

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 349**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2007 E 07842925 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2066300**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas acuosas autoconservadas**

30 Prioridad:

**28.09.2006 US 827417 P**

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

**18.08.2015**

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)  
6201 SOUTH FREEWAY, MAIL CODE TB4-8  
FORT WORTH TX 76134, US**

72 Inventor/es:

**CHOWHAN, MASOOD A. y  
KEITH, DAVID J.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 543 349 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones farmacéuticas acuosas autoconservadas

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas autoconservadas. Más específicamente, la presente invención se dirige al suministro de composiciones farmacéuticas acuosas multidosis que se han formulado de modo que tengan suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer los requisitos de eficacia de conservación de la Farmacopea de Estados Unidos ("USP") y de las guías análogas en otros países, sin requerir una conservación antimicrobiana convencional, tal como cloruro de benzalconio, policuaternio-1, peróxido de hidrógeno (por ejemplo, perborato sódico), o agentes que contienen cloro. La habilidad para alcanzar la autoconservación se basa en una combinación única de los criterios y componentes de la formulación.

10 Se requiere que muchas composiciones farmacéuticas sean estériles (es decir, libres de bacterias, hongos y otros microorganismos patógenos). Ejemplos de tales composiciones incluyen: soluciones y suspensiones que se inyectan en los cuerpos de humanos u otros mamíferos; cremas, lociones, soluciones u otras preparaciones que se aplican tópicamente a heridas, abrasiones, quemaduras, sarpullidos, incisiones quirúrgicas, u otras afecciones en las que la piel no está intacta; y diversos tipos de composiciones que se aplican o bien directamente al ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales, soluciones de irrigación y productos farmacéuticos), o se aplican a aparatos que entrarán en contacto con el ojo (por ejemplo, lentes).

15 Los tipos de composiciones anteriores se pueden fabricar en condiciones estériles mediante procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, una vez que se abre el envase de un producto, de manera que la composición contenida en él se expone a la atmósfera y a otras fuentes potenciales de contaminación microbiana (por ejemplo, las manos de un paciente humano), se puede comprometer la esterilidad del producto. Tales productos típicamente se usan múltiples veces por el paciente, y por lo tanto frecuentemente se dice que son de una naturaleza "multidosis".

20 Debido a la exposición frecuente, repetida de los productos multidosis al riesgo de contaminación microbiana, se necesita emplear unos medios para impedir que tal contaminación ocurra. Los medios empleados pueden ser: (i) un agente químico que previene la proliferación de microbios en una composición, al que se hace referencia en el presente documento como un "conservante antimicrobiano"; o (ii) un sistema de envasado que previene o reduce el riesgo de que los microbios alcancen una composición del producto farmacéutico dentro de un envase.

25 Las composiciones oftálmicas multidosis previas generalmente han contenido uno o más conservantes antimicrobianos para impedir la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Tales composiciones pueden entrar en contacto con la córnea bien directa o indirectamente. La córnea es particularmente sensible a los agentes químicos exógenos. Consecuentemente, para minimizar los potenciales efectos dañinos en la córnea, es preferible usar conservantes antimicrobianos que son relativamente no tóxicos para la córnea, y usar tales conservantes a las concentraciones más bajas posibles (es decir, las cantidades mínimas requeridas para llevar a cabo sus funciones antimicrobianas).

30 A veces es difícil conseguir el equilibrio entre la eficacia antimicrobiana y los potenciales efectos toxicológicos de los conservantes antimicrobianos. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesaria para la conservación de las formulaciones oftálmicas de la contaminación microbiana puede crear el potencial para los efectos toxicológicos en la córnea y/u otros tejidos oftálmicos. Usar concentraciones más bajas de los agentes antimicrobianos generalmente ayuda a reducir el potencial para tales efectos toxicológicos, pero las concentraciones más bajas pueden ser insuficientes para conseguir el nivel de eficacia biocida requerido (es decir, conservación antimicrobiana).

35 El uso de un nivel inadecuado de conservación antimicrobiana puede crear el potencial para la contaminación microbiana de las composiciones y las infecciones oftálmicas que resultan de tales contaminaciones. Esto también es un problema grave, dado que las infecciones oftálmicas que implican *Pseudomonas aeruginosa* u otros microorganismos virulentos pueden conducir a la pérdida de la función visual o incluso a la pérdida del ojo.

40 Por lo tanto, se necesitan medios para aumentar la actividad de los agentes antimicrobianos y que así se puedan usar concentraciones muy bajas de los agentes sin incrementar el potencial para los efectos toxicológicos o someter a los pacientes a unos riesgos de contaminación microbiana inaceptables y que den como resultado infecciones oftálmicas.

45 Las composiciones oftálmicas generalmente se formulan como soluciones isotónicas, tamponadas. Un enfoque para aumentar la actividad antimicrobiana de tales composiciones es incluir en las composiciones componentes multifuncionales. Además de llevar a cabo sus funciones principales, estos componentes multifuncionales también sirven para aumentar la actividad antimicrobiana total de las composiciones.

50 Se pueden consultar las siguientes publicaciones para más antecedentes en relación con el uso de los componentes multifuncionales para aumentar la actividad antimicrobiana de las composiciones oftálmicas:

1. Patente de Estados Unidos N° 5.817.277 (Mowrey-McKee, y col.; trometamina);
2. Patente de Estados Unidos N° 6.503.497 (Chowhan, y col.; complejos borato/poliol);
3. Patente de Estados Unidos N° 5.741.817 (Chowhan, y col.; aminoácidos de bajo peso molecular tales como glicina);
- 5 4. Patente de Estados Unidos N° 6.319.464 (Asgharian; aminoalcoholes de bajo peso molecular); y
5. Aplicación de la Publicación de la Patente de Estados Unidos N° US 2002/0122831 A1 (Mowrey-McKee, y col.; bis-aminopoliol).

La presente invención también se basa en parte en el descubrimiento de que el cinc aumenta aún más la actividad antimicrobiana de las composiciones oftálmicas que contienen complejos borato/poliol del tipo descrito en el presente documento. Se conoce bien el uso de cinc para aumentar la actividad antimicrobiana de las composiciones farmacéuticas, incluyendo las soluciones oftálmicas. Véase, por ejemplo, los siguientes artículos y las publicaciones de patentes, así como la Patente de Estados Unidos N° 6.348.190 y el documento JP 2003-104870, citados anteriormente.

- McCarthy, "Metal Ions and Microbial Inhibitors", *Cosmetic & Toiletries*, 100:69-72 (febrero 1985);
- 15 Zeelie, y col., "The Effects of Selected Metal Salts on the Microbial Activities of Agents used in the Pharmaceutical and Related Industries", *Metal Compounds in Environment and Life*, 4:193-200 (1992);
- Zeelie, y col., "Effects of Copper and Zinc Ions on the Germicidal Properties of Two Popular Pharmaceutical Antiseptic Agents, Cetylpyridinium Chloride and Povidone-iodine", *Analyst*, 123:503-507 (marzo 1998);
- 20 McCarthy, y col., "The Effect of Zinc Ions on the Antimicrobial Activity of Selected Preservatives", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 41 (1989);
- Patente de Estados Unidos N° 6.482.799 (Tuse, y col.);
- Patente de Estados Unidos N° 5.320.843 (Raheja, y col.);
- Patente de Estados Unidos N° 5.221.664 (Berkowitz, y col.);
- Patente de Estados Unidos N° 6.034.043 (Fujiwara, y col.);
- 25 Patente de Estados Unidos N° 4.522.806 (Muhlemann, y col.);
- Patente de Estados Unidos N° 6.017.861 (Fujiwara, y col.); y
- Patente de Estados Unidos N° 6.121.315 (Nair, y col.).

Sin embargo, el uso de iones de cinc en combinación con complejos borato/poliol, como se describe en el presente documento no se desvela o sugiere mediante la materia previa.

- 30 Las composiciones de la presente invención son productos multidosis que no contienen un conservante antimicrobiano convencional (por ejemplo, cloruro de benzalconio), pero que también se preservan de la contaminación microbiana. Tales composiciones se han referido en la materia como "libres de conservantes" (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.597.559 publicada por Olejnik, y col.). Las composiciones que se preservan de la contaminación microbiana como resultado de la actividad antimicrobiana inherente de uno o más
- 35 componentes de las composiciones también se refieren en la materia como "autoconservadas" (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.492.361 publicada por Muller, y col.).

Se pueden consultar las siguientes publicaciones para más antecedentes en relación con las composiciones farmacéuticas que están "libres de conservantes" o "autoconservadas": Kabara, y col., *Preservative-Free and Self-Preserving Cosmetics and Drugs - Principles and Practice*, Capítulo 1, páginas 1-14, Marcel Dekker, Inc. (1997).

- 40 Las composiciones multidosis de la presente invención, que no contienen un conservante antimicrobiano convencional se refieren en la presente invención como "autoconservadas".

### **Sumario de la invención**

La presente invención se basa en el descubrimiento de que el cinc es capaz de aumentar la actividad antimicrobiana de las composiciones farmacéuticas acuosas que contienen complejos borato/poliol, cuando se usa como se describe en el presente documento, así como crear composiciones multidosis, acuosas que satisfacen los requisitos de eficacia del conservante de la USP sin un conservante antimicrobiano convencional.

45

Las composiciones multidosis, autoconservadas de la presente invención tienen varias ventajas sobre las formulaciones oftálmicas existentes que son: o bien (i) el envasado como un producto de "dosis individual" o "unidad de uso", de modo que evite la inclusión de algún conservante antimicrobiano (por ejemplo, BION®TEARS Lubricant Eye Drops, que se comercializa por Alcon Laboratories, Inc.), o bien (ii) la conservación por medio de los llamados

50

5 conservantes que “desaparecen”, tal como el sistema de clorito descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 5.424.078; 5.736.165; 6.024.954; y 5.858.346 (por ejemplo, el producto de lágrimas artificiales “REFRESH™ Tears”, que se comercializa por Allergan), o el sistema que contiene peróxido descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 5.607.698; 5.683.993; 5.725.887; y 5.858.996 (por ejemplo, el producto de lágrima artificial “GenTeal™ Tears”, que se comercializa por CIBAVision).

A diferencia de estos productos existentes, las composiciones oftálmicas multidosis de la presente invención son capaces de satisfacer los requisitos de eficacia del conservante de la USP sin emplear alguno de los conservantes antimicrobianos convencionales, tales como clorito o peróxido de hidrógeno.

10 Los descubrimientos discutidos anteriormente en relación con el cinc se pueden aplicar para aumentar la actividad antimicrobiana de diversos tipos de composiciones farmacéuticas. Sin embargo, la presente invención se dirige particularmente a la provisión de soluciones oftálmicas acuosas que son efectivas en la prevención de la contaminación microbiana en ausencia de conservantes antimicrobianos convencionales, tales como cloruro de benzalconio (“CBA”), policuaternio-1, clorito o peróxido de hidrógeno.

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

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen un complejo borato/poliol e iones de cinc en cantidades suficientes para aumentar la actividad antimicrobiana de las composiciones, de manera que no se requiera un conservante antimicrobiano convencional.

20 Como se usa en el presente documento, el término “borato” incluye ácido bórico, sales de ácido bórico, otros boratos aceptables farmacéuticamente, y combinaciones de los mismos. Los siguientes boratos se prefieren particularmente: ácido bórico, borato sódico, borato potásico y las combinaciones de los mismos. El uso de boratos que contienen cationes divalentes (por ejemplo, borato cálcico) puede afectar adversamente a la acción antimicrobiana de los iones de cinc, al competir con el cinc por los sitios de unión en las paredes celulares de las bacterias y otros microbios, y por lo tanto no se prefieren. Por la misma razón, las composiciones autoconservadas de la presente invención preferentemente están libres o sustancialmente libres de otras fuentes de cationes divalentes, tales como cloruro cálcico.

25 Como se usa en el presente documento, el término “poliol” incluye cualquier compuesto que tiene al menos un grupo hidroxilo en cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes que no están en configuración *trans* el uno respecto al otro. 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 aceptable farmacéuticamente. Ejemplos de tales compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcares, ácidos de azúcares y ácidos urónicos. Los polioles preferidos son los azúcares, alcoholes de azúcares y los ácidos de azúcares, incluyendo, pero sin limitarse a: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol. Se prefiere particularmente el uso de sorbitol, propilenglicol, o una combinación de los mismos.

35 Las composiciones autoconservadas de la presente invención contienen preferentemente uno o más boratos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 % p/v, más preferentemente del 0,3 al 1,5 % p/v, y más preferentemente del 0,5 al 1,2 % p/v. Las composiciones de la presente invención contienen preferentemente uno o más polioles en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0 % p/v, más preferentemente del 0,6 al 2,0 % p/v.

40 El uso de complejos borato-poliol para aumentar la actividad antimicrobiana se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.503.497 (Chowhan, y col.), cuyos contenidos enteros se incorporan por la presente en la presente memoria por referencia. Los complejos borato/poliol descritos anteriormente se usan en una cantidad efectiva en las composiciones de la presente invención para aumentar la actividad antimicrobiana de la composición. La concentración total del complejo borato/poliol típicamente estará en el intervalo del 0,5 al 6 % en peso.

45 El cinc se proporciona como cloruro de cinc. La cantidad de cloruro de cinc es del 0,0005 % al 0,005 % p/v, preferentemente del 0,00075 al 0,0025 % p/v.

No se comprende completamente la manera en la que el cinc aumenta la actividad antimicrobiana en las composiciones de la presente invención. Sin embargo, se cree que los átomos de cinc aumentan la actividad antimicrobiana de los boratos al formar puentes entre los grupos borato.

50 La presente invención se dirige particularmente al suministro de composiciones oftálmicas autoconservadas, multidosis que contienen cinc y borato en cantidades suficientes para permitir a las composiciones satisfacer los requisitos de eficacia del conservante de la USP, así como otros criterios de eficacia del conservante para composiciones farmacéuticas acuosas, sin un conservante antimicrobiano convencional.

55 En relación a las bacterias, el Ensayo de Eficacia Antimicrobiana de la USP 27 requiere que las composiciones oftálmicas multidosis tengan suficiente actividad antimicrobiana para reducir un inóculo inicial de aproximadamente  $10^5$  a  $10^6$  bacterias en un log (es decir, una reducción del 90 % en la población de microorganismos) en un periodo de siete (7) días y en tres logs (es decir, una reducción del 99,9 % en la población de microorganismos) en un

periodo de catorce (14) días, y requiere que no pueda haber algún incremento en la población de microorganismos después de la conclusión del período de catorce días. En relación a los hongos, los criterios de la USP requieren que las composiciones mantengan la estasis (es decir, no crecimiento) en relación a la población del inóculo inicial en los 28 días enteros de periodo de ensayo. El margen de error en el cálculo de las poblaciones de microorganismos generalmente se acepta que es 0,5 logs. Por lo tanto, el término "estasis" como se usó en relación a los criterios de la USP discutidos anteriormente significa que la población inicial de hongos no puede incrementarse en más de 0,5 ordenes log, en relación a la población inicial.

Los criterios de eficacia del conservante para las soluciones oftálmicas multidosis en los Estados Unidos y otros países/regiones se exponen en la siguiente tabla:

10 **Criterios del Ensayo de Eficacia del Conservante ("EEC") (reducción en orden log del inóculo microbiano a lo largo del tiempo)**

	Bacterias	Hongos
USP 27	Una reducción de 1 log (90 %), el día 7; 3 logs (99.9 %) el día 14; y sin aumento después del día 14.	Las composiciones deben demostrar durante el periodo entero de ensayo, lo que significa sin aumentos de 0,5 logs o mayores, en relación al inóculo inicial.
Japón	3 logs en 14 días; y sin aumento desde el día 14 hasta el día 28.	Sin aumento desde el recuento inicial en los días 14 y 28.
Ph. Eur. A <sup>1</sup>	Una reducción de 2 logs (99 %) a las 6 horas; 3 logs a las 24 horas; y sin recuperación después de 28 días.	Una reducción de 2 logs (99 %) a los 7 días, y sin aumento después.
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log a las 24 horas; 3 logs el día 7; y sin aumento desde ese momento.	Una reducción de 1 log (90 %) el día 14, y sin aumento después.
FDA ISO 14730	Una reducción de 3 logs desde la exposición inicial el día 14; y una reducción de 3 logs desde la reexposición.	Sin aumento más alto que el valor inicial en el día 14, y sin aumento más alto que el recuento de la reexposición del día 14 hasta el día 28.
<sup>1</sup> Hay dos criterios de eficacia conservante en la Farmacopea Europea "A" y "B".		

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

15 Las composiciones de la presente invención también pueden incluir uno o más aminoalcoholes de bajo peso molecular. Los aminoalcoholes que se pueden usar en la presente invención son solubles en agua y tienen un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 200. Los siguientes compuestos son representativos de los aminoalcoholes de bajo peso molecular que se pueden usar en la presente invención: 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP), 2-dimetilamino-metil-1-propanol (DMAMP), 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol (AEPD), 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (AMPD), 2-amino-1-butanol (AB). "AMP (95 %)", que se refiere a 95 % de AMP puro y 5 % de agua, es el aminoalcohol de bajo peso molecular más preferido de la presente invención. Estos aminoalcoholes están comercialmente disponibles de Angus Chemical Company (Buffalo Grove, Illinois).

25 La cantidad usada de aminoalcohol dependerá del peso molecular del aminoalcohol seleccionado, y de la presencia (o ausencia) de otros ingredientes en la composición (por ejemplo, agentes quelantes, agentes tamponantes y/o agentes de tonicidad). El aminoalcohol generalmente estará presente en una cantidad necesaria para aumentar la actividad antimicrobiana de una composición farmacéutica acuosa autoconservada del tipo descrito en el presente documento. La cantidad de aminoalcohol requerida para una composición particular se puede determinar a través de ensayos comparativos, tales como los ensayos descritos en el Ejemplo 6 del presente documento. Los aminoalcoholes descritos anteriormente también se usan en las composiciones de la presente invención para neutralizar el pH del borato o del complejo borato/poliol, o llevar a la composición al nivel de pH deseado. La cantidad requerida de aminoalcohol para este fin es en función del borato particular o de la mezcla borato/poliol seleccionada y la concentración de los mismos. En general, las composiciones autoconservadas de la presente invención contendrán uno o más aminoalcoholes en una concentración total de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 por ciento en peso/volumen (% p/v), y preferentemente del 0,1 al 1,0 % p/v.

35 El cinc y los sistemas conservantes borato/poliol descritos en el presente documento se pueden incluir en diversos tipos de composiciones farmacéuticas para aumentar la actividad antimicrobiana y en las composiciones autoconservadas, tales como composiciones oftálmicas, óticas, nasales y dermatológicas, pero es particularmente útil en las composiciones oftálmicas. Ejemplos de tales composiciones incluyen: composiciones farmacéuticas oftálmicas, tales como composiciones tóxicas usadas en el tratamiento del glaucoma, infecciones, alergias o inflamación; composiciones para tratar lentillas, tales como productos de limpieza y productos para aumentar el bienestar ocular de los pacientes que llevan lentillas; y otros tipos diversos de composiciones oftálmicas, tales como

productos lubricantes oculares, lágrimas artificiales, astringentes, etcétera. Las composiciones pueden ser acuosas o no acuosas, pero generalmente serán acuosas.

Las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la presente invención pueden contener diversos tipos de agentes terapéuticos. Ejemplos de posibles agentes terapéuticos incluyen beta-bloqueantes (por ejemplo, timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol, y propranolol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, brinzolamida y dorzolamida), alfa-1 antagonistas (por ejemplo, nipradilol), alfa-2 agonistas (por ejemplo iopidine y brimonidina), mióticos (por ejemplo, pilocarpina y epinefrina), análogos de prostaglandinas (por ejemplo, latanoprost, travoprost y unoprostona), lípidos hipotensivos (por ejemplo, bimatoprost y compuestos expuestos en la Patente de Estados Unidos N° 5.352.708), neuroprotectores (por ejemplo, memantina), serotoninérgicos [por ejemplo, 5-HT, agonistas, tales como S-(+)-1-(2-aminopropil)-indazol-6-ol], agentes anti-angiogénesis (por ejemplo, acetato de anecortava), agentes anti-infecciosos (por ejemplo, quinolonas, tales como moxifloxacin y gatifloxacin, y aminoglucósidos, tales como tobramicina y gentamicina), agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos (por ejemplo, prednisolona, dexametasona, loteprednol, suprofen, diclofenaco y ketorolaco), factores de crecimiento (por ejemplo, EGF), agentes inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina), y agentes anti-alérgicos (por ejemplo, olopatadina). El medicamento oftálmico puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como timolol maleato, tartrato de brimonidina o diclofenaco sódico. Las composiciones de la presente invención también pueden incluir combinaciones de medicamentos oftálmicos, tales como combinaciones de (i) un beta-bloqueante seleccionado del grupo que consiste en betaxolol y timolol, y (ii) un análogo de prostaglandina seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, 1,5-ceto latanoprost, travoprost, bimatoprost, y unoprostona isopropilo. En el caso de que el agente terapéutico seleccionado sea aniónico en una solución acuosa a un nivel de pH oftálmicamente aceptable, las cantidades de cinc y tampones borato o borato/poliol requeridas para autoconservar tales composiciones pueden necesitar incrementarse en cierto modo, debido a las interacciones entre el agente terapéutico y los iones de cinc.

La presente invención particularmente se dirige al suministro de composiciones oftálmicas multidosis, autoconservadas en relación con el tratamiento de las afecciones en las que se irrita la córnea o los tejidos oculares adyacentes, o las afecciones que requieren la aplicación frecuente de una composición, tal como en el tratamiento de los pacientes con ojo seco. Las composiciones autoconservadas de la presente invención son por lo tanto particularmente útiles en el campo de las lágrimas artificiales, lubricantes oculares, y otras composiciones usadas para tratar las afecciones del ojo seco, así como otras afecciones que implican inflamación ocular o malestar.

Las composiciones oftálmicas de la presente invención se pueden formular para incluir uno o más agentes para aumentar el bienestar ocular y/o la retención de las composiciones en el ojo después de la aplicación tópica. Los tipos de agentes que se pueden usar incluyen: derivados de la celulosa, tales como hidroxipropil metilcelulosa ("HPMC"); Dextrán 70; polietilenglicol, propilenglicol; polímeros de carboxivinilo; polímeros o copolímeros de alcohol polivinílico; y polisacáridos. Los polisacáridos preferidos son el hidroxipropil guar y otros polímeros de galactomanano descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.583.125 (Asgharian). Los contenidos enteros de la Patente N° 6.583.125 se incorporan por la presente en la presente memoria por referencia.

Algunos de los agentes descritos en el párrafo anterior (por ejemplo, hidroxipropil guar, referido de aquí en adelante como "hp-guar") son capaces de formar complejos con borato. La formación de tales complejos puede dificultar la actividad antimicrobiana del sistema borato/aminoalcohol descrito en el presente documento. En el caso de que se encuentren tales interferencias, se pueden requerir ajustes en el sistema. Por ejemplo, la concentración de borato se puede incrementar, pero esto puede resultar en un incremento indeseable en la viscosidad de la composición. La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que el impacto adverso de tales polímeros sobre la actividad antimicrobiana del sistema borato/aminoalcohol se puede superar al incluir cinc en las composiciones.

Las composiciones de la presente invención generalmente se formularán como soluciones acuosas estériles. Las composiciones de la presente invención se formularán de modo que sean compatibles con el ojo y/u otros tejidos para tratarse con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas a la aplicación directa al ojo se formularán de modo que tengan un pH y una tonicidad que sea compatible con el ojo. Se puede requerir un tampón de modo que mantenga el pH de las composiciones con un intervalo de 6,0 a 8,5, y puede requerirse un agente de tonicidad para llevar la osmolalidad de la composición a un nivel de o cercano a 210-350 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg).

Si se desea, en las composiciones de la presente invención pueden estar presentes uno o más conservantes antimicrobianos convencionales (por ejemplo, cloruro de benzalconio y policuaternio-1), pero preferentemente las composiciones no contienen algunos conservantes antimicrobianos convencionales. Si se usan, tales conservantes se pueden presentar en cantidades convencionales, pero en vista de las propiedades autoconservantes de las composiciones de la presente invención, tales conservantes antimicrobianos convencionales también se pueden usar en concentraciones mucho más bajas que las que se requerirían para satisfacer los requisitos de eficacia del conservante si solo estuviese presente el conservante antimicrobiano convencional en cantidades más bajas que las cantidades convencionales. Dado que las presentes composiciones pueden ser una composición autoconservada, si un conservante antimicrobiano se presenta como una opción, la cantidad puede ser una cantidad que no sería efectiva sola como agente conservante antimicrobiano. Sin embargo, la composición total podría tener suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer los requisitos de eficacia del conservante de la USP/FDA/ISO.

Si está presente, preferentemente el conservante antimicrobiano convencional no es aniónico y si es aniónico, se prefiere que la cantidad sea lo suficientemente baja para no interferir sustancialmente con la actividad antimicrobiana de los sistemas conservantes descritos en el presente documento.

5 Los presentes solicitantes incorporan específicamente los contenidos completos de todas las referencias citadas en la presente divulgación. Adicionalmente, cuando se da una cantidad, concentración, u otro valor o parámetro como o bien un intervalo, intervalo preferido, o una lista de valores superiores preferibles y valores inferiores preferibles, es para que se entienda específicamente como desvelar todos los intervalos formados de cualquier par de cualquier límite de intervalo superior o valor preferido y cualquier límite de intervalo inferior o valor preferido, a pesar de si los intervalos se desvelan por separado. Donde se enumere un intervalo de valores numéricos en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el intervalo pretende incluir el extremo del mismo, y todos los valores enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el ámbito de la presente invención se limite a los valores específicos enumerados cuando se define un intervalo.

15 Serán evidentes para los expertos en la materia otras realizaciones de la presente invención a partir de la consideración de la presente memoria y la práctica de la presente invención desvelada en el presente documento. Se pretende que la presente memoria descriptiva y ejemplos se consideren como ejemplares únicamente, estando indicado el verdadero alcance y espíritu de la invención por las siguientes reivindicaciones y equivalentes de las mismas.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente las realizaciones seleccionadas de la presente invención.

#### 20 **Ejemplo de referencia 1**

La formulación mostrada a continuación en la Tabla 1 se preparó para evaluar el efecto de un pH de 7,9 sobre la actividad antimicrobiana de la formulación.

**Tabla 1**

Componente	FID 103777 Número de lote 17110-01
	Concentración (% p/v)
Dextrán 70	0,1
HPMC	0,3
Propilenglicol	0,3
Ácido bórico	0,8
Sorbitol	1,4
Cloruro sódico	0,1
Cloruro potásico	0,12
Cloruro cálcico	0,0053
Cloruro magnésico	0,0064
Cloruro de cinc	0,00015
AMP (95%)	0,588
pH	7,9

25 La formulación descrita en la Tabla 1 se preparó como sigue:

#### **Solución de HPMC:**

1. En una botella de medio Pyrex de 250 ml, añadir la cantidad correcta de solución madre de HPMC al 2 %.
2. Esterilizar en autoclave a 121 °C durante 30 minutos.
3. Conservar la solución esterilizada en autoclave para composiciones posteriores.

#### 30 **Vehículo tampón:**

1. En un vaso de precipitados de 250 ml, añadir las sustancias químicas restantes de la formulación para un lote de 200 ml usando solo 150 ml de agua purificada.
2. Medir el pH y ajustarlo a 7,9 con NaOH/HCl.
3. Cantidad suficiente hasta alcanzar el 100 % (150 ml) con agua purificada.
- 35 4. Filtrar la solución usando una unidad de filtro de acetato de celulosa (AC) de 0,2 µm.

**Formulación Final:**

1. Añadir lentamente el vehículo tampón filtrado a la solución madre de HPMC esterilizada en autoclave.
2. Mezclar bien la solución.

5 La actividad antimicrobiana de la solución descrita anteriormente se evaluó por medio de un análisis microbiológico convencional (es decir, el Ensayo de Eficacia Antimicrobiana de la USP 26). Las muestras de ensayo se expusieron a las suspensiones normalizadas de cinco microorganismos, y se determinó el número de microorganismos supervivientes a los 7, 14 y 28 días. Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 2.

**Tabla 2**

Microorganismo	Tiempo (días)	Reducción log <sub>10</sub> de supervivientes
		Número de Lote 17110-01
<i>A. niger</i>	7	2,0
	14	2,1
	28	2,9
<i>C. albicans</i>	7	0,4
	14	1,4
	28	3,0
<i>E. coli</i>	7	2,2
	14	5,1
	28	5,1
<i>P. aeruginosa</i>	7	2,5
	14	5,0
	28	5,0
<i>S. aureus</i>	7	2,1
	14	4,6
	28	4,8

10 Los resultados demuestran la eficacia global del conservante frente al organismo ensayado.

**Ejemplo 2**

15 Como se ha explicado anteriormente, se ha descubierto que los polímeros que son capaces de formar complejos con boratos (por ejemplo, guar o hp-guar) reducen la actividad antimicrobiana de los sistemas borato/aminoalcohol descritos en el presente documento. La formulación mostrada a continuación en la Tabla 3 es similar a la formulación descrita en el Ejemplo 1, excepto que el Dextrán 70 y el HPMC se han reemplazado por hp-guar.

20 Se evaluó una formulación casi idéntica a la mostrada en la Tabla 3 para determinar si tenía una actividad antimicrobiana adecuada para satisfacer los requisitos de eficacia del conservante de la USP. Se determinó que la inclusión de hp-guar impidió que la formulación satisficiera consistentemente los requisitos de eficacia del conservante de la USP. Sin embargo, se descubrió que este problema podría solucionarse al incrementar la concentración de cloruro de cinc por un factor de 10 (es decir, de 0,00015 a 0,0015 % p/v). La formulación mostrada en la Tabla 3, que contiene esta concentración más alta de cloruro de cinc, ha satisfecho consistentemente los requisitos de eficacia del conservante de la USP. Se proporcionan a continuación los resultados del Ensayo de Eficacia del Conservante (“EEC”) para cuatro lotes diferentes:

**Tabla 3**

Número de formulación FID 105783/Concentración (% p/v)	
<b>Componente</b>	
HP-Guar	0,16

(continuación)

Número de formulación FID 105783/Concentración (% p/v)				
				FID 105783
Ácido bórico				0,7
Sorbitol				1,4
PEG-400				0,4
Propilenglicol				0,3
Cloruro potásico				0,12
Cloruro sódico				0,1
Cloruro cálcico				0,0053
Cloruro magnésico				0,0064
Cloruro de cinc				0,0015
AMP (95%)				0,57
Ácido clorhídrico				pH ajustado
pH objetivo				7,9
Agua purificada				CS hasta 100 %
Volumen a preparar (l)				1
Resultados del EEC				
Número de lote	Lote PD	03-34508	03-34433	03-34632
<i>P.aeruginosa</i> (Día 7)	5,0	5,0	4,8	5,0
<i>E.coli</i> (Día 7)	5,0	5,0	4,9	5,0
<i>P.aeruginosa</i> (Día 14)	5,0	5,0	4,8	5,0
<i>E.coli</i> (Día 14)	5,0	5,0	4,9	5,0
<i>P.aeruginosa</i> (Día 28)	3,9*	3,9*	4,8	NR
<i>E.coli</i> (Día 28)	4,0*	4,0*	4,9	NR
*Reexposición en el día 14				
**NR = No realizado				

**Ejemplo 3**

5 Las formulaciones mostradas a continuación en las Tablas 4 y 5 se prepararon y ensayaron para evaluar el efecto de pequeñas variaciones en el pH sobre la actividad antimicrobiana de las composiciones.

**Tabla 4**

Efecto del pH				
Número de formulación/Concentraciones (% p/v)				
	FID 105784	FID 105801	FID 105802	FID 105782
Tanda/Lote	03-34662	03-34667	03-34669	03-34648
Componente				
HP-Guar	0,16	0,16	0,16	0,16
Ácido bórico	0,7	0,7	0,7	0,7
Sorbitol	1,4	1,4	1,4	1,4
PEG-400	0,4	0,4	0,4	0,4
Propilenglicol	0,3	0,3	0,3	0,3
Cloruro potásico	0,12	0,12	0,12	0,12

(continuación)

Efecto del pH				
	Número de formulación/Concentraciones (% p/v)			
	FID 105784	FID 105801	FID 105802	FID 105782
Cloruro sódico	0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro cálcico	0,0053	0,0053	0,0053	0,0053
Cloruro magnésico	0,0064	0,0064	0,0064	0,0064
Cloruro de cinc	0,00075	0,00075	0,00075	0,00075
AMP (95%)	0,6	0,6	0,6	0,6
Ácido clorhídrico	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado
pH objetivo	7,0	7,3	7,6	7,9
Agua purificada	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%
Volumen a preparar (l)	1	1	1	1
<b>Resultados del EEC (Día 7)</b>				
<i>P.aeruginosa</i>	-0,5	-0,6	-0,2	2,1
<i>E.coli</i>	-0,5	0,1	3,3	5,0

5 Los resultados presentados en la Tabla 4 muestran que a medida que se incrementó el pH de la fórmula, la actividad frente a los organismos de ensayo mejoró consistentemente. A un pH de 7,9, la composición satisfacía los requisitos de eficacia los conservantes de la USP 26. Sin embargo, las composiciones que tenían un pH de menos de 7,9 no tuvieron una actividad antimicrobiana adecuada para satisfacer los requisitos de la USP.

También se compararon las actividades antimicrobianas de dos formulaciones que eran idénticas excepto por el pH. Como se muestra a continuación en la Tabla 5, la formulación que tenía un pH de 7,7 no satisfacía los requisitos de eficacia del conservante de la USP 26, pero la formulación que tenía un pH de 7,9 cumplió aquellos requisitos.

10

**Tabla 5**

Efecto del pH		
Componente	Concentración (% p/v)	Concentración (% p/v)
HP-Guar	0,16	0,16
Ácido bórico	0,7	0,7
Sorbitol	1,4	1,4
PEG-400	0,4	0,4
Propilenglicol	0,3	0,3
Cloruro potásico	0,12	0,12
Cloruro sódico	0,1	0,1
Cloruro cálcico	0,0053	0,0053
Cloruro magnésico	0,0064	0,0064
Cloruro de cinc	0,0015	0,0015
AMP (95%)	0,6	0,6
HCl/pH ajustado a	7,9	7,7
Agua purificada	CS hasta 100	CS hasta 100
Microbiología	Pasa la USP	No pasa la USP

**Ejemplo 4**

15 Las formulaciones mostradas a continuación en la Tabla 6 se prepararon para evaluar el efecto del cloruro de cinc sobre la actividad antimicrobiana. Las dos primeras soluciones, la que no contenía cinc y la de 1,5 ppm de cloruro de cinc, respectivamente, no satisfacían los requisitos de eficacia del conservante de la USP 26, pero la tercera solución, que contenía 15 ppm de cloruro de cinc, cumplió aquellos requisitos.

**Tabla 6**

<b>Efecto del nivel de cinc</b>			
	<b>Número de formulación/Concentraciones (% p/v)</b>		
	<b>FID 105689</b>	<b>FID 104706</b>	<b>FID 105688</b>
<b>Tanda/Lote</b>	<b>03-34434</b>	<b>03-34405</b>	<b>03-34433</b>
<b>Componente</b>			
HP-Guar	0,16	0,16	0,16
Ácido bórico	0,7	0,7	0,7
PEG-400	0,4	0,4	0,4
Propilenglicol	0,3	0,3	0,3
Sorbitol	1,4	1,4	1,4
Cloruro sódico	0,1	0,1	0,1
Cloruro potásico	0,12	0,12	0,12
Cloruro cálcico	0	0,0053	0,0053
Cloruro magnésico	0	0,0064	0,0064
Cloruro de cinc	0	0,00015	0,0015
AMP (95%)	0,6	0,6	0,6
Ácido clorhídrico	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado
pH objetivo	7,9	7,9	7,9
Agua purificada	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%
<b>Resultados del EEC (Día 7)</b>			
<i>P. aeruginosa</i>	2,6	0,7	4,8
<i>E. coli</i>	0,9	1,8	4,9

**Ejemplo 5**

5

El efecto del cloruro de cinc sobre la actividad antimicrobiana se investigó adicionalmente al evaluar la eficacia del conservante de las soluciones mostradas a continuación en la Tabla 7. Las concentraciones de cloruro de cinc evaluadas fueron 1,5 ppm, 3,0 ppm, 3,5 ppm, 7,5 ppm y 15 ppm, respectivamente. Los resultados presentados al final de la Tabla 7 muestran una actividad antimicrobiana mayor con el incremento en las concentraciones de cloruro de cinc. A 15 ppm, los dos organismos de ensayo se eliminaron totalmente (es decir, no hubo supervivientes).

**Tabla 7**

<b>Efecto de los niveles de cinc</b>					
	<b>Número de formulación/Concentración (% p/v)</b>				
	<b>FID 104706</b>	<b>FID 105780</b>	<b>FID 105792</b>	<b>FID 105782</b>	<b>FID 105783</b>
<b>Tanda/Lote</b>	<b>03-34628</b>	<b>03-34629</b>	<b>03-34652</b>	<b>03-34648</b>	<b>03-34632</b>
<b>Componente</b>					
HP-Guar	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
Ácido bórico	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Sorbitol	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
PEG-400	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Propilenglicol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Cloruro potásico	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Cloruro sódico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro cálcico	0,0053	0,0053	0,0053	0,0053	0,0053
Cloruro magnésico	0,0064	0,0064	0,0064	0,0064	0,0064
Cloruro de cinc	0,00015	0,0003	0,00045	0,00075	0,0015
AMP (95%)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Ácido clorhídrico	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado
pH objetivo	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9

(continuación)

Efecto de los niveles de cinc					
	Número de formulación/Concentración (% p/v)				
	FID 104706	FID 105780	FID 105792	FID 105782	FID 105783
<b>Tanda/Lote</b>	<b>03-34628</b>	<b>03-34629</b>	<b>03-34652</b>	<b>03-34648</b>	<b>03-34632</b>
<b>Componente</b>					
Agua purificada	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%
<b>Resultados del EEC (Día 7)</b>					
<i>P.aeruginosa</i>	1,4	1,5	1,3	2,1	5,0
<i>E.coli</i> 5	1,0	2,1	3,9	5,0	5,0

**Ejemplo 6**

- 5 También se investigó el papel de la concentración de aminoalcohol en relación con la actividad antimicrobiana. Las formulaciones mostradas a continuación en la Tabla 8, que fueron idénticas excepto por la concentración del aminoalcohol AMP (95 %), se usaron en esta evaluación. Como se muestra al final de la Tabla 8, las soluciones que contenían AMP (95 %) a concentraciones de 0,2 y 0,4 % p/v no satisfacían los requisitos de eficacia del conservante de la USP 26 frente a *Pseudomonas aeruginosa*, pero la solución que contenía AMP (95 %) a una concentración de 0,6 % p/v cumplió aquellos requisitos.

10

**Tabla 8**

Concentración de aminoalcohol			
	Número de formulación/Concentración (% p/v)		
	FID 105799	FID 105800	FID 105782
<b>Tanda/Lote</b>	<b>03-34665</b>	<b>03-34666</b>	<b>03-34648</b>
<b>Componente</b>	<b>Conc. (%)</b>	<b>Conc. (%)</b>	<b>Conc. (%)</b>
HP-Guar	0,16	0,16	0,16
Ácido bórico	0,7	0,7	0,7
Sorbitol	1,4	1,4	1,4
PEG-400	0,4	0,4	0,4
Propilenglicol	0,3	0,3	0,3
Cloruro potásico	0,12	0,12	0,12
Cloruro sódico	0,1	0,1	0,1
Cloruro cálcico	0,0053	0,0053	0,0053
Cloruro magnésico	0,004	0,0064	0,0064
Cloruro de cinc	0,00075	0,00075	0,00075
AMP (95%)	0,2	0,4	0,6
Ácido clorhídrico	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado
pH objetivo	7,9	7,9	7,9
Agua purificada	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%
Volumen a preparar (l)	1	1	1
<b>Resultados del EEC (Día 7)</b>			
<i>P.aeruginosa</i>	-0,7	-0,2	2,1
<i>E.coli</i>	5,0	4,9	5,0

**Ejemplo 7**

También se evaluó el sistema conservante descrito anteriormente en relación con las formulaciones oftálmicas que contenían los agentes terapéuticos travoprost y patanol, respectivamente. Los resultados que estas composiciones

se proyectan para satisfacer los requisitos de eficacia del conservante.

**Tabla 9**

COMPONENTE	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
AL6221	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004
ARH polioxilo 40	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75
Cloruro de cinc	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025
Ácido bórico	1	1	1	1	1	1	1
Sorbitol	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Propilenglicol	0	0,25	0,5	0,75	0,75	0,75	0,25
CS de NaOH/HCl hasta pH	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
CS de agua purificada hasta 100%	100	100	100	100	100	100	100
Osmolalidad	176	214	248	272	282	282	214
6 h y 24 h Staph A.	-	-	-	-	-	0,0 y 0,1	-
6 h y 24 h Pseudomonas	-	-	-	-	-	1,2 y 2,3	-
6 h y 24 h E. Coli	-	-	-	-	-	1,0 y 1,5	-
7 Day Staph A.	2,6	4,9	4,9	5,0	4,4	4,9	4,9
7 Días Pseudomonas A.	4,6	5,0	5,0	4,0	5,1	5,1	5,0
7 Días E. Coli	2,7	2,7	2,3	3,2 <sup>d</sup>	2,6	2,7	3,0
7 Días Candida A.	0,1	0,0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0
7 Días A. Niger	2,2	2,6	2,6	1,8	2,8	2,3	2,9

### Ejemplo 8

- 5 Los resultados obtenidos con las formulaciones mostradas a continuación demuestran el papel de la concentración de cinc.

**Tabla 10**

Número FID	FID 105937	FID 105935	FID 105926	FID 105936
Tanda/Lote	03-34915	03-34913	03-34904	03-34914
AL-12355 (HP-8A Guar)	0,16	0,16	0,16	0,16
Ácido bórico	1,0	1,0	1,0	1,0
PEG-400	0,4	0,4	0,4	0,4
Propilenglicol	0,3	0,3	0,3	0,3
Cloruro potásico	0,13	0,13	0,13	0,13
Cloruro cálcico	0,0053	0,0053	0,0053	0,0053
Cloruro magnésico	0,0064	0,0064	0,0064	0,0064
Cloruro de cinc	N/D	0,00075	0,0015	0,00225
Hidróxido sódico	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado
Tris	N/D	N/D	N/D	N/D
Ácido clorhídrico	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado	pH ajustado
pH objetivo	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua purificada	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%	CS hasta 100%
7 Días P. aeruginosa	0,6	2,1	3,9	3,2
7 Días E. coli	0,1	3,1	5,0	5,0
14 días P. aeruginosa	N/D	2,9	5,1	4,3
14 días E. coli	N/D	3,4	5,0	5,0
28 días P. aeruginosa	N/D	N/D	5,1	5,1
28 días E. coli	N/D	N/D	5,0	5,0

**Ejemplo 9**

Las siguientes formulaciones ilustran adicionalmente la eficacia de los sistemas conservantes que contienen cinc y complejos borato/polioil.

**Tabla 11**

<b>Número FID</b>	<b>FID 105973</b>	<b>FID 105974</b>	<b>FID 105975</b>	<b>FID 105976</b>	<b>FID 105977</b>	<b>FID 105978</b>
<b>Tanda/Lote</b>	<b>03-34977</b>	<b>03-34978</b>	<b>03-34979</b>	<b>03-34980</b>	<b>03-34981</b>	<b>03-34982</b>
Ácido bórico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Propilenglicol	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Cloruro de cinc	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015
Aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40	0,5	0,05	0,5	0,5	0,5	0,5
EDTA disódico	N/D	0,05	0,05	N/D	0,05	0,05
Polyquad	N/D	N/D	0,001	N/D	N/D	0,001
Trometamina	pH ajustado					
Ácido clorhídrico	pH ajustado					
pH objetivo	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Agua purificada	CS hasta 100%					
7 días P. aeruginosa	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
7 días E. coli	3,3	1,6	4,9	3,9	0,6	4,9
14 días P. aeruginosa	5,1	5,1	5,1	5,1	NE	5,1
14 días E. coli	4,9	1,9	4,9	4,9	NE	4,9
<b>Número de identificación</b>	<b>FID 105982</b>	<b>FID 105983</b>	<b>FID 105984</b>	<b>FID 105985</b>	<b>FID 105986</b>	
<b>Tanda/Lote</b>	<b>03-034988</b>	<b>03-034989</b>	<b>03-34990</b>	<b>03-34991</b>	<b>03-34992</b>	
Ácido bórico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Propilenglicol	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	
Cloruro de cinc	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	
Estearato de polioxilo 40	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
Hidróxido sódico	N/D	N/D	N/D	pH ajustado	pH ajustado	
Ácido clorhídrico	pH ajustado					
pH objetivo	7,4	7,55	7,7	7,4	7,55	
Agua purificada	CS hasta 100%					
7 días P. aeruginosa	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	
7 días E. coli	4,3	3,8	3,9	4,9	4,9	
14 días P. aeruginosa	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	
14 días E. coli	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	
NE=no ensayado debido a fallo en el día 7						

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición oftálmica autoconservada, multidosis, comprendiendo dicha composición una cantidad antimicrobiana eficaz de un sistema conservante que comprende de 0,5 a 6,0 % en peso de un complejo borato/poliol e iones de cinc proporcionados en la forma de cloruro de cinc a una concentración del 0,0005 al 0,005 % p/v.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es una solución oftálmica acuosa que tiene suficiente actividad antimicrobiana como para satisfacer los requisitos de eficacia del conservante de la USP.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos un agente terapéuticamente activo.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el agente terapéuticamente activo es un análogo de prostaglandina.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el análogo de prostaglandina es travoprost.
- 15 6. Un procedimiento para aumentar la actividad antimicrobiana de una composición farmacéutica oftálmica acuosa, que comprende incluir una cantidad antimicrobiana eficaz de un sistema conservante que comprende de 0,5 a 6,0 % en peso de un complejo borato/poliol e iones de cinc proporcionados en la forma de cloruro de cinc a una concentración del 0,0005 al 0,005 % p/v.
- 20 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición es una solución oftálmica autoconservada, multidosis, que tiene suficiente actividad antimicrobiana como para satisfacer los requisitos de eficacia del conservante de la USP.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición contiene al menos un agente terapéuticamente activo.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el agente terapéuticamente activo es un análogo de prostaglandina.
- 25 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el análogo de prostaglandina es travoprost.