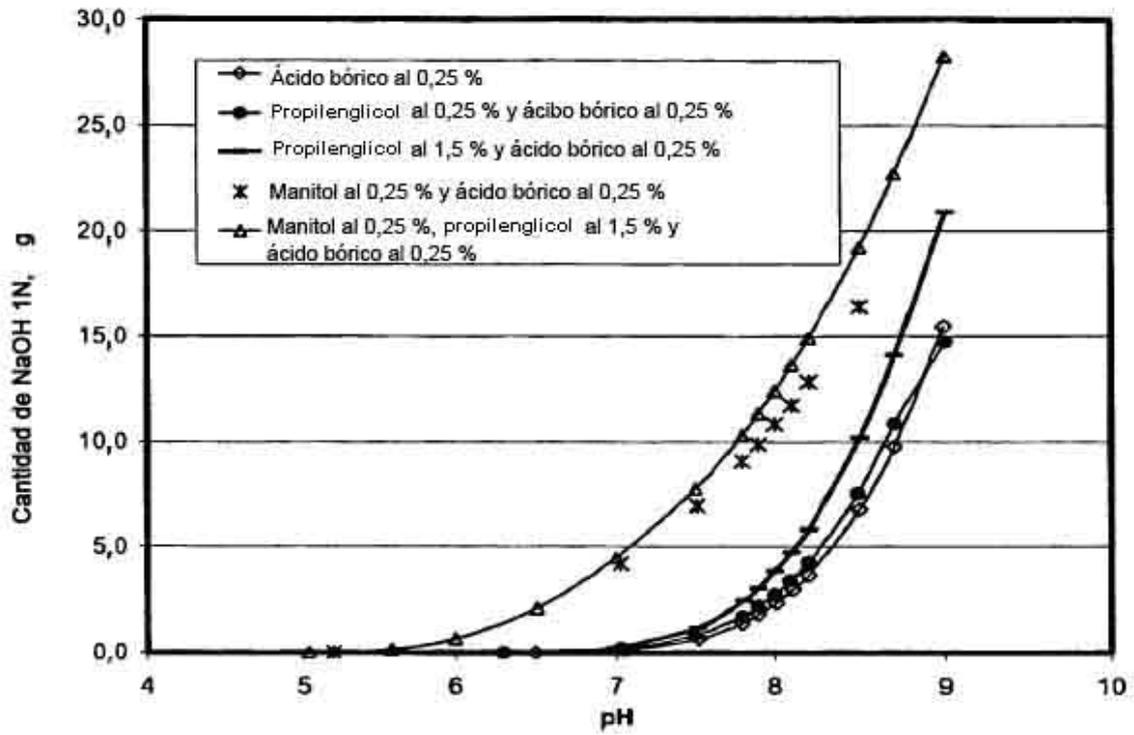
1. Una composición oftálmica autoconservada, multi-dosis, que comprende iones de cinc a una concentración de 0,04 a 0,4 mM, en la que la concentración de especies aniónicas presente en la composición es menor de 15 mM.
- 5 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente una cantidad efectiva antimicrobiana de borato.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente un complejo borato/poliol.
- 10 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el polioliol utilizado en el complejo borato/polioliol es propilenglicol.
5. Una composición, de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el polioliol utilizado en el complejo borato/polioliol es propilenglicol y sorbitol.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de aniones tamponantes en la composición es menor de 5 mM.
- 15 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de cationes metálicos multivalentes diferentes de cinc en la composición es menor de 5 mM.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de sales ionizadas en la composición es menor de 50 mM.
- 20 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que: (i) la concentración de iones de cinc en la composición es 0,1 a 0,4 mM; (ii) la concentración de aniones tamponantes multivalentes en la composición es menor de 5 mM; (iii) la concentración de cationes metálicos multivalentes en la composición es menor de 5 mM; y (iv) la concentración de sales ionizadas en la composición es menor de 50 mM.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, conteniendo adicionalmente travoprost como un agente terapéuticamente activo.
- 25 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente uno o más boratos en una cantidad desde el 0,1 hasta el 2,0 % p/v.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende adicionalmente uno o más polioles a una concentración total del 0,25 al 2,5 % p/v.
- 30 13. En un procedimiento de potenciar la actividad antimicrobiana de una composición acuosa oftálmica incluyendo iones de cinc en dicha composición, la mejora que comprende utilizar los iones de cinc en la composición a una concentración de 0,04 a 0,4 mM y limitar la concentración de aniones tamponantes en la composición a menos de 15 mM.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la mejora comprende adicionalmente incluir un complejo de borato/polioliol en dicha composición.
- 35 15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el polioliol utilizado en dicho complejo borato/polioliol es propilenglicol.
16. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la concentración de aniones tamponantes es menor que 5 mM.
- 40 17. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la mejora comprende adicionalmente limitar la concentración de cationes multivalentes distintos de cinc en la composición a menos de 5 mM.
18. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la mejora comprende adicionalmente limitar la concentración de sales ionizadas en la composición a menos de 50 mM.
- 45 19. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que los iones de cinc se utilizan a una concentración de 0,1 a 0,4 mM, la concentración de aniones tamponantes multivalentes en la composición está limitada a una concentración de menos de 5 mM, la concentración de cationes metálicos multivalentes distintos de cinc en la composición está limitada a una concentración de menos de 5 mM, y la concentración de sales ionizadas en la composición está limitada a una concentración de menos de 50 mM.
20. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la composición contiene adicionalmente travoprost como un agente terapéuticamente activo.

FIG. 1



5 Figura 1: cantidad de hidróxido de sodio 1 N necesaria para ajustar el pH de 1 kg de solución de ácido bórico (0,25 %) en presencia de manitol, sorbitol o propilenoglicol.

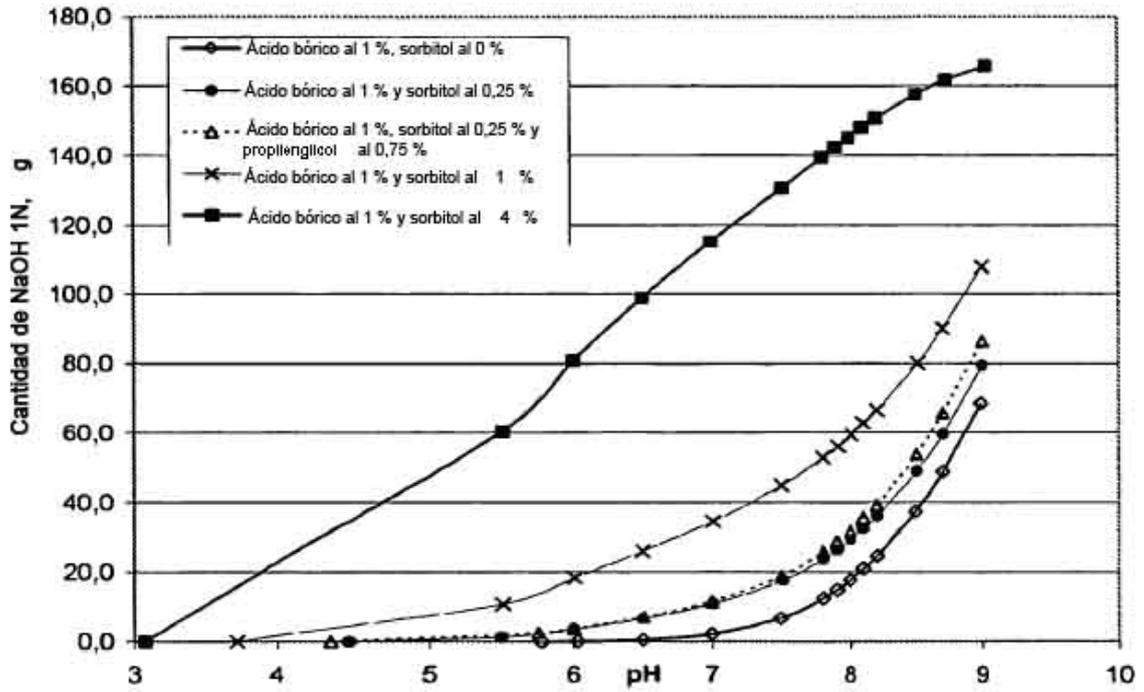
FIG. 2



5

Figura 2: cantidad de hidróxido de sodio 1 N necesaria para ajustar el pH de 1 kg de solución de ácido bórico (0,25 %) en presencia de propilenglicol.

FIG. 3



5

Figura 3: cantidad de hidróxido de sodio 1 N necesaria para ajustar el pH de 1 kg de solución de ácido bórico (1 %) en presencia de diferentes concentraciones de sorbitol.