

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 509**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09716497 .4**
- 96 Fecha de presentación: **03.03.2009**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2257275**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2010**

54 Título: **Composiciones de ketorolaco trometamol para el tratamiento o la prevención del dolor ocular**

30 Prioridad:  
**03.03.2008 US 67925**  
**11.09.2008 US 96096**  
**06.11.2008 US 111919**  
**02.03.2009 US 396131**

73 Titular/es:  
**Allergan, Inc.**  
**2525 Dupont Drive, T2-7H**  
**Irvine, CA 92612, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.06.2012**

72 Inventor/es:  
**FARNES, Eldon Quinn;**  
**ATTAR, Mayssa;**  
**SCHIFFMAN, Rhett M.;**  
**CHANG, Chin-ming;**  
**GRAHAM, Richard S. y**  
**WELTY, Devin F.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.06.2012**

74 Agente/Representante:  
**Fúster Olaguibel, Gustavo Nicolás**

ES 2 382 509 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 de ketorolaco trometamol para el tratamiento o la prevención del dolor ocular

### Solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de EE.UU. con el número de serie 61/067.925, presentada el 3 de marzo de 2008; el número de serie 61/096.096, presentada el once de setiembre de 2008; el número de serie 61/111.919, presentada el 6 de noviembre de 2008, y la solicitud no provisional de EE.UU. 12/396.131 presentada el 2 de marzo de 2009.

### Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas. Más particularmente, esta invención se refiere a disoluciones oftálmicas tópicas que comprenden ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidina-1-carboxílico, conocido también como ketorolaco, y al uso del ketorolaco para tratar o prevenir el dolor ocular.

### Descripción de la técnica relacionada

15 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tópicos se usan para controlar el dolor y la inflamación postoperatorios. Todos los fármacos están asociados con algunos efectos adversos. Con el uso de los AINES en el tratamiento oftálmico tópico de los pacientes, la toxicidad superficial ha sido una preocupación, y se ha informado de incidentes de queratitis, infiltrados subepiteliales corneales, úlceras y queratolisis (Guidera y col., *Ophthalmology*, 2001, 108 (5), págs. 936-944; Solomon y col., *J Cataract Refract Surg*, 2001, 27 (8), págs. 1232-1237; Teal y col., *J Cataract Refract Surg*, 1995, 21 (5), págs. 516-518). Además, los pacientes refieren a menudo quemazón o escozor en la instilación (Jaanus y col., *Antiinflammatory Drugs. Clinical Ocular Pharmacology*, Bartlet, J. D. y Jaanus, S. D., Ed., Boston: Heinemann, 2001, págs. 265-298). La quemazón o el escozor podrían estar relacionados con la concentración del componente activo de la formulación.

20 La disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,5% (p/v), disponible en Allergan, Inc., con el nombre comercial de ACULAR®, es un AINE seguro y eficaz con una actividad analgésica y antiinflamatoria probada. El efecto adverso más común asociado con el uso de la formulación de ketorolaco al 0,5% es la irritación ocular, principalmente quemazón y escozor tras la instilación. La disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,4% (p/v), con el nombre comercial de ACULAR LS®, ha mostrado una biodisponibilidad mejorada y menos escozor en la instilación que ACULAR®, pero permanece la necesidad de una formulación mejorada de ketorolaco trometamol con una mayor biodisponibilidad y una mayor tolerabilidad, una toxicidad superficial ocular minimizada, una mejora en el bienestar del paciente, un aumento en el tiempo de retención del principio activo y una mejora en la capacidad de curación de heridas durante el uso.

25 Es un objeto de esta invención proporcionar una formulación de ketorolaco para la instilación en el ojo para eliminar o reducir la irritación ocular, para mejorar la tolerabilidad, el cumplimiento por parte del paciente, la duración y el efecto del ketorolaco, para permitir una dosificación desde cuatro veces al día hasta dos veces al día, y para aumentar la eficacia del tratamiento por estar exento de cloruro de benzalconio o de otros conservantes.

30 Es otro objeto de la invención mejorar la biodisponibilidad y aumentar la absorción ocular del ketorolaco proporcionando una disolución acuosa con una concentración optimizada de ketorolaco.

Es otro objeto de la invención ampliar los efectos del ketorolaco y permitir una disminución en la dosis diaria requerida.

35 Es otro objeto de la invención proporcionar una reducción en la inflamación asociada con la cirugía de cataratas y una reducción del dolor asociado con la cirugía de cataratas en comparación con otras formulaciones de ketorolaco.

Es otro objeto de la invención crear una formulación de ketorolaco con una capacidad mejorada en la curación de heridas.

40 Otros objetos de esta invención se harán apreciables a partir de una lectura de la presente memoria descriptiva.

### Resumen de la invención

45 La presente invención proporciona una formulación oftálmica acuosa que comprende una cantidad eficaz de ketorolaco, pero que tiene una concentración optimizada de ketorolaco en comparación con otros productos de ketorolaco disponibles comercialmente. La disolución oftálmica acuosa de la presente invención comprende carboximetil celulosa, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, con un pH en el intervalo de desde aproximadamente 6,8 hasta 7,4, que es confortable cuando se aplica en el ojo de un paciente, en la que la concentración de carboximetil celulosa, y preferiblemente, el pH, se elige para proporcionar un incremento en la absorción del ketorolaco en el ojo de un paciente en comparación con una disolución de ketorolaco comparativa que difiere sólo por no incluir la carboximetil celulosa. Esto es, la absorción del ketorolaco puede ser de un 130% o mayor que la absorción de una disolución oftálmica de ketorolaco acuosa comparativa que tiene la misma o mayor concentración de ketorolaco.

Más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de esta invención tiene un pH en el intervalo de desde 6,8 hasta 7,4, particularmente de 6,8.

Más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de la presente invención tiene una concentración de carboximetil celulosa de desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 2 por ciento, en peso, incluso más

preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 hasta el 1,5 por ciento, en peso, y muy preferiblemente aproximadamente el 0,5% p/v.

Incluso más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de la presente invención comprende una mezcla de carboximetil celulosa sódica de viscosidad media y de viscosidad alta.

5 Más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de la invención comprende una cantidad eficaz de ketorolaco de desde el 0,25 hasta el 0,50 por ciento, en peso, o de aproximadamente el 0,45 por ciento, en peso.

Más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de la invención tiene una viscosidad de desde 5 hasta 50 cps, preferiblemente desde 10 hasta 30 cps.

10 Sorprendentemente se ha descubierto que optimizando la concentración de ketorolaco trometamol se reduce la aparición de eventos adversos mientras se mantiene la eficacia clínica. Adicionalmente, se ha descubierto que la concentración optimizada de ketorolaco trometamol en combinación con carboximetil celulosa ofrece sorprendentes y claros beneficios en términos de formulación, ya que no se requiere conservantes, agentes quelantes ni tensioactivos para su formulación. Por lo tanto, al encontrar una forma de incrementar la absorción del ketorolaco se beneficia al paciente, que puede usar una disolución con una concentración optimizada de ketorolaco y obtener unos resultados similares en términos de eficacia en comparación con una disolución de ketorolaco con una concentración mayor de ketorolaco.

15 Por lo tanto, esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa que comprende del 0,25 al 0,50 por ciento en peso, más preferiblemente del 0,35% al 0,45% en peso, y muy preferiblemente aproximadamente el 0,45% de ketorolaco trometamol en peso/volumen. La presente invención también contiene del 0,2 al 2 por ciento en peso, más preferiblemente del 0,5 al 1,5 por ciento en peso y muy preferiblemente aproximadamente el 0,5% p/v por ciento de carboximetil celulosa sódica de peso molecular medio y alto. Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir el dolor ocular en una persona, que comprende la administración tópica a dicho paciente de una composición estéril que comprende del 0,25 al 0,50 por ciento, en peso, más particularmente del 0,35% al 0,45% en peso, o aproximadamente el 0,45% p/v de ketorolaco trometamol en combinación con del 0,2 al 2 por ciento, en peso, preferiblemente del 0,5 al 1,5 por ciento en peso, y muy preferiblemente el 0,5% por ciento en peso/volumen, de carboximetil celulosa sódica y mezclas de los mismos.

20 Sin pretender limitar el ámbito de esta invención en modo alguno, es de particular interés en relación con esta invención el uso de composiciones oftálmicas tópicas acuosas de ketorolaco trometamol al 0,45% (p/v) para el tratamiento del dolor ocular, especialmente para el tratamiento del dolor ocular en pacientes postoperatorios de cirugía de queratectomía fotorrefractiva (*keratectomy photorefractive*, PRK), que mejora la curación. Es sorprendente que la menor concentración de ketorolaco en comparación con el producto Acular®, discutido en este documento, reduciría la incidencia de efectos adversos y mejoraría el bienestar, manteniendo la eficacia clínica. Dos gotas (0,1 mL) de una disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,5% instilada en los ojos de los pacientes 12 horas y 1 hora antes de la extracción de cataratas consiguió unos niveles medibles en los ojos de 8 de 9 pacientes (concentración media de ketorolaco de 95 ng/mL en el humor acuoso, intervalo de 40 a 170 ng/mL). La administración ocular de ketorolaco trometamol reduce los niveles de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) en el humor acuoso. La concentración media de PGE<sub>2</sub> era de 80 pg/mL en el humor acuoso de los ojos que recibieron vehículo, y de 28 pg/mL en los ojos que recibieron la disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,5%.

30 La administración ocular de una disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,45% p/v aumenta la biodisponibilidad relativa del ketorolaco en el humor acuoso de conejos hasta más del 200%, y en el cuerpo iris-ciliar hasta prácticamente el 300%, en comparación con la disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,5%. Esta mejora en la biodisponibilidad del ketorolaco permite una reducción en la frecuencia de dosificación desde cuatro veces al día con una disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,5% hasta dos veces al día con una disolución de ketorolaco al 0,45%. Los datos preclínicos indican que los niveles de exposición sistémica a ketorolaco conseguidos tras la administración ocular de una disolución de ketorolaco al 0,45% son comparables a los niveles conseguidos con una disolución oftálmica de ketorolaco al 0,5%.

### **Descripción detallada de la invención**

50 Durante la reformulación del producto comercializado por Allergan Acular LS® (ketorolaco al 0,40% p/v), se encontró sorprendentemente que una formulación de prueba que contenía ketorolaco trometamol al 0,45% y carboximetil celulosa sódica (NaCMC) mostraba una absorción ocular significativamente mayor en conejos de lo que le hacía el producto actualmente comercializado, es decir, Acular LS®.

55 Dado que las viscosidades de las dos disoluciones de prueba eran prácticamente idénticas, el mecanismo para conseguir un incremento en la penetración ocular en comparación con la formulación de control no podía tener en cuenta únicamente la viscosidad de las disoluciones de prueba. De hecho, una comparación de dos disoluciones idénticas que contenían carboximetil celulosa y diferían únicamente por tener una viscosidad de 11 y 22 cps mostró una absorción similar del ketorolaco en el humor acuoso. Sin querer ceñirnos a ninguna teoría, se cree que hay una relación funcional entre la carboximetil celulosa sódica y bien el ketorolaco o bien algún componente de la superficie ocular que facilita la absorción del ketorolaco.

60 Todas las disoluciones oftálmicas tópicas acuosas de esta invención están contempladas para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor ocular. Preferiblemente, todas las disoluciones de esta invención están contempladas para su uso cuando dicho dolor ocular es el resultado de una cirugía de queratectomía fotorrefractiva (PRK).

Un aspecto importante de esta invención es que las disoluciones de la presente invención tienen una concentración de ketorolaco trometamol que está optimizada para reducir los efectos secundarios, mientras que

mantiene la eficacia clínica en el tratamiento del dolor ocular. Como tal, la concentración de ketorolaco trometamol en las composiciones relacionadas con esta invención es preferible desde el 0,35% al 0,45%, muy preferiblemente, la concentración de ketorolaco trometamol en la disolución oftálmica tópica acuosa de esta invención es del 0,45% de ketorolaco trometamol, en peso.

5 La carboximetil celulosa (CMC) es un derivado carboximetilo de la celulosa formado mediante la reacción de la celulosa con un álcali y ácido cloroacético. Como resultado de dicha reacción, los grupos carboximetilo se unen a algunos de los grupos hidroxilo de las unidades de glucopiranosas que forman el esqueleto de la celulosa. El grado de sustitución del carboximetilo varía desde aproximadamente 0,6 hasta 0,95 por unidad de glucopiranosas. La CMC se usa en disoluciones acuosas habitualmente como la sal sódica para incrementar la viscosidad.

10 La carboximetil celulosa está disponible en diversos pesos moleculares. La carboximetil celulosa de bajo peso molecular tiene un PM de aproximadamente 90.000, y una disolución al 2% de la misma tendrá una viscosidad de aproximadamente 1,1 cP a 25 °C. La carboximetil celulosa de peso medio tiene un PM de aproximadamente 250.000. La carboximetil celulosa de peso molecular alto tiene un PM de aproximadamente 700.000 y una disolución al 2% de la misma tendrá una viscosidad de aproximadamente 12 cP a 25 °C.

15 Para el propósito de la presente invención, es deseable usar una mezcla de carboximetil celulosa sódica de peso molecular medio y alto. Por ejemplo, desde 25/75 hasta 75/25 de carboximetil celulosa, preferiblemente desde 30/70 hasta 70/30 y muy preferiblemente aproximadamente 35/65 de carboximetil celulosa sódica de peso molecular medio/alto.

20 El hecho de que la concentración de ketorolaco trometamol en las composiciones relacionadas con esta invención consiga una absorción mayor o igual de ketorolaco en el humor acuoso del ojo e incluya carboximetil celulosa, permite que se puedan preparar las disoluciones de la presente invención sin ningún conservante, tensioactivo ni agente quelante. Esto es una ventaja significativa con respecto a las anteriores formulaciones de ketorolaco, ya que los conservantes, los tensioactivos y los agentes quelantes pueden provocar irritación en el ojo, dando como resultado un menor cumplimiento por parte del paciente y una menor eficacia de las formulaciones de ketorolaco de la técnica anterior.

25 El término conservante tiene el significado entendido habitualmente en la técnica oftálmica. Los conservantes se usan para prevenir la contaminación bacteriana en preparaciones oftálmicas de uso múltiple, y sin pretender que sean limitantes, algunos ejemplos incluyen cloruro de benzalconio, complejos de oxiclono estabilizado (también conocidos como Purite®), acetato de fenilmercurio, clorobutanol, alcohol bencilico, parabenos y timerosal. Preferiblemente, la disolución de ketorolaco de la presente invención está exenta de conservantes.

30 El término tensioactivo usado en esta invención tiene el significado entendido habitualmente en la materia. Los tensioactivos se usan para ayudar a la solubilizar el agente terapéuticamente activo u otros componentes insolubles de la composición. En esta invención pueden usarse todos los tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros, bipolares y no iónicos. Si se incluye un tensioactivo en las disoluciones de esta invención, preferiblemente se usa un tensioactivo no iónico. Sin pretender limitar el ámbito de la invención, algunos ejemplos de tensioactivos no iónicos útiles son polisorbatos, poloxámeros, etoxilatos de alcohol, copolímeros en bloque de etilenglicol-propilenglicol, amidas de ácidos grasos y etoxilatos de alquilfenol, y fosfolípidos. Muy preferiblemente, el tensioactivo es un etoxilato de octilfenol con una media de 40 grupos etoxilato. Este tipo de tensioactivo, también conocido como octoxynol-40 o Igepal CA-897®, puede adquirirse con el nombre comercial de Igepal CA-897® en Rhône-Poulenc. Preferiblemente, la disolución de ketorolaco de la presente invención está exenta de tensioactivos.

40 El término agente quelante se refiere a un compuesto que es capaz de complejar un metal, según entienden los expertos en la materia del arte químico. Los agentes quelantes se usan en composiciones oftálmicas para mejorar la eficacia conservante. Sin pretender ser limitantes, algunos agentes quelantes útiles para los propósitos de esta invención son sales de edetato tales como edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato sódico, edetato trisódico y edetato dipotásico. Preferiblemente, la disolución de ketorolaco de la presente invención está exenta de quelantes.

45 Además de tensioactivos, conservantes y agentes quelantes, a menudo se usan agentes de tonicidad y otros excipientes en las composiciones oftálmicas. Los agentes de tonicidad se usan a menudo en las composiciones oftálmicas para ajustar la concentración del material disuelto al intervalo isotónico deseado. Los agentes de tonicidad son conocidos por los expertos en la materia oftálmica, y sin pretender ser limitantes, algunos ejemplos incluyen glicerina, manitol, sorbitol, cloruro sódico y otros electrolitos. Preferiblemente, el agente de tonicidad es cloruro sódico.

50 Una forma de realización preferida de esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa que comprende un 0,4% de ketorolaco trometamol, del 0,2 al 2,0% en peso de carboximetil celulosa sódica.

55 La forma de realización más preferida de esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa consistente en un 0,45% (p/v) de ketorolaco trometamol, un 0,5% p/v de carboximetil celulosa sódica, por ejemplo, una mezcla de carboximetil celulosa sódica de viscosidad media y alta, cloruro sódico, citrato sódico deshidratado, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.

#### Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

60 Salvo que se indique de otro modo, todas las etapas de este procedimiento se llevaron a cabo a temperatura ambiente. El procedimiento siguiente se realizó según las cantidades enumeradas en la Tabla 1, a continuación. Se cargó agua purificada en el recipiente del lote principal. Se inició la mezcla para producir un vórtice suficiente para dispersar y/o disolver todos los ingredientes del producto sin una excesiva aireación o formación de espuma. Los siguientes componentes fueron añadidos directamente en el vórtice, por orden, permitiendo que cada uno se disolviera antes de añadir el siguiente: cloruro sódico, cloruro cálcico, cloruro magnésico dihidratado, ácido bórico hexahidratado, borato sódico, carboximetil celulosa sódica como una disolución acuosa porcentual que comprende / incluye una mezcla

5 de un 65% de carboximetil celulosa de peso molecular medio y un 35% de peso molecular alto. La disolución se mezcló durante no más de 15 minutos. Entonces se añadió una cantidad específica de hidróxido sódico 1 N. Se comprobó el pH y, cuando fue necesario, se ajustó a 7,3 con hidróxido sódico 1 N o con ácido clorhídrico 1 N. Entonces se añadió el ketorolaco trometamol basándose en un ensayo "tal cual" y se mezcló hasta que se disolvió completamente basándose en una inspección visual. Cuando se disolvió, se comprobó de nuevo el pH de la disolución y si fue necesario se ajustó a un pH de 7,3-7,5 (el pH final objetivo es de 7,4) con hidróxido sódico 1 N o con ácido clorhídrico 1 N. Entonces se añadió agua purificada para llevar la disolución en bruto a un volumen final, y se dejó mezclar durante al menos 15 minutos para asegurar una uniformidad. Entonces la disolución se filtró estéril para su uso.

**Tabla 1.** disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,4%

Ketorolaco trometamol	0,4%
CMC, viscosidad media	0,65%
CMC, viscosidad baja	0,35%
Cloruro potásico	0,14%
Cloruro cálcico dihidratado	0,060%
Cloruro magnésico hexahidratado	0,060%
Ácido bórico	0,06%
Borato sódico	0,1225%

10

### Ejemplo 2

15 Salvo que se indique de otro modo, todas las etapas de este procedimiento se llevaron a cabo a temperatura ambiente. El procedimiento siguiente se realizó según las cantidades enumeradas en la Tabla 2, a continuación. Se cargó agua purificada al 90% del tamaño de lote en el recipiente del lote principal. Se inició la mezcla para producir un vórtice suficiente para dispersar y/o disolver todos los ingredientes del producto sin una excesiva aireación o formación de espuma. Los siguientes componentes fueron añadidos directamente en el vórtice, por orden, permitiendo que cada uno se disolviera antes de añadir el siguiente: cloruro sódico, edetato disódico, octoxynol-40 (como una disolución madre al 70%) y cloruro de benzalconio (como una disolución madre al 10%). La cantidad de cloruro de benzalconio añadida tuvo en consideración el ensayo de la disolución madre usada. La disolución se mezcló durante no más de 15 minutos. Entonces se añadió una cantidad específica de hidróxido sódico 1 N, 1,85 mL por litro de producto bruto final. Se comprobó el pH y, cuando fue necesario, se ajustó a 10,7-11,0 con hidróxido sódico 1 N o con ácido clorhídrico 1 N. Entonces se añadió el ketorolaco trometamol basándose en un ensayo "tal cual" y se mezcló hasta que se disolvió completamente basándose en una inspección visual. Cuando se disolvió, se comprobó de nuevo el pH de la disolución y si fue necesario se ajustó a un pH de 7,3-7,5 (el pH final objetivo es de 7,4) con hidróxido sódico 1 N o con ácido clorhídrico 1 N. Entonces se añadió agua purificada para llevar la disolución en bruto a un volumen final, y se dejó mezclar durante al menos 15 minutos para asegurar una uniformidad. Entonces la disolución se filtró estéril para su uso.

20

25

**Tabla 2.** disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,4% (comparativa)

Ketorolaco trometamol	0,4%
Edetato disódico	0,015%
NaCl	0,79%
Cloruro de benzalconio	0,006%
octoxynol-40	0,003%
pH	7,4

### Ejemplo 3

30 Este ejemplo se preparó según el procedimiento del ejemplo 1, excepto porque se usó hidroxipropil celulosa en lugar de carboximetil celulosa sódica, en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad equivalente a la viscosidad de la composición del ejemplo 1.

**Ejemplo 4**

5 Se elaboró la siguiente composición sobre una base volumétrica a temperatura ambiente a partir de dos partes principales. Cada parte se elaboró por separado y después se combinó en secuencias controladas para formar un producto estéril en bruto: la primera parte (Parte 1) implica la disolución de carboximetil celulosa sódica en agua, seguido de la esterilización por calor del producto bruto, y la segunda parte (Parte 2) implica la disolución del ketorolaco trometamol y las sales en agua estéril, filtración a través de una membrana de 0,2 micrómetros en un recipiente estéril a presión. La disolución estéril en bruto se clarifica entonces a través de un filtro de membrana de polipropileno de 20 micrómetros hacia el depósito de relleno de la máquina.

10 La disolución filtrada postclarificada estéril se usa entonces como relleno, con una máquina de llenado UD mediante un proceso de soplado-relleno-precintado, de viales UD usando una resina virgen LDPE sin colorante. El relleno se realiza también en un entorno de ISO de Clase 5. El relleno nominal es de 0,4 mL en viales de 0,9 mL de capacidad.

**Tabla 3. disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,45% p/v**

Ingrediente	Función	Concentración (% p/v)
Ketorolaco trometamol	Principio activo	0,45%
Carboximetil celulosa sódica (viscosidad media)	Agente espesante	0,325%
Carboximetil celulosa sódica (viscosidad alta)	Agente espesante	0,175%
NaCl	Agente de tonicidad	0,7%
Citrato sódico dihidratado	Tampón	0,2%
Hidróxido sódico 1 N	Ajuste del pH	Ajuste a pH 6,8
Ácido clorhídrico 1 N	Ajuste del pH	Ajuste a pH 6,8
Agua purificada	Vehículo	C. S.

**15 Ejemplo 5**

Comparación de la farmacocinética del ketorolaco en el humor acuoso tras una única instilación ocular de formulaciones de ketorolaco trometamol al 0,45% con un pH variable con respecto a Acular LS® en conejos blancos de Nueva Zelanda.

Objetivos del estudio:

- 20 1) comparar la farmacocinética del ketorolaco en el humor acuoso tras una única instilación ocular de formulaciones de ketorolaco trometamol al 0,45% con un pH variable y Acular LS® en conejos blancos de Nueva Zelanda;
- 2) este ejemplo se diseñó para determinar si la disminución del pH de la composición incrementaría la absorción del ketorolaco en el ojo; y,
- 25 3) además, un grupo de este estudio se diseñó para probar el efecto de la disminución de la viscosidad de la composición desde 22 cps hasta 11 cps.

Los datos específicos de este estudio son como sigue:

Concentraciones de ketorolaco en el humor acuoso de conejos tras la administración de tres formulaciones de ketorolaco trometamol al 0,45% y Acular LS

**Tabla 4**

Grupos de tratamiento ketorolaco trometamol al 0,45% de 22 cps, pH = 7,4

ketorolaco trometamol al 0,45% de 22 cps, pH = 7,2

ketorolaco trometamol al 0,45% de 22 cps, pH = 7,0

ketorolaco trometamol al 0,45% de 11 cps, pH = 7,0

ketorolaco trometamol al 0,45% de 22 cps, pH = 6,8

Acular LS pH = 7,4

Vía de dosificación: ocular tópica

Género animal: ratones hembra blancos de NZ

Régimen de dosificación: dosis única, bilateral

Puntos temporales: 1, 2 y 4 h tras la dosis

Nº de conejos: 3 conejos/punto temporal + 1 conejo sin tratar

Total = 39 conejos

Tejidos/matrices: humor acuoso

Bioanálisis: EM-CL/EM

Análisis de los datos:  $C_{m\acute{a}x}$  del ABC<sub>0-8</sub>

Los resultados del estudio se presentan en la Tabla 5, a continuación.

**Tabla 5**

**Parámetros farmacocinéticos**

Formulación	ABC <sub>0-4</sub> ± DE (ng · h/ml)	C <sub>máx</sub> ± DE (ng/ml)	%F* relativa
CMC al 0,45% de 22 cps pH 7,4 sin valores atípicos	627 ± 51	265 ± 71	135
CMC al 0,45% de 22 cps pH 7,4	713 ± 96	322 ± 153	153
CMC al 0,45% de 22 cps pH 7,2	620 ± 50	240 ± 84	133
CMC al 0,45% de 22 cps pH 7,0	658 ± 73	268 ± 125	142
CMC al 0,45% de 22 cps pH 6,8	939 ± 163	389 ± 258	202
CMC al 0,45% de 11 cps pH 7,0	649 ± 74	347 ± 218	139
Acular LS®	465 ± 65	211 ± 106	100

**20 Resumen de los resultados**

Las formulaciones que contienen la carboximetil celulosa sódica se comportan mejor que Acular LS®, con una biodisponibilidad relativa que varía desde el 133% (ketorolaco al 0,45% de 22 cps) hasta el 202% (ketorolaco al 0,45% de 22 cps a pH 6,8). Sin embargo, no hay un claro efecto sobre el pH porque el ketorolaco al 0,45% de 22 cps a pH 7,4 tiene una biodisponibilidad relativa del 153%, aunque puede ser un resultado anómalo lo que conduzca a esta observación. No obstante, la disolución con un pH de 6,8 muestra la mejor biodisponibilidad.

25

**Ejemplo 6**

5 Se lleva a cabo un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y grupos paralelos usando las formulaciones de ketorolaco trometamol al 0,4% de los Ejemplos 2 y 3. Los sujetos de estudio consisten en 157  
 10 pacientes (78-79 por grupo) que han experimentado una cirugía de PRK unilateral. Los criterios de inclusión claves para el estudio es que cada sujeto a) es un candidato de queratectomía fotorrefractiva unilateral (PRK) en los 7 días siguientes tras la visita inicial, b) tienen una agudeza visual mejor corregida ETDRS de 20/100 o mejor, y c) es capaz de usar una lente de contacto de vendaje. Los criterios de exclusión clave son un historial de cirugía ocular efectiva y sensibilidad a la medicación en estudio por su vehículo, a Tylenol #3® o a Ocuflor®. La demografía de los pacientes se muestra en la Tabla 6. Se incluye un total de 157 pacientes con un intervalo de edades de 20-66 años. No existen diferencias demográficas significativas entre los grupos de tratamiento.

**Tabla 6:** demografía de los pacientes

	n	%
Género		
Femenino	91	58
Masculino	66	42
Edad, media ± DT	39 ± 10	
Raza		
Caucásica	148	94
Negra	5	3
Hispana	2	1
Asiática	1	1
Otra	1	1

15 Cada sujeto recibió Ocuflor® 5 min antes que la medicación en estudio. Los sujetos en estudio recibieron entonces la disolución oftálmica de ketorolaco trometamol al 0,4% del Ejemplo 2 o del Ejemplo 3, una gota cuatro veces al día durante hasta 4 días. Después se les indicó a todos los sujetos que tomaran Tylenol #3® según fuera necesario para un dolor intolerable (medicación de escape). Los pacientes usan diarios electrónicos con registro de fecha y hora para registrar el dolor ocular que experimentaban como uno de los siguientes: sin dolor, leve, moderado, grave, intolerable.

20 La intensidad del dolor es menor en los sujetos que recibieron la disolución del Ejemplo 2 durante las primeras 12 horas post-PRK en comparación con los que recibieron la disolución del Ejemplo 3. En particular, durante las primeras 12 horas post-PRK, el grupo que recibió la disolución del Ejemplo 2 tenía menos pacientes con dolor grave o intolerable en comparación con el que recibió la disolución del Ejemplo 3. En particular, el dolor de intensidad media referido por el grupo que recibió la disolución del Ejemplo 2 era 1 grado menor que con el grupo que recibió la disolución del Ejemplo 3 (dolor moderado frente a grave en una escala de cinco puntos de 0 = sin dolor hasta 4 = dolor intolerable).  
 25 Adicionalmente, la intensidad del dolor es también menor para el grupo que recibe en comparación con el grupo que recibió la disolución del Ejemplo 3.

30 Este estudio clínico muestra que la disolución de la invención proporciona un mayor grado de absorción del ketorolaco en comparación con la disolución sin carboximetil celulosa sódica, a pesar del hecho de que las disoluciones tienen la misma concentración de ketorolaco y la misma viscosidad.

35 En resumen, la formulación de ketorolaco al 0,4% es clínicamente eficaz para tratar el dolor ocular post-PRK. En pacientes tratados con ketorolaco trometamol al 0,4 - los pacientes tratados con la disolución que comprende carboximetil celulosa sódica experimentaron un alivio del dolor significativamente mayor y más rápido, y usaron menos medicación de escape en comparación con los pacientes tratados con la disolución que comprende hidroxipropil celulosa.

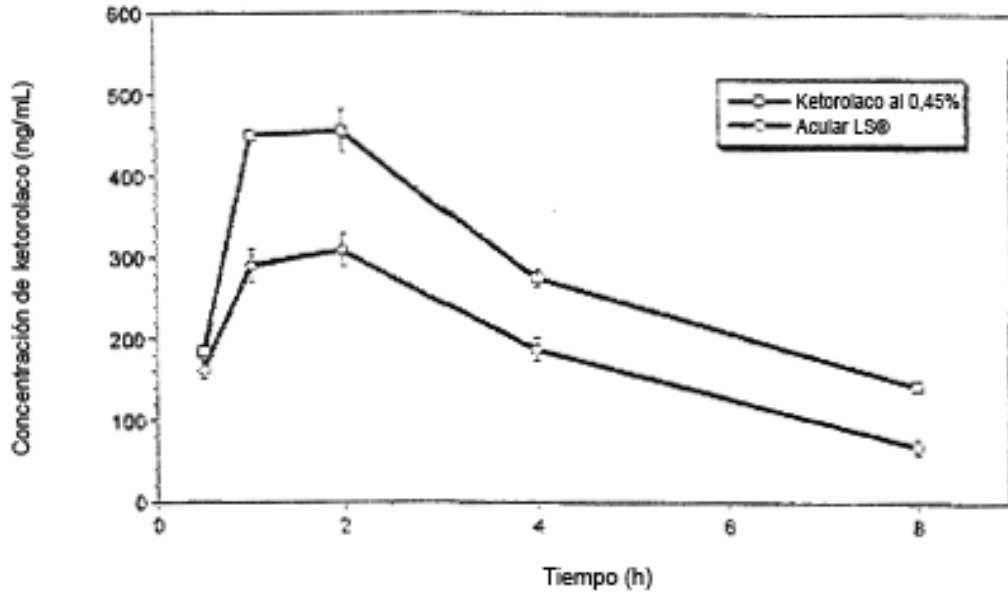
**Ejemplo 7**

Evaluación ocular en conejos de la farmacocinética del ketorolaco trometamol al 0,45%  
 ratones hembra blancos de NZ



Régimen de dosificación: dosis única, bilateral  
 Puntos temporales: 0,5, 1, 2, 4, 8, 10 y 24 h tras la dosis  
 Tejidos/matrices: humor acuoso y cuerpo iris-ciliar  
 Bioanálisis: EM-CL/EM  
 5 Análisis de los datos: análisis farmacocinéticos y simulación

**Tabla 7:** farmacocinética ocular, humor acuoso: exposición aumentada y prolongada a ketorolaco

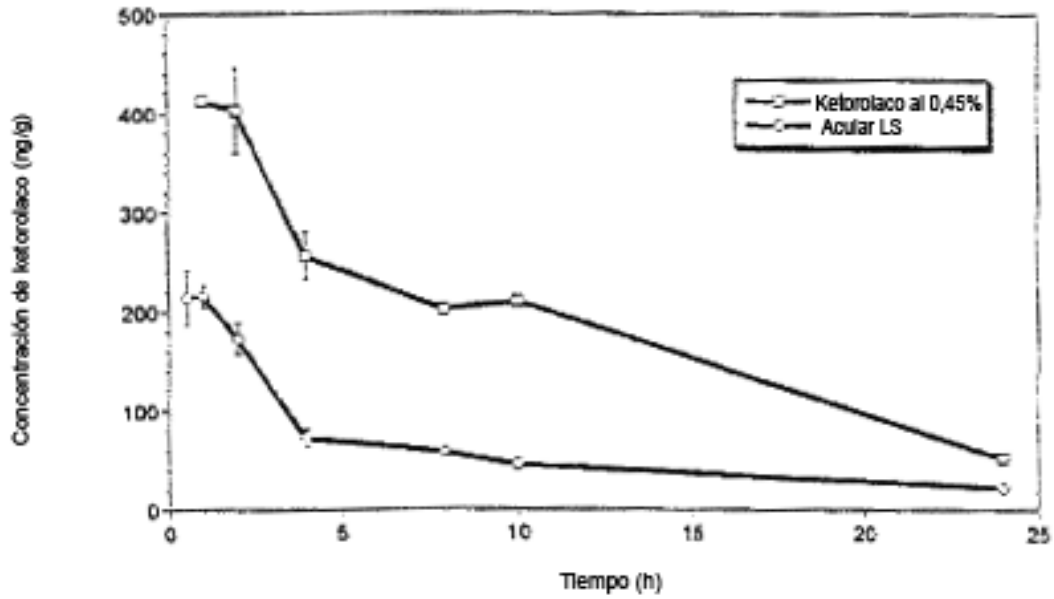


**Tabla 8:** farmacocinética ocular, humor acuoso: biodisponibilidad relativa basada en el  $ABC_{0-t}$  en comparación con Acular LS®

	Ketorolaco al 0,4%	Acular LS®
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	456	310
$ABC_{0-t}$ (ng · h/ml)	2230	1467
% de biodisponibilidad relativa	178	100

10

**Tabla 9:** farmacocinética ocular en iris-ciliar

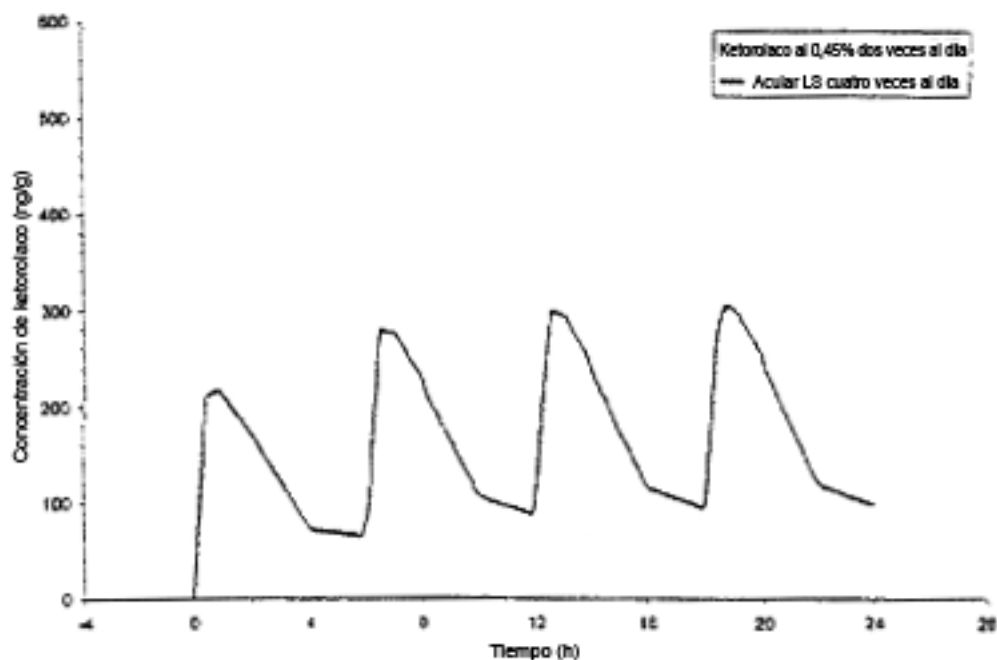


**Tabla 10:** farmacocinética ocular: cuerpo iris-ciliar, biodisponibilidad relativa basada en la comparación del ABC de la dosis normalizada con respecto a Acular LS®, exposición al ketorolaco aumentada y prolongada

	<b>Ketorolaco al 0,45%</b>	<b>Acular LS®</b>
<b>C<sub>máx</sub> (ng/g)</b>	429	216
<b>ABC<sub>0-∞</sub> (ng • h/g)</b>	5090	1860
<b>% de biodisponibilidad relativa</b>	285	100

5

**Tabla 11:** simulación de dosis múltiples: cuerpo iris-ciliar\_ ketorolaco al 0,45% dos veces al día frente a Acular LS® cuatro veces al día



	Ketorolaco al 0,45% dos veces al día	Acular LS® cuatro veces al día
ABC <sub>0-τ</sub> (ng · h/g)	2910	725

**Conclusiones**

- 5
- 1) incremento en la biodisponibilidad relativa del ketorolaco en comparación con Acular LS®;
  - 2) las concentraciones incrementadas de ketorolaco se mantienen más tiempo tras la dosificación; y
  - 3) conjuntamente, estos datos apoyan una reducción en la frecuencia de la dosis desde cuatro veces al día hasta dos veces al día.

**Tabla 12:** resultados de seguridad y tolerancia

Variable	Ketorolaco al 0,45%	Acular LS al 0,40%
AES-irritación ocular	10,0% (2/20)	15,4% (6/39)
Síntomas – quemazón/escozor (≥ 1 grado de incremento)	10,0% (2/20)	12,8% (5/39)
Hiperemia bulbar (≥ indicios)	10,0% (2/20)	23,1% (9/39)
Bienestar ocular (≥ comfortable)	90-100%	84-100%

**Conclusión**

Acular al 0,45% es seguro y bien tolerado cuando se administra 5 veces durante medio día, y se compara muy favorablemente con Acular LS.

La presente invención no está limitada en su ámbito por las formas de realización ejemplificadas, que sólo pretenden ser ilustraciones de aspectos específicos de la invención.

10

15

**REIVINDICACIONES**

1. Una disolución oftálmica acuosa tópica que comprende ketorolaco trometamol, carboximetil celulosa y ningún conservante.
- 5 2. La disolución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 1 en la que el ketorolaco trometamol está presente en una concentración de aproximadamente el 0,40 – 0,45 por ciento en peso/volumen.
3. La disolución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 1 en la que la carboximetil celulosa es una combinación de carboximetil celulosa de viscosidad media y alta.
4. La disolución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 1 en la que el ketorolaco trometamol está presente en una concentración del 0,45 por ciento en peso/volumen.
- 10 5. La disolución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 4 con un pH de entre 6,8 y 7,4.
6. La disolución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 5 en la que la concentración de carboximetil celulosa es desde el 0,2 hasta el 2 por ciento en peso.
7. La disolución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 5 con un pH de aproximadamente 6,8.
- 15 8. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 4 en la que la disolución está exenta de tensioactivos y quelantes.
9. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento del dolor ocular asociado con el postoperatorio de una queratectomía fotorrefractiva.
10. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 4 que comprende adicionalmente una mezcla de carboximetil celulosa sódica de peso molecular medio y alto.
- 20 11. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 4 que comprende adicionalmente una mezcla de carboximetil celulosa sódica de viscosidad media y alta, cloruro sódico, citrato sódico deshidratado, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.
12. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 10 en la que la combinación de carboximetil celulosa y ketorolaco incrementa la absorción en el ojo de un paciente más que una disolución de ketorolaco solo.
- 25 13. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 1 en la que el ketorolaco trometamol está presente como una mezcla racémica de R-(+) y S-(-) de ketorolaco trometamol.
14. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 1 en la que el ketorolaco trometamol está presente en una mezcla de formas cristalinas.
15. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 5 en la que la viscosidad es desde 10 hasta 30 cps.
- 30 16. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 6 en la que la carboximetil celulosa está presente en la cantidad del 0,5% por ciento en peso.
17. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 4 en la que la disolución puede administrarse antes o después de una cirugía ocular para prevenir el dolor ocular.
- 35 18. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 4 en la que la disolución incrementa el tiempo de curación del ojo tras una cirugía en comparación con las disoluciones de ketorolaco que contienen un conservante.
19. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 4 en la que la disolución acuosa tópica se instila dos veces al día para conseguir una eficacia adecuada.
20. La disolución acuosa tópica de la reivindicación 4 en la que la disolución acuosa está exenta de tensioactivos.