

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 617**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/498** (2006.01) **A61P 27/06** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/335** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61K 31/542** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 10727317 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2442790**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas acuosas que contienen complejos borato-polioles**

30 Prioridad:

**19.06.2009 US 218472 P**

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

**20.05.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KABRA, BHAGWATI P.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 461 617 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 que contienen complejos borato-poliolés

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen complejos borato-poliolés para conservación mejorada de las composiciones. Más específicamente la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas (por ejemplo, composiciones oftálmicas multi-dosis) que contienen dos o más poliolés diferentes junto con borato y un conservante, particularmente cloruro de benzalconio (BAC).

**Antecedentes de la invención**

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas formuladas a fin de tener 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. La capacidad para lograr conservación es en base a una combinación única de componentes de formulación y particularmente el uso de dos o más poliolés diferentes en combinación con borato y un conservante, particularmente BAC.

15 Se requiere que muchas composiciones farmacéuticas sean estériles (es decir, sustancialmente libres de bacterias, hongos y otros microorganismos patogénicos). Los ejemplos de dichas composiciones incluyen: soluciones y suspensiones que se inyectan en los cuerpos de seres humanos u otros mamíferos; cremas, lociones, soluciones u otras preparaciones que se aplican tópicamente a heridas, abrasiones, quemaduras, erupciones, incisiones quirúrgicas, u otras condiciones en las que la piel no está intacta; y diversos tipos de composiciones que se aplican o directamente al ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales, soluciones de irrigación, y productos farmacéuticos), o que se aplican a dispositivos que estarán en contacto con el ojo (por ejemplo, lentes de contacto).

20 Los tipos de composiciones anteriores pueden fabricarse en condiciones estériles mediante procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, una vez el envase de un producto se abre, de tal forma que la composición contenida en el mismo se expone a la atmósfera y otras fuentes de contaminación microbiana potencial (por ejemplo, las manos de un paciente humano), la esterilidad del producto puede comprometerse. Dichos productos se utilizan típicamente múltiples veces por el paciente, y por lo tanto se denominan con frecuencia como siendo de una naturaleza "multi-dosis".

25 Debido a la exposición frecuente repetida de productos multi-dosis al riesgo de contaminación microbiana, es necesario emplear un medio para evitar que ocurra dicha contaminación. Los medios empleados pueden ser: (i) un agente químico que evite la proliferación de microbios en una composición, que se denomina en el presente documento un "conservante antimicrobiano"; o (ii) un sistema de envase que evite o reduzca el riesgo de que los microbios alcancen una composición farmacéutica dentro de un contenedor.

30 Las composiciones oftálmicas multi-dosis anteriores han contenido generalmente uno o más conservantes antimicrobianos para evitar la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Dichas composiciones pueden entrar en contacto con la córnea directa o indirectamente. La córnea es particularmente sensible a agentes químicos exógenos. Consecuentemente, para minimizar el potencial a efectos dañinos en la córnea, es preferible usar conservantes anti-microbianos que sean relativamente no tóxicos para la córnea, y usar dichos conservantes a concentraciones relativamente bajas.

35 Equilibrar la eficacia anti-microbiana y los efectos toxicológicos potenciales de los conservantes anti-microbianos es a veces difícil de lograr. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesario para la conservación de formulaciones oftálmicas de contaminación microbiana puede crear el potencial para efectos toxicológicos en la córnea y/u otros tejidos oftálmicos. Usar concentraciones más bajas de los agentes anti-microbianos generalmente ayuda a reducir el potencial para dichos efectos toxicológicos, pero las concentraciones más bajas pueden ser insuficientes para lograr el nivel requerido de eficacia biocida (es decir, conservación antimicrobiana). El uso de un nivel inadecuado de conservación antimicrobiana puede crear el potencial para contaminación microbiana.

40 Este equilibrio entre eficacia anti-microbiana y efectos toxicológicos potenciales de conservantes anti-microbianos es adicionalmente complicado por el hecho de que muchos conservantes anti-microbianos son ineficaces cuando se usan junto con algunos excipientes farmacéuticos y/o algunos agentes terapéuticos farmacéuticos. Por ejemplo, algunos conservantes se vuelven menos eficaces cuando se usan junto con agentes o excipientes terapéuticos cargados negativamente.

45 Se ha encontrado que el BAC es a menudo deseable como conservante junto con una amplia diversidad de agentes terapéuticos y excipientes farmacéuticos para situaciones en las que otros conservantes pueden ser ineficaces. También se ha encontrado, sin embargo, que el BAC puede perder rápidamente su eficacia anti-microbiana cuando su concentración cae por debajo de ciertos niveles umbral. Esta pérdida de eficacia es muy inoportuna ya que las concentraciones de BAC por debajo de estos niveles umbral pueden mostrar efectos toxicológicos significativamente más bajos. Propiamente dicho, sería muy deseable desarrollar un sistema conservante que pueda mejorar los

efectos anti-microbianos de bajas concentraciones de BAC de tal forma que el BAC pueda usarse en situaciones en las que otros conservantes pueden ser ineficaces. Dicho sistema sería particularmente deseable para composiciones oftálmicas.

5 Las composiciones oftálmicas se formulan generalmente como soluciones isotónicas tamponadas. Las composiciones oftálmicas particularmente deseables son aquellas que contienen borato o complejos borato-poliol. Se desvelan ejemplos de dichas composiciones en las Patentes de Estados Unidos N° 6.503.497; 6.011.062; 6.849.253; 5.603.929; 5.653.972; 5.849.792; y 5.631.287.

10 Se conoce, en general, que los complejos borato-poliol pueden usarse en composiciones oftálmicas para mejorar la actividad antimicrobiana en presencia de un conservante tal como un amonio cuaternario polimérico; véanse las Patentes de Estados Unidos N° 5.505.953; 5.811.466; 6.143.799; y 6.365.636. También se ha mostrado que el aumento en las cantidades de polioliol tal como sorbitol o manitol puede aumentar significativamente la actividad antimicrobiana incluso cuando se emplean cantidades relativamente bajas de borato. Sin embargo, manitol y sorbitol pueden también afectar a la resistencia a la normalización del pH lacrimal tras instilación de las composiciones en el ojo.

15 En general, el componente borato (por ejemplo, ácido bórico) de estos complejos puede proporcionar a la composición oftálmica resistencia significativa a la normalización del pH lacrimal. Es generalmente deseable que estas composiciones oftálmicas muestren al menos algún grado de tamponamiento para que el pH natural de las composiciones no cambie significativamente con el tiempo. Sin embargo, también es posible que las composiciones muestren un indeseable alto grado de tamponamiento de tal forma que, cuando se aplican, pueden causar lagrimeo del ojo y malestar al ojo ya que el ojo intenta mantener su propio pH. De esta manera, es deseable minimizar la resistencia de las composiciones a la normalización del pH lacrimal tras su aplicación. Los polioliol anteriormente mencionados, particularmente manitol, sorbitol o ambos, pueden significativamente mejorar la resistencia a normalización del pH lacrimal del componente borato. De esta manera, con el fin de mantener niveles deseados de tamponamiento, es típicamente deseable mantener concentraciones relativamente bajas de estos polioliol en la presencia de borato. Sin embargo, dichas concentraciones más bajas pueden limitar o reducir la actividad antimicrobiana de las composiciones oftálmicas.

En vista de lo anterior, sería particularmente deseable proporcionar una composición oftálmica, que incluya el complejo borato-poliol formado con concentraciones más bajas de polioliol particulares y/o borato e incluya bajas concentraciones de BAC mientras que muestre actividad anti-microbiana mejorada y actividad tamponante deseable.

### 30 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a una composición oftálmica multi-dosis que incluye un primer polioliol, un segundo polioliol, borato y cloruro de benzalconio (BAC). El primer polioliol se selecciona de manitol, sorbitol o una combinación de los mismos. El segundo polioliol se selecciona de propilenglicol, glicerina o una combinación de los mismos. El borato se incluye en una cantidad eficaz y esa cantidad eficaz es de 0,5 % p/v de la composición total. El BAC se usa como un conservante anti-microbiano y la concentración de BAC en la composición es mayor que 0,0007 % p/v pero menor que 0,0035 % p/v. La composición es acuosa y es típicamente al menos 70 % p/v y más típicamente al menos 90 o 95 % p/v agua purificada.

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

40 La presente invención se basa en la provisión de dos o más polioliol diferentes en presencia de borato y cloruro de benzalconio (BAC) para proporcionar una composición farmacéutica y particularmente una composición oftálmica que muestre actividad anti-microbiana deseada y/o actividad tamponante deseada. De esta manera, la composición oftálmica típicamente incluye un primer polioliol, un segundo polioliol diferente del primer polioliol, BAC y borato. Se contempla que la composición oftálmica pueda ser una solución de lentes de contacto (por ejemplo, una solución de almacenamiento de lentes de contacto o de lavado) u otro tipo de composición oftálmica. En una realización preferida, sin embargo, la composición oftálmica es una composición oftálmica única o multi-dosis que contiene un agente terapéutico. La composición está típicamente configurada para aplicación tópica al ojo (por ejemplo, como gotas directamente al ojo).

A menos que se indique en contra, los porcentajes proporcionados para los ingredientes de la composición oftálmica de la presente invención son porcentajes peso/volumen (p/v).

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "borato" se referirá a ácido bórico, sales de ácido bórico, derivados de borato y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos. Los más adecuados son: ácido bórico, borato sódico, borato potásico, borato cálcico, borato magnésico, borato manganésico, y otras sales de borato similares. El borato interactúa con polioliol, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos borato polioliol. El tipo y proporción de dichos complejos depende del número de grupos OH de un polioliol en átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans respecto a los otros. Se entenderá que los porcentajes peso/volumen de los ingredientes polioliol y borato incluyen esas cantidades ya sea como parte de un complejo o no.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "poliol" incluye cualquier compuesto que tenga al menos un grupo hidroxilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes que no están en configuración *trans* respecto a los otros. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o mezclas de los mismos, con tal que el complejo resultante sea soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcar, ácidos de azúcar y ácidos urónicos. Los polioles preferidos son azúcares, alcoholes de azúcar y ácidos de azúcar incluyendo, pero sin limitación: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol.

10 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "menor que" respecto a una concentración especificada (por ejemplo, 1 % p/v) significa que el componente especificado (por ejemplo, un conservante antimicrobiano) no está presente en la composición en absoluto o está presente en una concentración menor que el límite especificado (por ejemplo, 1 % p/v). Tal como se usa en el presente documento, la expresión "una cantidad eficaz de" significa que un componente especificado está presente en la composición en una cantidad suficiente para tener un impacto en la capacidad terapéutica, la capacidad tamponante, la capacidad conservante y/o la capacidad anti-microbiana de la composición.

15 Las composiciones de la presente invención típicamente incluyen el conservante cloruro de benzalconio. Tal como se usa en el presente documento, el cloruro de benzalconio (BAC) significará, a menos que se identifique específicamente de otro modo, cloruro de alquildimetilbencilamonio (ADBAC) y todos los derivados del mismo. Los derivados de ADBAC incluyen compuestos en los que el grupo alquilo de ADBAC se ha acortado o alargado y/o en los que uno o ambos de los dos grupos metilo de ADBAC se han cambiado a un grupo alquilo más largo.

20 La composición de la presente invención puede incluir otros conservantes además de BAC. Los conservantes potenciales adicionales incluyen, sin limitación, peróxido de hidrógeno y compuestos de amonio cuaternario polimérico. Sin embargo, es preferible que la composición sea sustancialmente libre o en su totalidad libre de cualquier conservante distinto de BAC.

25 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente exento de" que se refiere a un ingrediente de la composición oftálmica significa que se contempla que la solución oftálmica puede estar en su totalidad desprovista de ese ingrediente particular o incluye solo una cantidad nominal de ese ingrediente particular.

30 BAC está típicamente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es mayor que 0,0007 % p/v de la composición oftálmica. Además, BAC se usa generalmente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menor que 0,0035 % p/v e incluso posiblemente menor que aproximadamente 0,0025 o incluso menor que aproximadamente 0,0015 % p/v de la composición oftálmica.

35 Como se ha sugerido previamente, la composición oftálmica incluirá una combinación de dos o más polioles siendo el primer poliol diferente del segundo poliol. El primer poliol es preferentemente uno que significativamente mejora la resistencia del componente borato a la normalización del pH lacrimal hasta la instilación de la composición oftálmica en el ojo. Por el contrario, el segundo poliol es preferentemente uno que no o solo mínimamente mejora dicha resistencia del componente borato de la composición oftálmica.

40 El primer poliol puede ser un poliol único o un grupo de polioles. Cada uno de los polioles del primer poliol es preferentemente un alcohol de azúcar que incluye una cadena de alquilo con grupo hidroxilo (grupos -OH) unido a una porción sustancial (es decir, mayor que 50, 70 o 90 por ciento o todo) de los carbonos en la cadena de alquilo. Las cadenas de alquilo de cada uno de los polioles del primer poliol típicamente incluyen 5 carbonos (pentano), 6 carbonos (hexano), 7 carbonos (heptano) o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de polioles adecuados para el primer poliol incluyen, sin limitación, manitol ((2R,3R,4R,5R)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol), sorbitol ((2R,3S,4S,5S)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol), combinaciones de los mismos o similares. Otro posible poliol adecuado para el primer poliol es xilitol ((2R,3r,4S)-pentano-1,2,3,4,5-pentanol). En una realización preferida, el primer poliol es en su totalidad o sustancialmente en su totalidad (es decir, al menos 95 % en peso) manitol o sorbitol o ambos. De estos, se prefiere típicamente que el primer poliol sea sustancialmente en su totalidad manitol.

50 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente en su totalidad" cuando se usa para describir qué ingrediente o ingredientes son parte de un componente de la composición oftálmica, significa que se contempla que el componente está formado en su totalidad por uno o más ingrediente o ingredientes particulares o está formado sustancialmente en su totalidad por esos uno o más ingrediente o ingredientes particulares con solo una cantidad nominal del componente estando formado por otros de esos uno o más ingredientes particulares.

El primer poliol es típicamente al menos aproximadamente 0,01 % p/v, más típicamente al menos aproximadamente 0,15 % p/v e incluso más típicamente al menos aproximadamente 0,25 % p/v de la composición oftálmica. El primer poliol es también típicamente menor que aproximadamente 5 % p/v, más típicamente menor que aproximadamente 1,6 % p/v e incluso más típicamente menor que aproximadamente 0,5 % p/v de la composición oftálmica.

55 El segundo poliol puede también ser un poliol único o grupo de polioles. Cada uno de los polioles del segundo poliol, como el primer poliol, es preferentemente un alcohol de azúcar que incluye una cadena de alquilo con grupo hidroxilo (grupos -OH) unido a una porción sustancial (es decir, mayor que 50, 70 o 90 por ciento o todo) de los carbonos en la cadena de alquilo. Las cadenas de alquilo de cada uno de los polioles del segundo poliol típicamente

incluyen 2 carbonos (etano), 3 carbonos (propano) o 4 carbonos (butano). Los ejemplos de polioles adecuados para el segundo polioliol incluyen, sin limitación, glicerol (propano-1,2,3-triol), propilenglicol (propano-1,2-diol)1, combinaciones de los mismos o similares. En una realización preferida, el segundo polioliol es en su totalidad o sustancialmente en su totalidad (es decir, al menos 95 % en peso) glicerol o propilenglicol o ambos. De estos, se prefiere típicamente que el segundo polioliol sea sustancialmente en su totalidad propilenglicol.

El segundo polioliol es típicamente al menos aproximadamente 0,015 % p/v, más típicamente al menos aproximadamente 0,2 % p/v e incluso más típicamente al menos aproximadamente 0,3 % p/v de la composición oftálmica. El segundo polioliol es también típicamente menor que aproximadamente 5 % p/v, más típicamente menor que aproximadamente 3 % p/v, incluso más típicamente menor que aproximadamente 1,8 % p/v e incluso más típicamente menor que aproximadamente 1,2 % p/v de la composición oftálmica.

En general, se contempla que pueden incluirse diversas cantidades de borato en las composiciones oftálmicas de la presente invención. Sin embargo, se ha encontrado que concentraciones más bajas de borato, cuando se usa en combinación con los dos o más polioles diferentes, puede producir inesperadamente actividad antimicrobiana superior, eficacia conservante, tamponamiento deseado o una combinación de los mismos. Típicamente, para la presente invención, el borato es al menos aproximadamente 0,05 % p/v, más típicamente al menos aproximadamente 0,1 % p/v y todavía más típicamente al menos aproximadamente 0,25 % p/v de la composición oftálmica. Además, el borato puede ventajosamente ser menor que aproximadamente 0,75 % p/v, más típicamente menor que aproximadamente 0,5 % p/v y todavía más típicamente menor que aproximadamente 0,4 % p/v, e incluso posiblemente menor que aproximadamente 0,35 % p/v de la composición oftálmica.

La resistencia a la normalización del pH lacrimal de la composición oftálmica en el ojo está típicamente en un intervalo deseado. Dicha resistencia puede cuantificarse en términos de la cantidad o volumen de base o ácido por cantidad o volumen de composición oftálmica usada para cambiar el pH de la composición a un pH predeterminado. La cantidad de base o ácido requerido por volumen de cantidad de composición oftálmica para cambiar el pH natural de la composición al pH lacrimal (7,5) puede ser significativa ya que puede representar la resistencia que la composición proporcionará para normalizar al pH lacrimal tras la instilación de la composición en el ojo. En particular, para la presente invención, la resistencia a la normalización al pH lacrimal puede cuantificarse como el volumen de NaOH 1 N (NaOH 1 normal) o HCl 1 N (HCl 1 normal) requerido por volumen de composición oftálmica para cambiar el pH natural de la composición a un pH de 7,5. Por ejemplo, la adición de 10 microlitros (µl) de NaOH 1 N puede mover el pH de un mililitro (ml) de la composición oftálmica desde su pH natural (por ejemplo, pH menos de 7,0) a un pH de 7,5. La composición oftálmica de la presente invención puede no necesitar nada de NaOH o HCl para lograr un pH de 7,5. Las composiciones oftálmicas típicas de la presente invención típicamente necesitan menos de 30 µl, más típicamente menos de 25 µl, más típicamente menos de 15 µl, posiblemente menos de 10 µl e incluso todavía posiblemente menos de 6,0 µl de NaOH 1 N o HCl 1 N para llevar un (1) ml de la composición oftálmica a un pH de 7,5.

La presente invención está particularmente dirigida a la provisión de composiciones oftálmicas multi-dosis que tienen actividad antimicrobiana suficiente para permitir que las composiciones satisfagan los requisitos de eficacia de conservación de la USP, así como otros criterios de eficacia de conservación para composiciones farmacéuticas acuosas.

Los criterios de eficacia de conservación para soluciones oftálmicas multi-dosis en los EE.UU. y otros países/regiones se exponen en la siguiente tabla:

<b>Criterios de Ensayo de Eficacia de Conservación ("PET") (Reducción en Orden Logarítmico de Inóculo Microbiano en el Tiempo)</b>		
	Bacterias	Hongos
USP 27	Una reducción de 1 logaritmo (90 %), el día 7; 3 logaritmos (99,9 %) el día 14; y no aumento tras el día 14	Las composiciones deben demostrar durante todo el periodo de prueba, lo que significa no aumentos de 0,5 logaritmos o mayor, respecto al inóculo inicial.
Japón	3 logaritmos en 14 días; y no aumento desde el día 14 hasta el día 28	No aumento desde el recuento inicial los días 14 y 28
Farmacopea Europea A <sup>1</sup>	Una reducción de 2 logaritmos (99 %) a las 6 horas; 3 logaritmos a las 24 horas; y no recuperación tras 28 días	Una reducción de 2 logaritmos (99 %) a los 7 días, y no aumento posterior
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 logaritmo a las 24 horas; 3 logaritmos el día 7; y no aumento posterior	Una reducción de 1 logaritmo (90 %) el día 14, y no aumento posterior

(continuación)

<b>Criterios de Ensayo de Eficacia de Conservación ("PET") (Reducción en Orden Logarítmico de Inóculo Microbiano en el Tiempo)</b>		
	Bacterias	Hongos
FDA/ISO 14730	Una reducción de 3 logaritmos desde la exposición inicial el día 14; y una reducción de 3 logaritmos desde la reexposición	No aumento mayor que el valor inicial el día 14, y no aumento mayor que el recuento de la reexposición del día 14 hasta el día 28
'Hay dos criterios de eficacia de conservación en la Farmacopea Europea "A" y "B".		

Los criterios identificados anteriormente para la USP 27 son sustancialmente idénticos a los requisitos expuestos en anteriores ediciones de la USP, particularmente USP 24, USP 25 y USP 26.

5 Los sistemas borato/poliololes descritos en el presente documento pueden incluirse en diversos tipos de composiciones farmacéuticas para mejorar actividad anti-microbiana y conservación de las composiciones, tales como composiciones oftálmicas, óticas, nasales y dermatológicas, pero son particularmente útiles en composiciones oftálmicas. Ejemplos de dichas composiciones incluyen: composiciones farmacéuticas oftálmicas, tales como composiciones tópicas usadas en el tratamiento de glaucoma, infecciones, alergias o inflamación; composiciones para el tratamiento de lentes de contacto, tales como productos de limpieza y productos para mejorar la comodidad ocular de pacientes que llevan lentes de contacto; y diversos otros tipos de composiciones oftálmicas, tales como productos lubricantes oculares, lágrimas artificiales, astringentes, etcétera. Las composiciones pueden ser acuosas o no acuosas, pero generalmente serán acuosas.

15 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de agentes terapéuticos. La invención puede incluir agentes terapéuticos que son no iónicos. También pueden utilizarse agentes terapéuticos catiónicos en las composiciones.

20 Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden estar contenidos en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen análogos de prostaglandinas (por ejemplo, latanoprost, travoprost y unoprostone), lípidos hipotensores (por ejemplo, bimatoprost), y glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona y lotoprednol), timolol (por ejemplo, maleato de timolol), olopatadina (por ejemplo, hidrocloreuro de olopatadina), brinzolamida, dorzolomida, brimonidina (por ejemplo, tartrato de brimonidina), emadastina, tandospirona, roscovitina, nepafenac, bradiquinina, inhibidor de PDE4, combinaciones de los mismos o similares.

25 La presente invención puede estar dirigida a la provisión de composiciones oftálmicas multi-dosis en conexión con el tratamiento de condiciones en las que la córnea o tejidos oculares adyacentes están irritados, o condiciones que requieren frecuente aplicación de una composición, tal como en el tratamiento de pacientes con ojo seco. Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles en el campo de lágrimas artificiales, lubricantes oculares, y otras composiciones usadas para tratar condiciones de ojo seco, así como otras condiciones que involucran inflamación o incomodidad ocular. Las composiciones pueden también ser particularmente útiles para tratar glaucoma.

30 Las composiciones de la presente invención pueden incluir agentes terapéuticos que muestran propiedades conservantes. Los ejemplos de dicho agente terapéutico incluyen anti-infectivos y/o anti-bióticos. Ventajosamente, sin embargo, las composiciones de la presente invención muestran conservación deseada sin la asistencia de agentes terapéuticos que ayuden a dicha conservación. De esta manera, se contempla que las composiciones de la presente invención pueden ser en su totalidad o sustancialmente libres de cualquier agente terapéutico que muestre alguna o ninguna propiedad conservante sustancial. Tal como se usa en el presente documento, propiedades conservantes sustanciales, lo que se relaciona con agentes terapéuticos, significa que el agente terapéutico es al menos una porción de la razón que una composición apruebe uno de los criterios de eficacia de conservación de EE.UU. o Europeos discutidos más adelante y que, la sustitución del agente terapéutico con un peso igual de agua, provocaría que la composición suspendiera al menos uno de esos criterios que aprueba con ese agente terapéutico. Propiamente dicho, las composiciones de la presente invención pueden ser libres o sustancialmente libres de cualquier agente terapéutico que se considerara anti-infectivo y/o anti-biótico. En particular, la composición puede ser libre o sustancialmente libre de cualquier quinolona, particularmente fluoroquinolonas.

45 Las composiciones de la presente invención se formularán generalmente como soluciones acuosas estériles. Las composiciones de la presente invención también están formuladas a fin de que sean compatibles con el ojo y/u otros tejidos a ser tratados con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas a aplicación directa al ojo se formularán a fin de que tengan un pH y tonicidad que sean compatibles con el ojo. También se contempla que las composiciones puedan ser suspensiones u otros tipos de soluciones.

Las composiciones típicamente tendrán un pH en el intervalo de 4 a 9, preferentemente 5,5 a 8,5, y más preferentemente 5,5 a 8,0. Rangos de pH particularmente deseados son de 6,0 a 7,8 y más específicamente 6,2 a

7,7. Las composiciones tendrán una osmolalidad de 200 a 400 o 450 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg), más preferentemente de 240 a 360 mOsm/kg.

Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de excipientes farmacéuticos, tales como tensioactivos, agentes modificantes de la viscosidad, etcétera.

5 La presente invención se ha encontrado particularmente ventajosa para formar suspensiones acuosas oftálmicas, particularmente suspensiones de agentes terapéuticos, que incluyen un polímero aniónico como un agente de viscosidad o un agente de suspensión. Los ejemplos de polímeros aniónicos incluyen, sin limitación, polímero de carboxivinilo, goma xantana, goma de gelano, carboximetil celulosa sódica, ácido alginico, carragenatos. Los ejemplos altamente preferidos de polímeros aniónicos incluyen polímero de carboxivinilo, goma xantana o una combinación de los mismos. Estos polímeros aniónicos son típicamente incompatibles con conservantes de alto peso molecular o catiónicos multi-cargados tales como Poliquaternium-1. Sin embargo, estos polímeros aniónicos son sustancialmente más compatibles con cloruro de benzalconio. Notablemente, antes de la presente invención, se necesitaron típicamente concentraciones relativamente altas de cloruro de benzalconio para conservar suspensiones en base a polímeros aniónicos así como otras composiciones oftálmicas para criterios de Ph. Eur. B o Ph. Eur. A.

10 Típicamente, el polímero de carboxivinilo tendrá una red de cadenas de polímeros entrecruzados. Los polímeros se caracterizan normalmente por tener grupos funcionales ácido carboxílico y preferentemente contienen de 2 a 7 átomos de carbono por grupo funcional. Los polímeros de carboxivinilo preferidos incluyen carbómeros solubles en agua e hinchables con agua, disponibles bajo el nombre comercial CARBOPOL de la B.F. Goodrich Company. Los polímeros comercialmente disponibles Carbopol 934P, 940 y 974P se prefieren altamente. La cantidad de polímero de carboxivinilo presente en la composición farmacéutica de la presente invención es típicamente al menos aproximadamente 0,05 %, más típicamente al menos aproximadamente 0,1 % incluso más típicamente al menos aproximadamente 0,2 %. Además, la cantidad de polímero de carboxivinilo presente en la composición farmacéutica de la presente invención es típicamente menor que aproximadamente 4,0 %, más típicamente menor que aproximadamente 1,2 % incluso más típicamente menor que aproximadamente 0,7 %.

15 Para suspensión, particularmente aquellas que incluyen polímeros de carboxivinilo como un agente de suspensión, es deseable que la viscosidad de las suspensiones sea suficientemente alta para mantener un agente terapéutico suspendido por un periodo sustancial de tiempo. La Viscosidad de la suspensión es típicamente mayor que 0,005 Pas (5 cps), más típicamente mayor que 0,02 Pas (20 cps) e incluso más típicamente mayor que 0,03 Pas (30 cps). La viscosidad de la suspensión es típicamente menor que 1 Pas (1000 cps), más típicamente menor que 0,05 Pas (500 cps) e incluso más típicamente menor que 0,15 Pas (150 cps). La viscosidad de la suspensión se mide a una tasa de cizalladura alta de  $120 \text{ s}^{-1}$  (por ejemplo a 60 rpm usando un eje CP-52). Es también deseable que dicha suspensión tenga osmolalidad en el intervalo de 240 a 360 mOsm. En una realización, el cloruro sódico se usa para ajustar la tonicidad y la viscosidad además del borato-poliol. Cuando se usa cloruro sódico, la concentración de cloruro sódico es típicamente lo suficientemente alta para lograr la osmolalidad deseada pero menor que 0,9 %, más típicamente menor que 0,6 % e incluso más típicamente menor que 0,4 % ya que el cloruro sódico, junto con potencialmente borato y/o manitol, pueden impactar negativamente en la viscosidad de la suspensión para al menos algunas composiciones.

20 Cuando la composición de la presente invención es una suspensión, es típicamente deseable que el agente terapéutico de la suspensión se redisperse fácilmente. Las suspensiones de acuerdo con la presente invención pueden redispersarse típicamente en no más de 20 segundos, más típicamente no más de 15 e incluso más típicamente no más de 10 segundos de agitación vigorosa.

25 Puede usarse un tensioactivo, por ejemplo, como un agente de humectación en una suspensión o como un solubilizante o estabilizador. Los tensioactivos preferidos son tiloxapol, polisorbato 80 y (40) aceite de Ricino Hidrogenado de Polioxietileno (POE) (o PEG (aceite de ricino hidrogenado 40) (HCO-40). Cuando se usa, la concentración del tensioactivo es típicamente suficiente para lograr un grado deseado de humectación que es menor que 1,0 % en peso, más típicamente menor que 0,5 % e incluso más típicamente menor que 0,1 % ya que mayores concentraciones de tensioactivo pueden efectuar conservación negativamente para al menos algunas composiciones.

30 Como una ventaja de la presente invención, se cree que las concentraciones más bajas de BAC en las composiciones de la presente invención permiten que las composiciones sean más adecuadas para administraciones repetidas en el ojo. Hay múltiples trastornos oculares tales como presión intraocular elevada (IOP) para la cual el tratamiento deseado es administración repetida de la composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el ojo del mamífero repetidamente durante un extendido periodo de tiempo. De esta manera, una vez que el ojo u ojos de un mamífero (por ejemplo, un ser humano) han sido diagnosticados con dicho trastorno, el tratamiento crónico del trastorno típicamente implica administración repetida de una composición en el ojo u ojos. En dicho tratamiento, la composición puede administrarse al menos una vez a la semana, más típicamente al menos una vez al día e incluso posiblemente al menos dos o tres veces al día durante un periodo de al menos un mes, más típicamente al menos seis meses e incluso más típicamente al menos un año. Las composiciones se cree que son muy adecuadas para dicho tratamiento.

Además, cuando una cantidad, concentración, u otro valor o parámetro se da como un intervalo, intervalo preferido, o una lista de valores superiores preferibles y valores inferiores preferibles, esto se ha de entender como desvelar específicamente todos los intervalos formados de cualquier par de cualquier límite superior de intervalo o valor preferido y cualquier límite inferior de intervalo o valor preferido, independientemente de si los intervalos se desvelan por separado. Cuando un intervalo de valores numéricos se cita en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se entiende que el intervalo incluye los puntos finales del mismo, y todos los enteros y fracciones dentro del intervalo. No se entiende que el ámbito de la invención esté limitado a los valores específicos citados cuando se define un intervalo.

Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la presente memoria descriptiva y práctica de la presente invención desvelada en el presente documento.

La tabla A, dada a continuación, proporciona una lista de ingredientes ejemplares adecuados para una formulación preferida ejemplar de la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje peso/volumen deseado para esos ingredientes.

TABLA A

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/v</u>
Agente terapéutico	0,01, 0,1 o 1,0
Tiloxapol	0,025
Carbómero	0,4 o 0,2
Ácido Bórico	0,3
Propilenglicol	0,75
Manitol	0,3
Cloruro Sódico	0,25
BAC	0,003
NaOH o HCL	Suficiente para lograr pH = 6,8
Agua purificada	C.S. 100

Se entiende que los porcentajes peso/volumen en la tabla A pueden variarse por  $\pm 10\%$ ,  $\pm 20\%$ ,  $\pm 30\%$ ,  $\pm 90\%$  de esos porcentajes peso/volumen o más y que esas variaciones pueden usarse específicamente para crear intervalos para los ingredientes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje peso/volumen de un ingrediente de  $10\%$  con una variación de  $\pm 20\%$  significa que el ingrediente puede tener un intervalo de porcentaje peso/volumen de  $8$  a  $12\%$  p/v.

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

La eficacia conservante antimicrobiana según lo expuesto por los ejemplos inferiores se determinó usando un ensayo de estimulación de organismo de acuerdo con los procedimientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos 24 (USP) para productos de categoría 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), levaduras (*Candida albicans* ATCC 10231) y mohos (*Aspergillus niger* ATCC 16404). Las muestras se sacaron a continuación a intervalos específicos para determinar si el sistema de conservación antimicrobiana era capaz de matar o inhibir la propagación de organismos introducidos a propósito en la formulación. La tasa o nivel de actividad antimicrobiana determina la conformidad con los criterios de eficacia de conservación de la USP para las citadas categorías de preparaciones.

**Tabla B**

Criterios de Conservación para Productos de Categoría 1A de EE.UU. presentados como Reducción Logarítmica de Población de Organismos					
Tiempos de sacado	6 Horas	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. A	2,0	3,0	NA	NA	NR
Ph. Eur. B	NA	1,0	3,0	NI	NI
USP	NA	NA	1,0	3,0	NI
Para Hongos ( <i>C. albicans</i> y <i>A. niger</i> )					
Ph. Eur. A	NA	NA	2,0	NA	NI
Ph. Eur. B	NA	NA	NA	1,0	NI
USP	NA	NA	NI	NI	NI
NI = No aumento en este o cualquier tiempo de sacado siguiente					
NA = Punto de tiempo no requerido para criterio aplicable (por ejemplo, USP, Ph. Eur. B)					
NR = No organismos recuperados					

5 Como se muestra en la tabla B, el Ensayo de Eficacia Antimicrobiana USP 27 requiere que las composiciones que contienen productos de Categoría 1A tengan suficiente actividad anti-bacteriana para reducir un inóculo inicial de aproximadamente  $10^5$  a  $10^6$  bacterias en un logaritmo (es decir, un 90 % de reducción en la población de microorganismos) durante un periodo de siete (7) días y en tres logaritmos (es decir, un 99,9 % de reducción en la población de microorganismos) durante un periodo de catorce (14) días, y requiere que no pueda haber aumento en la población de microorganismos a continuación de la conclusión del periodo de 14 días. Con respecto a los hongos, los criterios de la USP requieren que las composiciones mantengan estasis (es decir, no crecimiento) con respecto a la población del inóculo inicial durante todo el periodo de ensayo de 28 días. Un producto de categoría 1A es una inyección, u otro parenteral incluyendo emulsiones, óticos, productos nasales estériles y productos oftálmicos hechos con bases o vehículos acuosos.

15 El margen de error en el cálculo de poblaciones de microorganismos está generalmente aceptado que sea +/- 0,5 logaritmos. En consecuencia, el término "estasis", tal como se usa en el presente documento con respecto a los anteriormente discutidos criterios de la USP, significa que la población inicial no puede aumentar más de 0,5 órdenes logarítmicos, con respecto a la población inicial.

**Ejemplos**

20 Las formulaciones de los Ejemplos A, C, D, H, I, K, M, N, O, V se proporcionan como una ilustración de conveniencia de la presente invención. Las formulaciones de los Ejemplos B, E, F, G, J, P, Q, R, S, T, U se proporcionan como ejemplos de referencia. Los ejemplos ilustran la actividad antimicrobiana y/o eficacia de conservación de las composiciones oftálmicas de la presente invención que contienen la combinación de dos polioles diferentes particularmente en combinación con el borato, el compuesto de amonio cuaternario polimérico o ambos. Los porcentajes de los ingredientes en los Ejemplos A-M son porcentajes peso/volumen.

**Ejemplos A a C**

25 La tabla C proporciona las composiciones A a C y datos relacionados con esas formulaciones. Cada una de las composiciones incluye Carbómero 974P para aumentar la viscosidad de las composiciones e incluye 0,002 % BAC, ácido bórico y dos polioles. Estas tres composiciones cumplen los criterios de la Ph. Eur. B/A. Estas composiciones pueden usarse para suspensiones oftálmicas de fármacos como brinzolamida, roscovitina, amfenaco amida, dexametasona, inhibidor de bradiquinina, acetato de anecortave, tandospirona, combinaciones de los mismos y sus combinaciones con otros fármacos.

**Tabla C: Ejemplos A a C con 0,002 % BAC**

Composición			A	B	C
Carbómero 974P			0,45	0,45	0,45
Tiloxapol			0,025	0,025	0,025
Ácido bórico			0,3	0,6	0,3
Manitol			0,3	2,0	2
Propilenglicol			0,75	1	0,75

(continuación)

Composición			A	B	C	
Cloruro Sódico			0,3	Nada	Nada	
Cloruro de Benzalconio			0,002	0,002	0,002	
Edetato Disódico			Nada	Nada	Nada	
Hidróxido sódico/HCl			pH 7,0	pH 7,0	pH 7,0	
Agua purificada			CS	CS	CS	
Osmolalidad			279	324	259	
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>			49,6	68,2	127,9	
Viscosidad (cps) a 12 s <sup>-1</sup>			144,4	210,4	480,7	
<i>Microorganismos, Tiempo</i>	<i>Criterios Ph. Eur. A</i>	<i>Criterios Ph. Eur. B</i>	<i>Reducciones Logarítmicas</i>			
<i>S. aureus</i>	6 Horas	2,0	-	4,6	4,9	2,5
	24 Horas	3,0	1,0	4,9	4,9	4,9
	7 Días		3,0	4,9	4,9	4,9
	14 Días			4,9	4,9	4,9
	28 Días	NR <sup>a</sup>	NI <sup>o</sup>	4,9	4,9	4,9
<i>P. aeruginosa</i>	6 Horas	2,0	-	5,0	5,0	4,8
	24 Horas	3,0	1,0	5,0	5,0	4,8
	7 Días		3,0	5,0	5,0	4,8
	14 Días			5,0	5,0	4,8
	28 Días	NR	NI	5,0	5,0	4,8
<i>E. coli</i> <sup>c</sup>	6 Horas	NA <sup>d</sup>	NA	5,0	5,0	3,0
	24 Horas			5,0	5,0	5,0
	7 Días			5,0	5,0	5,0
	14 Días			5,0	5,0	5,0
	28 Días			5,0	5,0	5,0
<i>C. albicans</i>	7 Días	2,0	--	4,7	4,7	4,8
	14 Días	NI	1,0	4,7	4,7	4,8
	28 Días	NI	NI	4,7	4,7	4,8
<i>A. niger</i>	7 Días	2,0	--	3,1	3,1	3,7
	14 Días	NI	1,0	3,6	4,2	4,3
	28 Días	NI	NI	5,2	5,2	5,1
NR <sup>a</sup> = no recuperación						
NI <sup>o</sup> = no aumento						
<sup>c</sup> la Farmacopea Europea no tiene requisitos para <i>E. coli</i>						
NA <sup>d</sup> = No aplicable						

**Ejemplo D**

5 El ejemplo D presentado en la Tabla 3 es una composición con 0,002 % BAC, ácido bórico y dos polioles diferentes y está proyectado que cumpla los criterios PET de Ph. Eur. B y A.

**Tabla D: Ejemplo D con 0,002 % BAC**

Composición	D
Ácido Bórico	0,3
Sorbitol	0,25
Propilenglicol	1,6
Cloruro de Benzalconio	0,002
Hidróxido sódico y/o Ácido Clorhídrico	Ajustar pH 6,0 ± 0,2
Agua Purificada	CS 100 % p/v

(continuación)

Composición	D
Microorganismos	Reducciones Logarítmicas
<i>Staph a.</i> 6 h/ 24 h/7 días	4,9/4,9/4,9
<i>Pseudomonas a.</i> 6 h/ 24 h/7 días	5,0/5,0/5,0
<i>E. coli</i> 6 h/ 24 h/7 días	5,0/5,0/5,0
<i>Candida a.</i> 7 días	5,0
<i>A. niger</i> 7 días	3,7
	Proyectado que apruebe los Criterios de la Ph. Eur. B y Ph. Eur. A

**Ejemplos E-G**

5 Estos tres ejemplos E-G contienen 0,001 % BAC, ácido bórico. El ejemplo E además incluye dos polioles diferentes, sorbitol y propilenglicol. Se proyecta que apruebe los criterios PET de la Ph. Eur. B y A. Sin embargo, el ejemplo F que no contiene ácido bórico y el ejemplo G que contiene solo un poliol (sorbitol) con ácido bórico suspenden los criterios de la Ph. Eur. B y Ph. Eur. A.

**Tabla E: Ejemplos E a G con 0,001 % BAC**

Composición	E	F	G
Clorhidrato de Olopatadina	0,333 %	0,333 %	0,333 %
Povidona K29-32	1,8 %	1,8 %	1,8 %
Cafeína, anhidro	1 %	1 %	1 %
Sorbitol	0,25 %	Nada	0,25 %
Propilenglicol	0,75	Nada	Nada
Cloruro Sódico	Nada	0,5	0,3
Cloruro de Benzalconio	0,001 %	0,001 %	0,001 %
Ácido Bórico	0,6 %	Nada	0,6%
Hidróxido sódico y/o Ácido clorhídrico	Ajustar pH a 7,0	Ajustar pH a 7,0	Ajustar pH a 7,0
Anhídrido de Fosfato Sódico Dibásico	Nada	0,42	Nada
Agua Purificada	CS hasta 100 %	CS hasta 100 %	CS hasta 100 %
Microorganismos	Reducciones Logarítmicas		
6 h/ 24 h/7 días <i>Staph a.</i>	4,3/4,9/4,9	0,3/3,1/4,9	0,6/4,4/4,9
6 h/ 24 h/7 días <i>Pseudomonas a.</i>	4,9/4,9/4,9	3,9/4,9/4,9	4,9/4,9/4,9
6 h/ 24 h/7 días <i>E. coli</i>	2,3/4,9/4,9	2,4/3,8/4,9	0,2/0,9/4,9
7 días <i>Candida a.</i>	5,0	3,1	5,0
7 días/14 días/28 días <i>A. niger</i>	2,0	0,5	1,4
Microorganismos	Reducciones Logarítmicas		
	Proyectado que apruebe Ph. Eur. B y A	Suspende Ph. Eur. B y A	Suspende Ph. Eur. B y A

**Ejemplos H-M**

Cada uno de los ejemplos H-M cumplen la eficacia de conservación de Ph. Eur. A y/o B.

**Tabla F: Composiciones H-J con polímero de carboxivinilo y 0,001 % BAC**

Cada una de las composiciones H-J, entre otros usos, puede usarse como vehículos de suspensión para agentes terapéuticos en suspensión				
Composición		H	I	J
Carbómero 974P		0,45	0,45	0,45
Tiloxapol		0,025	0,025	0,025
Ácido Bórico		0,3	0,3	0,6
Manitol		1,5	0,3	2,0
Propilenglicol		0,75	0,75	0,75
Cloruro sódico		0,15	0,3	Nada
Cloruro de Benzalconio		0,001	0,001	0,001
Hidróxido sódico/HCl		pH 7,0	pH 7,0	pH 7,0
Agua Purificada		CS	CS	CS
Osmolalidad		278	274	278
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>		63,1	53,8	59,1
Viscosidad (cps) a 12 s <sup>-1</sup>		169	149	172
<i>S. aureus</i>	6 Horas	0,2	0,0	0,2
	24 Horas	2,6	1,4	3,0
	7 Días	5,0	5,0	5,0
	14 Días	5,0	5,0	5,0
	28 Días	5,0	5,0	5,0
<i>P. aeruginosa</i>	6 Horas	4,9	4,9	4,9
	24 Horas	4,9	4,9	4,9
	7 Días	4,9	4,9	4,9
	14 Días	4,9	4,9	4,9
	28 Días	4,9	4,9	4,9
<i>E. coli</i>	6 Horas	1,4	1,4	3,1
	24 Horas	3,1	3,4	5,0
	7 Días	5,0	5,0	5,0
	14 Días	5,0	5,0	5,0
	28 Días	5,0	5,0	5,0
<i>C. albicans</i>	7 Días	3,0	3,5	4,8
	14 Días	4,3	4,8	4,8
	28 Días	4,8	4,8	4,8
<i>A. niger</i>	7 Días	3,2	3,5	3,6
	14 Días	3,7	3,4	3,5
	28 Días	3,6	3,0	3,4

**Tabla G: Formulaciones de roscovitina con bajo BAC, ácido bórico y dos polioles**

Composición		K
Roscovitina (AL-39256)		1
Carbómero 974P		0,45
Tiloxapol		0,025
Ácido Bórico		0,3
Manitol		0,3
Propilenglicol		0,75
Cloruro Sódico		0,28
Cloruro de Benzalconio		0,003
Hidróxido Sódico/HCl		pH 7,2
Agua Purificada		CS
Osmolalidad (mOsm/kg)		271
Viscosidad (cps) a 12 s <sup>-1</sup>		198,1
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>		66,5
<i>S. aureus</i>	6 Horas	5,1
	24 Horas	5,1
	7 Días	5,1
	14 Días	5,1
	28 Días	5,1
<i>P. aeruginosa</i>	6 Horas	4,9
	24 Horas	4,9
	7 Días	4,9
	14 Días	4,9
	28 Días	4,9
<i>E. coli</i> <sup>6</sup>	6 Horas	4,9
	24 Horas	4,9
	7 Días	4,9
	14 Días	4,9
	28 Días	4,9
<i>C. albicans</i>	7 Días	4,8
	14 Días	4,8
	28 Días	4,8
<i>A. niger</i>	7 Días	5,1
	14 Días	5,1
	28 Días	5,1

La composición K muestra una resistencia a la normalización lagrimal de aproximadamente 4,4.

**Tabla H: formulaciones de Brinzolamida y Brinzolamida/Brimonidina con bajo BAC, ácido bórico y dos polioles**

Composición		M	N
Brinzolamida		1,0	1,0
Brimonidina		0,15	0,15
Carbopol 974P		0,4	0,4
Tiloxapol		0,025	0,025
Ácido Bórico		0,3	0,3
Manitol		0,3	0,3
Propilenglicol		0,75	0,75
Cloruro Sódico		0,23	0,23
Cloruro de Benzalconio		0,003	0.003
Hidróxido Sódico, y/o Ácido Clorhídrico		CS hasta pH 6,5 ± 0,2	CS hasta pH 6,5 ± 0,2
Agua purificada		CS hasta 100 %	CS hasta 100 %
<i>S. aureus</i>	6 Horas	5,0	5,0
	24 Horas	5,0	5,0
	7 Días	5,0	5,0
	14 Días	5,0	5,0
	28 Días	5,0	5,0
<i>P. aeruginosa</i>	6 Horas	5,0	5,0
	24 Horas	5,0	5,0
	7 Días	5,0	5,0
	14 Días	5,0	5,0
	28 Días	5,0	5,0
<i>E. coli</i> <sup>f</sup>	6 Horas	5,0	5,0
	24 Horas	5,0	5,0
	7 Días	5,0	5,0
	14 Días	5,0	5,0
	28 Días	5,0	5,0
<i>C. albicans</i>	7 Días	4,8	4,8
	14 Días	4,8	4,8
	28 Días	4,8	4,8
<i>A. niger</i>	7 Días	4,3	4,4
	14 Días	4,1	4,3
	28 Días	4,2	4,1

Las composiciones M y N muestran una resistencia a la normalización lagrimal de aproximadamente 18.

5 **Tabla I: Ejemplos O a V**

Los ejemplos O a V muestran que tanto la osmolalidad como la viscosidad de las composiciones que contienen Carbómero pueden obtenerse en el intervalo deseado usando cloruro sódico mientras que se mantenga la concentración de sodio por debajo de 0,4 %.

ES 2 461 617 T3

<b>Composición</b>	<b>O</b>	<b>P</b>	<b>Q</b>	<b>R</b>
Carbopol 974P	0,4	0,4	0,4	0,4
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Ácido Bórico	0,3	0,3	Nada	Nada
Manitol	0,3	0,3	0,3	0,3
Propilenglicol	0,75	0,75	0,75	0,75
Cloruro Sódico	0,23	0,23	0,23	0,40
Cloruro de Benzalconio	0,002	Nada	0,002	0,002
Hidróxido Sódico, y/o Ácido Clorhídrico	CS hasta pH 6,5 ± 0,2			
Agua Purificada	CS hasta 100 %			
Osmolalidad (mOsm/kg)	253	244	200	268
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>	51	59	63	21

<b>Composición</b>	<b>S</b>	<b>T</b>	<b>U</b>	<b>V</b>
Carbopol 974P	0,4	0,4	0,4	0,4
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Ácido Bórico	0,3	0,3	0,3	0,3
Manitol	Nada	0,3	0,3	0,3
Propilenglicol	0,75	Nada	Nada	0,75
Cloruro Sódico	0,23	0,23	0,53	Nada
Cloruro de Benzalconio	0,002	0,002	0,002	0,002
Hidróxido Sódico, y/o Ácido Clorhídrico	CS hasta pH 6,5 ± 0,2			
Agua Purificada	CS hasta 100 %			
Osmolalidad (mOsm/kg)	237	149	240	179
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>	59	53	15	>155

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición oftálmica multi-dosis, que comprende:
  - un primer poliol, seleccionándose el primer poliol de manitol, sorbitol o una combinación de los mismos;
  - un segundo poliol, seleccionándose el segundo poliol de propilenglicol, glicerina o una combinación de los mismos;
  - una cantidad eficaz de borato, siendo la cantidad eficaz menor que 0,5 % p/v de la composición total;
  - BAC (cloruro de benzalconio) como un conservante anti-microbiano, siendo la concentración de BAC en la composición mayor que 0,0007 % p/v pero menor que 0,0035 % p/v; y
  - agua.
2. Una composición como en la reivindicación 1 en la que la composición satisface Ph. Eur. A, Ph. Eur. B o ambas.
3. Una composición como en la reivindicación 1 o 2 en la que la concentración del primer poliol es al menos 0,01 % p/v pero no mayor que 0,5 % p/v.
4. Una composición como en la reivindicación 3 en la que la concentración del primer poliol es menor que 0,35 % p/v.
5. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la concentración del BAC es menor que 0,0025 % p/v de la composición.
6. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la concentración del BAC es menor que 0,0015 % p/v de la composición.
7. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el segundo poliol es al menos 0,1 pero menor que 5 % p/v de la composición.
8. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el primer poliol es manitol.
9. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición está sustancialmente exenta de cualquier conservante distinto de cloruro de benzalconio.
10. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la resistencia proporcionada por la composición a la normalización del pH lacrimal tras instilación en el ojo es menor que 25 µl de NaOH 1M/ml de composición.
11. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la resistencia proporcionada por la composición a la normalización del pH lacrimal tras instilación en el ojo es menor que 15 µl de NaOH 1M/ml de composición.
12. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el pH de la composición es de 6,2 a 7,7.
13. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende agente terapéutico.
14. Una composición como en la reivindicación 13 en la que el agente terapéutico es brinzolamida, brimonidina o una combinación de los mismos.
15. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un polímero aniónico.
16. Una composición como en la reivindicación 15 en la que el polímero aniónico se selecciona de goma xantana o un polímero de carboxivinilo.
17. Una composición como en la reivindicación 15 en la que el polímero aniónico es un polímero de carboxivinilo.
18. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición es una suspensión con un agente terapéutico suspendido en solución.
19. Una composición como en la reivindicación 18 en la que la viscosidad de la suspensión es mayor que 0,02 Pas (20 cps) pero menor que 0,5 Pas (500 cps) en la que la viscosidad de la suspensión se mide a una alta tasa de cizalladura de 120 s<sup>-1</sup> a temperatura ambiente.
20. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la que la composición está libre de cualquier agente terapéutico anti-infectivo o anti-biótico.

21. Una composición como en la reivindicación 18 o 19 en la que la suspensión se redispersa en no más de 15 segundos de agitación vigorosa.
22. Una composición como en la reivindicación 13 en la que el agente terapéutico es una combinación de brinzolamida y brimonidina.
- 5 23. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un procedimiento para tratar un ojo de un mamífero, comprendiendo el procedimiento:
- administrar dicha composición al ojo del mamífero repetidamente durante un periodo de tiempo prolongado.
24. La composición como en la reivindicación 23 en la que la composición se administra al menos una vez al día durante un periodo de al menos un mes.
- 10 25. La composición como en la reivindicación 23 o 24 para su uso en dicho procedimiento que además comprende, antes de la administración, diagnosticar el ojo del mamífero con un trastorno del ojo que se trata adecuadamente con administración crónica del agente terapéutico.
26. La composición como en la reivindicación 25 en la que el trastorno del ojo es presión intraocular elevada.