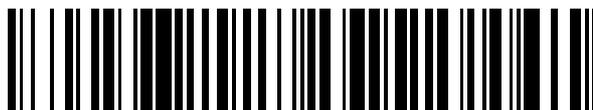


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 420**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2010 E 10787650 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2506831**

54 Título: **Suspensiones de nanopartículas que contienen polímero de carboxivinilo**

30 Prioridad:

**03.12.2009 US 266368 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.02.2014**

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)  
6201 South Freeway, Mail Code TB4-8  
Fort Worth, TX 76134-2099, US**

72 Inventor/es:

**CHOWHAN, MASOOD A.;  
GHOSH, MALAY;  
HAN, WESLEY WEHSIN y  
ASGHARIAN, BAHRAM**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 441 420 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

Suspensiones de nanopartículas que contienen polímero de carboxivinilo

### Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones para administración de fármaco oftálmico y, más específicamente, a suspensiones de nanopartículas que comprenden un polímero de carboxivinilo, un galactomanano y borato.

### Antecedentes de la invención

10 La administración tópica de productos farmacéuticos para indicaciones oftálmicas, en general, se prefiere por su facilidad de uso y conformidad del paciente. Las soluciones acuosas que tienen un pH y osmolalidad fisiológicamente compatibles son representativas de los sistemas de administración de esta clase. Sin embargo, muchos agentes farmacéuticos son relativamente insolubles en un vehículo acuoso y deben administrarse en forma de suspensión. A menudo, tales agentes no penetran bien en el tejido corneano. Las suspensiones pueden diluirse o ser enjuagadas y sacadas del ojo mediante una película de lágrima antes de que el agente pueda entrar en el tejido corneano en una concentración suficiente.

15 Por consiguiente, se han usado diversas técnicas para mejorar la biodisponibilidad global de los agentes farmacéuticos poco solubles y aumentar la concentración de tales agentes en tejidos diana. Aumentar la viscosidad de las soluciones aplicadas por vía tópica para aumentar el tiempo de retención de la solución en la córnea no siempre conduce a un aumento en la biodisponibilidad, y puede retardar realmente la penetración del agente farmacéutico en la córnea. Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 11/429.736, presentada el 8 de mayo 2006 y titulada "Suspension Formulations of Nepafenac and other Ophthalmic Drugs for the Topical Treatment of Ophthalmic Disorders".

20 Se han descrito previamente composiciones oftálmicas que utilizan sistemas de gelificación de galactomanano-borato. La patente de Estados Unidos N° 6.403.609 de Asgharian, titulada "Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and Borate", describe tales sistemas.

25 Las composiciones oftálmicas que potencian la penetración corneana de agentes farmacéuticos poco solubles tales como nepafenac se han desvelado en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 11/430.239 presentada el 8 de mayo 2006 titulada "Suspension Formulations of Nepafenac and other Ophthalmic Drugs for Topical Treatment of Ophthalmic Disorders". La solicitud 430.239 describe el uso de un tensioactivo de poloxámero o merxapol y un agente para ajustar la tonicidad de glicol en composiciones que tienen una buena permeabilidad corneana del fármaco activo. Estas composiciones no comprenden un polímero de carboxivinilo.

30 La patente de Estados Unidos N° 5.188.826 desvela una suspensión de gel oftálmico para tratar el ojo seco. Las composiciones en suspensión permanecen como un gel en el ojo durante un tiempo prolongado y liberan agua y uno o más demulcentes oftálmicos o vasoconstrictores. Las composiciones en suspensión contienen un polímero insoluble en agua, ligeramente reticulado y que contiene carboxilo que tiene un tamaño de partícula no mayor de 50 µm en un diámetro esférico equivalente. El demulcente preferentemente es al menos uno de carboximetil celulosa

35 sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, dextrano 70, gelatina, glicerina, polietilenglicol, polisorbato 80, propilenglicol, alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona. El CARBOPOL<sup>®</sup> 976 es particularmente preferido como el polímero que contiene carboxilo. Las composiciones en suspensión no contienen un fármaco de prescripción.

40 La patente de Estados Unidos N° 5.192.535 desvela composiciones en suspensión de fármacos oftálmicos que tienen viscosidades adecuadamente bajas que permiten una administración fácil en forma de gota, pero que rápidamente gelifican en el ojo para proporcionar una liberación de fármaco sostenida. Las composiciones en suspensión se formulan a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 6,5 y contienen un polímero que contiene carboxilo insoluble en agua preparado por polimerización de uno o más monómeros monoetilénicamente insaturados que contienen carboxilo y menos de aproximadamente el 5 % en peso de un agente de reticulación.

45 CARBOPOL<sup>®</sup> 976 y policarbophil se identifican como ejemplos de polímeros que contienen carboxilo adecuados. Estas formulaciones gelifican en el ojo debido a las propiedades de termogelificación de los polímeros. Las resinas de intercambio de iones pueden incluirse como un tipo de adyuvante en las composiciones en suspensión. Los demulcentes se identifican como uno de los muchos tipos de medicamentos adecuados para su uso en las composiciones en suspensión.

### Breve resumen de la invención

50 La presente invención se refiere a suspensiones de nanopartículas oftálmicas acuosas tópicas de acuerdo con la reivindicación 1.

55 Las composiciones de la presente invención son fisiológicamente compatibles y proporcionan una buena biodisponibilidad para nepafenac, incluso en intervalos de dosificación infrecuentes tales como una vez o dos veces al día. El mantenimiento de la viscosidad de las soluciones de polímero de carboxivinilo, en general, es bastante

5 difícil, puesto que la viscosidad conferida por el polímero de carboxivinilo es muy sensible a la concentración de sal; por consiguiente, tales soluciones a menudo no comprenden cloruro sódico. Sin embargo, puesto que la película de lágrima comprende una concentración relativamente alta de cloruro sódico, la viscosidad de una solución de polímero de carboxivinilo típicamente disminuye una vez aplicada por vía tópica al ojo. Los presentes inventores han descubierto que la viscosidad de las soluciones de polímero de carboxivinilo puede mantenerse si la solución contiene también un galactomanano y borato. Las composiciones de polímero de carboxivinilo, galactomanano y borato de la presente invención tienen una viscosidad estable cuando se aplican al ojo, y proporcionan una buena biodisponibilidad del compuesto nepafenac en forma de partículas poco soluble. Los presentes inventores han descubierto también que un tamaño de partícula reducido de 50 a 700 nm mejora la biodisponibilidad de tal compuesto en los tejidos diana usando suspensiones oftálmicas tópicas.

10 El breve resumen anterior describe ampliamente las características y ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Otras características y ventajas técnicas adicionales se describirán en la descripción detallada de la invención como sigue.

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

15 Puede adquirirse una comprensión más completa de la presente invención y las ventajas de la misma por referencia a la siguiente descripción, tomada junto con las figuras del dibujo adjunto en las que los números de referencia similares indican características similares y en las que:

La Figura 1 es un gráfico que muestra la concentración de amfenac (un metabolito de nepafenac) en el cuerpo ciliar del iris de conejo después de la administración de formulaciones de nepafenac tópicas;

20 Las Figuras 2a y 2b son gráficos que muestran la concentración de amfenac en humor vítreo de conejo y cuerpo ciliar del iris en diversos puntos temporales después de la administración de formulaciones de nepafenac tópicas; y

25 Las Figuras 3a y 3b son diagramas de barras que muestran el área bajo la curva de representaciones de concentración frente a tiempo de nepafenac y amfenac en humor vítreo de conejo y cuerpo ciliar del iris después de la aplicación de formulaciones de nepafenac tópicas.

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

30 Las composiciones de la presente invención comprenden un polímero de carboxivinilo. Los polímeros de carboxivinilo tienen un peso molecular aproximado de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 6 millones de dalton. Los polímeros se caracterizan por tener grupos funcionales ácido carboxílico. Los polímeros de carboxivinilo preferidos incluyen carbómeros solubles en agua e hinchables en agua. Muchos de estos carbómeros están disponibles con el nombre comercial CARBOPOL<sup>®</sup> de Lubrizol Corporation. Los polímeros de carbómero son polímeros basados en ácido acrílico reticulados. Se reticulan con alil sacarosa o alilpentaeritritol. Los copolímeros de carbómero son polímeros de ácido acrílico, modificado mediante acrilatos de alquilo C<sub>10-30</sub> y reticulados con alilpentaeritritol. Un carbómero preferido para su uso en las composiciones de la presente invención es un polímero de ácido acrílico reticulado con alil sacarosa o alilpentaeritritol, que está disponible en el mercado como CARBOPOL<sup>®</sup> 974P. La cantidad de polímero de carboxivinilo presente en las composiciones en suspensión de la presente invención es del 0,4 % p/v.

40 Además de un polímero de carboxivinilo, las composiciones de la presente invención utilizan un sistema de galactomanano-borato en solución acuosa. Un anión borato se condensará sobre los grupos cis-diol de una molécula de galactomanano, y puede reticularse con una segunda molécula de galactomanano. La reticulación de borato y galactomanano está influida por factores tales como el pH, entre otros, y tal reticulación a su vez influye en la viscosidad de la solución.

45 Los tipos de galactomananos que pueden usarse en la presente invención se derivan típicamente de goma guar, goma de algarroba y goma tara. Como se usa en la presente memoria, el término "galactomanano" se refiere a polisacáridos derivados de las gomas naturales anteriores o gomas naturales o sintéticas similares que contengan restos manosa o galactosa, o ambos grupos, como los componentes estructurales principales. Los galactomananos preferidos de la presente invención están constituidos por cadenas lineales de unidades (1-4)-β-D-manopiranosilo con unidades α-D-galactopiranosilo fijadas mediante uniones (1-6).

50 Con los galactomananos preferidos, la proporción de D-galactosa a D-manosa varía, pero, en general, será de aproximadamente 1:2 a 1:4. Los galactomananos que tienen una proporción de D-galactosa: D-manosa de aproximadamente 1:2 son los más preferidos. Adicionalmente, en la definición de "galactomanano" se incluyen también otras variaciones modificadas químicamente de los polisacáridos. Por ejemplo, pueden hacerse sustituciones de hidroxietilo, hidroxipropilo y carboximetilhidroxipropilo a los galactomananos de la presente invención. Las variaciones no iónicas de los galactomananos, tales como aquellas que contienen grupos alcoxi y alquilo (C1-C6) son particularmente preferidas cuando se desea un gel blando (por ejemplo, sustituciones hidroxipropilo). Las sustituciones en las posiciones hidroxilo distintas de cis son las más preferidas. Un ejemplo de una sustitución no iónica de un galactomanano de la presente invención es hidroxipropil guar, con una sustitución

5 molar de aproximadamente 0,4. Pueden realizarse también sustituciones aniónicas a los galactomananos. Una sustitución aniónica es particularmente preferida cuando se desean geles fuertemente sensibles. Los galactomananos preferidos de la presente invención son guar, guar nativo e hidroxipropil guar. En una realización preferida de la presente invención, el guar nativo está presente en una concentración del 0,2 % p/v. El guar nativo es particularmente preferido, por ejemplo USP o guar nativo de calidad general en polvo obtenido de TIC Gums, Inc. Un proceso para producir un guar nativo particularmente preferido se desvela en la Solicitud de Patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente con N° de serie 12/701.339, titulada "Process for Purifying Guar", presentada el 5 de febrero de 2010.

10 Los compuestos de borato que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, ácido bórico y otras sales farmacéuticamente aceptables tales como borato sódico (bórax) y borato potásico. El borato está presente a una concentración del 0,5 % p/v. Como se usa en este documento, el término "borato" se refiere a todas las formas farmacéuticamente adecuadas de boratos incluyendo, aunque sin limitación, ácido bórico, y boratos de metal alcalino tales como borato sódico y borato potásico. El ácido bórico es el borato preferido usado con las realizaciones de la presente invención.

15 Las composiciones acuosas de la presente invención contienen una cantidad farmacéuticamente eficaz de nepafenac. El nepafenac es un compuesto anti-inflamatorio no esteroideo conocido, y puede fabricarse por métodos conocidos. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.475.034 y 4.313.949. El nepafenac se conoce también como ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético. El uso tópico de nepafenac y otros derivados amida y éster del ácido 3-benzoilfenilacético para tratar inflamación oftálmica y dolor se desvela en la patente de Estados Unidos N°  
20 5.475.034. Las composiciones de nepafenac de la presente invención contienen nepafenac al 0,3 % p/v.

25 Los presentes inventores han descubierto que disminuir el tamaño de partícula de nepafenac en las composiciones de la presente invención potencia la biodisponibilidad de nepafenac. Por consiguiente, las composiciones tienen un tamaño de partícula promedio de 50 a 700 nm, un tamaño de partícula promedio más preferido de 100 a 600 nm y un tamaño promedio de partícula lo más preferido de 400 nm. Se conocen procedimientos para producir partículas nanométricas y submicrométricas de fármacos incluyendo, aunque sin limitación molienda, homogeneización a alta presión o formación de pequeños cristales a partir de soluciones.

30 Las composiciones de la presente invención son oftálmicamente adecuadas para aplicación a los ojos de un sujeto. Estas gotas pueden administrarse desde una ampolla monodosis que puede ser preferentemente estéril y, de esta manera, hace que los componentes bacteriostáticos de la formulación sean innecesarios. Como alternativa, las gotas pueden suministrarse desde un frasco multidosis que preferentemente puede comprender un dispositivo que extrae cualquier conservante de la formulación tal cual se administra, conociéndose tales dispositivos en la técnica.

35 Las composiciones de la presente invención contienen cloruro sódico y agentes para ajustar la tonicidad no iónicos (propilenglicol) como agentes para ajustar la tonicidad adicionales. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, aunque sin limitación, fosfatos, acetatos y similares, y aminoalcoholes tales como 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP). En la composición, el cloruro sódico está presente a una concentración del 0,4 % p/v.

Las composiciones expuestas en la presente memoria comprenden como conservante cloruro de benzalconio ("BAC") en una cantidad del 0,005 %.

40 Las composiciones de la presente invención son preferentemente isotónicas o ligeramente hipotónicas para combatir cualquier hipertonicidad de las lágrimas provocada por evaporación y/o enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad para conseguir la osmolalidad de la formulación a un nivel de o cercano a 250-350 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). Las composiciones de la presente invención, en general, tienen una osmolalidad en el intervalo de 250 a 350 mOsm/kg. Las composiciones oftálmicas, en general, se formularán como soluciones acuosas estériles. El término "acuoso" típicamente denota una formulación acuosa en la que la formulación es > del 50 %, más preferentemente > 75 % y en particular > 90 % en peso de agua.

45 Las composiciones acuosas de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes tamponantes, tales como tampones fosfato (por ejemplo, fosfato disódico y fosfato monosódico) y tampones citrato. El agente tamponante se elige basándose en el pH diana para la composición, que es pH 7,0. Los agentes para ajustar el pH oftálmicamente aceptables son conocidos e incluyen, aunque sin limitación, ácido clorhídrico (HCl) e hidróxido sódico (NaOH).

50 La carboximetilcelulosa sódica se incluye como agente de nivelación no iónico.

Un agente quelante es edetato disódico. El agente quelante está presente a una concentración del 0,01 %.

55 Las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar muchos trastornos oftálmicos. Estos trastornos incluyen, aunque sin limitación, trastornos de la superficie ocular y retinianos, glaucoma, ojo seco, dolor de la superficie ocular, uveítis, escleritis, epiescleritis, queratitis, inflamación inducida quirúrgicamente, endoftalmitis, iritis, degeneración macular atrófica, retinitis pigmentosa, retinopatía iatrogénica, lágrimas y orificios retinales, edema macular (por ejemplo, edema macular cistoide), edema macular diabético, retinopatía diabética, retinopatía de células falciformes, oclusión de venas y arterias retinianas, neuropatía óptica, degeneración macular exudativa,

glaucoma neovascular, neovascularización corneana, ciclitis, retinopatía de células falciformes y pterigi6n.

En las realizaciones preferidas, una composici6n de la presente invenci6n se administra una vez al d6a. La biodisponibilidad potenciada de ciertas composiciones de la presente invenci6n permite una dosificaci6n una vez al d6a para composiciones que contienen nepafenac. Este r6gimen de dosificaci6n mejora la conformidad del paciente y las probabilidades de un tratamiento exitoso. Sin embargo, las composiciones pueden formularse tambi6n para administraci6n a cualquier frecuencia de administraci6n, incluyendo una vez a la semana, una vez cada 5 d6as, una vez cada 3 d6as, una vez cada 2 d6as, dos veces al d6a, tres veces al d6a, cuatro veces al d6a, cinco veces al d6a, seis veces al d6a, ocho veces al d6a, cada hora o con una mayor frecuencia. Tal frecuencia de dosificaci6n se mantiene tambi6n para una duraci6n variable de tiempo dependiendo del r6gimen terap6utico. La duraci6n del r6gimen terap6utico particular puede variar de dosificaci6n una sola vez hasta un r6gimen que se extiende durante meses o a6os. Un experto en la materia estar6 familiarizado con la determinaci6n de un r6gimen terap6utico para una indicaci6n espec6fica.

Ciertos aspectos de la presente invenci6n poseen numerosas ventajas. Las composiciones de gelificaci6n forman geles transparentes e incoloros y no interfieren con la visi6n. Los geles se activan por cambios de pH minoritarios cuando se aplican al ojo. Adicionalmente, los pol6meros de guar y carb6mero no tienen un punto de turbidez cuando se estabilizan en autoclave y, por consiguiente, proporcionan una esterilizaci6n f6cil. Estos pol6meros tambi6n son compatibles con muchos de los excipientes usados habitualmente.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente las realizaciones seleccionadas de la presente invenci6n.

#### 20 Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad (% p/v)
Nepafenac	0,3
Carboximetilcelulosa s6dica	0,06
Carbopol 974p	0,4
Goma guar nativa	0,2
6cido b6rico	0,5
Cloruro s6dico	0,4
Propilenglicol	0,5
Cloruro de benzalconio	0,005
EDTA dis6dico (edetato dis6dico)	0,01
Hidr6xido s6dico/6cido clorh6drico	cs pH 7,0
Agua purificada	cs 100 %

#### Ejemplo 2

La Figura 1 es un gr6fico que muestra la concentraci6n de amfenac (un metabolito de nepafenac) en el cuerpo ciliar del iris de conejo (ICB) despu6s de una dosis de una suspensi6n comercial al 0,1 % p/v de nepafenac (NEVANAC®) en comparaci6n con formulaciones de nepafenac al 0,3 % p/v en carbopol (FID114971) y carbopol/guar/borato (FID 114949). El gr6fico demuestra que la formulaci6n de carbopol/guar/borato proporciona una mejor biodisponibilidad que una formulaci6n similar que comprende solo carbopol. La formulaci6n de NEVANAC ten6a menores cantidades de amfenac en el ICB en comparaci6n con la formulaci6n de carbopol/guar/borato.

#### Ejemplo 3

La distribuci6n de nepafenac y su metabolito amfenac se estudi6 en conejos blancos New Zealand. Los conejos se dosificaron bilateralmente, se sacrificaron y se analizaron el humor v6treo (AH) y el tejido del cuerpo ciliar del iris (ICB) usando CL/EM/EM. Los datos para cada punto temporal mostrados en las Figuras 2a y 2b es el promedio de las concentraciones medidas de 6 ojos de conejo. Los animales dosificados TID recibieron tres dosis cada 8 horas durante 4 d6as, con una sola dosis en la ma6ana del d6a 5. Los animales dosificados QD recibieron una dosis durante 5 d6as.

Las Figuras 2a y 2b son gráficos que muestran la concentración de amfenac en humor vítreo y cuerpo ciliar del iris de conejo en diversos puntos temporales después de la administración de formulaciones de nepafenac. Las Figuras 3a y 3b son gráficos de barras que muestran el área bajo la curva de representaciones de concentración frente a tiempo de nepafenac y amfenac en humor vítreo y cuerpo ciliar del iris de conejo después de la aplicación de formulaciones tópicas de nepafenac. Las figuras indican que las formulaciones de carbopol/guar/nepafenac ensayadas producían consistentemente una mayor biodisponibilidad que las formulaciones de nepafenac comercializadas actualmente y formulaciones que solo tenían carbopol. Tras la administración ocular tópica, la formulación de carbopol/guar/nepafenac (FID 114949) mostró una mayor biodisponibilidad que la formulación de solo carbopol (FID 104045). Cuando el tamaño de partícula de nepafenac se redujo a aproximadamente 400 nm, la formulación de nanopartículas de carbopol/guar (FID 115535) mostró un aumento de biodisponibilidad respecto a las formulaciones que tenían un tamaño de partícula más grande. Todas las formulaciones de carbopol/guar produjeron mayores concentraciones de amfenac en el humor vítreo y el cuerpo ciliar del iris en todos los puntos temporales, como se muestra en las Figuras 2a y 2b.

La nanosuspensión de carbopol/guar de nepafenac se preparó de la siguiente manera. En un recipiente de vidrio de 2000 ml se tomaron 200 g de la solución madre CARBOPOL<sup>®</sup> 974P al 2%. A ésta se le añadieron secuencialmente 5 g de ácido bórico, 4 g de cloruro sódico y aproximadamente 200 g de agua purificada. Se agitó bien para disolver y el pH se ajustó a 7,0. A esto se le añadieron 400 g de una solución madre al 0,5 % de guar y se mezcló minuciosamente. A esta solución se le añadieron 5 g de propilenglicol, 5 g de solución madre de cloruro de benzalconio al 1 % y 10 g de solución madre de EDTA disódico al 1 %. El pH de la solución se comprobó y ajustó a 9,50 mediante la adición de agua purificada. Esta solución se esterilizó en autoclave a 121 °C durante 35 minutos. Tras el enfriamiento, se añadieron 60 g de una suspensión madre al 5 % de nepafenac en solución de CMC. La solución resultante se agitó bien y se añadió el agua purificada necesaria hasta alcanzar el 100 % del tamaño del lote.

La suspensión de nepafenac se preparó de la siguiente manera. En un recipiente de vidrio de 1000 ml, se dejó que se hidrataran 10 g de carboximetilcelulosa sódica (CMC) 7LF PH durante 2 horas, y después se esterilizó en autoclave durante 35 minutos a 121 °C. Una suspensión al 3-5 % de nepafenac se preparó asépticamente en la solución de CMC anterior. La suspensión se homogeneizó usando un homogeneizador manual durante 10 minutos a 5000-10000 RPM. La suspensión después se molió asépticamente con un molino de alta energía Netzsch Minicer (HEM) usando 140 ml de perlas de Zr de 0,2 mm en una sala limpia durante 30 min a 3000 rpm para conseguir el tamaño de partícula diana. La suspensión resultante se comprobó para el tamaño de partícula.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de suspensión oftálmica administrable por vía tópica que consiste esencialmente en

- a) 0,3% p/v de nepafenac que tiene un tamaño de partícula de 50 a 700 nm,
- b) 0,4 % p/v de carbómero;
- 5 c) 0,2 % p/v de guar;
- d) 0,5 % p/v de ácido bórico;
- e) 0,06 % p/v de carboximetilcelulosa sódica;
- f) 0,4 % p/v de cloruro sódico;
- 10 g) 0,5 % p/v de propilenglicol;
- h) un agente de ajuste del pH en una cantidad suficiente para provocar que la composición tenga un pH de 7,0;
- i) 0,005 % (p/v) de cloruro de benzalconio;
- j) 0,01% de edetato disódico; y
- k) agua purificada.

Fig. 1

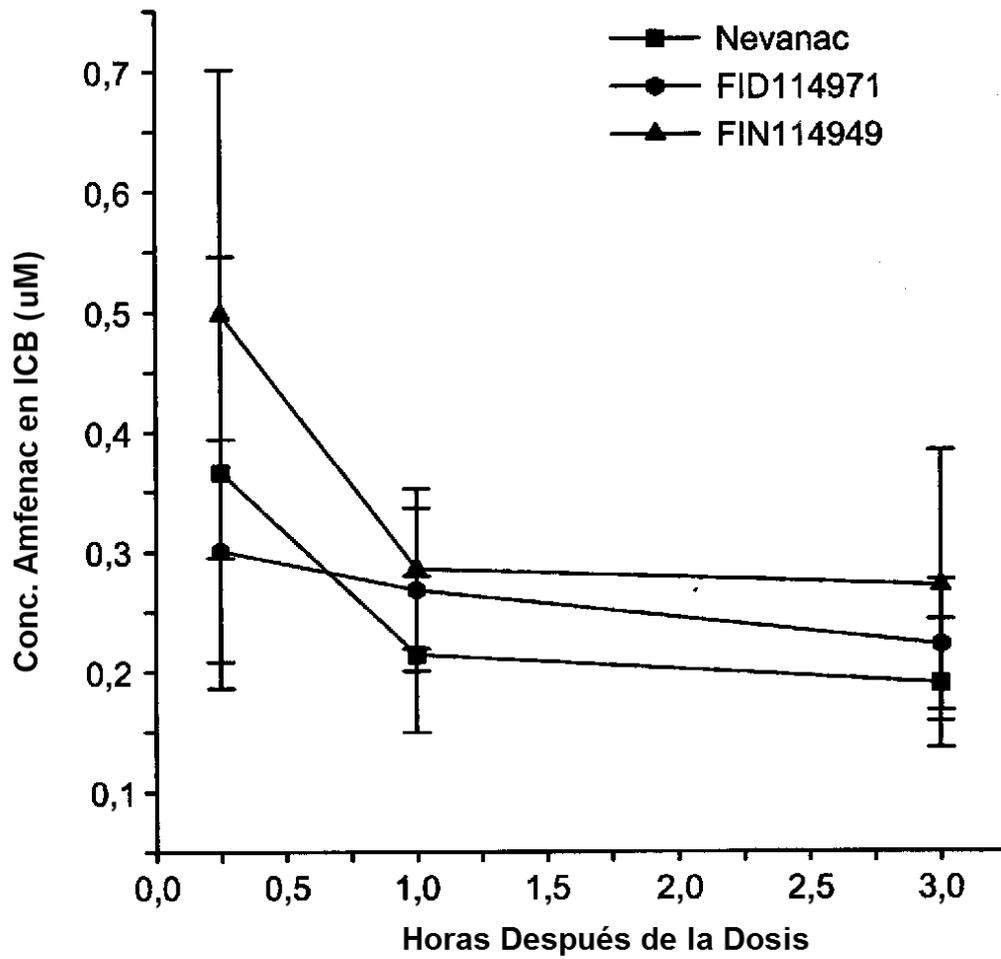


Fig. 2a

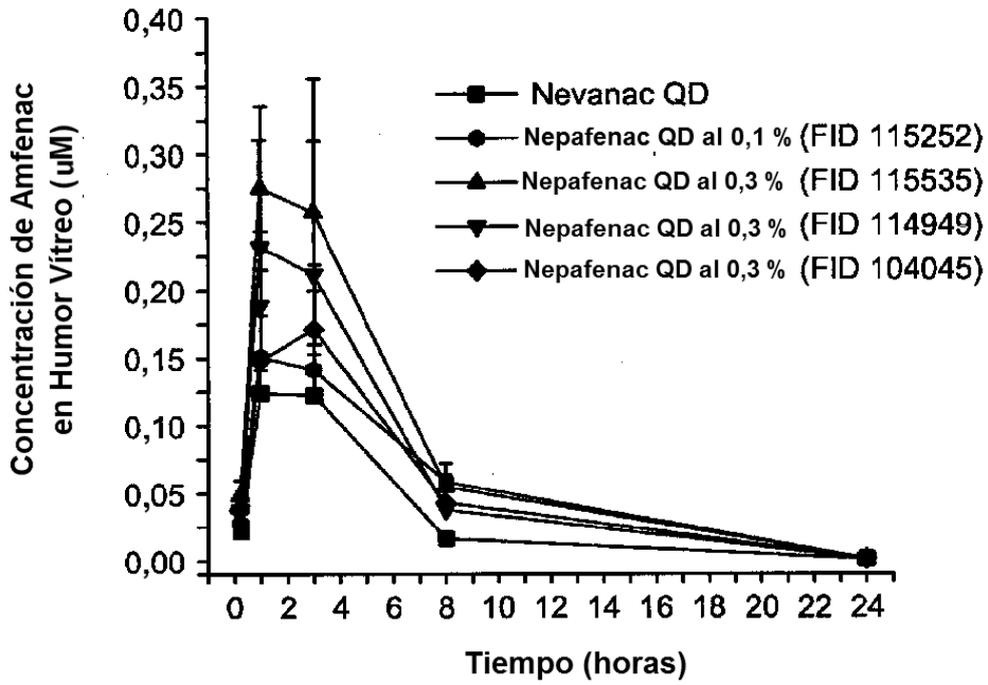


Fig. 2b

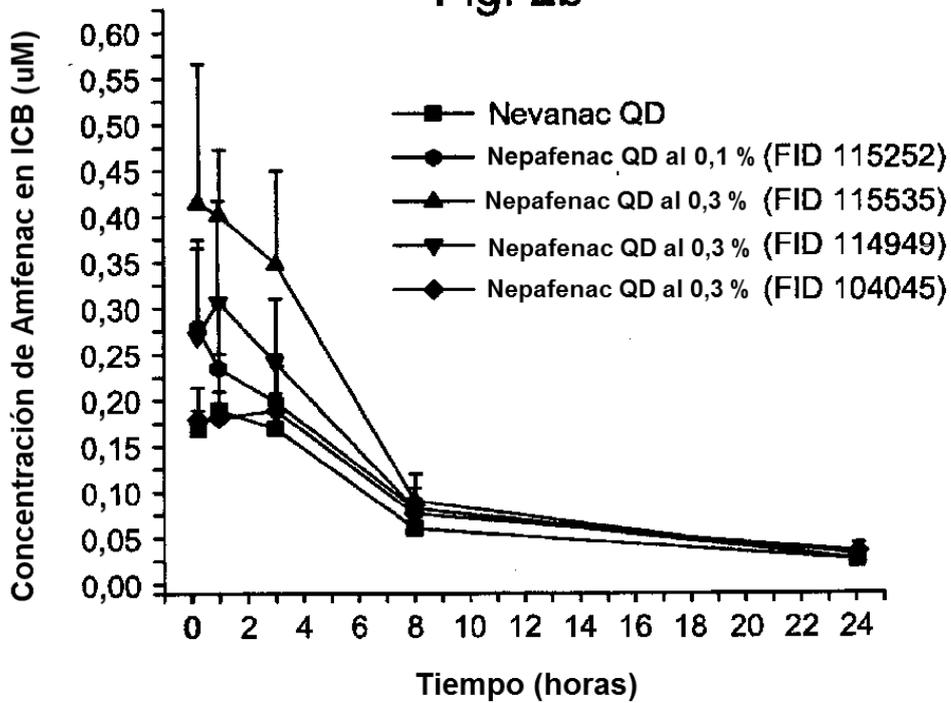


Fig. 3a

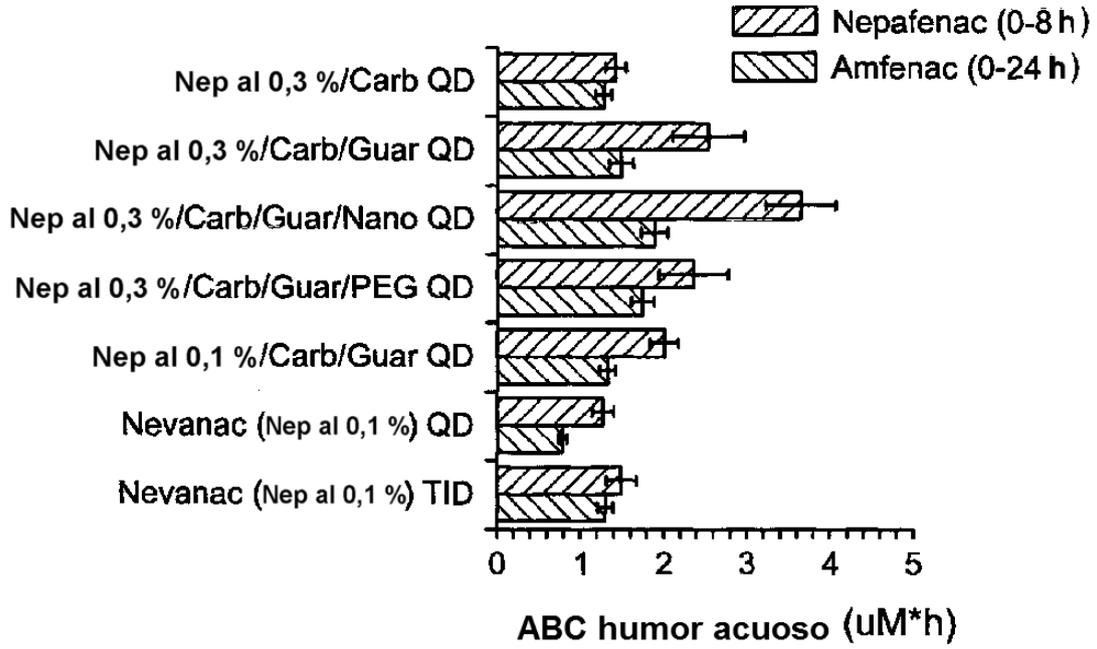


Fig. 3b

