

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 919**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/31** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2009 E 13154095 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2591780**

54 Título: **Formulaciones tópicas con un óxido de amina terciaria**

30 Prioridad:

**06.10.2008 US 102975 P**  
**18.08.2009 US 542739**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.09.2014**

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)**  
**1400 North Goodman Street, Area 62**  
**Rochester, NY 14609, US**

72 Inventor/es:

**MARLOWE, ZORA TERESA;**  
**BANDYOPADHYAY, PARAMITA;**  
**WANG, HONGNA y**  
**PHILLIPS, ERIC**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 496 919 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

Formulaciones tópicas con un óxido de amina terciaria

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones que incluyen una sustancia activa farmacéutica y un \*óxido de amina terciaria y ácido sórbico como componente conservante adicional.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Una formulación oftálmica tal como una formulación de gotas oculares que contiene una sustancia farmacéutica activa normalmente incluye un agente conservante para inhibir el crecimiento de bacterias y/o de hongos si la formulación se contamina con dichos organismos. Se conocen varios agentes conservantes para usar en formulaciones oftálmicas. Dichos agentes conservantes deberían tener un amplio espectro de actividad conservante y no ser irritantes para el ojo. No obstante, muchos agentes conservantes tienen una tendencia a irritar el tejido ocular, especialmente si están presentes a concentraciones relativamente altas. De acuerdo con lo anterior, las formulaciones oftálmicas que contienen cantidades relativamente pequeñas del agente conservante, como se describe en el documento WO 2008/049042, o un agente conservante con un perfil de toxicidad relativamente baja, son todas de interés continuado.

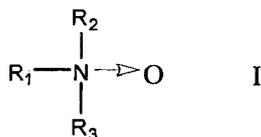
- 20 El documento JP 2007/106727 describe formulaciones farmacéuticas oftálmicas que contienen óxidos de amino de tipo PEG así como óxidos de aminas terciarias. Sin embargo, el documento JP 2007/106727 divulga simplemente el uso de óxidos de amina como componente cosmético y, adicionalmente, a concentraciones muy altas. Asimismo, los documentos US 2008/194518 and US 2007/015710 describen formulaciones oftálmicas que contienen óxidos de aminas terciarias en cantidades muy altas.

- 25 El documento US 2004/0034042 describe composiciones que comprenden (a) una xantina, (b) un tampón y (c) al menos un miembro seleccionado de ácido sórbico, EDTA y sales de los mismos. Asimismo, los documentos EP 0 328 355 and EP 0 572 190 describen el uso de ácido sórbico en productos de limpieza para bebés y en composiciones oftálmicas acuosas.

- 30 La patente de EE.UU. N° 5.840.671 describe una solución para lentes de contacto que contiene un óxido de amina terciaria y un tensioactivo aniónico en forma de una sal de trietanolamina. Estos dos componentes de limpieza están presentes en la solución a una concentración total de 0,1% en peso a 20% en peso. Asimismo, la proporción en peso del óxido de amina terciaria y el tensioactivo aniónico es de 1:4 a 30:1. Se dice que la combinación del óxido de amina terciaria y el tensioactivo aniónico proporciona un "mayor grado de efecto de limpieza que cualquier solución de limpieza que use únicamente uno de estos dos tipos de agentes de superficie activa". Asimismo, si la cantidad total del óxido de amina terciaria y el tensioactivo aniónico es inferior al 0,1% en peso, la solución para lentes "no exhibe un efecto de limpieza satisfactorio".

**Sumario de la invención**

- 40 La invención está dirigida a una formulación farmacéutica tópica que comprende de 0,5 ppm a 1000 ppm de un óxido de amina terciaria de la fórmula general I



- 45 donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> se seleccionan de forma independiente de un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, donde el óxido de amina terciaria funciona como conservante o potencia la eficacia conservante de la formulación farmacéutica; un agente activo farmacéutico y ácido sórbico como componente conservante adicional.

- 50 La invención también está dirigida a un método para conservar una formulación farmacéutica.

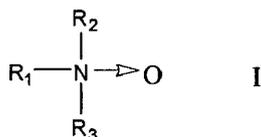
- El procedimiento incluye añadir un óxido de amina terciaria de la fórmula general I a la formulación farmacéutica. El óxido de amina terciaria está presente de 0,5 ppm a 1000 ppm y la formulación farmacéutica es una formulación tópica multidosis que incluye un agente farmacéutico activo. En particular, el óxido de amina terciaria se añade a una formulación oftálmica para potenciar la eficacia conservante de dichas formulaciones.

**Descripción detallada de la invención**

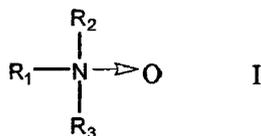
- 60 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente farmacéutico activo" hace referencia a un compuesto, o una mezcla de compuestos, que, cuando se administra a un sujeto (ser humano o animal), produce un efecto

farmacológico y/o fisiológico deseado mediante acción local y/o sistémica. De acuerdo con lo anterior, las formulaciones farmacéuticas que comprenden un óxido de amina terciaria de la fórmula general I tienen el beneficio de conservarse adecuadamente sin que tengan un efecto fisiológico duro, tal como irritación o molestias, que son habituales con muchos agentes conservantes. La expresión "agente farmacéutico de prescripción es un agente farmacéutico activo que está incluido en una formulación, donde la formulación requiere la aprobación del médico (una prescripción médica) por la U.S. food and Drug Administration.

La invención está dirigida a una formulación farmacéutica tópica, que comprende: un óxido de amina terciaria de la fórmula general I



donde  $R_1$  es un alquilo  $C_8-C_{18}$  y  $R_2$  and  $R_3$  se seleccionan de forma independiente de un alquilo  $C_1-C_4$  o hidroxialquilo  $C_1-C_4$  o, donde el óxido de amina terciaria funciona como conservante o potencia la eficacia conservante de la formulación farmacéutica; un agente activo farmacéutico y ácido sórbico como componente conservante adicional. La invención también está dirigida al uso de un óxido de amina terciaria de fórmula general I para potenciar la conservación de una formulación farmacéutica tópica, en particular una formulación oftálmica, que incluye un agente farmacéutico y un componente conservante adicional.



donde  $R_1$  es un alquilo  $C_8-C_{18}$  y  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan de forma independiente de un alquilo  $C_1-C_4$  o hidroxialquilo  $C_1-C_4$ , el óxido de amina terciaria está presente de 0,5 ppm a 1000 ppm y el componente conservante adicional es ácido sórbico.

El óxido de amina terciaria de la fórmula general I está presente en la formulación de 0,5 ppm a 1000 ppm. En otras realizaciones, el óxido de amina terciaria de la fórmula general I está presente en la formulación de 0,5 ppm a 60 ppm.

La presencia del óxido de amina terciaria de fórmula general I en las formulaciones farmacéuticas tópicas descritas demuestra una "sinergia" conservante con otro componente conservante. Se cree que el óxido de amina terciaria complementa a un componente conservante en la formulación. De hecho, se necesitan cantidades relativamente pequeñas del óxido de amina terciaria para potenciar la eficacia conservante de las formulaciones, en particular frente a hongos, por ejemplo *Fusarium solani* y *Candida albicans*. Normalmente, las formulaciones que incluyen un óxido de amina terciaria de la fórmula general I exhiben una reducción en la población celular de dos órdenes log tras 7 días de los siguientes cinco microorganismos *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*, o prevendrán el crecimiento de la carga biológica fúngica en  $\pm 0,5$  log. Véase y compárese, por ejemplo, los datos biocidas independientes enumerados en las Tablas 7 y 8.

Como se ha indicado, las formulaciones tópicas también incluyen un componente conservante adicional.

El otro componente conservante que se usa en combinación con un óxido de amina terciaria de fórmula general I es ácido sórbico.

En algunas formulaciones oftálmicas, tales como gotas multidosis para rehumidificar el ojo para usar con lentes de contacto o una formulación para aliviar las molestias oculares o los síntomas del ojo seco, las formulaciones pueden incluir uno o más componentes demulcentes, de confort o de amortiguamiento. Componentes de confort adecuados son, entre otros, gomas naturales hidrosolubles, polímeros derivados de celulosa y similares y dexpanthenol. Gomas naturales útiles incluyen goma guar, goma tragacanto y goma de hidroxipropilo. Componentes de confort derivados de celulosa útiles incluyen polímeros derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares. Un componente de confort muy útil es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Algunos componentes de confort no celulósicos incluyen propilenglicol o glicerina. Los componentes de confort están normalmente presentes en la solución de 0,01% a 1% (peso/volumen).

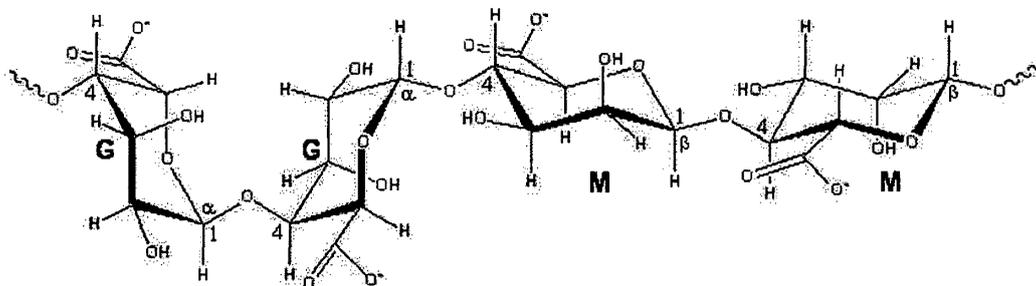
Un agente de confort preferido es ácido hialurónico, que es un polisacárido lineal (polímero biológico de cadena larga) formado por unidades repetidas de disacárido que consisten en ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidos por enlaces  $\beta$  (1-3) y  $\beta$  (1-4) glucosídicos. El ácido hialurónico se distingue de los otros glucosaminoglucanos porque carece de enlaces covalentes a la proteína y a los grupos sulfónicos. El ácido hialurónico es ubicuo en animales y la

concentración más alta se halla en el tejido conjuntivo blando. Desempeña un papel importante para fines mecánicos y de transporte en el cuerpo; por ejemplo, proporciona elasticidad y las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales y también es un componente importante del cuerpo vítreo del ojo.

5 El ácido hialurónico está aceptado por la comunidad oftálmica como compuesto que puede proteger a las células o tejidos biológicos de fuerzas compresoras. De acuerdo con lo anterior, se ha propuesto al ácido hialurónico como componente de una composición oftálmica viscoelástica para la cirugía de cataratas. Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, elástico duro en condiciones estáticas y menos viscoso con fuerzas de cizalladura pequeñas, permite que el ácido hialurónico funcione básicamente como absorbente de shock para células y tejidos. El ácido hialurónico también tiene una capacidad relativamente grande para absorber y conservar agua. Las propiedades indicadas del ácido hialurónico dependen del peso molecular, la concentración de la solución y el pH fisiológico. A concentraciones bajas, las cadenas individuales se enredan y forman una red continua en solución, lo que proporciona al sistema propiedades interesantes, tales como una viscoelasticidad y pseudoplasticidad pronunciadas, que son únicas para un polímero hidrosoluble a una concentración baja.

15 Otro agente de confort de interés específico es el alginato. El alginato es un biopolímero aniónico producido por diversos microorganismos y algas marinas. El alginato es un polisacárido que comprende unidades de ácido  $\beta$ -D-manurónico y unidades de ácido  $\alpha$ -L-gulurónico. Algunos polímeros de alginato son copolímeros de bloque con bloques de las unidades de ácido (o sal) gulurónico que alternan con bloques de las unidades del ácido (o sal) manurónico como se representa más adelante por partes,

20 Algunas moléculas de alginato tienen unidades únicas de ácido (o sal) gulurónico que alternan con unidades únicas de ácido (o sal) manurónico. La propiedad y la distribución de la unidad manurónica y gulurónica, junto con el peso molecular promedio, afectan a las propiedades físicas y químicas del copolímero. Véase Haug, A. et al., Acta Chem. Scand., 183-90 (1966). Los polímeros de alginato tienen propiedades reológicas viscoelásticas y otras propiedades que los convierten en adecuados para algunas aplicaciones médicas. Véase Klock, G. et al., "Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates," Biomaterials, Vol. 18, No. 10, 707-13 (1997). El uso de alginato como espesante para uso oftálmico tópico se divulga en la patente de EE.UU. N° 6.528.465 y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2003/0232089. En la patente de EE.UU. N° 5.776.445 se usa alginato como agente de liberación farmacológica que se aplica tópicamente en el ojo. La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2003/0232089 enseña una formulación para el ojo seco que contiene dos ingredientes poliméricos, incluyendo alginato.



35 El alginato usado en las formulaciones normalmente tienen un peso molecular promedio en número de aproximadamente 20 kDa a 2000 kDa, o de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 1000 kDa, por ejemplo aproximadamente 325 kDa. La concentración del alginato es de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 2,0 % en peso. Más típicamente, la concentración del alginato es de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso.

40 En algunos casos, la formulación tópica incluirá un agente farmacéutico de prescripción. Asimismo, como se ha mencionado, la formulación tópica puede ser una formulación oftálmica prescrita o recomendada por un médico o un profesional sanitario, por ejemplo un D. O., para el tratamiento de una afección ocular o una enfermedad ocular. Asimismo, la formulación oftálmica también puede incluir un agente farmacéutico de prescripción.

45 Formulaciones oftálmicas de referencia de ejemplo para el tratamiento del ojo seco se proporcionan en las Tablas 1 a 5. Cada componente se indica en % en peso/peso como se ha indicado y el óxido de alquilamina es óxido de miristamina, óxido de lauramina o cualquier mezcla de los mismos. Información adicional sobre las formulaciones del ojo seco se pueden encontrar en la solicitud de patente de EE.UU. n° de serie 11/842.394, presentada el 21 de agosto de 2007, ahora la publicación de EE.UU. N° 2008/0057022.

Tabla 1.

Componente	% p/p
Carbopol® 980NF	de 0,02 a 0,2

Componente	% p/p
Glicerina	de 0,01 a 0,5
Óxido de alquilamina	De 0,001 a 0,1
PHMB (ppm)	De 0,3 a 1,1
sorbitol	De 0,5 a 5,0
Agua purificada	c.s. hasta 100%

Otras formulaciones oftálmicas de referencia de una solución hipotónica tamponada estéril destinada para usar como lágrima artificial y lubricante para proporcionar terapia calmante a ojos secos e irritados se enumeran en las Tablas 2 a 5. Por ejemplo, las soluciones de la Tabla 2 son soluciones de viscosidad baja que no producen desenfoque que contienen propilenglicol y glicerina como demulcentes, que se cree que lubrican o amortiguan el epitelio corneano. La solución también contiene alginato, un hidrocoloide, que se cree que interacciona con la capa de mucina en la película lagrimal y mantiene un ambiente ocular húmedo durante un periodo prolongado de tiempo. También se cree que el alginato estabiliza la película lagrimal y proporciona alivio prolongado a los ojos secos.

**Tabla 2.**

Componente	% p/p
Protanal LF200M alginato	De 0,05 a 0,5
Glicerina	De 0,1 a 1,0
propilenglicol	De 0,1 a 1,0
Óxido de alquilamina	De 0,001 a 0,1
PHMB (ppm)	De 0,3 a 0,8
Borato sódico	De 0,01 a 0,04
Ácido bórico	De 0,2 a 0,8
Dequest®2016	De 0,02 a 1,2
Agua purificada, USP	c.s. hasta 100%

**Tabla 3.**

Componente	% p/p
Hidroxietilcelulosa o hidroxipropil guar	De 0,2 a 2,0
Propilenglicol	De 2,0 a 20
Óxido de alquilamina	De 0,001 a 0,1
Polyquaternium-1 (ppm)	De 1 a 5
EDTA	De 0,02 a 0,25
Agua purificada, USP	c.s. hasta 100%

**Tabla 4.**

Componente	% p/p
Aceite mineral	De 3,0 a 7,0
Tampón fosfato <sup>a</sup>	De 0,1 a 0,5
Óxido de alquilamina	De 0,001 a 0,1
PHMB (ppm)	De 0,3 a 0,8
EDTA	De 0,005 a 0,02
Tensioactivo <sup>b</sup>	De 0,2 a 1,0
NaCl	De 0,3 a 1,0
Agua purificada, USP	c.s. hasta 100%
a – Una mezcla de NaHPO <sub>4</sub> y Na <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .	
b – Una mezcla de polisorbato 80 y PEG-40-octilfeniléter	

Tabla 5.

Componente	% p/p
Hialuronato	De 0,05 a 0,25
Tampón fosfato <sup>a</sup>	De 0,1 a 0,5
Óxido de alquilamina	De 0,001 a 0,1
Glicerina	De 0,3 a 1,2
EDTA	De 0,005 a 0,02
NaCl	De 0,3 a 1,0
Agua purificada, USP	c.s. hasta 100%
a – Una mezcla de NaHPO <sub>4</sub> y Na <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .	

Un conjunto de ejemplos de referencia de formulaciones oftálmicas con un sistema conservantes de alcohol amino/sal de cinc se proporcionan en la Tabla 6.

5

Tabla 6.

Componente	% p/p
Hidroxipropil guar	De 0,1 a 0,6
Ácido bórico	De 0,2 a 0,7
Óxido de alquilamina	De 0,001 a 0,1
ZnCl	De 0,3 a 1,2
AMP	De 0,05 a 0,5
Propilenglicol	De 0,5 a 2,0
Agua purificada, USP	c.s. hasta 100%

#### 1. Uso de uno o más aminoóxidos de alquilo en una formulación farmacéutica tópica.

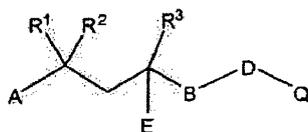
10 El agente activo farmacéutico puede ser cualquier compuesto que se usa para tratar una enfermedad cualquiera o una afección médica cualquiera. De acuerdo con lo anterior, el agente farmacéutico activo se puede seleccionar de una clase cualquiera de compuestos, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos (incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antiprotzoarios), agentes antialérgicos, agentes antiproliferativos, agentes antiangiogénicos, agentes antioxidantes, agentes antihipertensores, agentes neuroprotectores, antagonistas de receptores celulares, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, agentes de reducción de la PIO, antagonistas beta-adrenoceptores, agonistas alfa-2-adrenoceptores, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas colinérgicos, prostaglandinas y agonistas de los receptores de prostaglandinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ("ECA"), ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE AMPA, antagonistas de NMDA, antagonistas de receptores de angiotensina, agonistas de la somatostatina, inhibidores de la desgranulación de mastocitos, bloqueantes de receptores alfa-adrenérgicos, antagonistas de alfa-2-adrenoceptores, miméticos del tromboxano A<sub>2</sub>, inhibidores de la proteína quinasa, derivados de prostaglandina F, antagonistas de la prostaglandina-2-alfa, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y agentes muscarínicos.

25 De particular interés son los agentes farmacéuticos activos que se sabe que tratan una enfermedad o trastorno ocular incluyendo, entre otros, una enfermedad o trastorno del segmento posterior. En determinadas realizaciones, dicha enfermedad o trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en retinopatía diabética, edema macular diabético, edema macular cistoide, degeneración macular por la edad (incluida la forma húmeda y seca), neuritis óptica, retinitis, coriorretinitis, uveítis intermedia y posterior y neovascularización de la coroides.

30 El glaucoma es un grupo de enfermedades que se caracterizan por la muerte de células glanglionales de la retina ("CGR"), pérdida de campo visual específico y atrofia del nervio óptico. El glaucoma es la tercera causa principal de ceguera en todo el mundo. Una presión intraocular ("PIO") alta en comparación con la media de la población es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma. No obstante, muchos individuos con una PIO alta no presentan pérdida glaucomatosa de visión. Por el contrario, existen pacientes con glaucoma con PIO normal. Por tanto, se han dedicado esfuerzos continuos para aclarar los mecanismos patogénicos de la degeneración glaucomatosa del nervio óptico.

35 Se ha postulado que una PIO elevada comprime las fibras del nervio óptico, lo que da lugar a una axotomía fisiológica efectiva y a problemas con el transporte axonal. La PIO alta también da lugar a la compresión de los vasos sanguíneos que irrigan las cabezas del nervio óptico ("CON"), lo que produce la muerte progresiva de las CGR. Véase, por ejemplo, M. Rudzinski and H.U. Saragovi, Curr. Med. Chem.-Central Nervous System Agents, Vol. 5, 43 (2005).

En una realización, el agente farmacéutico anti-glaucoma tiene la fórmula general II

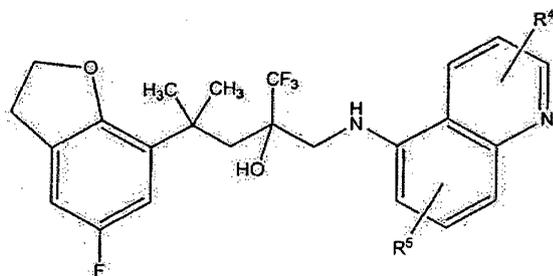


II

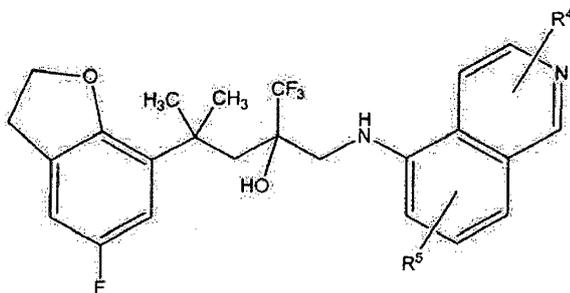
5 donde A y Q se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo sustituidos con al menos un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo hidroxilo o grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; D es el grupo NH- o -NR', donde R' es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; y E es el grupo hidroxilo.

10 Agentes farmacéuticos de ejemplo de fórmula general II incluyen A como un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; A como un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; D es el grupo -NH-; E es un grupo hidroxilo; y R<sup>3</sup> es un grupo trifluorometilo.

15 Compuestos de ejemplo incluyen un agonista del receptor de glucocorticoides que tienen las fórmulas III o IV, como se divulga en la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. 2006/0116396.



(III)



(IV)

20 donde R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa, C<sub>1</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituidos lineales o ramificados, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa, C<sub>1</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituidos lineales o ramificados, grupos alquilo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) no sustituidos y grupos alquilo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (como alternativa, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) sustituidos.

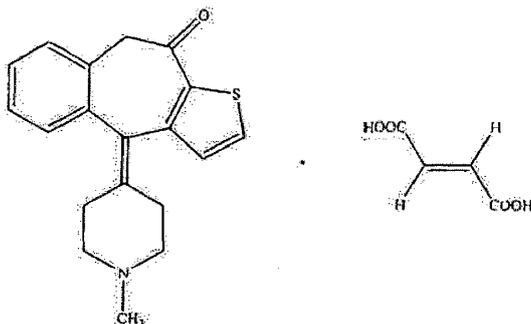
30 Otra realización incluye formulaciones oculares prescritas o recomendadas por un médico, o un profesional sanitario, para tratar afecciones alérgicas oculares. La alergia se caracteriza por una respuesta inflamatoria local o sistémica a alérgenos. La conjuntivitis alérgica es un trastorno que se caracteriza por los signos y síntomas clínicos de picor, enrojecimiento, lagrimeo e inflamación de los ojos. Se ha estimado que un 20% de la población de EE.UU. sufre inflamación del ojo. Los signos y síntomas de conjuntivitis alérgica pueden afectar significativamente a la calidad de vida de los pacientes, a las interacciones sociales, a la productividad en el trabajo y la escuela, a la capacidad para realizar tareas visuales, tales como con el uso de un ordenador o leer.

35 En la actualidad, los tratamientos farmacéuticos disponibles para la inflamación del ojo o los síntomas de inflamación del ojo incluyen (1) antihistamínicos, (2) fármacos que bloquean la liberación de histamina y otras sustancias de los mastocitos (p. ej., estabilizantes de mastocitos), (3) fármacos con múltiples modos de acción (agentes antihistamínicos/estabilizantes de mastocitos) y (4) fármacos que pueden constreñir activamente los vasos sanguíneos, de modo que reducen el enrojecimiento y la inflamación (p. ej., vasoconstrictores). Adicionalmente se han usado  
40 lágrimas artificiales para lavar los alérgenos de los ojos.

El deseo de un tratamiento concreto para la inflamación de los ojos se puede medir contra los siguientes factores (1) eficacia en el inicio de la acción, (2) duración de la acción, (3) eficacia en el control de signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica y (4) comodidad de la instilación de las gotas en el ojo.

5 En otro aspecto más, la formulación que comprende: (a) ketotifeno o una sal del mismo en una concentración de 0,001 % a 0,2 % (peso/volumen o "p/v"); (b) nafazolina o una sal de la misma una concentración de 0,001 % a 0,2 % (p/v); y (c) agua.

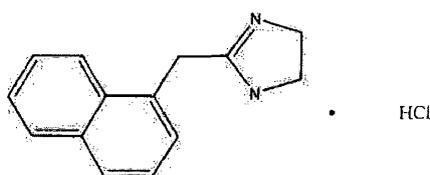
10 En el método descrito en el presente documento se pueden usar ketotifeno o cualquier sal de ketotifeno oftálmicamente aceptable, aunque se prefiere fumarato de ketotifeno. El fumarato de ketotifeno se representa mediante la fórmula siguiente:



15 El ketotifeno o una sal de ketotifeno están presentes en una formulación en una concentración de 0,001 % a 0,2 % (o, como alternativa, de 0,001 % a 0,1 %). En una realización, el ketotifeno o una sal de ketotifeno están presentes en una concentración de 0,01 % a 0,05 %; preferentemente, de 0,01 % a 0,04 %; más preferentemente de 0,02 % a 0,03 %. Las concentraciones de sales de ketotifeno que dan esas concentraciones de ketotifeno se pueden calcular fácilmente; el uso de, por ejemplo, fumarato de ketotifeno en una concentración de 0,0345 % proporciona una concentración de  
20 ketotifeno en la formulación de 0,025 %.

Otra realización está dirigida a una formulación ocular que incluye un agente antienrojecimiento que puede aliviar el enrojecimiento del ojo. El agente antienrojecimiento preferido es nafazolina o una sal oftálmicamente aceptable del mismo tal como, por ejemplo, nafazolina clorhidrato. Otros agentes antienrojecimiento que se pueden usar incluyen,  
25 entre otros, tetrahidrozolina, efedrina, fenilefrina, oximetazolina, xilometazolina, pseudoefedrina, tamazolina, otros vasoconstrictores, combinaciones de los mismos, así como sales oftálmicamente aceptables de los mismos (p. ej. tetrahidroxolina clorhidrato).

30 La nafazolina clorhidrato se representa mediante la fórmula siguiente:



35 La nafazolina o una sal de nafazolina pueden estar presentes en una composición de un método de la presente invención en una concentración de 0,001 % a 0,2 % (o, como alternativa, de 0,001 % a 0,1 %). En una realización, la nafazolina o una sal de nafazolina están presentes en una composición a una concentración de 0,01 % a 0,1 %; preferentemente, de 0,01 % a 0,07 %; más preferentemente de 0,02 % a 0,06 %. Las concentraciones de la sal de nafazolina que dan esas concentraciones de nafazolina base se pueden calcular fácilmente; el uso de, por ejemplo, nafazolina clorhidrato en una concentración de 0,025 % proporciona una concentración de nafazolina base en la formulación de 0,021 %. Información adicional sobre las formulaciones que contienen ketotifeno, nafazolina o una  
40 correspondiente sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos se puede encontrar en la solicitud de patente de EE.UU. Nº de serie 10/972.571, presentada el 25 de octubre de 2005.

45 Las composiciones oftálmicas normalmente incluirán agentes de tonicidad, por ejemplo sales tales como NaCl, para aproximar la presión osmótica de los fluidos lagrimales normales que, como se indica en la patente de EE.UU. Nº 6.274.626, es equivalente a una solución al 2,5% de glicerol. La presión osmótica, medida como la osmolalidad, es, generalmente, de aproximadamente 180 a 420 mOsm/kg, para formulaciones oftálmicas convencionales.

En particular, las formulaciones oftálmicas para el tratamiento del ojo seco tendrán, a veces, una osmolalidad medida de 180 a 280 mOsm/kg.

5 No obstante, en algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se puede formular a la osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 875 mOsm/kg, para algunos fines deseados. Por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. de asignación conjunta nº 2006/0148899, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad, proporciona formulaciones oftálmicas que tiene una osmolalidad de 400 a 875 mOsm/kg, que se ha descubierto que siguen proporcionando comodidad a un usuario.

10 Otra realización está dirigida a una formulación farmacéutica prescrita o recomendada por un médico o un profesional sanitario para tratar una afección dermatológica o una enfermedad dermatológica. Por ejemplo, se sabe que los compuestos de la clase FK506 se pueden formular en emulsiones estables. Las emulsiones, ya que contienen una fase acuosa, son mucho menos oclusivas que las composiciones basadas en aceite y, por tanto, son mejor toleradas en muchas situaciones. De acuerdo con lo anterior, en una realización, una formulación tópica, en forma de una emulsión, comprende un compuesto de la clase FK506, un alcanodiol fisiológicamente aceptable, éter diol o alcohol diéter que contiene hasta 8 átomos de carbono como disolvente para el compuesto de la clase FK506 y uno o más aminoóxidos de alquilo como agente conservante. Un compuesto de la "clase FK506" es un compuesto que tiene la estructura básica de FK506 t y que tiene al menos una de las propiedades biológicas de FK506 (p. ej., propiedades inmunosupresoras). El compuesto puede estar en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. 15 20 Un compuesto preferido de la clase FK 506 se divulga en el documento EP 427 680; por ejemplo el Ejemplo 66a (también denominado 33-epi-cloro-33-desoxiascomicina).

**Ejemplos de referencia**

25 Las siguientes formulaciones tamponadas con borato se prepararon y se indican en las Tablas 7 y 8. Cada formulación incluye 0,6% en peso de ácido bórico y 0,1% en peso de borato sódico, junto con los otros componentes enumerados. Todas las formulaciones son ejemplos de referencia, a excepción del ejemplo 15

**Tabla 7.**

<b>Ejemplo de referencia</b>	<b>C1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>C2</b>	<b>4</b>
NaCl	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5
PHMB (ppm)	1	1	--	1	0,5	0,5
Óxido de lauramina (ppm)	--	300	300	150	--	100
<u>Datos biocidas a las 4 horas con 10% de suelo orgánico</u>						
S. aureus	2,7	4,7	> 4,6	4,7	2,0	4,6
P. aeruginosa	--	> 4,7	1,1	> 4,7	2,4	> 4,7
S. marcescens	--	> 4,7	1,2	> 4,7	2,4	> 4,7
C. albicans	2,5	> 4,7	4,1	> 4,6	1,1	4,6
F. solani	2,1	4,3	> 4,3	4,3	1,5	4,5

**Tabla 8.**

<b>Ejemplo de referencia</b>	<b>C3</b>	<b>5</b>	<b>C4</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
NaCl	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4
PHMB	--	--	1,1	1,1	--	--
Polilisina (ppm)	10	10	--	--	--	--
Alginato de propilenglicol	--	--	0,005	0,005	--	--
Óxido de lauramina	--	100	--	300	100	150
<u>Datos biocidas a las 4 horas con 10% de suelo orgánico</u>						
S. aureus	2,5	4,8	2,6	4,7	3,1	> 4,6
P. aeruginosa	> 4,7	> 4,7	> 4,7	> 4,7	1,2	1,1
S. marcescens	3,3	4,7	4,3	> 4,7	1,2	1,2
C. albicans	0,4	4,4	0,7	> 4,7	4,6	4,6
F. solani	0,6	4,3	1,4	4,3	> 4,5	> 4,3

**Ejemplo de referencia 9.**

35 Se prepara una formulación farmacéutica de acuerdo con los componentes enumerados en la Tabla 9.

5

Tabla 9.

Componente	% p/p
betaxolol HCl	0,5
NaCl	0,1
Polyquaternium-1	0,001
Óxido de miristamina	0,005
EDTA	1,0
Agua purificada, USP	98

10 **Ejemplos de referencia 10 y 11 y C5**

Las siguientes formulaciones tamponadas con borato se prepararon y se indican en la Tablas 10. Cada formulación incluye 0,5% en peso de ácido bórico y 0,014 % en peso de borato sódico, junto con los otros componentes enumerados. Los datos de eficacia como conservante a los 14 y 28 días también se indican en la Tabla 10 para cada una de las formulaciones de ejemplo. Los datos de C5, C6, 10A and 11A son los datos iniciales de PE y los datos 10B y 11B son los datos de PE tras el almacenamiento en frascos de poli(tereftalato de polietileno) (PET) durante 4 meses a 40° C. Como se ha indicado, la eficacia conservante de las formulaciones se mantiene tras el almacenamiento en condiciones de temperatura relativamente altas.

20 No obstante, es más importante el grado significativo de eficacia conservante observada en las soluciones de alginato sódico. En los intentos anteriores de desarrollar las formulaciones oftálmicas que incluyen tanto alginato sódico como PHMB, los solicitantes y otros en Bausch & Lomb observaron un descenso espectacular de la eficacia conservante de las formulaciones. Se sospechó alguna forma de formación de complejos entre el PHMB catiónico y el alginato aniónico que esencialmente ataría el PHMB. La presencia del óxido de alquilamina mitiga algo esta formación de complejos y, bastante sorprendentemente, la eficacia conservante de las formulaciones se mantiene incluso después de cuatro meses a 40°C-

Tabla 10.

Ejemplo	C5	10		11		C6
Alginato Na <sup>a</sup>	0,25	0,25		0,25		0,25
PHMB (ppm)	1,0	1		2,0		2,0
Óxido de lauramina (ppm)	--	100		100		--
Glicerina	0,6	0,6		0,6		0,6
propilenglicol	0,6	0,6		0,6		0,6
Dequest®2016	0,05	0,05		0,05		0,05
Prueba de PE USP (días)	C5	10A	10B	11A	11B	C6
S. Aureus (14)	3,7	> 4,7	> 4,8	> 4,7	> 4,8	> 4,7
(28)	> 4,7	> 4,7	> 4,8	> 4,7	> 4,8	> 4,7
P. Aeruginosa (14)	1,6	4,7	4,5	> 4,7	> 4,8	1,6
(28)	0,7	> 4,7	> 4,8	> 4,7	> 4,8	0,8
E. Coli (14)	1,6	3,3	2,2	> 4,7	> 4,8	2,4
(28)	0,8	> 4,7	> 4,8	> 4,7	> 4,8	3,6
C. Albicans (14)	0,7	> 4,8	> 5,0	> 4,8	> 5,0	0,8
(28)	2,5	> 4,8	> 5,0	> 4,8	> 5,0	3,0
A. Niger (14)	1,2	> 4,7	4,7	4,1	> 4,7	1,2
(28)	1,2	> 4,7	> 4,7	> 4,7	> 4,7	1,1
a Protanal LF200M						

**Ejemplo de referencia 12.**

Se prepara una formulación de confort oftálmica (ojo seco) de acuerdo con los componentes enumerados en la Tabla 11. Los datos de eficacia conservante a los 12 y 28 días también se indican en la Tabla 11 para la formulación. El 12A son los datos de PE iniciales y los datos 12B son los datos iniciales de PE tras el almacenamiento en frascos de poli(tereftalato de polietileno) (PET) durante 4 meses a 40° C. Como se ha indicado, la eficacia conservante de la formulación se mantiene tras el almacenamiento en condiciones de temperatura relativamente altas.

**Tabla 11. Ejemplo de referencia 12**

Ácido bórico	0,5	
Hialuronato Na	0,15	
polivinilpirrolidona	0,1	
PHMB (ppm)	1,3	
Óxido de lauramina (ppm)	100	
Glicerina	0,6	
propilenglicol	0,6	
Dequest®2016	0,10	
<b>Prueba de PE USP (días)</b>	<b>12A</b>	<b>12B</b>
S. Aureus (14)	> 4,8	> 4,8
(28)	> 4,8	> 4,8
P. Aeruginosa (14)	> 4,8	> 4,8
(28)	> 4,8	> 4,8
E. Coli (14)	> 4,7	> 4,8
(28)	> 4,7	> 4,8
C. Albicans (14)	> 4,9	> 5,0
(28)	> 4,9	> 5,0
A. Niger (14)	4,1	> 4,7
(28)	> 4,7	> 4,7

**Ejemplos de referencia 13 14, 16 y C6 y Ejemplo 15**

En la Tabla 12 se proporcionan formulaciones oftálmicas acuosas que se pueden usar como formulaciones oculares para rehumidificar el ojo con lente de contacto.

**Tabla 12.**

<b>Componente (% p)</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>C6</b>
Hialuronato sódico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
cloruro sódico	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42
Cloruro potásico	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
Ácido bórico	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Borato sódico	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
Cloruro cálcico	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006
Cloruro de magnesio	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006
Óxido de lauramina (ppm)	50	50	50	50	-
Oxicloruro estabilizado (purito)	0,003	--	--	--	0,003
PHMB (ppm)	--	0,8	--		--
Ácido sórbico	--	-	0,005		--
Perborato Na (ppm)	--	-	--	400	--

**Ejemplos de referencia 17 a 20**

En la Tabla 13 se proporcionan formulaciones oftálmicas acuosas que se pueden usar como formulaciones oculares para rehumidificar el ojo con lente de contacto.

**Tabla 13.**

Componente (% p)	17	18	19	C7
Goma hidroxipropil guar	0,15	0,1	0,15	0,15
HPMC E4M	0,3	0,2	--	0,3
Ácido hialurónico	--	0,1	0,2	--
Ácido bórico	0,8	0,8	0,8	0,8
Borato sódico	0,035	0,035	0,035	0,035
propilenglicol	0,8	0,8	0,8	0,8
glicerol	0,3	0,3	0,03	0,3
Óxido de lauramina (ppm)	50	50	50	--
Polyquaternium-1 (ppm)	1	1	1	1

**Ejemplo de referencia 20.**

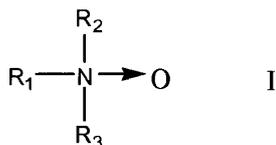
- 5 Se prepara una formulación de confort oftálmica (ojo seco) de acuerdo con los componentes enumerados en la Tabla 14. Los datos de eficacia conservante a los 12 y 28 días también se indican en la Tabla 14 para la formulación.

**Tabla 14.**

Ejemplo	C8	20
Ácido bórico	0,5	0,5
Hialuronato Na	0,2	0,2
PVP K90	0,1	0,1
Perborato Na (ppm)	400	400
Óxido de lauramina (ppm)	--	100
Glicerina	0,6	0,6
propilenglicol	0,6	0,6
EDTA	0,02	0,2
<b>Prueba de PE USP (días)</b>		
S. Aureus (14)	> 4,8	> 4,8
(28)	> 4,8	> 4,8
P. Aeruginosa (14)	> 4,8	> 4,8
(28)	> 4,8	> 4,8
E. Coli (14)	> 4,8	> 4,8
(28)	> 4,8	> 4,8
C. Albicans (14)	3,5	> 5,0
(28)	> 5,0	> 5,0
A. Niger (14)	0,8	> 4,7
(28)	1,0	> 4,7

- 10 En vista de lo anterior, algunos aspectos de la invención se refieren a:

1. Una formulación farmacéutica tópica que comprende: de 0,5 ppm a 1000 ppm de un óxido de amina terciaria de la fórmula general I



15

donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan de forma independiente de un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y un agente farmacéutico activo, donde el óxido de amina terciaria funciona como conservante o potencia la eficacia conservante de la formulación farmacéutica.

2. La formulación del aspecto 1 que además comprende un componente conservante adicional.

3. La formulación del aspecto 2, donde el componente conservante es un componente conservante catiónico seleccionado del grupo que consiste en compuestos de amonio cuaternario y sus polímeros, y biguanidas y sus polímeros.

4. La formulación de cualquiera de los aspectos 1 a 3, donde el óxido de amina terciaria está presente a una concentración de 0,5 ppm a 300 ppm.

5. La formulación de uno cualquiera de los aspectos 1 a 4, donde el óxido de amina terciaria incluye óxido de miristamina u óxido de lauramina.

6. La formulación de uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, que además comprende un componente de confort seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil guar, ácido hialurónico, alginato, dexpanthenol e hidroxipropilmetilcelulosa.

7. La formulación del aspecto 3, donde el componente conservante catiónico se selecciona de poli(biguanida de hexametileno), que está presente en la formulación de 0,1 ppm a 1,3 ppm, alexidina, que está presente en la formulación de 0,5 ppm a 5 ppm, o cloruro de á-[4-tris(2-hidroxietyl)-amónico-cloruro de 2-butenil]poli[1-dimetil amónico-cloruro de 2-butenil]-co-tris(2-hidroxietyl) amónico (polyquaternium-1), que está presente en la formulación de 0,5 ppm a 3 ppm, o polyquaternium-42.

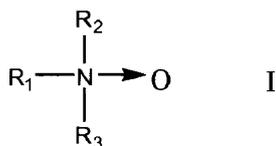
8. La formulación de uno cualquiera de los aspectos 2 y 4 a 6, donde el componente conservante se selecciona del grupo que consiste en polilisina, diglicina, ácido sórbico, polipéptido y peróxido de hidrógeno o una forma estabilizada de peróxido de hidrógeno.

9. La formulación de uno cualquiera de los aspectos 1 a 8, donde el óxido de amina terciaria está presente a de 0,5 ppm a 60 ppm.

10. La formulación de uno cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde el agente farmacéutico es un agente farmacéutico de prescripción.

11. La formulación de uno cualquiera de los aspectos 4 a 10, donde la formulación es una composición oftálmica conservada que tiene una osmolalidad de 225 mOsm/kg a 400 mOsm/kg.

12. El uso de un óxido de amina terciaria de fórmula general I para contribuir a la conservación de una formulación farmacéutica tópica que incluye un agente farmacéutico.



donde  $R_1$  es un alquilo  $C_8-C_{18}$  y  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan de forma independiente de un alquilo  $C_1-C_4$  o hidroxialquilo  $C_1-C_4$ , el óxido de amina terciaria está presente de 0,5 ppm a 1000 ppm.

13. El uso del aspecto 12, donde el óxido de amina terciaria es óxido de miristamina u óxido de lauramina, que está presente a una concentración de 0,5 ppm a 300 ppm.

14. El uso de los aspectos 12 o 13, donde el óxido de amina terciaria y un componente conservante catiónico seleccionado del grupo que consiste en compuestos de amonio cuaternario y sus polímeros, y biguanidas y sus polímeros se usan para conservar la formulación farmacéutica.

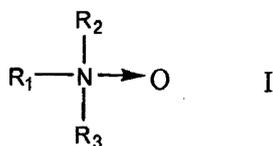
15. El uso de los aspectos 12 o 13, donde el óxido de amina y un componente conservante seleccionado del grupo que consiste en polilisina, diglicina, ácido sórbico, polipéptido y peróxido de hidrógeno o una forma estabilidad de peróxido de hidrógeno se usan para conservar la formulación farmacéutica.

16. El uso de de uno cualquiera de los aspectos 12 a 15, donde el agente activo farmacéutico presente en la formulación farmacéutica proporciona el tratamiento de una enfermedad o trastorno ocular.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica tópica que comprende:

5 de 0,5 ppm a 1000 ppm de un óxido de amina terciaria de la fórmula general I



10 donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> se seleccionan de forma independiente de un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, donde el óxido de amina terciaria funciona como conservante o potencia la eficacia conservante de la formulación farmacéutica; un agente activo farmacéutico y ácido sórbico como componente conservante adicional.

15 2. La formulación de la reivindicación 1, donde el óxido de amina terciaria es óxido de miristamina u óxido de lauramina.

3. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que además comprende un componente de confort seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil guar, ácido hialurónico, alginato, dexpantenol e hidroxipropilmetilcelulosa.

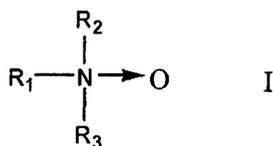
20 4. La formulación de las reivindicaciones 1 a 3, donde el óxido de amina terciaria está presente a de 0,5 ppm a 60 ppm.

5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el agente farmacéutico es un agente farmacéutico de prescripción.

25 6. La formulación de la reivindicación 5, donde el agente farmacéutico de prescripción proporciona el tratamiento de una afección ocular o una enfermedad ocular.

7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la formulación es una composición oftálmica conservada que tiene una osmolalidad de 225 mOsm/kg a 400 mOsm/kg.

30 8. El uso de un óxido de amina terciaria de fórmula general I para potenciar la conservación de una formulación farmacéutica tópica que incluye un agente farmacéutico y un componente conservante adicional.



35 donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan de forma independiente de un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, el óxido de amina terciaria está presente de 0,5 ppm a 1000 ppm y el componente conservante adicional es ácido sórbico.

40 9. El uso de la reivindicación 8, donde el óxido de amina terciaria es óxido de miristamina u óxido de lauramina.