

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 728**

51 Int. Cl.:

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2009 E 09722278 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2265251**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que tienen la biodisponibilidad deseable**

30 Prioridad:

17.03.2008 US 37117 P

06.11.2008 US 111920 P

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

10.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KABRA, BHAGWATI, P.;
CARRERAS, NURIA;
CUCHI, MÓNICA;
GALÁN, FRANCISCO, JAVIER;
MRIDVIKA;
PUIG, ELENA, GONZÁLEZ;
JIMÉNEZ, NURIA y
MARTÍNEZ, CARMEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 542 728 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que tienen la biodisponibilidad deseable

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad basada en la solicitud provisional estadounidense con número de serie 61/037.117, presentada el 17 de marzo de 2008, y en la solicitud provisional estadounidense con número de serie 61/111.920, presentada el 6 de noviembre de 2008.

Campo técnico de la invención

10 La presente invención está relacionada con composiciones farmacéuticas que contienen concentraciones de tensioactivos que promueven la biodisponibilidad de un agente terapéutico en la composición. De forma más específica la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas (por ejemplo, composiciones oftálmicas multidosis) que tienen concentraciones relativamente bajas de tensioactivos que promueven la biodisponibilidad de un agente terapéutico (una prostaglandina tal como travoprost).

Antecedentes de la invención

15 La presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas formuladas para presentar mayor biodisponibilidad de un agente terapéutico de la composición. La composición puede presentar también otras características adicionales o alternativas deseadas. Por ejemplo, la composición puede ser también estéril, puede presentar eficacia antimicrobiana o de preservación deseadas, puede mostrar un grado de estabilidad deseado, combinaciones de los mismos o similares.

20 Se requiere, a menudo, que los agentes terapéuticos (por ejemplo, fármacos oftálmicos) de muchas composiciones farmacéuticas sean estables en dichas composiciones. Es normalmente indeseable que los agentes farmacéuticos o composiciones totales se descompongan o alteren química o físicamente hasta un grado significativo antes de la aplicación de los agentes a un individuo o de otra manera. Para mantener la estabilidad, las composiciones farmacéuticas se formulan normalmente con ingredientes que pueden potenciar dicha estabilidad o que pueden minimizar los efectos desestabilizantes de otras entidades (por ejemplo, sustancias químicas, condiciones ambientales o similares).

25 Los tensioactivos son una familia preferida de ingredientes que presentan eficacia significativa en la estabilización de composiciones farmacéuticas y/o sus agentes terapéuticos (especialmente en soluciones oftálmicas acuosas que incluyen componentes relativamente lipófilos y/o relativamente insolubles). Además, se cree generalmente que la estabilidad de un agente o composición puede a menudo conseguirse utilizando concentraciones más grandes de tensioactivos en la composición farmacéutica.

30 Además de la estabilidad de los agentes o composiciones, es deseable también normalmente que los agentes terapéuticos de las composiciones farmacéuticas presenten grados relativamente altos de biodisponibilidad. Dicha biodisponibilidad se convierte en algo especialmente importante cuando el procedimiento o manera de aplicación o dosificación de la composición farmacéutica concreta proporciona solamente una cantidad limitada de tiempo en el que la composición se absorbe o captura de otra manera por una diana biológica tal como un ojo, oído, garganta o nariz de un individuo. Como ejemplo, las composiciones farmacéuticas oftálmicas aplicadas tópicamente pueden quedarse en o sobre el ojo de un individuo durante un periodo limitado de tiempo (por ejemplo, antes de que las lágrimas transporten la composición a otra parte). De esta manera, es a menudo deseable limitar la concentración de cualquier ingrediente en una composición farmacéutica cuando el ingrediente tiende a inhibir la biodisponibilidad de un agente terapéutico de la composición.

35 Recientemente, se ha descubierto que los tensioactivos, cuando se usan a determinadas concentraciones superiores, pueden actuar como un ingrediente que puede limitar la biodisponibilidad de un agente terapéutico, particularmente un agente terapéutico oftálmico. En consecuencia, la adición de tensioactivos a composiciones farmacéuticas y particularmente a composiciones oftálmicas puede limitar la biodisponibilidad y, a su vez, la eficacia del agente terapéutico en la composición. Sin embargo, como se ha sugerido anteriormente, los tensioactivos pueden ser también bastante deseables en una composición farmacéutica debido a que pueden aumentar significativamente la estabilidad de una composición farmacéutica o de un agente terapéutico.

El documento US 6.743.439 divulga composiciones de soluciones farmacéuticas acuosas que comprenden un fármaco catiónico, un tensioactivo catiónico, y un copolímero de estireno/anhídrido maleico sulfonado.

50 El documento WO 00/03736 divulga un producto farmacéutico que comprende una formulación de prostaglandina acuosa y un recipiente de polipropileno.

El documento EP-A-1 547 599 divulga una solución oftálmica que comprende latanoprost.

El documento US 2004/0082660 A1 divulga una composición oftálmica que no contiene sustancialmente cloruro de benzalconio.

El documento WO 98/41208 divulga una composición oftálmica que incluye una prostaglandina, tensioactivos no iónicos, conservantes, y agentes no iónicos de ajuste de la toxicidad.

El documento WO 98/25620 divulga suspensiones oftálmicas que contienen brinzolamida.

5 El documento US 5.932.572 divulga composiciones oftálmicas que comprenden una combinación de un beta-bloqueante y un inhibidor de anhidrato carbónico.

El documento WO 98/19680 divulga una combinación de inhibidores de la anhidrasa carbónica y prostaglandinas para tratar el glaucoma.

El documento WO 98/23809 divulga combinaciones de una prostaglandina y un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica para el tratamiento de la hipertensión ocular.

10 A la vista de lo anterior, sería deseable proporcionar una composición farmacéutica con una concentración inferior de tensioactivo y/o una mayor biodisponibilidad de un agente terapéutico. Además, sería también deseable, aunque no se requiera a no ser que se indique específicamente otra cosa, que dicha composición presente un nivel de estabilidad deseable.

Sumario de la invención

15 De acuerdo con ello, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, concretamente una composición oftálmica, que combina un agente terapéutico con una concentración de tensioactivo relativamente baja. Normalmente, la composición presentará una mayor biodisponibilidad del agente terapéutico, particularmente cuando se usa para aplicaciones tópicas. En una realización, se proporciona una cantidad eficazmente baja de tensioactivo de tal manera que el área bajo una curva de concentración/tiempo cuando se determina para la
20 composición farmacéutica de la presente invención que se aplica a una diana biológica es al menos de 130 %, más normalmente al menos 200 % e incluso posiblemente al menos 250 % con respecto a un área bajo una curva de concentración/tiempo similar cuando se determina para una composición del control que se aplica a la diana biológica. Para dicha realización, la composición del control tendrá al menos normalmente una cantidad doble de tensioactivo con respecto a la composición farmacéutica.

25 La presente invención se ha encontrado particularmente adecuada para su uso en soluciones oftálmicas multidosis. La combinación del agente terapéutico y el tensioactivo para dichas composiciones es la combinación de una prostaglandina (por ejemplo, travoprost) con un aceite vegetal etoxilado y/o hidrogenado (por ejemplo, Aceite de ricino Polyoxyl 40 Hidrogenado).

Breve descripción de los dibujos

30 La Fig. 1 es una gráfica ilustrativa del agente terapéutico libre con respecto a la concentración de tensioactivo para una composición oftálmica ilustrativa de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Fig. 2 es una gráfica ilustrativa de la concentración del agente terapéutico de prostaglandina en una diana biológica frente al tiempo.

35 La Fig. 3 es una gráfica ilustrativa de la concentración del agente terapéutico de prostaglandina en una diana biológica frente al tiempo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Fig. 4. es una gráfica ilustrativa de la concentración del agente terapéutico de prostaglandina en una diana biológica frente al tiempo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Fig. 5. es una gráfica ilustrativa de la concentración de agente terapéutico (es decir, inhibidor de la anhidrasa carbónica) en una diana biológica frente al tiempo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

40 La Fig. 6 es una gráfica ilustrativa de la concentración de agente terapéutico (es decir, inhibidor de la anhidrasa carbónica) en una diana biológica frente al tiempo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se establece como el suministro de una composición farmacéutica que tiene una cantidad relativamente baja de tensioactivo y una mayor biodisponibilidad de un agente terapéutico de la composición. La
45 composición farmacéutica es particularmente deseable como una solución adecuada para su aplicación tópica a una diana biológica del cuerpo humano, concretamente el ojo. En una realización muy preferida, la composición farmacéutica es una composición oftálmica acuosa que se proporciona en forma de solución. Además, se prefiere que la solución oftálmica tenga un agente terapéutico adecuado para el tratamiento de una o más enfermedades de los ojos u oftálmicas tales como alergias, glaucoma, sequedad de ojos, degeneración macular, cataratas,
50 combinaciones de las mismas o similares. Como ejemplo muy preferido, un agente terapéutico tal como travoprost puede combinarse en una composición oftálmica con una cantidad relativamente baja de tensioactivo para el tratamiento del glaucoma.

Salvo que se indique de otra forma, los porcentajes proporcionados para los ingredientes de la composición farmacéutica de la presente invención son porcentajes en peso/volumen (% p/v).

Se puede usar una combinación de tensioactivo y agente terapéutico de acuerdo con la presente invención para aumentar la biodisponibilidad del agente terapéutico en la composición farmacéutica. Los ejemplos de composiciones incluyen composiciones oftálmicas farmacéuticas, tales como composiciones tópicas usadas en el tratamiento del glaucoma, infecciones, alergias o inflamaciones; composiciones para tratar lentes de contacto, tales como productos de limpieza y productos para aumentar la comodidad ocular de los pacientes que llevan lentes de contacto; y otros tipos diversos de composiciones oftálmicas, tales como productos lubricantes oculares, lágrimas artificiales, astringentes, y así sucesivamente. Como se ha sugerido, las composiciones pueden ser soluciones, suspensiones completamente acuosas, u otras.

Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de agentes terapéuticos. La invención puede incluir agentes terapéuticos que son agentes no iónicos, aniónicos, catiónicos o sus combinaciones. El agente terapéutico que presenta mayor biodisponibilidad de acuerdo con la presente invención será normalmente sustancial o enteramente no iónico. Las composiciones de la presente invención pueden incluir también uno o más agentes terapéuticos cuando la biodisponibilidad de los agentes no se ve significativamente afectada por las concentraciones de tensioactivos mientras que se ve afectada la biodisponibilidad de uno o más agentes terapéuticos diferentes. Por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos precursores podrían formar parte de la suspensión mientras que uno de los últimos agentes terapéuticos puede estar en la solución (por ejemplo, disuelto en solución acuosa) de la suspensión.

Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden estar incluidos en las composiciones oftálmicas u otras de la presente invención incluyen timolol (por ejemplo, maleato de timolol), olopatadina (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina), brinzolamida, tandospirona, roscovitina, nepafenac, sus combinaciones o similares. Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden presentar una mayor biodisponibilidad de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, lípidos hipotensores (por ejemplo, bimatoprost), y glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona y lotoprednol). Los agentes terapéuticos que presentan normalmente una mayor biodisponibilidad significativa de acuerdo con la presente invención son las prostaglandinas (por ejemplo, latanoprost, travoprost y unoprostona).

Tal como se usa en el presente documento, se contempla que el término "prostaglandina" incluya, sin limitación, prostaglandinas naturales, análogos de prostaglandinas, derivados de prostaglandinas o cualquiera de sus combinaciones.

La cantidad de agente terapéutico en la composición farmacéutica dependerá de factores tales como la eficacia del agente terapéutico a diferentes concentraciones, la compatibilidad del agente terapéutico con otros ingredientes en la composición, la capacidad de la diana biológica de aceptar diversas cantidades del agente terapéutico, sus combinaciones o similares. Hablando de manera general, la composición farmacéutica puede incluir al menos 0,0001 % en peso o %p/v, al menos 0,001 % en peso o % p/v o incluso al menos 0,01 % o 0.1 % en peso o % p/v o más del agente terapéutico.

El agente terapéutico que presenta un grado deseado de mayor biodisponibilidad de acuerdo con la presente invención está normalmente compuesto por un agente que presenta una solubilidad relativamente baja en agua. De esta manera, se contempla que el agente terapéutico de la composición farmacéutica, particularmente cuando se emplea en una composición oftálmica, pueda presentar una solubilidad en agua que sea menor que 0,1 %, más normalmente menor de 0,05 %. Es también normalmente deseable para el agente terapéutico que sea no iónico, particularmente en una solución acuosa. Es también normalmente deseable que el agente terapéutico se disuelva en una solución de la composición oftálmica o de la composición farmacéutica que se lleva a cabo normalmente con la asistencia del tensioactivo.

Además, el agente terapéutico que presenta un grado deseado de mayor biodisponibilidad de acuerdo con la presente invención es normalmente lipófilo (es decir, prefiere una fase orgánica en comparación con el agua o una fase acuosa). Dicho agente tiene normalmente un coeficiente de reparto octanol/agua relativamente alto. De esta manera, se contempla que el agente terapéutico de la composición farmacéutica, particularmente cuando se emplea en una composición oftálmica, puede presentar un coeficiente de reparto octanol/agua que sea normalmente al menos de 5 y más normalmente al menos de 10.

Se contempla que el agente terapéutico pueda ser de forma parcial o sustancialmente completa uno o más agentes terapéuticos que tienen la solubilidad anteriormente mencionada y/o el reparto de componentes. Tal como se usa en el presente documento, El término "sustancialmente completo", cuando se usa para describir qué ingrediente(s) son parte de un componente de la composición oftálmica, significa que se contempla que el componente está formado completamente por uno o más ingrediente(s) particular(es) o está formado de forma sustancialmente completa por dichos uno o más ingrediente(s) particulares con solo una cantidad nominal (por ejemplo, menos de 5 % o de 1 % en peso) de los componentes formados a partir de otros diferentes de aquellos uno o más ingredientes particulares.

El tensioactivo incluido en la composición farmacéutica de la presente invención dependerá a menudo del agente

terapéutico de la composición o del resto de ingredientes de la composición. Preferentemente, el tensioactivo puede aumentar la solubilidad del agente terapéutico y/o al menos ayudar a asegurar que el agente se distribuye de forma uniforme en la composición. El tensioactivo puede promover también la capacidad del agente terapéutico para penetrar el tejido humano (por ejemplo, el tejido de la córnea del ojo) aumentando además de este modo la biodisponibilidad del agente.

La cantidad de tensioactivo dependerá normalmente del agente terapéutico empleado en la composición. La cantidad de tensioactivo empleado se selecciona normalmente para aumentar la biodisponibilidad del agente terapéutico. Hablando de manera general, la composición farmacéutica puede incluir al menos un 0,01 % en peso o % p/v o al menos un 0,05 % en peso o % p/v del tensioactivo.

El tensioactivo puede incluir un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, o un tensioactivo anfótero o de ion híbrido o una combinación de dichos tensioactivos. Se prefiere mucho que al menos una porción o sustancialmente la totalidad del tensioactivo sea no iónico, para ayudar a proporcionar una mayor biodisponibilidad del agente terapéutico. Tal como se usa en el presente documento, la frase "sustancialmente la totalidad del tensioactivo" se usa para sugerir tanto la totalidad del tensioactivo o la totalidad del tensioactivo con la excepción de una cantidad nominal de tensioactivo o ambas.

Los ejemplos de tensioactivos potencialmente adecuados incluyen, sin limitación, éteres de alcoholes grasos y/o éteres de polioxietilenaquilo, por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, por ejemplo, los Tweens™ comercialmente disponibles, estearatos de polioxietileno, sus combinaciones o similares.

El tensioactivo que ayuda a proporcionar el grado deseado de biodisponibilidad de acuerdo con la presente invención está compuesto normalmente por un agente que presenta un balance hidrófilo/lipófilo relativamente alto (HLB). De esta manera, se contempla que el tensioactivo de la composición farmacéutica, particularmente la composición oftálmica, tenga un valor HLB mayor de 8, preferentemente mayor de 10 e incluso posiblemente mayor de 12.

El tensioactivo puede incluir polisorbato 20 (TWEEN 20) (monolaurato de polioxietileno 20 sorbitán), TWEEN 40, TWEEN 60, polisorbato 80 (TWEEN 80), Zwittergent 312, TEEPOL HB7, SPAN 85, pluronic o poloxámeros, especialmente, PLURONIC L62LF, L101, y L64, F68, L44, L121, F-84 y P-103, PEG1000, y/o TETRONIC 1501, 150R1, 701, 901, 1301, y 130R1, poloxámero 333, poloxámero 334, y poloxámero 335, oleato de sorbitán, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, taurocolatos de sodio, desoxitaurocolatos de sodio, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, o sus combinaciones.

El tensioactivo incluye aceites vegetales que se han hidrogenado, etoxilado o ambos. Dichos tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, aceite de babassu, aceite de almendra, aceite de maíz, aceite de nuez de palma, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semillas de algodón, aceite de jojoba, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semillas de girasol y aceite de germen de trigo, sus derivados hidrogenados o etoxilados o sus combinaciones. Los aceites preferidos son aceite de ricino, aceite de babassu, aceite de almendra, aceite de maíz y aceite de nuez de palma, de forma más preferente aceite de ricino y aceite de babassu.

Los tensioactivos particularmente preferidos incluyen polioxietileno (POE) (40) aceite de ricino hidrogenado (o PEG (aceite de ricino hidrogenado 40) (HCO-40), POE (60) Aceite de ricino hidrogenado (HCO-60), y POE (200) Aceite de ricino hidrogenado (HCO-200).

Sin pretender quedar vinculado a teoría alguna, se cree que el uso de cantidades o concentraciones superiores de tensioactivos con respecto al agente terapéutico puede dar como resultado mayores cantidades del agente terapéutico que se absorben en la micela de los tensioactivos a medida que el agente terapéutico se solubiliza. A su vez, se cree que dicha absorción puede limitar la cantidad de agente terapéutico fácilmente disponible para una diana biológica (por ejemplo, la córnea de un ojo humano) durante la aplicación tópica de la composición farmacéutica (por ejemplo, la aplicación tópica de una solución oftálmica). Debe entenderse que esta teoría no está vinculada al alcance de la presente invención a no ser que se cite específicamente de otra manera.

Se contempla que la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir una cantidad eficazmente baja de tensioactivo de tal manera que la concentración del agente terapéutico localizado en una diana biológica sea sustancialmente mayor tras la aplicación separada de una composición de control. Tal como se usa en el presente documento, una "aplicación separada de una composición de control" es una aplicación de la composición de control a una misma diana biológica de un animal diferente. Por ejemplo, se puede realizar el ensayo en dos grupos de diez conejos cada uno en el que la composición de la presente invención se aplica a un ojo de cada conejo del primer grupo mientras que la composición del control se aplica a un ojo de cada conejo del segundo grupo. En dicha realización, la composición del control es sustancialmente idéntica a la composición farmacéutica con la excepción de que la composición de tensioactivo está al menos duplicada, más preferentemente triplicada e incluso más normalmente cuadruplicada en la composición del control con respecto a la composición farmacéutica de la presente invención. Además, la composición farmacéutica de la presente invención se aplica en una cantidad que es

equivalente a la cantidad aplicada de la composición del control.

Para cuantificar dichas concentraciones, se ha desarrollado una gráfica, un ejemplo de la cual se muestra en la Fig. 2, que representa la concentración de la diana biológica con respecto al tiempo después de la aplicación de la composición farmacéutica. La concentración se determina en tres momentos separados en la diana biológica. En particular, la concentración se determina 1 hora, 2 horas y 4 horas después de la aplicación. A continuación, estos puntos se representan en la gráfica. Se muestran los ejemplos de dichos puntos 10, 12, 14 en la Fig. 2. Dichos puntos se conectan a continuación por segmentos de líneas y el área 16 bajo dichos segmentos de líneas (denominado en el presente documento área bajo la curva de concentración/tiempo) se determina como cuantificación de la concentración. Usando esta medida del área bajo la curva, se ha determinado que el área bajo la curva de concentración/tiempo cuando se determina para la composición farmacéutica de la presente invención que se aplica a la diana biológica es al menos de 130 %, más normalmente al menos de 150 % e incluso posiblemente al menos 200 % con respecto a un área bajo la curva de concentración/tiempo cuando se determina para una composición del control que se aplica a la diana biológica. Se proporciona un protocolo preferido para la aplicación de una composición de control y una composición farmacéutica así como la medida de la concentración del agente terapéutico en la sección de ejemplos a continuación.

Como ejemplo de medidas del área bajo la curva, se proporciona una situación ilustrativa en la que la concentración a 1, 2 y 4 horas para la composición de la presente invención es de 20 nanogramos por mililitro (ng/ml) y las concentraciones a 1, 2 y 4 horas para la composición del control son de 10 ng/ml. En dicha situación, el área bajo la curva para la composición de la presente invención es de 20 ng/ml x 3 h, que es 60 mientras que el área bajo la curva para la composición del control es de 10 ng/ml x 3 h, que es 30. En este escenario, el área bajo la curva para la composición de la presente invención es un 200 % de la del área bajo la curva para la composición de la composición del control.

Se ha encontrado que la biodisponibilidad de determinados agentes terapéuticos es sensible a la cantidad de tensioactivo empleada junto con dichos agentes terapéuticos. Esto es especialmente verdadero cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una composición oftálmica acuosa en una única dosis o multidosis. Como clase, se cree que el agente terapéutico clasificado en el presente documento como prostaglandinas presenta un grado mayor de biodisponibilidad cuando se emplea junto con concentraciones relativamente bajas de tensioactivos clasificados en el presente documento como tensioactivos de aceites vegetales. Se ha descubierto que travoprost en particular presenta un grado mayor de biodisponibilidad en una composición oftálmica acuosa de la presente invención cuando se usa junto con una concentración relativamente baja de un tensioactivo de aceite etoxilado y/o hidrogenado tal como polioxietileno (POE) (40) Aceite de ricino hidrogenado (o PEG (Aceite de ricino hidrogenado 40) (HCO-40), POE (60) Aceite de ricino hidrogenado (HCO-60), y POE (200) Aceite de ricino hidrogenado (HCO-200), sus combinaciones o similares. De este modo, se contempla que el tensioactivo de la presente invención puede ser de forma completa o sustancialmente completa uno o más aceites vegetales etoxilados y/o hidrogenados tales como polioxietileno (POE) (40) Aceite de ricino hidrogenado (o PEG (Aceite de ricino hidrogenado 40) (HCO-40), POE (60) Aceite de ricino hidrogenado (HCO-60), y POE (200) Aceite de ricino hidrogenado (HCO-200). sus combinaciones o similares y el agente terapéutico puede ser de forma completa o sustancialmente completa una o más prostaglandinas tales como latanoprost, travoprost, unoprostone o sus combinaciones.

En dicha composición oftálmica acuosa que tiene un agente terapéutico de prostaglandina (por ejemplo, travoprost) y un tensioactivo de aceite vegetal hidrogenado y/o etoxilado (por ejemplo, HCO-40), la cantidad de dicho agente terapéutico es al menos de 0,00001 % p/v, al menos 0.0001 % p/v o incluso al menos 0,001 % p/v de la composición. Además, dicha composición incluye menos de un 5 % p/v, más normalmente menos de un 0,05 % p/v y de forma aún más normal menos de 0,01 % p/v de dicho agente terapéutico. Además, la composición incluye al menos un 0,005 % p/v, al menos un 0,01 % p/v o incluso al menos un 0,03 % p/v de dicho tensioactivo, al menos 0,01 horas o incluso al menos 0,03 horas. La composición incluye también menos de un 0,3 % p/v e incluso posiblemente menos de un 0-15 % p/v de dicho tensioactivo.

Se contempla que las medidas del área bajo la curva de concentración/tiempo como se describe anteriormente puede realizarse específicamente para dichas combinaciones de prostaglandina/tensioactivo. La composición oftálmica que tiene el agente terapéutico de prostaglandina y el tensioactivo de aceite vegetal hidrogenado y/o etoxilado incluye preferentemente una cantidad eficazmente baja de tensioactivo de tal manera que el área de la curva de concentración/tiempo, cuando se determina para la composición oftálmica de la presente invención como para el humor acuoso de un ojo es al menos del 130 %, más normalmente al menos de 150 % e incluso posiblemente al menos 200 % con respecto a un área bajo la curva de concentración/tiempo cuando se determina para una composición del control como para el humor acuoso de un ojo. En dicha realización, la composición del control es sustancialmente idéntica a la composición farmacéutica con la excepción de que al menos la composición de tensioactivo está al menos duplicada, más preferentemente triplicada e incluso más normalmente cuadruplicada en la composición del control con respecto a la composición oftálmica de la presente invención. Además, la composición oftálmica de la presente invención se aplica en una cantidad que es equivalente a la cantidad aplicada de la composición del control. Se contempla además que dichas concentraciones pueden capturarse de forma similar para el cuerpo iris-ciliar.

Como se ha sugerido anteriormente, Las concentraciones para la composición de la presente invención y la composición del control se pueden realizar, durante al menos una realización de la presente invención, de acuerdo con el protocolo de ensayo proporcionado a continuación.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formularán generalmente como soluciones acuosas estériles. Estas composiciones se formulan también para que sean compatibles con el ojo que se va a tratar con las composiciones. Las composiciones oftálmicas previstas para su aplicación directa al ojo se formularán normalmente para tener un pH y tonicidad que sean compatibles con el ojo. Se contempla también que las composiciones puedan ser suspensiones u otros tipos de soluciones. Las composiciones oftálmicas tendrán normalmente un pH en el intervalo de 4 a 9, preferentemente 5,5 a 8,5, y más preferentemente 5,5 a 8,0. Los intervalos de pH particularmente
10 deseados son 6,0 a 7,8, y de forma más específica 6,4 a 7,2 o 7,5.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un polímero o un agente de viscosidad que aumenta adicionalmente la biodisponibilidad ampliando el tiempo de retención de las composiciones en o en la película del lacrimal del ojo, el fondo del ojo u otra parte del ojo u otra diana biológica. Los polímeros preferidos incluyen, sin limitación, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carbómeros, carbopol, goma xantana, cualquiera de sus combinaciones o similares.
15

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es una solución oftálmica acuosa. Dicha solución incluirá normalmente un sistema conservante. Tal como se usa en el presente documento, un "sistema conservante" es uno o un grupo de ingredientes incluidos en la solución oftálmica para mantener la actividad antimicrobiana en la solución. Una solución puede ser una solución autoconservante si sus ingredientes proporcionan naturalmente actividad antimicrobiana y dicha solución incluye además un sistema conservante. Los ejemplos de soluciones oftálmicas o ingredientes adecuados para dichas soluciones en el que aquellas pueden beneficiarse de la enseñanza de la presente invención se describen en las patentes de los Estados Unidos N^{os} 3.931.319; 4.027.020; 4.407.791; 4.525.346; 4.836.986; 5.037.647; 5.300.287; 5.817.277; 6.503.497; 5.741.817; 6.319.464; 6.348.190; 6.348.190; 6.482.799; 5.320.843; 5.221.664; 6.034.043; 4.522.806; 6,017,861 y las publicaciones de patentes de los Estados Unidos: 2002/0122831; y la solicitud PCT WO 91/09523 (Dziabo y col.); y en el documento JP 2003/-104870, todas las cuales se han incorporado por referencia en el presente documento para todos los fines. Se describe una solución oftálmica concreta que puede beneficiarse de las enseñanzas de la presente invención en la solicitud de patente de los Estados Unidos con n^o de expediente del agente 3464, titulada "Aqueous Pharmaceutical Compositions Containing Borate-Polyol Complexes", presentada en la misma fecha que la presente invención e incorporada en el presente documento por referencia para todos los fines.
20
25
30

De acuerdo con ello, El sistema conservante de la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir un borato. Tal como se usa en el presente documento, el término "borato" debe referirse a ácido bórico, las sales de ácido bórico y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o sus combinaciones. Los más adecuados son ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso, y otras sales de dichos boratos. Los boratos interactúan con polioles, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos de borato polioliol. El tipo y la relación de dichos complejos dependen del número de grupos OH de un polioliol en los átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans con respecto a los demás. Debe entenderse que los porcentajes de peso/volumen de los ingredientes de polioliol y borato incluyen aquellas cantidades tanto como parte de un complejo o bien no.
35

Cuando se utiliza, el borato se usa generalmente en la composición de la presente invención en una cantidad que es mayor de aproximadamente 0,001 % p/v, más normalmente mayor de aproximadamente 0,01 % p/v e incluso más normalmente mayor de aproximadamente 0,07 % p/v de la composición farmacéutica. Además, cuando se utiliza, el borato se usa generalmente en la composición de la presente invención en una cantidad que es menor de aproximadamente 5 % p/v, más normalmente menor de aproximadamente 1,2 % p/v e incluso más normalmente menor de aproximadamente 0,8 % p/v de la composición farmacéutica.
40
45

El sistema conservante de la composición farmacéutica puede incluir también uno o más polioles. Tal como se usa en el presente documento, el término "polioliol" incluye cualquier compuesto que tiene al menos un grupo hidroxilo en cada uno de dos átomos adyacentes que no están en configuración con respecto de los demás. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o mezclas de los mismos, siempre que el complejo resultante sea soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas compuestos incluyen azúcares, alcoholes azucarados, ácidos azucarados y ácidos urónicos. Los polioles preferidos son azúcares, alcoholes azucarados y ácidos azucarados, incluyendo, pero sin limitarse a manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol.
50

Cuando se utiliza, el polioliol usado generalmente en la composición de la presente invención se usa en una cantidad que es mayor de aproximadamente 0,001 % p/v, más normalmente mayor de aproximadamente 0,01 % p/v e incluso más normalmente mayor de aproximadamente 0,07 % p/v de la composición farmacéutica. Además, cuando se utiliza, el polioliol se usa generalmente en la composición de la presente invención en una cantidad que es menor de aproximadamente 5 % p/v, más normalmente menor de aproximadamente 1,2 % p/v e incluso más normalmente menor de aproximadamente 0,8 % p/v de la composición farmacéutica.
55

Las composiciones de la presente invención pueden incluir un conservante. Los conservantes potenciales incluyen,

sin limitación, peróxido de hidrógeno, conservantes que contienen cloro, u otros. De acuerdo con un aspecto preferido, sin embargo, la composición oftálmica de la presente invención está sustancialmente exenta de cualesquiera conservantes que contienen cloro. En particular, la composición está exenta de cloruro de benzalconio. Los conservantes muy preferidos incluidos para usos oftálmicos son compuestos poliméricos de amonio cuaternario. Se señala que el uso de las cantidades de tensioactivos especificadas en el presente documento puede aumentar la biodisponibilidad de una manera que puede, al menos parcialmente o de forma sustancialmente completa desplazar completamente las pérdidas de biodisponibilidad que pueden producirse cuando no están presentes el cloruro de benzalconio u otros de los mencionados ingredientes.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "sustancialmente exento de" que se refiere a un ingrediente de la composición oftálmica significa que la solución oftálmica está tanto completamente desprovista de un ingrediente concreto como incluye solo una cantidad nominal de un ingrediente concreto.

Los compuestos poliméricos de amonio cuaternario útiles en las composiciones de la presente invención son aquellos que tienen efecto antimicrobiano y que son oftálmicamente aceptables. Se describen compuestos preferidos de este tipo en las patentes de los Estados Unidos N° 3.931.319; 4.027.020; 4.407.791; 4.525.346; 4.836.986; 5.037.647 y 5.300.287; y en la solicitud PCT WO 91/09523 (Dziabo y col.). El compuesto polimérico de amonio más preferido es polyquaternium 1, conocido de otra manera como POLYQUAD® o ONAMERM® con un peso molecular promedio en húmedo entre 2.000 a 30.000. Preferentemente, el peso molecular promedio en número está entre 3.000 a 14.000.

Cuando se utiliza, el compuesto polimérico de amonio cuaternario u otros conservantes se usan generalmente en la composición de la presente invención en una cantidad que es mayor de aproximadamente 0,00001 % p/v, más normalmente mayor de aproximadamente 0,0003 % p/v e incluso más normalmente mayor de aproximadamente 0,0007 % p/v de la composición farmacéutica. Además, cuando se utilizan, los compuestos poliméricos de amonio cuaternario u otros conservantes se usan generalmente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menor de aproximadamente 3 % p/v, más normalmente menor de aproximadamente 0,003 % p/v e incluso más normalmente menos de aproximadamente 0,0015 % p/v de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser composiciones oftálmicas multidosis que tienen suficiente actividad antimicrobiana para permitir que la composición satisfaga los requisitos de conservación de la eficacia de la USP, así como otros estándares de conservación de la eficacia para composiciones farmacéuticas acuosas.

Se muestran en la siguiente tabla los estándares de conservación de la eficacia para soluciones oftálmicas multidosis en los EE.UU. y otros países/regiones:

Criterios de ensayo para la conservación de la eficacia ("PET")

Reducción de orden logarítmico de un inóculo microbiano con el tiempo		
	Bacterias	Hongos
USP 27	Una reducción 1 log (90 %) en el día 7; 3 logs (99,9 %) en el día 14; y sin aumento después del día 14	La composición debe demostrar en el periodo completo del ensayo, que no hay aumentos de 0,5 logs o mayores, con respecto al inóculo inicial
Japón	3 logs en 14 días; y sin aumento desde el día 14 al día 28	Sin aumento desde el recuento inicial a los 14 y 28 días
Ph. Eur. A ¹	Una reducción de 2 logs (99 %) en 6 horas; 3 logs en 24 horas; y sin recuperación después de 28 días	Una reducción de 2 logs (99 %) en 7 días, y sin aumento posteriormente
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log a las 24 horas; 3 logs en el día 7; y sin aumento posteriormente	Una reducción de 1 log (90 %) en el día 14, y sin aumento posteriormente
FDA/ISO 14730	Una reducción de 3 logs a partir del estímulo inicial en el día 14; y una reducción de 3 logs a partir del reestímulo	sin aumento superior que el del valor inicial en el día 14, y sin aumento superior al del recuento del reestímulo en el día 14 hasta el día 28

¹Existen dos estándares de conservación de la eficacia en la Farmacopea Europea "A" y "B".

Los estándares identificados anteriormente para la USO 27 son sustancialmente idénticos a los requisitos que se muestran en las ediciones anteriores de la USP, particularmente la USP 24, USP 25 y USP 26.

La Tabla A proporciona a continuación un listado de ingredientes ilustrativos adecuado para una formulación preferida ilustrativa de la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje deseado de aquellos ingredientes.

TABLA A

Ingrediente	Porcentaje en p/v
Travoprost	0,004
Aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40 (HCO-40)	$\leq 0,2$ o $\geq 0,05$
Ácido Bórico	0,3
Cloruro de cinc	0,0025
Sorbitol	0,25
Propilenglicol	1,6
cloruro de sodio	0,35
NaOH	suficiente para conseguir un pH = 6,8
agua purificada	C.S. 100

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

En referencia a la Fig. 1, se realizaron experimentos para varias composiciones farmacéuticas variando la cantidad de tensioactivo en dichas composiciones. En particular, la cantidad o porcentaje de travoprost libre o disponible se determinó para composiciones que tenían los mismos ingredientes que las composiciones de la tabla E con la excepción de que se varió el nivel de tensioactivo. Como se puede observar, la concentración de tensioactivo puede tener un efecto significativo sobre la biodisponibilidad del travoprost.

De forma notable, estos sistemas conservantes pueden ayudar al menos en parte a proporcionar estabilidad a las composiciones de la presente invención. Dichos sistemas pueden, en muchos casos, desplazar la estabilidad que se puede perder durante el uso de menos tensioactivo.

Los solicitantes incorporan específicamente el contenido completo de todas las referencias citadas en la presente divulgación. Además, cuando una cantidad, concentración, u otro valor o parámetro se proporciona bien en forma de un intervalo, intervalo preferido, o un listado de valores más preferibles y de valores menos preferibles, esto deberá entenderse como que describe específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier pareja de cualquier límite superior del intervalo o valor preferido y de cualquier límite inferior del intervalo o valor preferido, sin tener en cuenta qué intervalos se han descrito por separado. Cuando se cita en el presente documento un intervalo de valores numéricos, salvo que se indique de otra forma, se pretende que el intervalo incluya sus extremos, y todos los números enteros y fracciones comprendidos en el intervalo. No se pretende que el alcance de la invención quede limitado a los valores específicos citados al definir un intervalo.

Como se ha sugerido anteriormente, las concentraciones relativamente bajas de tensioactivo se pueden emplear en formulaciones que tienen múltiples agentes terapéuticos diferentes para producir la biodisponibilidad deseada de dichos agentes. Además, sin embargo, se ha descubierto que, dicha composición con combinaciones concretas de agentes terapéuticos (composiciones de combinación) obtienen beneficios significativos del tensioactivo de la presente invención, especialmente cuando se usa a concentraciones inferiores, pero también potencialmente cuando se utiliza a concentraciones superiores.

En particular, se ha encontrado que el tensioactivo, cuando se utiliza en concentraciones bajas, ayuda a solubilizar y/o aumentar la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos específicos descritos en el presente documento (prostaglandinas tales como travoprost) y también pueden actuar como agente humectante para otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como brinzolamida. De esta manera, el tensioactivo puede proporcionar una función doble dentro de la composición. Esta función doble puede entonces permitir que la composición incluya solamente un único tensioactivo. Por supuesto, se pueden emplear varios tensioactivos salvo que se indique específicamente otra cosa.

Se contempla que cualquiera de los tensioactivos preferidos divulgados en el presente documento como capaces de mejorar la biodisponibilidad de un agente terapéutico y/o que tenga las propiedades que proporcionen dicha capacidad se pueda utilizar para realizar esta función doble. De esta manera, un tensioactivo preferido para una composición en combinación, tal como el tensioactivo preferido para el resto de composiciones del presente documento, es un aceite vegetal no iónico que se ha hidrogenado, etoxilado o ambos. Dichos tensioactivos incluyen, pero no se limitan a, aceite de babassu, aceite de almendra, aceite de maíz, aceite de nuez de palma, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semillas de algodón, aceite de jojoba, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semillas de girasol y aceite de germen de trigo, sus derivados hidrogenados o etoxilados o sus combinaciones. Los aceites preferidos son aceite de ricino, aceite de babassu, aceite de almendra, aceite de maíz y aceite de nuez de palma, de forma más preferente aceite de ricino y aceite de babassu.

Los tensioactivos particularmente preferidos incluyen polioxietileno (POE) (40) aceite de ricino hidrogenado (o PEG (aceite de ricino hidrogenado 40) (HCO-40), POE (60) Aceite de ricino hidrogenado (HCO-60), y POE (200) Aceite de ricino hidrogenado (HCO-200).

5 Cuando se desea una mayor biodisponibilidad, el tensioactivo de la composición en combinación se puede usar a las concentraciones bajas que ha se han descrito en el presente documento. Sin embargo, también se contempla que se puedan emplear concentraciones mayores de dicho tensioactivo en los casos en los que la biodisponibilidad sea de menor importancia.

10 La composición en combinación se beneficia de ventajas especiales cuando se formula como suspensión. El uso del tensioactivo tal como se ha descrito para la composición en combinación puede permitir la solubilización sustancialmente completa (es decir, al menos 80 o 90 %) o la solubilización completa de un agente terapéutico (una prostaglandina tal como travoprost). Al mismo tiempo, el tensioactivo puede proporcionar el mojado y/o la solubilización del otro agente terapéutico (por ejemplo, un inhibidor de la anhidrasa carbónica tal como brinzolamida) que se suspende dentro de la suspensión. Cuando el tensioactivo se utiliza en las concentraciones bajas descritas en el presente documento también puede mejorar significativamente la biodisponibilidad del agente no en suspensión. Además, el tensioactivo preferido puede frecuentemente evitar que el agente terapéutico solubilizado se una a las paredes del recipiente tal como se observaría si se emplearan otros tensioactivos.

20 Debe entenderse que cualquiera de los excipientes descritos en el presente documento se puede utilizar en estas composiciones en combinación siempre que las composiciones sean suspensiones, otras soluciones acuosas u otras composiciones. Además, el experto en la técnica entenderá que las descripciones de agentes terapéuticos y tensioactivos, cuando se describe cualquiera de las composiciones del presente documento, también se aplica a las composiciones en combinación.

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

25 Ejemplos comparativos

La Tabla B siguiente proporciona dos composiciones, que incluyen una composición oftálmica preferida de la presente invención así como una composición de control. La composición de control tiene un nivel más alto de tensioactivo que la composición preferida de acuerdo con los parámetros descritos anteriormente.

TABLA B

INGREDIENTES	CONTROL	COMPOSICIÓN PREFERIDA
Travoprost	0,004	0,004
Aceite de ricino hidrogenado Polioxietileno 40 (HCO-40)	0,5	0,1
Ácido Bórico	0,3	0,3
Cloruro de Zinc	0,0025	0,0025
Sorbitol	0,25	0,25
Glicol de Propileno	1,6	1,6
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	Ajustar a pH 6,0	Ajustar a pH 6,0
Agua purificada	C.S. 100 % p/v	C.S. 100 % p/v

30 La cantidad de tensioactivo (es decir, HCO-40) en la composición de control es 5 veces la cantidad de tensioactivo en la composición preferida. La composición preferida se aplicó a los ojos de un primer conjunto de conejos y después se realizó una aplicación independiente de la composición de control a los ojos de un segundo conjunto de conejos. Tras aplicación de la composición preferida y después de la aplicación de la composición de control, las concentraciones en nanogramos por mililitro (ng/ml) de agente terapéutico (es decir, travoprost en forma de ácido libre) se determinaron para el humor acuoso y el cuerpo iris-ciliar de los ojos en varios momentos. Los resultados se muestran a continuación respectivamente en la TABLA C y la TABLA D.

TABLA C

Tiempo	Control	Desviación estándar	Composición preferida	Desviación estándar
0,25	1,13	0,37	2,01	0,87
0,5	3,82	1,31	9,17	2,72
1	6,87	2,40	20,78	4,35
2	5,90	1,17	18,40	6,08
4	5,05	2,78	10,24	3,69
6	0,57	0,15	1,20	0,77

TABLA D

Tiempo	Control	Desviación estándar	Composición preferida	Desviación estándar
0,25	1,40	0,29	1,71	0,42
0,5	2,43	0,94	5,86	1,88
1	3,33	0,76	9,32	2,68
2	2,79	0,39	7,59	3,25
4	1,98	1,14	4,69	1,59
6	BLQ	--	0,75	0,26

Como se puede observar en las Tabla de la B a la D, la cantidad de agente terapéutico en la porción ensayada de los ojos fue sustancialmente mayor en la composición preferida con respecto a la composición de control.

- 5 La Tabla E siguiente muestra composiciones preferidas adicionales A, B y C de la presente invención. Tras la aplicación de estas composiciones preferidas a los ojos de los conejos, las concentraciones (en nanogramos por mililitro (ng/ml)) de agente terapéutico (es decir, travoprost en forma de ácido libre) se determinaron para el humor acuoso de los ojos en varios momentos.

Tabla E

Ingredientes	Composición A	Composición B	Composición C
Travoprost	0,004	0,004	0,002
Aceite de ricino hidrogenado Polloxietileno 40 (HCO-40)	0,1	0,03	0,1
Ácido Bórico	0,3	0,3	0,3
Manitol	0,3	0,3	0,3
Glicol de Propileno	0,75	0,75	0,75
Cloruro sódico	0,35	0,35	0,35
Polyquaternium-1	0,001	0,001	0,001
Ácido clorhídrico y/o clorhidrato de sodio	Adj pH a 6,8	Adj pH a 6,8	Adj pH a 6,8
Agua purificada	C.S. hasta 100 %	C.S. hasta 100 %	C.S. hasta 100 %

10

La Tabla F siguiente muestra las concentraciones en nanogramos por mililitro (ng/ml) del agente terapéutico de las composiciones A, B y C en el humor acuoso de ojos de conejos en varios momentos después de la aplicación de las composiciones.

15

TABLA F

Hora del muestreo (n)	Composición A	Composición B	Composición C
60 minutos (9-10)	22,79 ± 7,62	25,64 ± 9,34	13,21 ± 7,79
120 minutos (10)	15,46 ± 6,73	23,86 ± 4,67	9,23 ± 4,02
240 minutos (10)	4,73 ± 1,23	12,68 ± 9,81	2,59 ± 1,46

Como se puede observar, las concentraciones del agente terapéutico derivadas de las Composiciones A a C en el humor acuoso de los conejos son deseablemente altas.

La Tabla G siguiente muestra una composición D preferida adicional de la presente invención.

20

TABLA G

INGREDIENTE	COMPOSICIÓN D
Travoprost	0,004
Maleato de timolol	0,68
Aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40 (HCO-40)	0,1
Ácido Bórico	0,3
Manitol	0,3
Glicol de Propileno	0,75
Cloruro de Sodio	0,25
Polyquaternium-1,	0,001
Hidróxido de sodio	Adj. pH 6,8
Ácido clorhídrico	Adj. pH 6,8
Agua purificada	C.S. 100 %

Tal como se ha descrito anteriormente, la cantidad de tensioactivo puede afectar a la estabilidad de las composiciones. La Tabla H muestra resultados de los ensayos de estabilidad de las composiciones B a E con respecto a la Composición A, que tiene una concentración de tensioactivo mayor. Todas las formulaciones de A a E se formularon como las composiciones de la tabla E y que contiene un 0,3 % de ácido bórico, 0,3 % de manitol, 0,001 % de Polyquarternium-1 y se ajustaron a pH 6,8 con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. La Composición A y cada composición contenía 0,66 % de cloruro de sodio mientras que las composiciones de la C a la D contenían un 0,75 % de polietilenglicol y un 0,35 % de cloruro de sodio, en su lugar.

Cada una de las composiciones A-E se envasó usando un recipiente de propileno sindiotáctico, tapón de polipropileno y tapa de polipropileno. Se almacenaron a una condición de estrés de 55 durante 8 semanas. Las muestras de control se almacenaron en una nevera a 4 °C. Estas muestras se analizaron para determinar la concentración de travoprost y del producto de degradación de travoprost (travoprost ácido libre). Los resultados se proporcionan en la Tabla. Las formulaciones pierden aproximadamente de 6 a 8 % de humedad durante las 8 semanas de almacenamiento a 55 °C. Como resultado, mostraron un aumento en el ensayo de travoprost a las 8 semanas a 55 °C.

TABLA H

	Concentración de travoprost %p/v	HCQ-40 Concentración %p/v	Ensayo de travoprost a 4 °C (% en etiqueta)	Ensayo travoprost a 8 semanas/55 °C (% en etiqueta)	Ensayo de travoprost como ácido libre a 4 °C (% de travoprost)	Travoprost ácido libre (% de travoprost)
A	0,004	0,5	96 96	102 101	0,0 0,0	0,7 0,7
B	0,004	0,1	99 99	104 103	0,0 0,0	2,4 2,4
C	0,004	0,1	97 97	101 102	NT	2,7 2,7
D	0,004	0,05	93 95	100 100	0,3 0,3	3,1 3,1
E	0,004	0,03	91 92	93 96	0,0 0,0	3,4 3,4

Como se puede observar, la cantidad de producto de degradación aumenta al disminuir la concentración de HCQ-40. Sin embargo, dicho aumento es relativamente insignificante para las composiciones totales ya que la cantidad de producto de degradación es bastante pequeña en comparación con la cantidad total de travoprost que permanece en solución.

Ejemplos de biodisponibilidad

Aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40 (HCQ-40) es un tensioactivo que solubiliza travoprost e incorpora travoprost en sus micelas. HCQ-40 se puede obtener por reacción de 40 a 45 moles de óxido de etileno con 1 mol de aceite de ricino hidrogenado. De esta manera, tiene de forma típica un peso molecular lo suficientemente alto de forma que no se filtre a través de un filtro con un corte de peso molecular 3000. Se puede obtener una estimación de la fracción libre de travoprost (es decir, la fracción de travoprost fuera de la micela HCQ-40) por filtración de la solución a través de un filtro con un corte de peso molecular 3000.

Se utilizó el siguiente procedimiento para determinar la fracción libre de travoprost. Aproximadamente 2 ml de formulación se introdujeron en un tubo de centrifuga equipado por un filtro con un corte de peso molecular 3000 de celulosa regenerada. La muestra se centrifugó durante 90 minutos a 2000 rpm. para pasar aproximadamente de 1 a 1,2 ml de formulación a través del filtro. El filtrado y retentato se recogieron a continuación y se sometieron a ensayo para travoprost que usa un procedimiento HPLC. Los resultados se proporcionan en la Tabla 1 siguiente. Se resalta que todas las composiciones 1 a 15 se formularon como las de la Tabla E y cada composición contiene un 0,3 % de ácido bórico, 0,3 % de manitol, 0,001 % de Polyquarternium-1 y se ajustaron a pH 6,8 con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.

Los valores del ensayo del filtrado representan la fracción libre de travoprost. Los resultados muestran que la fracción libre de travoprost aumenta con la disminución de la concentración de HCQ-40. Se desea tener una fracción libre de travoprost mayor del 1 %, preferiblemente más de un 2 % y de forma muy preferente más de un 4 %. Se espera que la biodisponibilidad ocular típica aumente al aumentar la concentración de travoprost y la fracción libre de travoprost.

TABLA I

Nº	Otros Excipientes	Concentración de Travoprost	Concentración de HCQ-40	Ensayo de filtrado de travopost, % en etiqueta	Ensayo de filtrado de retentato, % en etiqueta	Peso de filtrado	Peso de retentato
1	NaCl al 0,66 %	0,004	0,5	0,8	176	1,00	1,00
2	NaCl al 0,66 %	0,004	0,25	1,7	188	1,01	0,99
3	NaCl al 0,66 %	0,004	0,25	1,6	210	1,12	0,86
4	NaCl al 0,66 %	0,002	0,1	3,6	222	1,19	0,80
5	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,002	0,1	3,7	199	1,11	0,89
6	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,004	0,1	5,2	226	1,18	0,81
7	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,004	0,1	4,8	197	1,00	0,99
8	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,004	0,1	5,0	205	1,13	0,88
9	NaCl al 0,66 %	0,004	0,1	4,4	216	1,13	0,87
10	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,001	0,05	8,7	187	1,03	0,99
11	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,002	0,05	9,0	214	1,18	0,81
12	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,004	0,05	9,8	196	1,14	0,85
13	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,004	0,05	12,5	217	1,25	0,76
14	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,001	0,03	13,1	219	1,28	0,73
15	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,004	0,03	15,6	166	1,15	0,86
16	propilenglicol al 0,75 %NaCl al 0,35 %	0,004	0,03	15,4	201	1,26	0,75

5 Por tanto, en general para la presente invención, la mitad (1 ml) de una cantidad volumétrica (2 ml) de composición de la presente invención se fuerza a través de un filtro de corte de pesos moleculares para conformar la mitad de la composición como filtrado y la mitad como retentato. Para este tipo de composición, es típicamente deseable que la concentración de tensioactivo en la composición sea tal que la concentración del agente terapéutico sea relativamente elevada en el filtrado. Esto se puede cuantificar como la relación filtrado/retentato, que es igual a la concentración peso/volumen del agente terapéutico en el filtrado dividido por la concentración peso/volumen de agente terapéutico en el retentato. Para la presente invención, esta relación se determina cuando la mitad (1 ml) de una cantidad (2 ml) de composición de la presente invención se fuerza a través de un filtro de corte de peso molecular para formar un filtrado y un retentato donde el filtro de corte de peso molecular no permite que ninguna parte, o ninguna parte sustancial, del tensioactivo fluya a través del filtro de corte de peso. Para la presente invención, esta relación es típicamente mayor de 0,0060, más típicamente mayor de 0,014 e incluso posiblemente mayor de 0,035.

15 Protocolo de ensayo de concentración

El siguiente protocolo es al menos un procedimiento para determinar la concentración de agente terapéutico en una diana biológica. Conejos blancos New Zealand recibieron, cada uno, una única dosificación tópica ocular de 30 μ l en cada ojo. Se recogieron inmediatamente muestras de humor acuoso tras eutanasia en los puntos temporales proporcionados en la Tabla C de resultados. La concentración de travoprost ácido libre se determinó a continuación usando análisis mediante espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM). El travopost ácido libre se extrajo de las muestras de humor acuoso y se reconstituyó en una mezcla agua-etanol. El análisis CL-EM/EM para determinar las concentraciones de travoprost ácido libre se lleva a cabo con un espectrómetro de masas de ionización a presión atmosférica Perkin Elmer Sciex AP 3 con una entrada de electropulverización y turbopulverización de iones en el modo de ion negativo. Se usó una columna Phenomenex QDS C18 (2) HPLC. Como fase móvil se usó tampón

formiato de amonio 5 mM pH 6,3: metanol (30:70).

Ejemplos de composición en combinación

5 La Tabla J siguiente proporciona dos formulaciones ilustrativas preferidas (formulaciones R y S) de composiciones en combinación, que son suspensiones acuosas. Las suspensiones incluyen dos agentes terapéuticos, el inhibidor de la anhidrasa carbónica brinzolamida y la prostaglandina travoprost. Las composiciones también incluyen concentraciones bajas de un tensioactivo ilustrativo preferido, HCQ-40.

TABLA J

Composición P/V	Composición R	Composición S
Brinzolamida	1,0 g	1,0 g
Travoprost	0,0015 g	0,004 g
HCQ-40	0,2 g	0,2 g
Carbomer 974 P	0,4 g	0,4 g
Manitol	3,5 g	2,6 g
Edetato disódico	0,01 g	0,01 g
Cloruro de benzalconio	0,01 g	0,015 g
Cloruro sódico	0,18 g	0,35 g
NaOH/HCl	c.s. a 6,5	c.s. a 6,5
Agua purificada	c.s. 100 ml	c.s. 100 ml

10 Para los fines de comparación, la tabla K siguiente proporciona dos formulaciones (formulaciones T y U) de las composiciones en combinación, que son también suspensiones acuosas. Las suspensiones incluyen dos agentes terapéuticos, el inhibidor de la anhidrasa carbónica brinzolamida y la prostaglandina travoprost. Las composiciones también incluyen concentraciones relativamente más altas del tensioactivo HCQ-40 e incluyen tiloxapol como tensioactivo adicional.

TABLA K

Composición P/V	Composición T	Composición U
Brinzolamida	1,0 g + 3 % de exceso	1,0 g + 3 % de exceso
Tiloxapol	0,025 g	0,025 g
Travoprost	0,0015 g	0,004 g
HCQ-40	0,5 g	0,5 g
Carbomer 974 P	0,4 g	0,4 g
Povidona K29-32	0,2 g	0,2 g
Manitol	3,5 g	2,6 g
Edetato disódico	0,01 g	0,01 g
Cloruro de benzalconio	0,01 g	0,015 g
Cloruro sódico	0,18 g	0,35 g
NaOH/HCl	c.s. a 6,5	c.s. a 6,5
Agua purificada	c.s. 100 ml	c.s. 100 ml

15 Con referencia a la Fig. 3, puede observarse que la concentración de travoprost en el humor acuoso de los conejos era significativamente mayor para la composición R que para la composición T, o para una composición que incluye el mismo nivel o un nivel similar de un único agente terapéutico travoprost en combinación con HCQ-40 a una concentración del 0,5 % p/v. En referencia a la Fig. 4, puede observarse que la concentración de travoprost en el humor acuoso de los conejos era significativamente mayor para la composición S que para la composición U, o la composición que incluye el mismo nivel o un nivel similar de un único agente terapéutico (travoprost) en combinación con HCQ-40 a una concentración del 0,5 % p/v. En referencia a la Fig. 5, puede observarse que las concentraciones de brinzolamida en el humor acuoso de los conejos mostró una diferencia que se considera menor para la composición R de lo que mostró para la composición T o una composición que incluye el mismo nivel, o un nivel similar, de un único agente terapéutico brinzolamida en combinación con HCQ-40 a una concentración de 0,5 % p/v. En referencia a la Fig. 6, puede observarse que las concentraciones de brinzolamida en el humor acuoso de los conejos mostró una diferencia que se considera menor para la composición S de lo que mostró para la composición U o una composición que incluye el mismo nivel, o un nivel similar, de un único agente terapéutico brinzolamida en combinación con HCQ-40 a una concentración de 0,5 % p/v.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oftálmica acuosa, que comprende:
- 5 un vehículo farmacéutico adecuado para su aplicación tópica al ojo;
una cantidad de un agente terapéutico;
una cantidad eficazmente baja de un tensioactivo; y
polyquaternium-1 como conservante;
en la que el agente terapéutico incluye el agente terapéutico prostaglandina y el tensioactivo incluye un aceite
vegetal tensioactivo hidrogenado y/o etoxilado;
- 10 en el que la cantidad del agente terapéutico prostaglandina es al menos un 0,00001 % p/v, pero es inferior al 5 %
p/v de la composición;
en la que la cantidad eficazmente baja del aceite vegetal tensioactivo hidrogenado y/o etoxilado es al menos un
0,005 % p/v pero es inferior al 0,3 % p/v de la composición; y en la que la composición está exenta de cloruro de
benzalconio.
- 15 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el agente terapéutico es total, o total
sustancialmente, prostaglandina.
3. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en la que el agente terapéutico, el
tensioactivo o ambos son no iónicos.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la que el agente terapéutico es
20 travopost.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que el tensioactivo es total, o total
sustancialmente, un aceite vegetal tensioactivo hidrogenado y/o etoxilado.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la que el tensioactivo es total, o total
sustancialmente, aceite de ricino.
- 25 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la que el tensioactivo incluye o es total,
o total sustancialmente, aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40.
8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la que el tensioactivo es menos del
0,2 % o 0,15 % en peso de la composición.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la que la composición cumple los
30 requisitos de la Ph. Eur. A, Ph. Eur. B o ambas.
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la que el agente terapéutico es menor
del 0,01 % p/v de la composición.
11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la que el agente terapéutico es menor
del 0,006 % p/v de la composición.
- 35 12. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en un procedimiento que comprende:
proporcionar la composición al ojo de un ser humano.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 en la que la composición es proporcionada en forma de
gotas de un gotero ocular.

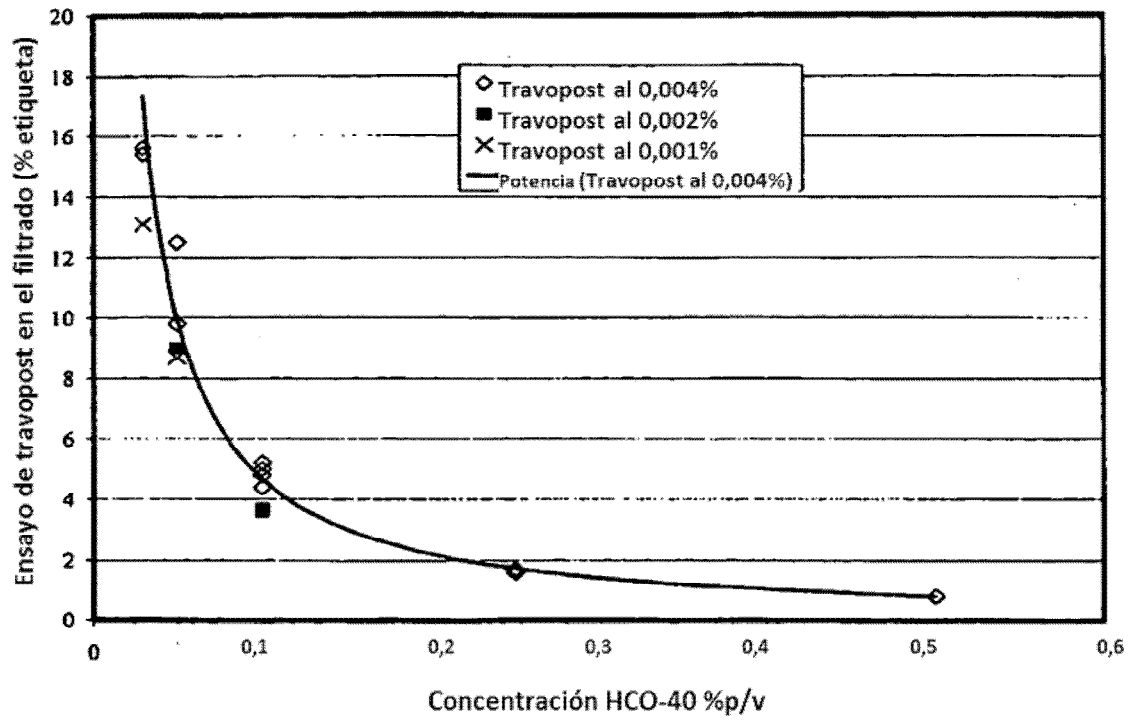


FIG. 1

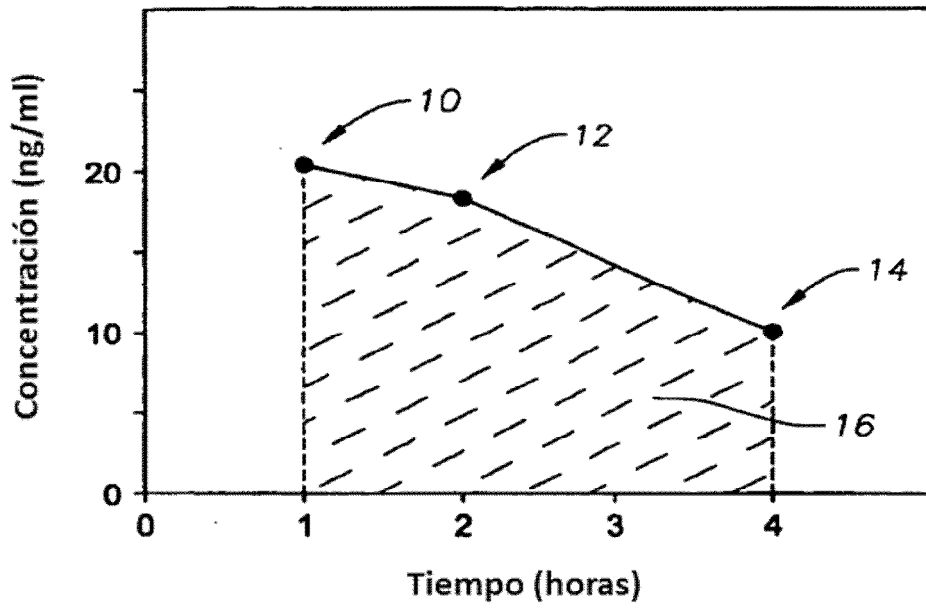


Fig. 2

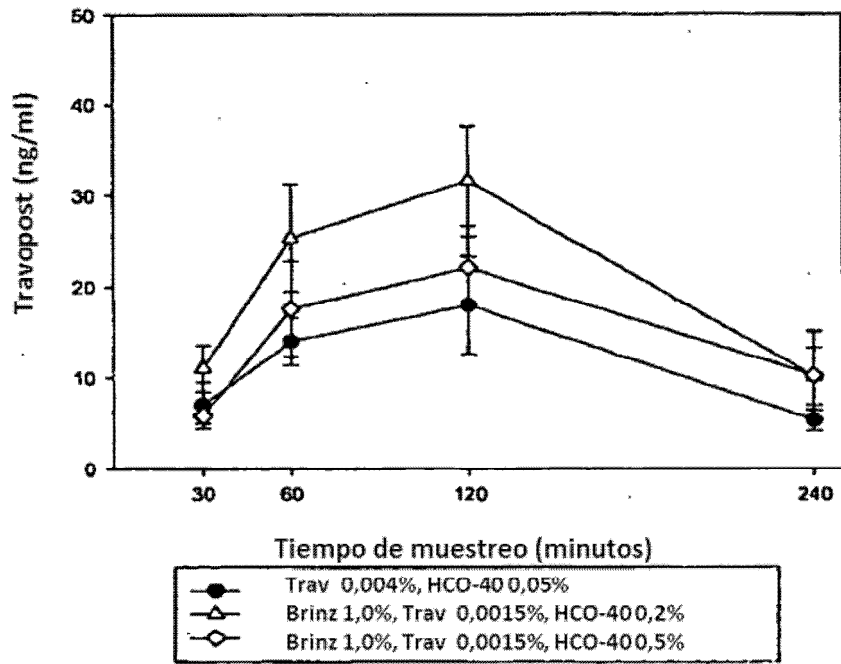


FIG. 3

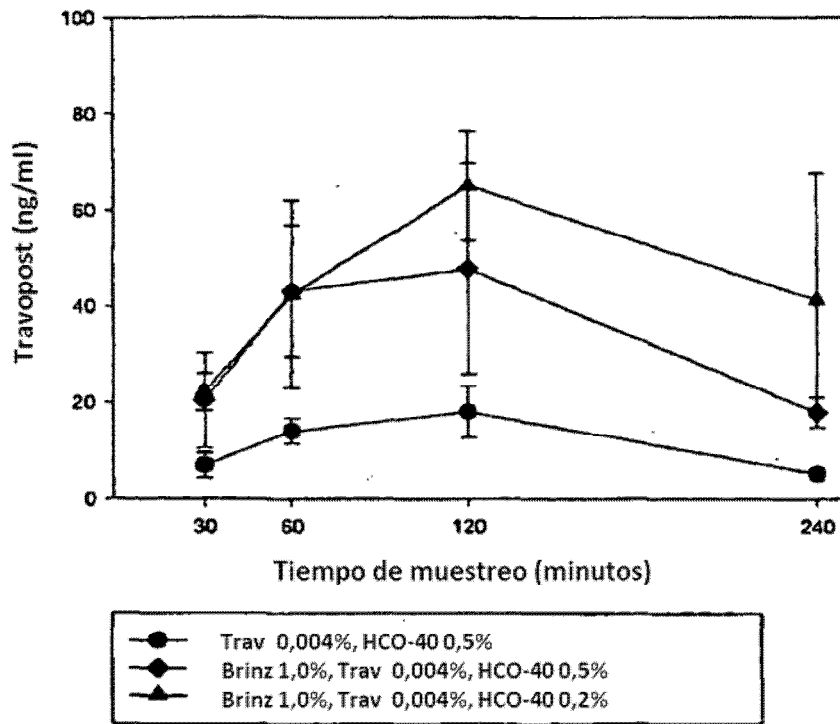


FIG. 4

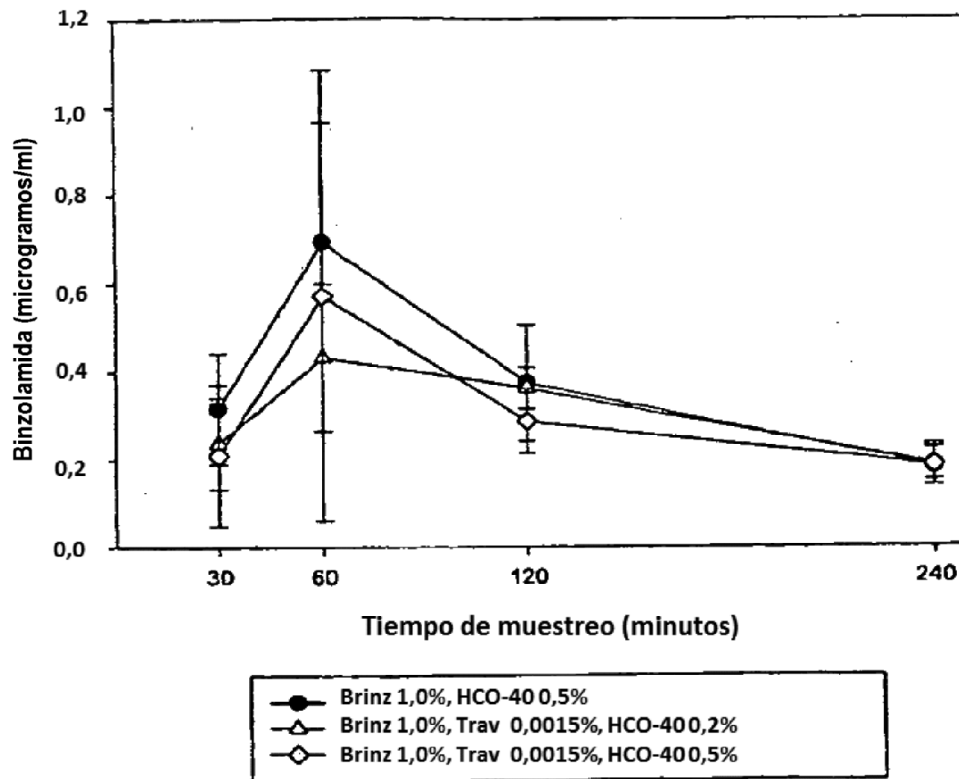


FIG. 5

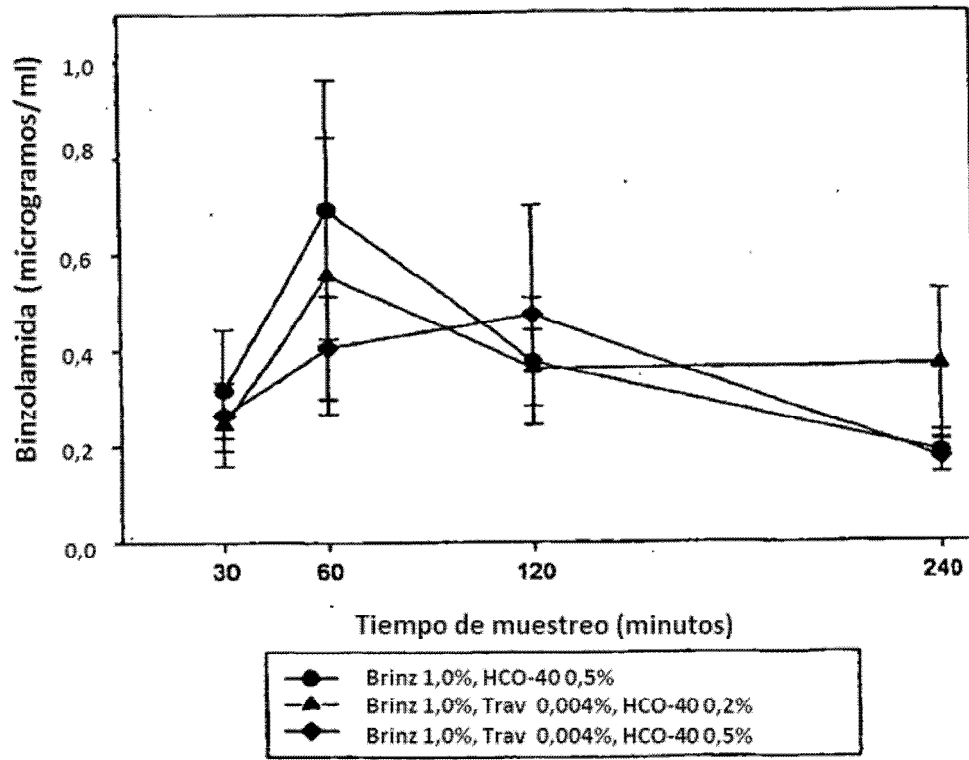


FIG. 6