

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 283**

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 13154087 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2591779**

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:
06.02.2015

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

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 528 283 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 comprenden un óxido de amina terciaria y policuaternio-1.

Antecedentes de la invención

10 Una formulación oftálmica tal como una formulación de colirio que contiene un principio activo farmacéutico incluye típicamente un agente conservante para inhibir el crecimiento de bacterias y/u hongos si la formulación se contamina con tales organismos. Diversos agentes conservantes son conocidos para uso en formulaciones oftálmicas. Tales agentes conservantes deberían tener un amplio espectro de actividad conservante y ser no irritantes para el ojo. Muchos agentes conservantes, sin embargo, tienen una tendencia a irritar el tejido ocular, especialmente si está presente a concentraciones relativamente altas. Por lo tanto, las formulaciones oftálmicas que contienen cantidades relativamente pequeñas de agente conservante, como se describe en el documento WO 2008/049042 o un agente conservante con un perfil de toxicidad relativamente baja, tienen un constante interés.

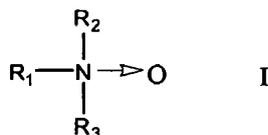
15 El documento JP 2007/106727 describe formulaciones farmacéuticas oftálmicas que contienen óxidos de amina de tipo PEG, así como óxidos de amina terciaria. Sin embargo, el documento JP 2007/106727 describe simplemente el uso de los óxidos de amina como un componente cosmético y, además, en concentraciones muy altas. Por otra parte, el documento JP 2007/106727 describe el uso de sales de amonio cuaternario en cantidades muy altas, pero no el uso de policuaternio-1. Asimismo, los documentos US 2008/194518 y US 2007/015710 describen formulaciones oftálmicas que contienen óxidos de amina terciaria en cantidades muy elevadas, pero no combinados con policuaternio-1.

20 Los documentos US 2004/132704 y WO 2004/035005 describen el uso de policuaternio-1, pero no combinado con los óxidos de amina terciaria de la fórmula general I.

25 La Patente de los Estados Unidos Núm. 5.840.671 describe una solución para lentes de contacto que contiene un óxido de amina terciaria y un tensioactivo aniónico en la 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. También la razón en peso del óxido de amina terciaria con respecto al tensioactivo aniónico es de 1:4 a 30:1. Se dice que la combinación del óxido de amina terciaria con el tensioactivo aniónico proporciona un "mayor grado de efecto de limpieza que cualquier solución de limpieza que emplea solo una de estas dos clases de agentes tensioactivos". Además, si la cantidad total de óxido de amina terciaria y tensioactivo aniónico es inferior a 0,1% en peso, la solución para lentes "no exhibe un efecto de limpieza satisfactorio".

Compendio de la invención

30 La invención se refiere a una formulación oftálmica que comprende de 10 ppm a 1000 ppm de un óxido de amina terciaria de fórmula general I



35 en donde R₁ es un alquilo C₈-C₁₈, y R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre un alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄, y un compuesto de amonio cuaternario α-[4-tris(2-hidroxietil)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamonio-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxietil)cloruro de amonio (policuaternio-1), que está presente en la formulación de 0,5 ppm a 5 ppm. El óxido de amina terciaria mejora la eficacia conservante en tales formulaciones.

40 La invención también se refiere a un método para conservar una formulación farmacéutica.

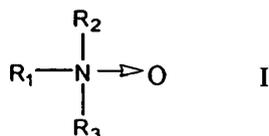
45 El método incluye la adición de un óxido de amina terciaria de fórmula general I de la formulación farmacéutica. El óxido de amina terciaria está presente de 10 ppm a 1000 ppm, y la formulación farmacéutica es una formulación tópica de múltiples dosis que incluye un agente activo farmacéutico. En particular, el óxido de amina terciaria se añade a una formulación oftálmica para mejorar la eficacia conservante de tales formulaciones.

Descripción detallada de la invención

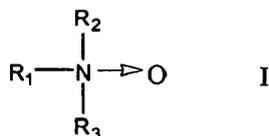
50 Según se utiliza en la presente memoria, el término "agente farmacéutico activo" se refiere a un compuesto, o una

mezcla de compuestos, que cuando se administra a un sujeto (humano o animal) produce un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado por acción local y/o sistémica. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas que comprenden un óxido de amina terciaria de fórmula general I tienen la ventaja de ser conservadas adecuadamente sin tener un efecto fisiológico severo tal como irritación o malestar, que es común con muchos agentes conservantes. El término "agente de prescripción farmacéutica" es un agente farmacéutico activo que se incluye en una formulación en la que la formulación requiere la aprobación del médico (una prescripción del médico) por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos.

La invención se refiere a una formulación oftálmica que comprende: un óxido de amina terciaria de fórmula general I



en donde R₁ es un alquilo C₈-C₁₈, y R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre un alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄; y en donde el óxido de amina terciaria está presente de 10 ppm a 1000 ppm y el compuesto de amonio cuaternario es α-[4-tris(2-hidroxietil)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamonio-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxietil)cloruro de amonio (policuaturnio-1), que está presente en la formulación de 0,5 ppm a 5 ppm. La invención también se refiere al uso de un óxido de amina terciaria de fórmula general I para mejorar la conservación de una formulación farmacéutica tópica, particularmente una formulación oftálmica.



en donde R₁ es un alquilo C₈-C₁₈, y R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre un alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄, y el óxido de amina terciaria está presente de 10 ppm a 1000 ppm, y el compuesto de amonio cuaternario es α-[4-tris(2-hidroxietil)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamonio-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxietil)cloruro de amonio (policuaturnio-1), que está presente en la formulación de 0,5 ppm a 5 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 un componente conservante en la formulación. De hecho, se necesitan cantidades relativamente pequeñas de óxido de amina terciaria para mejorar la eficacia conservante de las formulaciones, en particular contra hongos, p. ej., *Fusarium solani* y *Candida albicans*. Típicamente, las formulaciones que incluyen un óxido de amina terciaria de fórmula general I muestran una reducción en la población de células en dos órdenes log después de 7 días de los cinco siguientes microorganismos, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*, o prevendrá el crecimiento de la carga biológica hongos en ±0,5 log. Véanse y compárense, por ejemplo, los datos de biocidas independientes que figuran en las Tablas 7 y 8.

Como se ha indicado, las formulaciones tópicas también incluyen un componente conservante adicional que son los compuestos de amonio cuaternario α-[4-tris(2-hidroxietil) de cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamonio-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxietil)cloruro de amonio, también denominado en la técnica policuaturnio-1. Los compuestos de amonio cuaternario se denominan generalmente en la técnica desinfectantes de "policuaturnio", y se identifican mediante un número concreto tras la denominación tal como policuaturnio-1, policuaturnio-10 o policuaturnio-42. El policuaturnio-1 está presente en las formulaciones de 0,5 ppm a 5 ppm.

En algunas formulaciones oftálmicas tales como una gota de rehumectación de dosis múltiple para su uso con lentes de contacto o una formulación para aliviar el malestar ocular o los síntomas del ojo seco, las formulaciones pueden incluir uno o más componentes demulcentes, reconfortantes o de amortiguación. Los componentes reconfortantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, gomas naturales solubles en agua, polímeros derivados de celulosa y similares, y dexpanthenol. Las gomas naturales útiles incluyen goma guar, goma de tragacanto e hidroxipropilguar. Los componentes reconfortantes derivados de celulosa útiles incluyen polímeros derivados de la celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares. Un componente reconfortante muy útil es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Algunos componentes reconfortantes no celulósicos incluyen propilenglicol o glicerina. Los componentes reconfortantes están típicamente presentes en la solución de 0,01% a 1% (p/v).

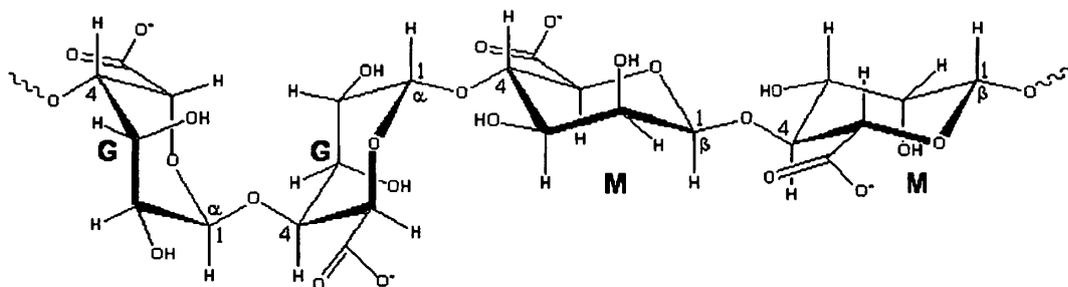
Un agente reconfortante preferido es el ácido hialurónico, que es un polisacárido lineal (polímero biológico de cadena larga) formado por unidades repetitivas de disacáridos que consisten en ácido D-glucurónico y N-acetil-D-

glucosamina unidos por enlaces glicosídicos $\beta(1-3)$ y $\beta(1-4)$. El ácido hialurónico se distingue de los otros glicosaminoglicanos, ya que está libre de enlaces covalentes a la proteína y de grupos sulfónicos. El ácido hialurónico es ubicuo en los animales, encontrándose la concentración más alta en el tejido conectivo blando. Desempeña un papel importante tanto para fines mecánicos como de transporte en el organismo; p. ej., proporciona elasticidad a las articulaciones y rigidez a los discos vertebrales, y también es un componente importante del cuerpo vítreo del ojo.

El ácido hialurónico es aceptado por la comunidad oftálmica como un compuesto que puede proteger los tejidos biológicos o las células de las fuerzas de compresión. Por consiguiente, el ácido hialurónico ha sido propuesto como un componente de una composición oftálmica viscoelástica para cirugía de cataratas. Las propiedades viscoelásticas del ácido hialurónico, es decir, fuerza elástica en condiciones estáticas aunque menos viscoso bajo pequeñas fuerzas de cizallamiento permiten que el ácido hialurónico funcione básicamente como un amortiguador para las células y tejidos. El ácido hialurónico también tiene una capacidad relativamente grande para absorber y retener agua. Las propiedades indicadas del ácido hialurónico dependen del peso molecular, la concentración de la solución, y el pH fisiológico. A bajas concentraciones, las cadenas individuales se enredan y forman una red continua en solución, que proporciona al sistema propiedades interesantes, tales como viscoelasticidad pronunciada y pseudoplasticidad que es única para un polímero soluble en agua a baja concentración.

Otro agente reconfortante de interés específico es el alginato. El alginato es un biopolímero aniónico producido por una variedad de microorganismos y algas marinas. El alginato es un polisacárido que comprende unidades de ácido β -D-manurónico y unidades de ácido α -L-gulurónico. Algunos polímeros de alginato son copolímeros de bloques con bloques de unidades de ácido gulurónico (o sal) que alternan con bloques de las unidades de ácido manurónico (o sal) como se representa en parte a continuación.

Algunas moléculas de alginato tienen unidades individuales de ácido gulurónico (o sal) que alternan con unidades simples de ácido manurónico (o sal). La proporción y 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 hacen adecuados para algunas aplicaciones médicas. Véase Klock, G. et al., "Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates," *Biomaterials*, Vol. 18, Núm. 10, 707-13 (1997). El uso de alginato como un espesante para uso oftálmico tópico se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.528.465 y la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2003/0232089. En la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.776.445, el alginato se utiliza como un agente de administración de fármacos que se aplica tópicamente en el ojo. La Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2003/0232089 ilustra una formulación para ojo seco que contiene dos ingredientes poliméricos incluyendo alginato.



El alginato utilizado en las formulaciones típicamente tendrá un peso molecular medio numérico de aproximadamente 20 kDa a 2000 kDa, o de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 1000 kDa, por ejemplo aproximadamente 325 kDa. La concentración de alginato es de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 2,0% en peso. Más típicamente, la concentración de alginato es de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 0,5% en peso.

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

Las formulaciones oftálmicas de referencia y de la invención ilustrativas para el tratamiento del ojo seco se proporcionan en las Tablas 1 a 5. Cada componente se muestra como % p/p, excepto cuando se indique y el óxido de alquilamina es el óxido de miristamina, óxido de lauramina o cualquiera de sus mezclas. Se puede encontrar información adicional sobre formulaciones para ojo seco en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con el Núm. de serie 11/842,394, presentada el 21 de Agosto de 2007, ahora Publicación de los Estados Unidos Núm. 2008/0057022.

Tabla 1.

Componente	% p/p
Carbopol® 980NF	0,02 a 0,2
glicerina	0,01 a 0,5
óxido de alquilamina	0,001 a 0,1
PHMB (ppm)	0,3 a 1,1
sorbitol	0,5 a 5,0
agua purificada	c. s para 100%

5 Otras formulaciones oftálmicas de referencia y de la invención de una solución hipotónica tamponada, estéril, destinada a ser utilizada como una lágrima artificial y lubricante para proporcionar una terapia relajante para ojos
 10 irritados secos se enumeran en las Tablas 2-5. Por ejemplo, las soluciones de la Tabla 2 son soluciones de baja viscosidad de visión no borrosa, que contienen propilenglicol y glicerina como emolientes, que se cree que lubrican o amortiguan el epitelio corneal. La solución también contiene alginato, un hidrocoloide, que se cree que interactúa con la capa de mucina en la película lagrimal y mantiene un ambiente ocular húmedo durante un período prolongado de tiempo. También se cree que el alginato estabiliza la película lagrimal y proporciona alivio a largo plazo para los ojos secos.

Tabla 2.

Componente	% p/p
Protanal LF200M alginato	0,05 a 0,5
glicerina	0,1 a 1,0
propilenglicol	0,1 a 1,0
óxido de alquilamina	0,001 a 0,1
PHMB (ppm)	0,3 a 0,8
borato de sodio	0,01-0,04
ácido bórico	0,2 a 0,8
Dequest® 2016	0,02-1,2
agua purificada, USP	C. S. para 100%

Tabla 3.

Componente	% p/p
hidroxietil celulosa o hidroxipropil guar	0,2 a 2,0
propilenglicol	2,0 a 20
óxido de alquilamina	0,001 a 0,1
Policuaternio-1 (ppm)	1 a 5
EDTA	0,02 a 0,25
agua purificada, USP	C. S. para 100%

15

Tabla 4.

Componente	% p/p
aceite mineral	3,0 a 7,0
tampón de fosfato ^a	0,1 a 0,5
óxido de alquilamina	0,001 a 0,1
PHMB (ppm)	0,3 a 0,8
EDTA	0,005 a 0,02

Componente	% p/p
tensioactivo ^b	0,2 a 1,0
NaCl	0,3 a 1,0
agua purificada, USP	C. S. para 100%

a - Una mezcla de NaHPO₄ y Na₂PO₄.
b - Una mezcla de polisorbato 80 y PEG-40-octilfenileter

Tabla 5.

Componente	% p/p
hialuronato	0,05-0,25
tampón de fosfato ^a	0,1 a 0,5
óxido de alquilamina	0,001 a 0,1
glicerina	0,3 a 1,2
EDTA	0,005 a 0,02
NaCl	0,3 a 1,0
agua purificada, USP	C. S. para 100%

a - Una mezcla de NaHPO₄ y Na₂PO₄.

- 5 Un conjunto ilustrativo de referencia de formulaciones oftálmicas con sistema conservante de aminoalcohol/sal de cinc se proporciona en la Tabla 6.

Tabla 6.

Componente	% p/p
hidroxipropil guar	0,1 a 0,6
ácido bórico	0,2 a 0,7
óxido de alquilamina	0,001 a 0,1
ZnCl	0,3 a 1,2
AMP	0,05 a 0,5
propilenglicol	0,5 a 2,0
agua purificada, USP	C. S. para 100%

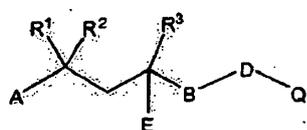
- 10 1. Uso de uno o más óxidos de alquilaminas en una formulación farmacéutica tópica.
- El agente activo farmacéutico puede ser cualquier compuesto que se utiliza para tratar cualquier enfermedad o cualquier condición médica. En consecuencia, el agente activo farmacéutico se puede seleccionar entre cualquiera de las clases de compuestos, por ejemplo, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-infecciosos (incluyendo agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antiprotozoarios), agentes anti-alérgicos, agentes antiproliferativos, agentes anti-angiogénicos, antioxidantes, agentes antihipertensivos, agentes neuroprotectores, agonistas de receptores celulares, antagonistas de receptores celulares, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, agentes reductores de la PIO, antagonistas de adrenoceptores beta, agonistas adrenoceptores alfa-2, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas colinérgicos, agonistas de prostaglandinas y receptores de prostaglandinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ("ACE"), antagonistas de receptores de AMPA, antagonistas de NMDA, antagonistas de receptores de angiotensina, agonistas de somatostatina, inhibidores de la desgranulación de mastocitos, bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos, antagonistas de adrenoceptores adrenérgicos alfa-2, miméticos de tromboxano A2, proteínas inhibidoras de quinasa, derivados de prostaglandina F, antagonistas de prostaglandina-2 alfa, inhibidores de ciclooxigenasa-2 y agentes muscarínicos.
- 25 De particular interés son los agentes farmacéuticos activos que se conocen para tratar una enfermedad o trastorno ocular, incluyendo, pero no se limitan a, una enfermedad o trastorno del segmento posterior. En ciertas realizaciones, tal enfermedad o trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en retinopatía diabética, edema macular diabético, edema macular cistoide, degeneración macular asociada a la edad (incluyendo la forma

húmeda y seca), neuritis óptica, retinitis, coriorretinitis, uveítis intermedia y posterior y neovascularization corioidea.

El glaucoma es un grupo de enfermedades que se caracterizan por la muerte de las células ganglionares de la retina ("CGR"), pérdida específica del campo visual, y atrofia del nervio óptico. El glaucoma es la tercera causa principal de ceguera en todo el mundo. Una presión intraocular ("PIO") que es alta en comparación con la media de la población es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma. Sin embargo, muchos individuos con hipertensión ocular no tienen pérdida de la visión por glaucoma. Por el contrario, hay pacientes con glaucoma con PIO normal. Por lo tanto, se han dedicado continuos esfuerzos a dilucidar los mecanismos patogénicos de la degeneración del nervio óptico glaucomatoso.

Se ha postulado que las fibras del nervio óptico se comprimen por una PIO elevada, lo que conduce a una axotomía fisiológica eficaz y a problemas con el transporte axonal. La PIO alta también se traduce en la compresión de los vasos sanguíneos que irrigan las cabezas del nervio óptico ("ONH" en sus siglas inglesas), lo que conduce a la muerte progresiva de las CGR. Véase; p. ej., M. Rudzinski y H. U. Saragovi, Curr. Med. Chem. Nervous System Agents, Vol. 5, 43 (2005).

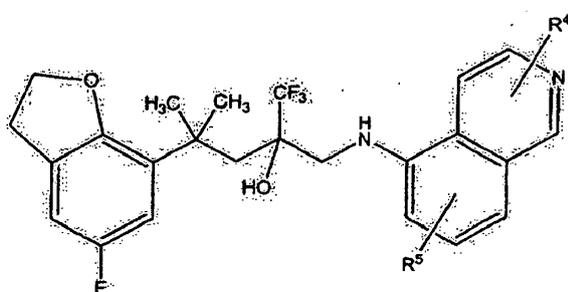
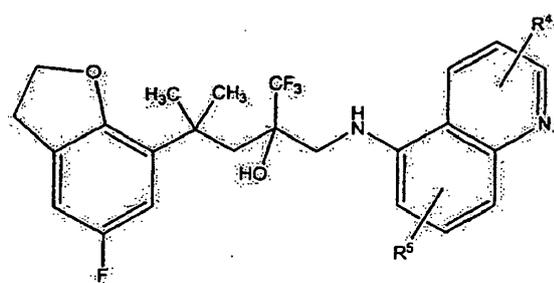
En una realización, el agente farmacéutico anti-glaucoma tiene la fórmula general II



en donde A y Q se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos arilo y heteroarilo sustituidos con al menos un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi C₁-C₁₀; R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C₁-C₅; D es el grupo -NH- o -NR', en donde R' es un grupo alquilo C₁-C₅; y E es el grupo hidroxilo.

Los ejemplos de los agentes farmacéuticos, de fórmula general II incluyen A como un grupo dihidrobenzofuranilo sustituido con un átomo de flúor; Q como un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido con un grupo metilo; R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₅ no sustituidos y sustituidos; B es un grupo alquileo C₁-C₃; D es el grupo -NH-; E es un grupo hidroxilo; y R³ es un grupo trifluorometilo.

Los compuestos ilustrativos incluyen un agonista del receptor de glucocorticoides que tiene las Fórmulas III o IV, como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente Núm. 2006/0116396.



en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₁₀ (alternativamente, C₁-C₅ o C₁-C₃), grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ (alternativamente, C₁-C₅ o C₁-C₃) no sustituidos, grupos alquilo lineales o ramificados C₁-C₁₀ (alternativamente, C₁-C₅ o C₁-C₃) sustituidos, grupos alquilo cíclicos C₃-C₁₀ (alternativamente, C₃-C₆ o C₃-C₅), no sustituidos y grupos

alquilo cíclicos C₃-C₁₀ (alternativamente, C₃-C₆ o C₃-C₅) sustituidos.

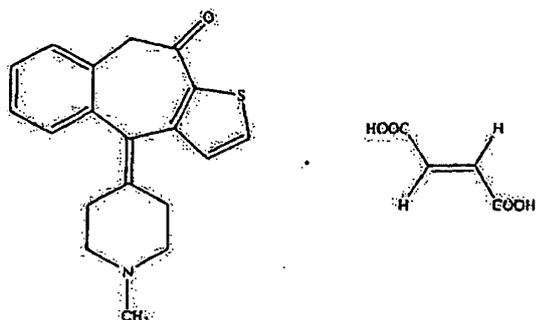
Otra realización incluye formulaciones oculares prescritas o recomendadas por un médico o un profesional de la salud, para tratar un afecciones alérgicas oculares. La alergia se caracteriza por una respuesta inflamatoria local o sistémica a los alérgenos. La conjuntivitis alérgica es un trastorno que se caracteriza por los signos clínicos y síntomas de picor, enrojecimiento, lagrimeo e hinchazón. Se estima que 20% de la población en los Estados Unidos sufren de inflamación de los ojos. Los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica pueden afectar significativamente a la calidad de vida de los pacientes, las interacciones sociales, la productividad en el trabajo y la escuela, a la capacidad de realizar tareas visuales tales como el trabajo en un ordenador o la lectura.

Actualmente, 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 a partir de los mastocitos (p. ej., estabilizadores de mastocitos), (3) fármacos con múltiples modos de acción (por ejemplo, agentes antihistamínicos/estabilizadores de mastocitos), y (4) fármacos que pueden constreñir activamente los vasos sanguíneos, reduciendo así el enrojecimiento y la inflamación (p. ej., vasoconstrictores). Adicionalmente, se han utilizado lágrimas artificiales para lavar el ojo de alérgenos.

La conveniencia de un tratamiento concreto para la inflamación del ojo se puede medir frente a los siguientes factores (1) eficacia en el inicio de la acción, (2) duración de acción, (3) eficacia en el control de los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica, y (4) comodidad de la gota cuando se instila en el ojo.

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

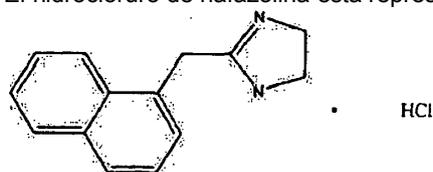
Cetotifeno o cualquier sal de cetotifeno oftálmicamente aceptable se pueden usar en el método descrito en el presente documento, aunque se prefiere fumarato de cetotifeno. El fumarato de cetotifeno está representado por la siguiente fórmula:



El cetotifeno o una sal de cetotifeno están presentes en una formulación a una concentración de 0,001% a 0,2% (o, alternativamente, de 0,001% a 0,1%). En una realización, el cetotifeno o una sal de cetotifeno están presentes a una concentración de 0,01% a 0,05%; preferiblemente, de 0,01% a 0,04%; más preferiblemente, de 0,02% a 0,03%. Las concentraciones de sales de cetotifeno que producen tales concentraciones de cetotifeno se pueden calcular fácilmente; por ejemplo, el uso de fumarato de cetotifeno a una concentración de 0,0345% proporciona una concentración de cetotifeno en la formulación de 0,025%.

Otra realización se refiere a una formulación ocular que incluye un agente anti-enrojecimiento, que puede aliviar el enrojecimiento en el ojo. El agente anti-enrojecimiento preferido es la nafazolina o una sal oftálmicamente aceptable de la misma tal como, por ejemplo, hidrocloreto de nafazolina. Otros agentes anti-enrojecimiento que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrozolina, efedrina, fenilefrina, oximetazolina, xilometazolina, pseudoefedrina, tramazolina, otros vasoconstrictores, combinaciones de los mismos, así como sales oftálmicamente aceptables de los mismos (p. ej., hidrocloreto de tetrahidrozolina).

El hidrocloreto de nafazolina está representado por la siguiente fórmula:



La nafazolina o una sal nafazolina pueden estar presentes en una composición producida mediante un método de la presente invención a una concentración de 0,001% a 0,2% (o, alternativamente, 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%; preferiblemente, de 0,01% a 0,07%; más preferiblemente, de 0,02% a 0,06%. Las concentraciones de una sal de nafazolina que producen tales concentraciones de base de nafazolina se pueden calcular fácilmente; por ejemplo, utilizando hidrocloreuro de nafazolina a una concentración de aproximadamente 0,025% se proporciona una concentración de base de nafazolina en la formulación de 0,021%. Se puede encontrar información adicional sobre formulaciones que contienen cetotifeno, nafazolina o una sal farmacéuticamente correspondiente de cada uno de los mismos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con el Núm. de Serie 10/972.571, presentada el 25 de Octubre de 2005.

Las composiciones oftálmicas incluirán típicamente agentes de tonicidad, p. ej., sales tales como NaCl, para aproximarse a la presión osmótica de los fluidos lacrimales normales, que, como se indica en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.274.626, es equivalente a una solución al 2,5% de glicerol. La presión osmótica, medida como osmolalidad, es generalmente de aproximadamente 180 a 420 mOsm/kg para las formulaciones oftálmicas convencionales.

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

En algunas realizaciones, sin embargo, la formulación farmacéutica puede formularse hasta una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 875 mOsm/kg, para algunos propósitos deseados. Por ejemplo, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2006/0148899 de titularidad compartida, incorporada a la presente como referencia en su totalidad, proporciona formulaciones oftálmicas que tienen osmolalidad 400 a 875 mOsm/kg, que se ha encontrado que todavía proporcionan comodidad a un usuario.

Otra realización se refiere a una formulación farmacéutica prescrita o recomendado por un médico, o un profesional de la salud, 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 con una base oleosa y por lo tanto son mejor toleradas en muchas situaciones. Por consiguiente, en una realización, una formulación tópica, en forma de una emulsión, comprende un compuesto de la clase FK506, un alcanodiol, éter diol o diéter alcohol fisiológicamente aceptables que contienen hasta 8 átomos de carbono como disolvente para el compuesto de la clase FK506 y uno o más óxidos de alquilaminas como agente conservante. Un compuesto de la "clase FK506" es un compuesto que tiene la estructura básica de FK506 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 sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Un compuesto preferido de la clase FK 506 se describe en el documento EP 427 680, p. ej., Ejemplo 66a (también denominado 33-epi-cloro-33-desoxiascomicina).

Ejemplos de Referencia

Se prepararon las siguientes formulaciones tamponadas con borato y se presentan en las Tablas 7 y 8. Cada formulación incluye ácido bórico al 0,6% en peso y borato de sodio al 0,1% en peso junto con los otros componentes enumerados. Todas las formulaciones son ejemplos de referencia, excepto ejemplos 9 y 17 a 19.

Tabla 7.

Ejemplo de Referencia	C1	1	2	3	C2	4
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
Datos biocidas a las 4 horas con 10% de suciedad orgánica						
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.

Ejemplo de Referencia	C3	5	C4	6	7	8
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
Datos biocidas a las 4 horas con 10% de suciedad orgánica						
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 9.

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

Tabla 9.

Componente	% p/p
betaxolol HCl	0,5
NaCl	0,1
Policuaternio-1	0,001
óxido de miristamina	0,005
EDTA	1,0
agua purificada, USP	98

Ejemplos de Referencia 10 y 11 y C5

- 10 Se prepararon las siguientes formulaciones tamponada con borato y se presentan en la Tabla 10. Cada formulación incluye ácido bórico al 0,5% en peso y borato de sodio al 0,014% en peso junto con los otros componentes enumerados. Los datos de eficacia conservante a los 14 y 28 días también se muestran en la Tabla 10 para cada una de las formulaciones de los Ejemplos. Los datos C5, C6, 10A y 11A son los datos iniciales de PE, y los datos 10B y 11B son los datos de PE después del almacenamiento en frascos de poli(tereftalato de etileno) (PET) durante cuatro meses a 40°C. Como se ha indicado, la eficacia conservante de las formulaciones se mantiene durante el almacenamiento bajo condiciones de temperatura relativamente alta.

- 20 Más importante, sin embargo, es el alto grado de eficacia de conservación observado en las soluciones de alginato de sodio. En intentos anteriores para desarrollar formulaciones oftálmicas que incluyen tanto alginato de sodio como PHMB, los Solicitantes y otros de Bausch & Lomb observaron una caída drástica de la eficacia conservante de las formulaciones. Se sospecha de algún tipo de formación de complejos entre la PHMB catiónica y el alginato aniónico que esencialmente inmoviliza la PHMB. La presencia del óxido de alquilamina mitiga de alguna manera esta complejación, 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 de Na ^a	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

Ejemplo		C5	10		11	C6
propilenglicol		0,6	0,6		0,6	0,6
Dequest®2016		0,05	0,05		0,05	0,05
Prueba USP PE (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,

- 5 Se prepara una formulación reconfortante oftálmica (ojo seco) de acuerdo con los componentes enumerados en la Tabla 11. Los datos de eficacia conservante a los 14 y 28 días también se presentan en la Tabla 11 para la formulación. La 12A son los datos iniciales de PE, y los datos 12B son los datos de PE después del almacenamiento en frascos de poli(tereftalato de etileno) (PET) durante cuatro meses a 40°C. Como se ha indicado, la eficacia conservante de la formulación se mantiene durante el almacenamiento bajo condiciones de temperatura relativamente alta.
- 10

Tabla 11. Ejemplo de Referencia 12

ácido bórico	0,5	
hialuronato de 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	
Prueba USP PE (días)	12A	12B
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 a 16 y C6

- 5 En la Tabla 12 se proporcionan formulaciones oftálmicas acuosas que se pueden utilizar como una formulación de gotas para los ojos de rehumectación de lentes de contacto.

Tabla 12.

Componente (% en peso)	13	14	15	16	C6
hialuronato de sodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
cloruro de sodio	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42
cloruro de potasio	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14
ácido bórico	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
borato de sodio	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
cloruro de calcio	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 (Purite)	0,003	-	-	-	0,003
PHMB (ppm)	-	0,8	-	-	-
ácido sórbico	-	-	0,005	-	-
Na perborato (ppm)	-	-	-	400	-

- 10 Ejemplos 17 a 19 y Ejemplo de Referencia C7

En la Tabla 13 se proporcionan formulaciones oftálmicas acuosas, que se pueden utilizar como una formulación de gotas para los ojos de rehumectación de lentes de contacto.

Tabla 13.

Componente (% en peso)	17	18	19	C7
hidroxipropil goma 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 de sodio	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	-
policuaternio-1 (ppm)	1	1	1	1

- 15 Ejemplo de Referencia 20.

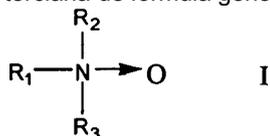
- 20 Se prepara una formulación reconfortante oftálmica (ojo seco) de acuerdo con los componentes enumerados en la Tabla 14. Los datos de eficacia conservante a los 14 y 28 días también se presentan en la Tabla 14 para la formulación.

Tabla 14.

Ejemplo	C8	20
ácido bórico	0,5	0,5
hialuronato de Na	0,2	0,2
PVP K90	0,1	0,1
perborato de Na (ppm)	400	400
óxido de lauramina (ppm)	-	100
glicerina	0,6	0,6
propilenglicol	0,6	0,6
EDTA	0,02	0,2
Prueba USP PE (días)		
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

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

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



en donde R₁ es un alquilo C₈-C₁₈, y R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre un alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄; y un agente activo farmacéutico, en donde el óxido de amina terciaria funciona como un conservante o mejora la eficacia de conservación de la formulación farmacéutica.

10 2. La formulación del aspecto 1, que comprende adicionalmente un componente conservante adicional.

3. La formulación del aspecto 2, en 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.

15 4. La formulación de uno cualquiera de los aspectos 1 a 3 en 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 en donde el óxido de amina terciaria incluye óxido de miristamina u óxido de lauramina.

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

7. La formulación del aspecto 3, en donde el componente conservante catiónico se selecciona entre poli(hexametilen biguanida), 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 α-[4-tris(2-hidroxietyl)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamonio-2-butenil]-ω-tris(2-hidroxietyl)cloruro de amonio (policuaternio-1), que está presente en la formulación de 0,5 ppm a 3 ppm, o policuaternio-42.

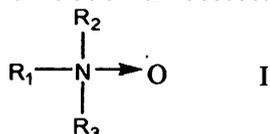
25 8. La formulación de uno cualquiera de los aspectos 2 y 4 a 6 en donde el componente conservante se selecciona del grupo que consiste en polilisina, diglicina, ácido sórbico, polipéptido y peróxido de hidrógeno o una forma estabilizada de peróxido de hidrógeno.

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

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

5 11. La formulación de uno cualquiera de los aspectos de 4 a 10 en 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



10 en donde R_1 es un alquilo C_8-C_{18} , y R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre 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 en donde el óxido de amina terciaria es óxido de miristamina u óxido de lauramina, que están presentes a una concentración de 0,5 ppm a 300 ppm.

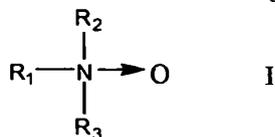
15 14. El uso de los aspectos 12 o 13, en donde el óxido de amina terciaria y un componente conservante catiónico seleccionado del grupo que consiste en compuestos de amonio cuaternario y sus polímeros y biguanidas y sus polímeros se utiliza para conservar la formulación farmacéutica.

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

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

REIVINDICACIONES

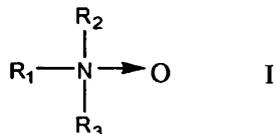
- 5 1. El uso de un óxido de amina terciaria para mejorar la conservación de una formulación oftálmica que comprende un compuesto de amonio cuaternario como un compuesto conservante adicional, en donde el óxido de amina terciaria tiene la fórmula general I



- 10 en donde R_1 es un alquilo C_8-C_{18} , y R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre un alquilo C_1-C_4 o hidroxialquilo C_1-C_4 , y el óxido de amina terciaria está presente de 10 ppm a 1000 ppm, y el compuesto de amonio cuaternario es α -[4-tris(2-hidroxiethyl)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamonio-2-butenil]- ω -tris(2-hidroxiethyl)cloruro de amonio (policuaternio-1), que está presente en la formulación de 0,5 ppm a 5 ppm.

- 15 2. El uso de la reivindicación 1, en donde el óxido de amina terciaria es óxido de miristamina u óxido de lauramina.
3. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la formulación oftálmica comprende adicionalmente un componente reconfortante seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil guar, ácido hialurónico, alginato, dexpantenol e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la formulación oftálmica comprende adicionalmente un agente de la prescripción farmacéutica.
5. El uso de la reivindicación 4, en donde el agente activo farmacéutico proporciona el tratamiento de una enfermedad o trastorno ocular.

- 25 6. Una formulación oftálmica que comprende de 10 ppm a 1000 ppm de un compuesto de fórmula I



- 30 en donde R_1 es un alquilo C_8-C_{18} , y R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre un alquilo C_1-C_4 o hidroxialquilo C_1-C_4 , y un compuesto de amonio cuaternario seleccionado entre α -[4-tris(2-hidroxiethyl)-cloruro de amonio-2-butenil]poli[1-cloruro de dimetilamonio-2-butenil]- ω -tris(2-hidroxiethyl)cloruro de amonio (policuaternio-1), que está presente en la formulación de 0,5 ppm a 5 ppm.

7. La formulación de la reivindicación 6, en donde el óxido de amina terciaria es óxido de miristamina u óxido de lauramina.
- 35 8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, que comprende adicionalmente un componente reconfortante seleccionada del grupo que consiste en hidroxipropil guar, ácido hialurónico, alginato, dexpantenol y hidroxipropilmetilcelulosa.
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la formulación oftálmica comprende adicionalmente un agente de prescripción farmacéutica.
- 40 10. La formulación de la reivindicación 9, en donde el agente activo farmacéutico proporciona el tratamiento de una enfermedad o trastorno ocular.

45