

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 217**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11185810 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2444068**

54 Título: **Composición en forma de gel basada en brimonidina**

30 Prioridad:

21.10.2010 US 405388 P

21.10.2010 FR 1058612

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

24.09.2014

73 Titular/es:

GALDERMA S.A. (100.0%)

Zugerstrasse 8

6330 Cham, CH

72 Inventor/es:

BUGE, JEAN-CHRISTOPHE;

NADAU FOURCADE, KARINE y

MEUNIER, CYRIL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 498 217 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

Composición en forma de gel basada en brimonidina

Antecedentes de la invención

5 Los parabenos son ésteres del ácido para-hidroxibenzoico. Se usan principalmente por sus propiedades bactericidas y fungicidas. Ejemplos de parabenos incluyen metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, isopropilparabeno, bencilparabeno y sus sales. Debido a su bajo coste, larga historia de uso seguro y a la ineficacia de las alternativas naturales, los parabenos son ampliamente usados como conservantes en las industrias cosmética y farmacéutica. Véase Darbre et al., 24 J. Appl. Toxicol. 5-13 (2004) y referencias en la misma.

10 Carbómero es un nombre genérico de Carbopol®, un producto marca comercial de Lubrizol. Carbómero y Carbopol® se usan intercambiamente en la presente solicitud, refiriéndose a un polímero sintético de ácido acrílico reticulado con poli(éteres de alqueno) o divinilglicol. Puede ser un homopolímero de ácido acrílico, reticulado con un alil éter de pentaeritrol, alil éter de sacarosa, o alil éter de propileno. Los carbómeros han sido usados como vehículos para la administración de fármacos. Tienen una larga historia de seguridad y uso efectivo en
15 geles tópicos, cremas, lociones y pomadas, que está soportada por extensos estudios toxicológicos. Han demostrado que tienen unas propiedades de irritación extremadamente bajas y que no son sensibilizantes tras su uso repetido. Los carbómeros o copolímeros de carbómeros se han usado en formulaciones tópicas, por ej., para espesar, emulsionar o suspender.

20 La brimonidina es un agonista alfa-2-adrenérgico selectivo. Se ha usado como monoterapia o como terapia adjunta para disminuir la presión intraocular (IOP) en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular (OHT) desde su aprobación en 1996. También se ha encontrado que la brimonidina es útil para tratar varios trastornos de la piel, tales como la rosácea, el eritema provocado por la rosácea, véanse por ej., la Patente de EE.UU. N° de serie 10/853.585 de DeJovin et al.; la Patente de EE.UU. N° de serie 10/626.037 de Scherer; la Patente de EE.UU. N° de serie 12/193.098 de Theobald et al.; telangiectasias, véase, por ej., la Publicación de la Solicitud de Patente de
25 EE.UU. No. 2006/0264515. Se han descrito composiciones en forma de gel para aplicación tópica que comprenden brimonidina, carbómero y parabeno(s) para el tratamiento de trastornos de la piel, véanse por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° de serie 10/853.585 de DeJovin et al.; la Patente de EE.UU. N° de serie 12/193.098 (Publicación No. US 2009/0061020) de Theobald et al., etc. En particular, la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2009/0061020 describe el uso de una composición tópica que comprende:

30 0,18% (p/p) de tartrato de brimonidina;
0,3% de metilparabeno;
0,45 (p/p) de un conservante adicional, a saber fenoxietanol;
1,25% (p/p) de carbómero 934P;
5,5% (p/p) de glicerina;
35 5,5% (p/p) de propilenglicol; y
0,625% (p/p) de dióxido de titanio al 10%.

En algunas formulaciones de brimonidina en forma de gel para aplicación tópica y formulaciones placebo que contienen carbómero y metilparabeno inesperadamente se han observado partículas cristalinas de metilparabeno.

40 Hay una necesidad de una composición en forma de gel para aplicación tópica que contenga carbómero y metilparabeno que esté sustancialmente exenta de partículas cristalinas de parabenos y reúna el requisito antimicrobiano durante un período extendido de almacenamiento. En la presente solicitud se describen tales composiciones y métodos y productos relacionados.

Breve resumen de la invención

45 En un aspecto general, la presente invención se refiere a una composición en forma de gel para aplicación tópica que comprende:

0,05 a 0,20% (p/p) del conservante, metilparabeno;
0,3 a 0,5% (p/p) del otro conservante, fenoxietanol;
0,80 a 1,50% (p/p) de carbómero; y
9,0 a 13,0% (p/p) de poliol total;

donde la composición en forma de gel para aplicación tópica tiene un pH de 4,5 a 7,5; y

donde cuando la concentración de metilparabeno es mayor que 0,15% (p/p), la concentración de carbómero es menor que 1,25% (p/p).

5 En una realización específica de la presente invención, la composición en forma de gel para aplicación tópica comprende:

0,01 a 5% (p/p) de brimonidina o tartrato de brimonidina.

En una realización preferida de la presente invención, la composición en forma de gel para aplicación tópica comprende:

0,1 a 0,6% (p/p) de tartrato de brimonidina;

10 0,05 a 0,15% (p/p) de metilparabeno;

0,80 a 1,50% (p/p) de carbómero;

4,5 a 6,5% (p/p) de propilenglicol;

4,5 a 6,5% (p/p) de glicerol; y

agua purificada;

15 donde el pH de la composición en forma de gel para aplicación tópica se ajusta a un pH de 5,0 a 6,5 mediante una cantidad adecuada de disolución acuosa de hidróxido de sodio.

En otro aspecto general, la presente invención se refiere a una composición en forma de gel para aplicación tópica según una realización de la presente invención para usar para tratar o prevenir un trastorno de la piel en un sujeto, donde la composición es para administrar tópicamente a un área de la piel del sujeto la cual es, o es propensa a ser, afectada por el trastorno de la piel.

20 Otros aspectos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción, que incluye la descripción detallada de la invención y sus realizaciones preferidas y las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

25 La discusión de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos, o semejantes que han sido incluidos en la presente memoria descriptiva es con el fin de proporcionar contexto a la presente invención. Tal discusión no es una admisión de que cualquiera o todas estas materias forman parte de la técnica anterior con respecto a cualquier invención descrita o reivindicada.

30 A menos que se especifique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Por lo demás, ciertos términos usados en la presente memoria tienen los significados puestos de manifiesto en la memoria descriptiva. Tiene que advertirse que cuando se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un(a) y "el (la)" incluyen referencias al plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

35 Cuando se usa en la presente memoria, "eritema o un sistema asociado con el mismo" se pretende que englobe cualquier tipo o clasificación de rojez de la piel provocada por hiperemia o congestión de los capilares en las capas internas de la piel, y cualquier síntoma asociado con la misma. La expresión "eritema o un sistema asociado con el mismo" engloba rojeces o erupciones en la piel procedentes de cualquier causa. Por ejemplo, puede ser provocado por una lesión de la piel, cirugía u otros procedimientos sobre la piel, infección, inflamación, emoción, ejercicio, calor (eritema ab igne), frío, fotosensibilidad, terapia con radiación, alergia, enfermedades con sofocos, medicaciones, etc.

40 Ejemplos de "eritema o un sistema asociado con el mismo" incluyen, pero no se limitan a, fotosensibilidad, eritema multiforme, y eritema nodoso, y sus síntomas asociados. La fotosensibilidad es provocada por una reacción a la luz solar, la cual se produce con frecuencia cuando algunos factores, tales como una infección o una medicación, aumentan la sensibilidad a la radiación ultravioleta. Sin embargo, la fotosensibilidad también puede producirse sin ninguna sensibilidad acrecentada a la radiación ultravioleta. El eritema multiforme se caracteriza por el aumento de

45 manchas u otras lesiones sobre la piel, las cuales son usualmente provocadas por una reacción a las medicaciones, infecciones, o enfermedades. La mayor parte de los eritemas multiformes están asociados con infecciones de herpes simple o micoplasmas. El eritema nodoso es una forma de eritema que está acompañado por protuberancias sensibles, usualmente sobre las piernas por debajo de las rodillas, y puede ser provocado por ciertas medicaciones o enfermedades.

50 En una realización particular de la presente invención, la expresión "eritema o un sistema asociado con el mismo" incluye eritema de rosácea, es decir, eritema o un sistema asociado con el mismo en un paciente con rosácea. La

rosácea es un trastorno inflamatorio de la piel que generalmente afecta a las mejillas, nariz, barbilla y frente de un paciente. El síntoma principal de la rosácea es el eritema, es decir, la rojez anormal de la piel.

La expresión "eritema o un sistema asociado con el mismo" engloba diferentes niveles o grados de eritema o un sistema asociado con el mismo, de leve a grave.

- 5 A la vista de la presente descripción, un área de la piel que es afectada por eritema o que es propensa a ser afectada por eritema puede identificarse usando signos o medios de diagnóstico conocidos en la técnica, y puede ser tratada con composiciones en forma de gel para aplicación tópica según realizaciones de la presente invención.

10 Cuando se usa en la presente memoria, "telangiectasia o un sistema asociado con la misma" se refiere a una dilatación anormal visible y permanente de los vasos sanguíneos, tales como arteriolas y vénulas. Un vaso sanguíneo visible es un vaso sanguíneo visualmente discernible como una línea para un observador sin la ayuda de equipos de aumento (diferentes de las gafas normalmente usadas por el observador). En varios aspectos, un vaso sanguíneo telangiectático puede tener un diámetro de al menos aproximadamente 0,5 mm. Las telangiectasias pueden estar asociadas con numerosas afecciones, síndromes, enfermedades, y trastornos. Por ejemplo, una telangiectasia facial puede estar asociada con la edad, exposición al sol y el uso del alcohol. Otras enfermedades, 15 trastornos, afecciones, y síndromes asociados con telangiectasias incluyen, en un ejemplo no limitante, escleroderma, telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Olser-Rendu), ataxia-telangiectasia, angioma de araña, cutis marmorata telangiectasia congénita, síndrome de Bloom, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, enfermedad de Sturge-Weber, xeroderma pigmentosa, nevus flammeus, telangiectasias esenciales generalizadas (GET), angioma serpiginoso, arañas vasculares, síndrome de CREST, carcinoma de células basales, y 20 telangiectasia nevoide unilateral.

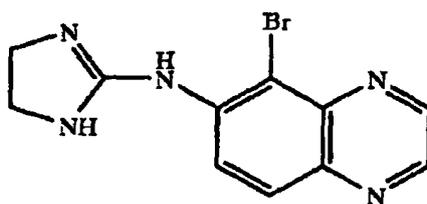
En una realización particular de la presente invención, la expresión "telangiectasia o un sistema asociado con la misma" incluye telangiectasia asociada con rosácea, es decir, telangiectasia o un sistema asociado con la misma en un paciente con rosácea.

- 25 En otra realización particular de la presente invención, la expresión "telangiectasia o un sistema asociado con la misma" incluye telangiectasia inducida por el sol/fotodaño.

La expresión "telangiectasia o un sistema asociado con la misma" engloba diferentes niveles o grados de telangiectasia o síntomas asociados con la misma, de leve a grave.

- 30 A la vista de la presente descripción, un área de la piel que es afectada por telangiectasia o que es propensa a ser afectada por telangiectasia puede identificarse usando signos o medios de diagnóstico conocidos en la técnica, y puede ser tratada con composiciones en forma de gel para aplicación tópica según realizaciones de la presente invención.

Cuando se usa en la presente memoria, el término "brimonidina" se refiere al compuesto (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina que tiene la estructura de la fórmula (I):



Fórmula (I)

- 35 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, tal como tartrato de brimonidina.

La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", cuando se usa en la presente memoria, quiere decir aquellas sales de un compuesto de interés que son seguras y efectivas para el uso tópico en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos especificados. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, 40 pero no se limitan a, sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Ciertos compuestos usados en la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios 45 aminoácidos. Las sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, y dietanolamina. Para una revisión sobre sales farmacéuticamente aceptables véase Berge et al., 66 J. Pharm. Sci. 1-19 (1977).

Cuando se usa en la presente memoria, el término "hidrato" quiere decir un compuesto de interés, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que además incluye una cantidad estequiométrica o no de agua enlazada a él por fuerzas intermoleculares no covalentes.

5 La expresión "composición en forma de gel para aplicación tópica" o "formulación en forma de gel para aplicación tópica" cuando se usa en la presente memoria, quiere decir cualquier formulación o composición en forma de gel que es farmacéutica y/o cosméticamente aceptable para la administración tópica del compuesto o de los compuestos especificados.

10 Cuando se usa en la presente memoria, el término "composición" se pretende que englobe un producto que comprende el ingrediente especificado en la cantidad especificada, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de combinaciones del ingrediente especificado en la cantidad especificada.

15 Cuando se usa en la presente memoria, el término "sujeto" quiere decir cualquier animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, a quien se administrará o a quien han sido administrados compuestos o formulaciones tópicos según realizaciones de la invención. El término "mamífero" cuando se usa en la presente memoria, engloba cualquier mamífero. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, conejos, cobayas, monos, seres humanos, etc., más preferiblemente un ser humano. Preferiblemente, un sujeto está en necesidad de, o ha sido el objeto de observación o experimento de, tratamiento o prevención de un trastorno de la piel, tal como rosácea, eritema de rosácea, telangiectasia, psoriasis, púrpura, eritema de acné, eczema, inflamación de la piel no relacionada con la rosácea, sofocos, flacidez, arrugamiento y/o encogimiento de la piel, o un sistema asociado con el mismo.

20 En un aspecto, "tratamiento" se refiere a una mejora, profilaxis o inversión de una enfermedad o trastorno, o de al menos uno de sus síntomas discernibles. En otro aspecto, "tratamiento" se refiere a una mejora, profilaxis o inversión de al menos un parámetro físico medible relacionado con la enfermedad o trastorno que se está tratando, no necesariamente discernible en o por el mamífero. En aún otro aspecto, "tratamiento" se refiere a inhibir o ralentizar la progresión de una enfermedad o trastorno, físicamente, por ej., estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ej., estabilización de un parámetro físico, o ambos. En aún otra realización, "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de una enfermedad o trastorno.

30 En ciertas situaciones, los compuestos de interés se administran como medida preventiva. Cuando se usan en la presente memoria, "prevención" o "que previene" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado. En un modo preferido de la realización, los compuestos especificados se administran como medida preventiva a un sujeto que tiene una predisposición a una enfermedad o trastorno incluso aunque los síntomas de la enfermedad o trastorno están ausentes o sean mínimos.

35 Como un aspecto de la realización de la presente invención, se han observado partículas cristalinas de metilparabeno en formulaciones de brimonidina en forma de gel para aplicación tópica que contienen 0,2% (p/p) o más de metilparabeno, particularmente en tamaños de lote de 300 g a 250 kg. Véase el Ejemplo 1 más adelante. Esta observación es sorprendente a la vista de la solubilidad del metilparabeno. Según una Hoja de Datos de Seguridad de Materiales (MSDS) de metilparabeno, la solubilidad de metilparabeno en agua es aproximadamente 0,25% (p/p) a 20°C o aproximadamente 0,30% (p/p) a 25°C. La solubilidad del metilparabeno en propilenglicol es 1 en 5 a 25°C, la solubilidad de metilparabeno en glicerol caliente es aproximadamente 1,4%, y véase: MSDS, Chemicals & Laboratory Equipment, Science Lab.com, World Wide Web: sciencelab.com/msds.php?msdsId=9926083. Además, según el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (supra), la solubilidad de metilparabeno en propilenglicol es 1 en 5 a 25°C.

45 A la vista de la solubilidad del metilparabeno en polioles y agua, hubiera sido razonablemente de esperar que 0,30% (p/p) o menos de metilparabeno permaneciera completamente soluble en una composición en forma de gel para aplicación tópica que aproximadamente comprendiera 4,5 a 6,5% (p/p) de un primer poliol en el cual el metilparabeno es sustancialmente soluble, aproximadamente 4,5 a 6,5% (p/p) de un segundo poliol, y aproximadamente 90% (p/p) o menos de agua. La detección de partículas cristalinas de metilparabeno en la composición es completamente inesperada. Sin desear ligarse a la teoría, las partículas cristalinas de metilparabeno observadas en las composiciones de brimonidina en forma de gel para aplicación tópica y en las composiciones placebo pueden haber sido provocadas por una o más razones, tales como recristalización de metilparabeno durante el procedimiento de fabricación, o recristalización de metilparabeno durante el almacenamiento consecuencia de la interacción excipiente-excipiente. Sin la sorprendente observación hecha anteriormente en la presente memoria, no podría razonablemente esperarse la existencia de cristales de metilparabeno en las composiciones en forma de gel para aplicación tópica, y mucho menos desarrollar una formulación mejorada en forma de gel para aplicación tópica exenta de los cristales.

55 La presente invención se refiere a una composición mejorada en forma de gel para aplicación tópica que está sustancialmente exenta de partículas cristalinas y tiene una calidad microbiológica en un período extendido de almacenamiento. La composición mejorada en forma de gel para aplicación tópica según la presente invención comprende:

0,05 a 0,20% (p/p) del conservante, metilparabeno;

0,3 a 0,5% (p/p) del otro conservante, fenoxietanol;

0,80 a 1,50% (p/p) de carbómero; y

9,0% a 13,0% (p/p) de polioles totales;

5 donde la composición en forma de gel para aplicación tópica tiene un pH de 4,5 a 7,5; y

donde cuando la concentración de metilparabeno es mayor que 0,15% (p/p), la concentración de carbómero es menor que 1,25% (p/p).

Según la presente invención, la cantidad de metilparabeno en la composición es aproximadamente 0,05%, 0,075%, 0,10%, 0,125%, 0,15%, ó 0,20% (p/p).

10 Según realizaciones de la presente invención, la cantidad de fenoxietanol en la composición es o es mayor que 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, ó 0,5% (p/p).

Según la presente invención, el carbómero es un polímero sintético de ácido acrílico reticulado con poli(éteres de alqueno) o divinilglicol. Puede ser un homopolímero de ácido acrílico, reticulado con un alil éter de pentaeritritol, alil éter de sacarosa, o alil éter de propileno. Ejemplos de carbómeros que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carbómero 910, 934P, 940, 941, 1342, Carbopol® 974P (carbómero 974P), y Carbopol® 980 (carbómero 980).

15

Preferiblemente, el carbómero es carbómero 934P, carbómero 974P, o carbómero 980.

Según la presente invención, la cantidad del carbómero en la composición es aproximadamente 0,8%, 0,85%, 0,95%, 1,05%, 1,15%, 1,25%, 1,35%, 1,45%, ó 1,5% (p/p).

20 Las formulaciones de polioles en forma de gel con varios ingredientes solubilizados en las mismas han sido usadas para minimizar la irritación cuando se aplican a la piel de un sujeto, a la vez que aseguran la biodisponibilidad del agente activo de la formulación. Véanse Other III et al., "Gels and Jellies," pp. 1327-1344 of Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 3 (ed. por Swarbrick et al., pub. por Marcel Dekker, Inc., 2002); o Pena, "Gel Dosage Forms: Theory, Formulation, and Processing," pp. 381-388 of Topical Drug Delivery Formulations, (ed. por Osborne et al., pub. por Marcel Dekker, Inc., 1990). Los polioles en las formulaciones en forma de gel pueden servir para una o más funciones, tales como agentes solubilizantes, humectantes, emolientes, humectantes de la piel, agentes de penetración de la piel, etc. Polioles adecuados que pueden usarse en realizaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol, y polietilenglicoles líquidos, tales como polietilenglicol 200 a 600, y glicerol.

25

30 Según la presente invención, la cantidad total de polioles en la composición es aproximadamente 9,0% a 13,0% (p/p), por ejemplo aproximadamente 9,0%, 9,5%, 10,0%, 10,5%, 11,0%, 11,5%, 12,0%, 12,5%, ó 13,0% (p/p).

En un aspecto de la presente invención, la composición en forma de gel para aplicación tópica comprende al menos un primer poliol en el cual el metilparabeno es sustancialmente soluble.

35 Preferiblemente, la composición en forma de gel para aplicación tópica comprende el primer poliol y un segundo poliol, tal como propilenglicol y glicerina, respectivamente.

Según la presente invención, la cantidad de cada uno del primer y segundo polioles en la composición es independiente y aproximadamente 4,5% a 6,5% (p/p), por ejemplo 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, ó 6,5% (p/p).

40 En una realización preferida, una composición en forma de gel para aplicación tópica según realizaciones de la invención comprende además una forma de dióxido de titanio (TiO₂) dispersable en agua, preferiblemente en una cantidad que es suficiente para enmascarar el color de la brimonidina o de otro ingrediente coloreado en la formulación, pero que no provoque irritación a la piel. El TiO₂ puede provocar una irritación leve y enrojecimiento de los ojos, y por tanto debe evitarse el contacto con los ojos de la composición tópicamente administrable que contiene TiO₂. El dióxido de titanio imparte una blancura a la composición tópicamente administrable y ayuda a aumentar la opacidad y reducir la transparencia de la composición. El dióxido de titanio absorbe, refleja, o difunde la luz (incluyendo la radiación ultravioleta de la luz), lo cual ayuda a proteger los productos del deterioro. El dióxido de titanio también puede usarse como un filtro solar para proteger al usuario de los efectos perjudiciales de la radiación ultravioleta que es parte de la luz solar.

45

Según la presente invención, la cantidad de forma de dióxido de titanio dispersable en agua en la composición es aproximadamente 0,04%, 0,0425%, 0,0525%, 0,0625%, 0,0725%, ó 0,08% (p/p).

En otro aspecto general, una formulación en forma de gel para aplicación tópica según la presente invención comprende además un ingrediente farmacéutico activo, tal como un agonista de los receptores alfa adrenérgicos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es efectivo para tratar un trastorno de la piel.

5 Los agonistas de los receptores alfa adrenérgicos son bien conocidos en la técnica. En una realización preferida, el agonista de los receptores alfa adrenérgicos puede ser un agonista de los receptores alfa-1 ó alfa-2 adrenérgicos. Los agonistas de los receptores alfa adrenérgicos pueden o no mostrar selectividad por los receptores alfa-1 ó alfa-2 adrenérgicos. Por ejemplo, algunos pueden ser considerados como que son tanto agonistas de los receptores alfa-1 como alfa-2 adrenérgicos. Más preferiblemente, el agonista de los receptores alfa adrenérgicos puede ser un agonista selectivo de los receptores alfa-1 ó selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

10 Ejemplos de agonistas selectivos de los receptores alfa-1 adrenérgicos incluyen oximetazolina, fenilefrina, y metoxiamina. Ejemplos agonistas selectivos de los receptores alfa-2 adrenérgicos incluyen brimonidina, tetrahidrozolina, nafazolina, xilometazolina, epinefrina, y norepinefrina.

15 En un aspecto de la presente invención, el ingrediente farmacéutico activo comprende 0,01 a 5% (p/p) de brimonidina. El ingrediente farmacéutico activo puede opcionalmente incluir uno o más ingredientes farmacéuticamente activos además de brimonidina, que incluyen, pero no se limitan a, medicaciones usadas para tratar el trastorno de la piel o la enfermedad subyacente que provoca el trastorno de la piel, antihistaminas para controlar el picor, antibióticos, corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosas, acetaminofeno, etc.

En una realización preferida, la brimonidina es tartrato de brimonidina.

20 Según la presente invención, la cantidad de brimonidina en la composición en forma de gel para aplicación tópica es aproximadamente 0,05% a 0,1%, 0,1% a 0,4%, 0,4% a 0,7%, 0,7% a 1%, 1% a 2%, 2% a 3%, 3% a 4%, ó 4% a 5% (p/p). Preferiblemente, la cantidad de tartrato de brimonidina en la composición es aproximadamente 0,1 a 0,6% (p/p).

En una realización preferida de la presente invención, una composición en forma de gel para aplicación tópica comprende:

25 0,1 a 0,6% (p/p) de tartrato de brimonidina;

0,05 a 0,15% (p/p) de metilparabeno;

0,3 a 0,5% (p/p) de fenoxietanol;

0,80 a 1,50% (p/p) de carbómero;

4,5 a 6,5% (p/p) de propilenglicol;

30 4,5 a 6,5% (p/p) de glicerol; y

agua purificada;

donde el pH de la composición en forma de gel para aplicación tópica se ajusta a 5,0 a 6,5 mediante una cantidad adecuada de disolución acuosa de hidróxido de sodio.

35 Según la presente invención, la composición en forma de gel para aplicación tópica comprende más que 0,3% (p/p) de fenoxietanol como el conservante adicional cuando en la formulación se usa 0,15% (p/p) o menos de metilparabeno.

40 Una composición en forma de gel para aplicación tópica según la presente invención puede comprender excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como los listados en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ava ed., 1995); Ghosh, T. K. et al., Transdermal and Topical Drug Delivery Systems (1997). Ejemplos de los excipientes adicionales incluyen, pero no se limitan a, protectores, adsorbentes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes amortiguadores del pH, tensioactivos, saborizantes, aromas, colorantes, etc.

45 Agentes protectores y/o agentes cosméticos y adsorbentes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, polvos para espolvorear, estearato de cinc, colodión, dimeticona, siliconas, carbonato de cinc, gel de aloe vera y otros productos de aloe, aceite de vitamina E, alantoína, vaselina, dióxido de titanio, y óxido de cinc.

Antioxidantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico.

Agentes amortiguadores del pH adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, agentes amortiguadores del pH basados en acetatos, agentes amortiguadores del pH basados en citratos, agentes amortiguadores del pH basados

en fosfatos, agentes amortiguadores del pH basados en ácido láctico, agentes amortiguadores del pH basados en sodio y agentes amortiguadores del pH basados en boratos.

Una composición en forma de gel para aplicación tópica según la presente invención puede además incluir anestésicos y analgésicos locales tales como alcanfor, mentol, lidocaína, dibucaína, y pramoxina; antifúngicos, tales como ciclopirox, cloroxilenol, triacetina, sulconazol, nistatina, ácido undecilénico, tolnaftato, miconazol, clotrimazol, oxiconazol, griseofulvina, econazol, cetoconazol, y anfotericina B.

Una composición en forma de gel para aplicación tópica según la presente invención puede además incluir uno o más antisépticos, tales como yodo, povidona yodada, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, nitrofurazina, peróxido de benzoilo, peróxido de hidrógeno, hexaclorofeno, fenol, resorcinol, y cloruro de cetilpiridinio.

10 La composición en forma de gel para aplicación tópica según la presente invención puede prepararse mezclando los ingredientes de la composición según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo métodos proporcionados por textos de referencia estándar tales como: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed., 19^{ava} ed., 1995); Ghosh, T. K. et al., Transdermal and Topical Drug Delivery Systems (1997).

15 El pH de las formulaciones en forma de gel para aplicación tópica de la invención está dentro del intervalo de pH fisiológicamente aceptable de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5, más preferiblemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,5, tal como un pH de aproximadamente 5,1, 5,15, 5,2, 5,25, 5,3, 5,35, 5,4, 5,45, 5,5, 5,55, 5,6, 5,65, 5,7, 5,75, 5,8, 5,85, 5,9, 5,95, 6,1, 6,15, 6,2, 6,25, 6,3, 6,35, 6,4, 6,45, ó 6,5. Para estabilizar el pH se incluye preferiblemente una cantidad efectiva de un agente amortiguador del pH. Para ajustar el pH cuando se necesite pueden usarse ácidos o bases.

20 En un aspecto general, la presente invención se refiere además a una composición en forma de gel para aplicación tópica según cualquiera de las realizaciones de la presente invención como se mencionó anteriormente, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno de la piel en un sujeto, donde la composición en forma de gel para aplicación tópica es para administrar tópicamente a un área de la piel del sujeto la cual es, o es propensa a ser, afectada por el trastorno de la piel, tal como rosácea, eritema de rosácea, telangiectasias, psoriasis, púrpura, eritema de acné, eczema, inflamaciones de la piel no relacionadas con la rosácea, sofocos, flacidez, arrugamiento y/o encogimiento de la piel, o un sistema asociado con el mismo.

25 Las descripciones relevantes, por ej., sobre el uso de brimonidina para tratar el uno o más trastornos de la piel se ponen de manifiesto en la Patente de EE.UU. N° de serie 10/853.585 de DeJovin et al.; la Patente de EE.UU. N° de serie 10/626.037 de Scherer; la Patente de EE.UU. N° de serie 10/607.439 de Gil et al.; la Patente de EE.UU. N° de serie 10/763.807 de Shanler et al.; la Patente de EE.UU. N° de serie 12/193.098 de Theobald et al.; la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2006/0264515 de DeJovin et al.; la patente de EE.UU. N° de serie 12/621.942 de DeJovin et al.; la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2005/0020600 de Scherer; y la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2009/0130027 de Shanler et al.

35 Como se mencionó anteriormente en la presente memoria, en un aspecto de la presente invención la composición tópicamente administrable comprende aproximadamente 0,1% a 0,6% (p/p), tal como aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,15%, aproximadamente 0,18%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,25%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,35%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,45%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,55%, o aproximadamente 0,6% en peso de tartrato de brimonidina.

40 Para tratar o prevenir un trastorno de la piel, a la vista de la presente descripción, las composiciones en forma de gel para aplicación tópica de la invención pueden aplicarse tópicamente directamente al área afectada de cualquier manera convencional conocida en la técnica, por ej., mediante un gotero, una barra de aplicación o una escobilla de algodón, como un rocío vía un aplicador de aerosoles, vía un parche de aplicación intra o transdérmica, o simplemente extendiendo una formulación de la invención sobre el área afectada con los dedos, una esponja, una almohadilla, o toallitas. Generalmente, la cantidad de una formulación de la invención para aplicación tópica aplicada al área de la piel afectada varía de aproximadamente 0,0001 g/cm² de área de superficie de piel a aproximadamente 0,05 g/cm², preferiblemente 0,002 g/cm² a aproximadamente 0,005 g/cm² de área de superficie de piel. Típicamente, se recomienda de una a cuatro aplicaciones por día durante la vigencia del tratamiento.

45 Las composiciones de la presente invención pueden usarse junto con uno o más de otros tratamientos y medicaciones para el trastorno de la piel, tales como las medicaciones usadas para tratar la enfermedad subyacente que provoca el trastorno de la piel, antihistaminas para controlar el picor, antibióticos, corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas, acetaminofeno, etc.

50 El otro medicamento o tratamiento puede administrarse al sujeto simultáneamente con, o en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de, la administración de brimonidina, tal que los ingredientes o agentes activos puedan actuar conjuntamente para tratar o prevenir el trastorno de la piel. Por ejemplo, el otro medicamento o tratamiento y la brimonidina pueden administrarse en las mismas formulaciones o en formulaciones separadas a los mismos tiempos o en tiempos diferentes.

Para administrar el tratamiento o medicación adicional puede emplearse cualquier ruta de administración adecuada que incluyen, pero no se limitan a, las rutas oral, intraoral, rectal, parenteral, tópica, epicutánea, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intranasal, sublingual, bucal, intradural, intraocular, intrarrespiratoria, o inhalación nasal.

- 5 Esta invención se entenderá mejor por referencia a los ejemplos no limitantes que siguen, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los ejemplos son solo ilustrativos de la invención que se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen después de los mismos.

Ejemplo 1

Observación de partículas cristalinas de metilparabeno en composiciones en forma de gel para aplicación tópica

- 10 En primer lugar se observaron visualmente partículas cristalinas en un muestreo de 7 tubos de un lote de composición de brimonidina en forma de gel para aplicación tópica. Estas partículas se aislaron. La identidad de las partículas se analizó por varios métodos analíticos, tales como el ensayo por HPLC para la identificación por comparación del tiempo de retención frente a patrones, calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la determinación del punto de fusión, RMN para una identificación estructural (por ^1H y ^{13}C), masa/masa con detector de UV y QTOF para separar e identificar las diferentes masas, etc. Sobre la base de estos análisis se ha concluido
- 15 que los cristales observados son cristales de metilparabeno (de aquí en adelante en la presente memoria abreviado como POBM o MPOB), el cual es un conservante usado en la composición. Según el procedimiento usado para fabricar el lote, el metilparabeno se disolvió primero en propilenglicol a 50°C ($122\text{-}140^\circ\text{F}$) en la fase de conservante.

- 20 Se realizaron observaciones microscópicas sobre lotes adicionales representativos de composiciones de brimonidina en forma de gel para aplicación tópica y composiciones de placebo en forma de gel que contenían 1,25% (p/p) de carbómero, POBM y otros ingredientes. Las observaciones se hicieron en un tubo de cada lote, con el microscopio Axiolab DRBKT Zeiss no. 023733.01 con una cámara Zeiss ICC o el microscopio Olympus BX60. Las observaciones microscópicas se hicieron a 5°C y a temperatura ambiente.

- 25 Como se muestra en la Tabla 1, impredeciblemente se observaron partículas cristalinas de metilparabeno tanto en las composiciones en forma de gel de brimonidina como de placebo que contenían 0,2% ó 0,3% en peso de metilparabeno (POBM).

Tabla 1: Resultados de las observaciones microscópicas de lotes representativos de la composición en forma de gel

Fecha de fabricación	Composición	Observación microscópica	Tamaño de lote	Nº de tubos observados	Fecha de la observación
Abril 2008	Placebo POBM 0,3%,	Cristales	130 kg	7	Diciembre 2008
Abril 2008	Placebo POBM 0,3%	Ningún cristal	130 kg	5	Diciembre 2008
1 de julio de 2009	Placebo POBM 0,3%	Cristales	300 g – 2 kg	1	Octubre 2009
25 de agosto de 2009	Placebo, POBM 0,3%,	Cristales	300 g – 2 kg	1	Octubre 2009
2 de septiembre de 2009	Brimonidina 0,03% POBM 0,3%,	Ningún cristal	200-250 kg	1	Febrero 2010
7 de septiembre de 2009	Brimonidina 0,06% POBM 0,3%	Cristales	200-250 kg	1	Febrero 2010
6 de julio de 2009	Brimonidina 0,07% POBM 0,3%	Cristales	200-250 kg	1	Febrero 2010
15 de septiembre de 2009	Brimonidina 0,18% POBM 0,3%	Cristales	300 g – 2 kg	1	Octubre 2009
16 de julio de 2009	Brimonidina 0,5% POBM 0,3%	Cristales	200-250 kg	1	Febrero 2010

Fecha de fabricación	Composición	Observación microscópica	Tamaño de lote	Nº de tubos observados	Fecha de la observación
18 de septiembre de 2009	Brimonidina 1% POBM 0,3%	Ningún cristal	200-250 kg	1	Febrero 2010
29 de septiembre de 2009	Brimonidina 2% POBM 0,3%	Ningún cristal	200-250 kg	1	Febrero 2010
10 de septiembre de 2009	Brimonidina 0,06% POBM 0,3%	Cristales	300 g – 2 kg	1	Octubre 2009
17 de septiembre de 2009	Brimonidina 1% POBM 0,3%	Ningún cristal	300 g – 2 kg	1	Octubre 2009
12 de enero de 2010	Placebo POBM 0,2%	Cristales	300 g	1	4 de febrero de 2010
22 de diciembre de 2009	Brimonidina 0,18% POBM 0,2%	Ningún cristal	800 g	1	10 de febrero 2010

5 Se realizaron análisis para estimar la concentración de metilparabeno solubilizada en un lote que originalmente contenía 0,3% (p/p) de metilparabeno, en el cual se observaron partículas cristalinas. Se realizó la centrifugación del lote para recoger cristales en el fondo del tubo de centrifugación, separándolos así del sobrenadante. Se midió la concentración de metilparabeno en el sobrenadante y se encontró que aproximadamente era 0,2% (p/p), la cual fue aproximadamente 66% del 0,3% (p/p) en la formulación original. La reducción de la concentración de metilparabeno soluble en la composición plantea cuestiones de no conformidad y puede dar lugar a una mala calidad microbiológica de la composición en un periodo de almacenamiento extendido.

10 La presencia de partículas cristalinas de metilparabeno en las formulaciones en forma de gel para aplicación tópica es sorprendente a la vista de la solubilidad del metilparabeno. Con el fin de encontrar una solución para evitar el problema de la cristalización se han postulado y evaluado varias hipótesis para descubrir la causa potencial y la posible solución del problema.

Ejemplo 2

Composiciones mejoradas en forma de gel para aplicación tópica exentas de partículas cristalinas de metilparabeno

15 Se han hecho varios cambios en la formulación y en el procedimiento de fabricación de la formulación con el fin de obtener formulaciones mejoradas en forma de gel para aplicación tópica que estén exentas de los cristales observados de parabeno y que tengan una calidad microbiológica aceptable. Por ejemplo, el metilparabeno, también denominado parahidroxibenzoato de metilo (POBM), fue reemplazado con la sal POBM-Na más soluble en agua, pero todavía se observaron partículas cristalinas de POBM-Na a 0,3% (p/p) de POBM-Na. La adición a la formulación de EDTA al 0,1% dio lugar a la inmediata recristalización del POBM a 0,3% (p/p) en la formulación, sugiriendo que la concentración de 0,3% (p/p) de POBM puede ser demasiado alta.

25 Se hicieron numerosas formulaciones con diferentes ingredientes y concentraciones variables de los ingredientes y se ensayaron respecto a la presencia de cristales de parabeno mediante observaciones microscópicas. La calidad microbiológica de las formulaciones también se analizó usando criterios de ensayo de aceptación en el ensayo de eficacia de la conservación (PET) de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y de la Farmacopea Europea (EP).

30 Sobre la base de las observaciones microscópicas y de los análisis PET se encontró que las composiciones mejoradas en forma de gel para aplicación tópica que contienen 0,05% a 0,20% (p/p) de metilparabeno; 0,3% (p/p) o más del otro conservante fenoxietanol; 0,80 a 1,50% (p/p) de un carbómero, tal como Carbopol®974P NF; 9,0% a 13,0% (p/p) de polioles totales, tal como 4,5 a 6,5% (p/p) de un primer poliol, por ej., propilenglicol, 4,5 a 6,5% (p/p) de un segundo poliol, por ej., glicerol; y uno o más de otros ingredientes, tales como agua purificada, dióxido de titanio, opcionalmente una cantidad efectiva de tartrato de brimonidina, con un pH de 5,0 a 6,5 ajustado mediante una cantidad adecuada de hidróxido de sodio, estaban exentas de cristales de metilparabeno después de un periodo extendido de almacenamiento y pasaron los criterios de EP y USP. Véase la Tabla 2, en la cual la concentración de carbómero en cada una de las formulaciones fue 1,25% (p/p).

35

Tabla 2: Resultados de observaciones microscópicas y de PET de formulaciones en forma de gel para aplicación tópica

Tamaño del lote (kg)	Concentración de conservante (p/p)	Período de almacenamiento	Observación microscópica	Resultado del PET
2	MPOB 0,1% Fenoxietanol 0,3%	21	Ningún cristal	Falló en el criterio A de EP a las 48 horas
200	MPOB 0,1% Fenoxietanol 0,4%	24	Ningún cristal	Pasó EP y USP
2	MPOB 0,125% Fenoxietanol 0,4%	12	Ningún cristal	Pasó EP y USP
200	MPOB 0,125% Fenoxietanol 0,4%	7	Ningún cristal	Pasó EP y USP

Además se descubrió que cuando la cantidad de metilparabeno fue mayor que 0,15% (p/p), la disminución de la cantidad de carbómero redujo la formación de cristales de metilparabeno. Véase, por ejemplo, la Tabla 3.

5 Tabla 3: Resultados de la observación microscópica de las composiciones en forma de gel

Tamaño del lote	Composición	Observación microscópica
300 g	POBM: 0,2 Fenoxietanol: 0,3 Carbopol® 980: 1,25	Cristales después de un mes de almacenamiento a temperatura ambiente
300 g	POBM: 0,2 Fenoxietanol: 0,3 Carbopol® 980: 0,80	Ningún cristal observado después de un mes de almacenamiento a temperatura ambiente

Los expertos en la técnica apreciarán que podrían hacerse cambios en las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del amplio concepto inventivo de las mismas. Por lo tanto, se entiende que esta invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas, sino que se destina a cubrir modificaciones dentro del alcance de la presente invención que se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición en forma de gel para aplicación tópica, que comprende:
 0,05 a 0,20% (p/p) del conservante, metilparabeno;
 0,3 a 0,5% (p/p) del otro conservante, fenoxietanol;
- 5 0,80 a 1,50% (p/p) de un carbómero; y
 9,0 a 13,0% (p/p) de polioles totales;
- donde la composición en forma de gel para aplicación tópica tiene un pH de 4,5 a 7,5, y
 donde, cuando la concentración de metilparabeno es mayor que 0,15% (p/p), la concentración de carbómero es menor que 1,25% (p/p).
- 10 2. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 1, donde los polioles totales comprenden aproximadamente de 4,5% a 6,5% (p/p) de un primer poliol.
3. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 1, donde la composición en forma de gel además comprende un agonista de los receptores alfa adrenérgicos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 4. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 3, donde el agonista de los receptores alfa adrenérgicos es un agonista de los receptores alfa-1 o alfa-2 adrenérgicos.
5. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 4, donde el agonista de los receptores alfa adrenérgicos se selecciona del grupo que consiste en oximetazolina, fenilefrina, metoxiamina, brimonidina, tetrahidrozolina, nafazolina, xilometazolina, epinefrina, y norepinefrina.
- 20 6. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 5, donde la composición comprende: 0,05 a 5% (p/p) de brimonidina o de tartrato de brimonidina.
7. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 6, donde los polioles totales comprenden aproximadamente 4,5% a 6,5% (p/p) de un primer poliol.
- 25 8. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 6, donde el carbómero se selecciona del grupo que consiste en carbómero® 934P (polímero sintético de ácido acrílico reticulado con poli(éteres de alqueno) o divinilglicol), Carbopol® 974P (polímero sintético de ácido acrílico reticulado con poli(éteres de alqueno) o divinilglicol), y Carbopol® 980 (polímero sintético de ácido acrílico reticulado con poli(éteres de alqueno) o divinilglicol).
- 30 9. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 6, donde la composición comprende:
- 0,1 a 0,6% (p/p) de tartrato de brimonidina;
 0,05 a 0,15% (p/p) de metilparabeno;
 0,80 a 1,50% (p/p) de un carbómero;
 4,5 a 6,5% (p/p) de propilenglicol;
- 35 4,5 a 6,5% (p/p) de glicerol; y
 agua purificada;
- donde el pH de la composición en forma de gel para aplicación tópica se ajusta de 5,0 a 6,5 mediante una cantidad adecuada de disolución acuosa de hidróxido de sodio.
- 40 10. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 9, donde la composición comprende más que 0,3 (p/p) de fenoxietanol.
11. La composición en forma de gel para aplicación tópica según la reivindicación 6 ó la reivindicación 10, que además comprende 0,04 a 0,08% (p/p) de una forma de dióxido de titanio dispersable en agua.
12. Una composición en forma de gel para aplicación tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 5-11 para usar en el tratamiento o la prevención de un trastorno de la piel en un sujeto, donde la composición es para

administrar tópicamente a un área de la piel del sujeto la cual es, o es propensa a ser, afectada por el trastorno de la piel.

- 5 13. Una composición en forma de gel para aplicación tópica para usar según la reivindicación 12, donde el trastorno de la piel es rosácea, eritema de rosácea, telangiectasia, psoriasis, púrpura, eritema de acné, eczema, inflamación de la piel no relacionada con la rosácea, sofocos, flacidez, arrugamiento y/o encogimiento de la piel, o un sistema asociado con el mismo.