

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 502**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2011 E 11711293 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2547323**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de la presión intraocular aumentada**

30 Prioridad:

17.03.2010 EP 10002800

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

23.03.2016

73 Titular/es:

**NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**THEISINGER, BASTIAN;
THEISINGER, SONJA y
GÜNTHER, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 564 502 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para el tratamiento de la presión intraocular aumentada

5 **Antecedentes**

La presión intraocular aumentada es un trastorno frecuente del ojo que a menudo se asocia a daños en el nervio óptico en cuyo caso la enfermedad es glaucoma. En ausencia de daño del nervio óptico, la afección se denomina hipertensión ocular.

10 La presión intraocular normal se define normalmente por estar en el intervalo entre 1330 y 2800 Pa (10 y 21 mmHg). La presión resulta predominantemente del equilibrio entre la velocidad de producción y la velocidad de drenaje del humor acuoso en el ojo. Además, está influenciado por el espesor y la rigidez de la córnea. La presión intraocular normalmente fluctúa alrededor de aproximadamente 2000 a 2133 Pa (15 a 16 mmHg) con amplitudes de hasta 15 799 Pa (6 mmHg). Por ejemplo, normalmente disminuye por la noche debido a una producción disminuida de humor acuoso. También responde a diversos factores fisiológicos tales como ejercicio, ritmo cardíaco, respiración, ingesta de líquido, así como ciertos tipos de fármacos sistémicos o tópicos.

20 El humor acuoso se produce por los cuerpos ciliares del ojo, desde donde fluye hacia el interior de la cámara posterior. La composición del humor acuoso es muy similar a la del plasma sanguíneo pero difiere del último por un bajo contenido en proteínas. Sus principales constituyentes son agua (99 %), electrolitos (iones inorgánicos para mantener el pH fisiológico), bajas cantidades de albúmina y β -globulinas, ascorbato, glucosa, lactato y aminoácidos.

25 Desde la cámara posterior, el humor acuoso se distribuye a través de la pupila del iris hacia el interior de la cámara anterior del ojo. A partir de aquí, fluye a través de la llamada malla trabecular, que es un área de tejido esponjoso forrado por trabeculocitos cuya función principal es drenar el humor en un conjunto de tubos llamados canal de Schlemm, desde donde entra el humor a la circulación de la sangre. El flujo de humor desde la malla trabecular al interior de la canal de Schlemm se produce a través de dos vías diferentes: o bien directamente a través de la vena acuosa hacia la vena episcleral o indirectamente a través de canales colectores hacia la vena episcleral mediante el plexo intraescleral. Esta ruta de flujo saliente trabecular es responsable de la fracción principal de humor acuoso drenado. Además, existe una segunda ruta de drenaje principal que es el flujo saliente uveoescleral, que es relativamente independiente de la presión intraocular y normalmente es responsable solamente del 5 al 10% del drenaje del humor acuoso en seres humanos sanos.

35 Tanto en la malla trabecular como en el tejido uveoescleral, se han encontrado diversos receptores prostanoideos, que indica que los prostanoideos están implicados en la regulación de la producción y/o el drenaje del humor acuoso y por lo tanto influyen en la presión intraocular. En el retículo trabecular, se expresan los genes que codifican las familias de receptores EP, FP, IP, DP y TP, mientras que las familias de receptores EP y FP son dominantes en el tejido uveoescleral (Toris et al., Surv Ophthalmol. 2008; 53, Supl. 1, S107 - S120).

40 Los prostanoideos son derivados de ácidos grasos fisiológicos que representan una subclase de eicosanoides. Comprenden prostaglandinas, prostamidas, tromboxanos y prostaciclina, todos cuyos compuestos son mediadores implicados en numerosos procesos fisiológicos. Las prostaglandinas naturales tales como PGF₂ α , PGE₂, PGD₂, y PGI₂ muestran una afinidad particular a sus receptores respectivos (FP, EP, DP, IP), pero también tienen alguna afinidad no selectiva para otros receptores de prostaglandinas (citado anteriormente.). Las prostaglandinas también tienen efectos directos sobre las metaloproteinasas de la matriz. Estas son proteinasas neutras expresadas en la malla trabecular que juegan un papel en el control de la resistencia del flujo saliente del humor degradando la matriz extracelular.

50 Se ha encontrado que varios análogos de prostaglandinas son eficaces como medicinas administradas por vía tópica reduciendo la presión intraocular, tales como latanoprost, bimatoprost, tafluprost, travoprost y unoproston. Para algunos expertos, el bimatoprost se entiende como una prostamida en lugar de un derivado de prostaglandina.

55 Latanoprost, travoprost, tafluprost y probablemente también bimatoprost son agonistas potentes y selectivos de PGF₂ α . Su efecto neto es una reducción de la presión intraocular, que está provocado predominantemente por un aumento sustancial en el drenaje de humor acuoso a través de la ruta uveoescleral. Probablemente también aumentan el flujo saliente trabecular en algún grado.

60 La unoproston también se clasifica algunas veces como un análogo de PGF₂ α incluso aunque su potencia y selectividad son mucho menores que en el caso de los compuestos mencionados anteriormente. Se relaciona más estrechamente con un metabolito pulmonar de PGF₂ α . También es capaz de reducir la presión intraocular, pero parece que actúa predominantemente estimulando la ruta de drenaje trabecular, aunque tiene poco efecto sobre el flujo saliente uveoescleral.

65 Se han desarrollado diversas formulaciones de colirios que comprenden análogos de prostaglandina y están disponibles en el mercado. Latanoprost y travoprost se proporcionan como soluciones acuosas tamponadas,

isotónicas, conservadas en botellas de dosis múltiples que tienen un título de 50 µg/ml (0,005 %) y 40 µg/ml (0,004 %), respectivamente. Tafluprost está disponible en formulaciones conservadas similares así como en formulaciones no conservadas en recipientes de dosis individuales. Las formulaciones de tafluprost tienen un título de 15 µg/ml (0,0015 %) y adicionalmente contienen el tensoactivo, polisorbato 80. El bimatoprost también se comercializa como una solución acuosa tamponada, isotónica y conservada; su título es 0,3 mg/ml (0,03 %). El título de la formulación comercial de unoprostona es 1,5 mg/ml (0,15 %). Contiene tampón, un conservante, un agente isotónico y polisorbato 80.

Sin embargo, las formulaciones acuosas conservadas para uso oftálmico son desventajosas porque son capaces de producir irritaciones o reacción de hipersensibilidad, en particular en uso a largo plazo, tales como en terapia de glaucoma. El conservante más común en las formulaciones mencionadas anteriormente es el cloruro de benzalconio, un compuesto de amonio cuaternario que se asocia a reacciones tóxicas irritantes frecuentes. Los recipientes de un solo uso no conservados evitan esta desventaja, pero son caros. No solamente requieren un recipiente para cada dosis unitaria, sino también un sobrellenado de la formulación, lo que significa que una fracción sustancial (si no la mayoría) de la medicina real permanece en el recipiente y se descarga como desecho. Considerando el fármaco en colirios que actualmente se administran a los ojos, solamente una fracción de ese llega a ser eficaz debido a la capacidad limitada de volumen del saco lagrimal: una fracción significativa del volumen de fluido administrado se expulsa por el parpadeo de los párpados, y otra fracción se recoge sistémicamente a través del conducto nasolagrimal, que potencialmente conduce a efectos adversos del fármaco.

A pesar del conservante contenido en la formulación actualmente disponible de latanoprost, ha habido reseñas de queratitis bacteriana provocada por la contaminación microbiológica del producto que asumen los propios pacientes, lo que indica que la seguridad microbiológica del producto es solamente relativa.

Una alternativa a las formulaciones de colirios acuosas son las composiciones oftálmicas a base de aceite. A menudo son capaces de disolver mejor las sustancias de los fármacos escasamente solubles en agua. Además, normalmente no requieren la incorporación de agentes de ajuste de pH o agentes isotónicos.

Una de las desventajas de todas las formulaciones a base de aceite para la administración oftálmica es que de manera inherente tienen un impacto negativo en la visión. Ya se usen como soluciones oleaginosas o como emulsiones de aceite en agua, muestran un índice de refracción que difiere sustancialmente de aquel del fluido lagrimal fisiológico, que conduce a alteraciones visuales y visión borrosa.

Además, las formulaciones a base de aceite no se mezclan fácilmente con el fluido lagrimal para formar una fase líquida homogénea. Las soluciones oleosas son en conjunto inmiscibles con el fluido lagrimal acuoso, y el destino exacto de una emulsión mezclada con el fluido lagrimal en un entorno fisiológico no es completamente predecible.

Las emulsiones de aceite en agua de fármacos escasamente solubles en agua como la ciclosporina muestran además la desventaja de que tienen una capacidad de carga de fármaco limitada. Aunque el ingrediente activo pueda tener alguna solubilidad en la fase oleosa, esta fase solamente se dispersa en la fase acuosa coherente de la emulsión de manera que la concentración de fármaco global máxima está muy limitada en la formulación.

Al contrario que los sistemas de una sola fase tales como soluciones acuosas u oleaginosas, las emulsiones de aceite en agua son también más complejas y difíciles de fabricar, especialmente en forma estéril. Frecuentemente, las emulsiones no se pueden esterilizar fácilmente por tratamiento térmico sin un impacto negativo sobre las propiedades físicas de la emulsión. Por otra parte, el procesamiento aséptico es complejo, costoso y se asocia a un mayor riesgo de fallo, es decir, la contaminación microbiana del producto.

Además, las emulsiones de aceite en agua son como las soluciones acuosas propensas a la contaminación microbiana durante el uso. Si fueran a presentarse en recipientes de dosis múltiples que son en principio más rentables y adecuados para los pacientes que los viales de uso individual, tendrían que conservarse con el fin de asegurar su calidad microbiológica. Al mismo tiempo, los conservantes que pueden usarse en las formulaciones oftálmicas son potencialmente irritantes, como se ha mencionado anteriormente, o incluso perjudiciales para el ojo.

El documento WO 2005/123035 divulga composiciones hidrófobas que pueden ser útiles como formulaciones oftálmicas de fármacos. Las composiciones pueden usarse para tratar diversas enfermedades y afecciones oftálmicas que incluyen glaucoma y pueden comprender un agente terapéutico seleccionado entre diversas categorías terapéuticas tales como antibióticos, antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes antiviricos, agentes antiparasitarios, agentes antialérgicos, agentes anti-inflamatorios, agentes alquilantes, análogos de prostaglandinas y beta-bloqueantes, agentes colinérgicos, vasoconstrictores, agentes para tratamiento de tamaño de pupila, agentes de glaucoma, agentes de degeneración macular y agentes para detener el desarrollo de cataratas. La hidrofobicidad de la composición se logra seleccionando un vehículo líquido hidrófobo, seleccionado en particular entre polímeros de silicio, polímeros de silicio fluorados, perfluorocarburos, alcoholes fluorados y poliéteres perfluorados y las mezclas de los mismos. Sin embargo, la única composición específica divulgada en el documento no incorpora un ingrediente activo, sino que meramente es un vehículo que consiste en una mezcla de dos polímeros de silicio, a saber dimeticona y ciclometicona, que se han combinado de manera que produzcan una viscosidad de

aproximadamente 8.000 centistokes.

El documento US 2002/128527 describe alcanos semifluorados y su preparación y propone su uso como vehículos en preparaciones oftálmicas. Sin embargo, no describe ninguna composición específica que comprenda un alcano semifluorado y un ingrediente activo incorporado. No hace mención del tratamiento del glaucoma ni de la incorporación de un análogo de prostaglandina. Tampoco dice nada sobre vehículos oftálmicos que comprenden mezclas de alcanos semifluorados y codisolventes.

El documento US 7.026.359 describe el uso de alcanos oligoméricos altamente fluorados en oftalmología. Estos compuestos altamente fluorados, cuya estructura química es diferente de la de los alcanos semifluorados mencionados en el documento US 2002/128527, representan un gran grupo de hidrocarburos que tienen 2 a 6 cadenas laterales perfluoradas. El documento no menciona ninguna composición específica que comprenda tal compuesto fluorado y un ingrediente activo. De hecho, no hace referencia a ningún agente activo particular en ningún momento o incluso a ninguna clase específica química o funcionalmente definida de ingredientes activos. Tampoco describe ninguna indicación terapéutica específica dentro de la oftalmología en la que el uso de los compuestos altamente fluorados podría ser útil.

El documento US 5.874.481 se refiere a soluciones moleculares termodinámicamente estables de ingredientes activos lipófilos en mezclas de un fluoroquímico lipófilo y un codisolvente no fluorado. Aunque la patente de una manera muy general se refiere a numerosas clases de compuestos terapéuticos a partir de los cuales puede seleccionarse el ingrediente activo, incluyendo agentes oftálmicos, solamente proporciona muy pocas composiciones específicas que comprenden un ingrediente activo seleccionado, a saber soluciones de diazepam, cafeína y prednisona, respectivamente, todos los cuales son agentes terapéuticos sistémicos en lugar de oftálmicos.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica novedosa que es útil en el tratamiento de la presión intraocular aumentada, por ejemplo, en asociación con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, dichos asuntos descritos anteriormente y supera al menos una de las limitaciones o desventajas asociadas a las formulaciones de la técnica anterior. En un aspecto específico, es un objetivo de la invención proporcionar una composición oftálmica que tenga la capacidad de incorporar cantidades sustanciales de sustancias farmacológicas escasamente solubles en agua útiles en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto y/o hipertensión ocular. En un aspecto adicional, es un objetivo de la invención proporcionar un kit farmacéutico que comprende una composición para el tratamiento de la presión intraocular aumentada que no muestra una o más de las desventajas de la técnica anterior. Los objetivos adicionales de la invención serán evidentes sobre la base de la siguiente descripción, los ejemplos y las reivindicaciones de la patente.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de prostaglandina escasamente soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, tafluprost, tavoprost y unoproston; y (b) un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado.

Se prefiere que la composición esté en forma líquida y adaptada para administrarse por vía tópica al ojo de un paciente.

En un aspecto adicional, la invención proporciona tal composición para usar en la prevención o la terapia de presión intraocular aumentada, hipertensión ocular, glaucoma o cualquier síntoma asociado a los mismos, en el que la prevención o el tratamiento se realiza preferentemente administrando la composición en el ojo de un paciente.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona un kit farmacéutico que comprende tal composición en un recipiente que tiene un medio de dispensación adaptado para la administración por vía tópica de la composición al ojo de un paciente.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de prostaglandina escasamente soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, tafluprost, tavoprost y unoproston; y (b) un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado.

Como se usa en el presente documento, una composición farmacéutica es una composición que comprende al menos un ingrediente farmacológicamente activo o agente diagnóstico en combinación con al menos un excipiente farmacéutico. Una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una dosis, a una concentración o a un título que es útil para producir un efecto farmacológico deseado.

Como se ha descrito anteriormente, la presión intraocular aumentada puede asociarse al daño en el nervio óptico, en cuyo caso la enfermedad es glaucoma. En la ausencia de daño en el nervio óptico, la afección se denomina hipertensión ocular. La presión intraocular aumentada puede asociarse a diversas afecciones tales como edema orbital, hifema traumático, bloqueo de la pupila, retención viscoelástica post operatoria, inflamación intraocular, o uso de corticosteroides. La presión intraocular aumentada también es un factor de riesgo principal para el desarrollo de glaucoma. Viceversa, el propio glaucoma muy a menudo implica la presión intraocular incrementada. Los síntomas adicionales que pueden estar directa o indirectamente asociados a la presión intraocular aumentada o al glaucoma en combinación con la presión intraocular aumentada incluyen neuropatía óptica, hemorragia del disco, defectos en la capa de fibras nerviosas, ranuras, ovalización vertical de la copa, curvatura asimétrica y/o progresiva, pérdida de campo visual, halos, visión borrosa, dolor ocular etc.

El ingrediente activo se selecciona de los análogos de prostaglandina latanoprost, bimatoprost, tafluprost, travoprost y unoprostona. Un ingrediente activo particularmente preferido es latanoprost.

Algunas de las ventajas clave de la presente invención se producen por la presencia de un alcano semifluorado en la composición. Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados algunos de cuyos átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. En una realización preferida, los alcanos semifluorados (SFA) usados en la presente invención están compuestos por al menos un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Son particularmente útiles los SFA que tienen un segmento de hidrocarburo no fluorado unido a un segmento de hidrocarburo perfluorado, de acuerdo con la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, o dos segmentos de hidrocarburos perfluorados separados por un segmento de hidrocarburo no fluorado, de acuerdo con la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$.

Otra nomenclatura que se usa en el presente documento se refiere a los SFA anteriormente mencionados que tienen dos o tres segmentos como RFRH y RFRHRF, respectivamente, en los que RF designa un segmento de hidrocarburo perfluorado, RH designa un segmento no fluorado. De manera alternativa, los compuestos pueden denominarse F_nH_m y $F_nH_mF_o$, respectivamente, en los que F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado, y n, m y o es el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F3H3 se usa para perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura se usa normalmente para los compuestos que tienen segmentos lineales. Por lo tanto, salvo que se indique de otra manera, debe asumirse que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, en lugar de 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

Preferentemente, los alcanos semifluorados de acuerdo con las formulas generales $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ y $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ tienen tamaños de segmento que varían de 3 a 20 átomos de carbono, es decir, n, m y o se seleccionan independientemente en el intervalo de 3 a 20. Los SFA que son útiles en el contexto de la presente invención también se describen en los documentos EP-A 965334, EP-A 965329 y EP-A 2110126, la descripción de cuyos documentos se incorpora en el presente documento.

En una realización adicional, el alcano semifluorado es un compuesto de acuerdo con la fórmula RFRH, cuyos segmentos RF y RH son lineales y cada uno - pero independientemente el uno del otro - tienen de 3 a 20 átomos de carbono. En otra realización particular, el segmento perfluorado es lineal y comprende de 4 a 12 átomos de carbono y/o el segmento no fluorado es lineal y comprende de 4 a 8 átomos de carbono. Los SFA preferidos incluyen en particular los compuestos F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10. Actualmente los más preferidos para llevar a cabo la invención son F4H5, F4H6, F6H6 y F6H8.

Opcionalmente, la composición puede comprender más de un SFA. Puede ser útil combinar los SFA, por ejemplo, con el fin de lograr una diana particular apropiada tal como una cierta densidad o viscosidad. Si se usa una mezcla de SFA, además se prefiere que la mezcla comprenda al menos uno de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8, y F6H10 y en particular uno de F4H5, F6H6 y F6H8. En otra realización, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8, y F6H10 y en particular al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F6H6 y F6H8.

Los SFA líquidos son química y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas varían de 1,1 a 1,7 g/cm³ y su tensión superficial puede ser tan baja como 19 mN/m. Los SFA del tipo RFRH son insolubles en agua pero también algo anfífilos, aumentando la lipofilia en correlación con un aumento de tamaño del segmento no fluorado.

Los SFA líquidos del tipo RFRH se están usando comercialmente para el despliegado y la reaplicación de una retina, para el tamponado a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, Vol. 10 (3), p. 189-197, 2000) y como soluciones de lavado para aceite de silicio residual después de una cirugía vítreo-retiniana. Experimentalmente, se han usado también como sustitutos de sangre (H. Meinert et al., Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, Vol. 21 (5), p. 583-95, 1993). Estas aplicaciones han establecido los SFA como compuestos fisiológicamente bien tolerados.

Por otra parte, los SFA no se han usado como excipientes en productos farmacéuticos aprobados hasta hoy.

Sorprendentemente los presentes inventores han descubierto ahora que los SFA son particularmente adecuados como transportadores, vehículos o excipientes en composiciones oftálmicas para la administración tópica. Esto se basa en el hecho que los SFA son capaces de disolver muchos compuestos escasamente solubles en agua que son de interés en oftalmología, pero también en el descubrimiento de que inesperadamente se toleran bien por el ojo, como se muestra en ensayos preclínicos. Esto es muy sorprendente ya que los disolventes orgánicos o no acuosos, quizás con la excepción de los compuestos oleaginosos, son normalmente muy irritantes o incluso altamente dañinos cuando se administran por vía tópica a un ojo.

En comparación con los transportadores o los vehículos oleaginosos en composiciones oftálmicas para uso tópico, los SFA muestran un índice de refracción que es mucho más compatible con el propósito de una visión mínimamente afectada: mientras que la preparación oleaginosa conduce a visión borrosa y por lo tanto no puede administrarse en ninguna situación en la que el paciente necesite una visión clara, los SFA provocan poca o ninguna borrosidad.

A modo de ilustración, el índice de refracción del fluido lagrimal está próximo al del agua, es decir, 1,333 a temperatura ambiente (TA). Los aceites normalmente tienen sustancialmente un mayor índice de refracción tal como aproximadamente 1,46 (aceite de cacahuete), 1,47 (aceite de sésamo), o 1,48 (aceite de ricino). Por el contrario, los presentes inventores han determinado que los índices de refracción de diversos SFA de interés están en la región de 1,29 a 1,35, es decir, mucho más cercanos al del agua. En una de las realizaciones específicas, la invención se pone en práctica por lo tanto con un SFA cuyo índice de refracción es de 1,29 a 1,35 y en particular de aproximadamente 1,30 a aproximadamente 1,35 a 20 °C. El índice de refracción para los SFA seleccionados se muestra en la tabla 1.

Además, los SFA muestran un comportamiento de humectación y de extensión notable por el cual distribuyen un ingrediente activo incorporado rápidamente y de manera eficaz a la superficie de la córnea y la conjuntiva. Humectante significa la capacidad de un líquido de establecer y mantener contacto con una superficie sólida, que resulta de las interacciones intermoleculares cuando los dos se ponen en contacto. El equilibrio entre fuerzas adhesivas y cohesivas determina el grado de humectación. Cuanto mayores son las fuerzas adhesivas en comparación con las fuerzas cohesivas, más se extenderá una gota de líquido a través de la superficie del material sólido. De manera inversa, fuerzas cohesivas muy altas dentro del líquido provocarán que la gota forme una esfera, evitando de esta manera el contacto con la superficie. De manera similar, la extensión puede producirse también en la interfaz de dos líquidos que se ponen en contacto entre sí.

Tabla 1

SFA	Índice de refracción
F4H4	1,308
F4H5	1,3204
F4H6	1,334
F4H7	1,3357
F4H8	1,348
F6H2	1,295
F6H4	1,306
F6H6	1,3224
F6H7	1,3366
F6H8	1,3432
F6H9	1,3494

Una medida de la humectación y la extensión es ángulo de contacto θ . El ángulo de contacto es el ángulo en el que la interfaz líquido-vapor se encuentra con la interfaz sólido-líquido o líquido-líquido. La tendencia de una gota a extenderse aumenta a medida que el ángulo de contacto disminuye. De este modo, el ángulo de contacto proporciona una medida inversa de la humectabilidad.

Un ángulo de contacto bajo de menos de 90° indica alta humectabilidad y/o extensión, mientras que un ángulo de contacto mayor indica escasa humectabilidad y/o extensión. La humectabilidad y la extensión perfectas dan como resultado un ángulo de contacto de 0°, también indicado como ángulo de contacto no medible.

Los presentes inventores han encontrado que los SFA usados en la presente invención, en particular los SFA preferidos, muestran una excelente humectación de diversas superficies que no se humectan fácilmente por las formulaciones farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, el ángulo de contacto tanto de F4H5 como de F6H8 en comprimidos de cloruro de tropio o bien de fenofibrato (150 mg de sustancia farmacéutica comprimida a 15 - 20 kN en comprimidos de 13 mm de diámetro) no se podía medir, es decir, se produjo una humectación perfecta.

Obsérvese que el fenofibrato es un ejemplo de un compuesto hidrófobo, escasamente soluble en agua, mientras que el cloruro de trospio es hidrófilo y soluble en agua. En comparación, el ángulo de contacto del agua purificada sobre el comprimido de fenofibrato se determinó como 92,5°, es decir, el comprimido se humectaba escasamente por el agua.

5 Una ventaja adicional sorprendente de los SFA encontrada por los presentes inventores es que parecen formar gotitas muy pequeñas cuando se dispensan de un cuentagotas tal como un cuentagotas ocular. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el tamaño de gotita pequeño es el resultado de una interacción de las propiedades únicas de los SFA en términos de su densidad, viscosidad, y tensión superficial. En cualquier caso, se cree que para la administración tópica en un ojo de una gota o un volumen pequeños de administración es altamente ventajosa ya que la capacidad del saco lagrimal para aceptar y mantener el fluido es extremadamente limitada. De hecho, es muy común que la administración de una formulación de gotas para el ojo convencional basada en agua o aceite inmediatamente conduce a una descarga de una fracción sustancial de la medicina administrada así como algo de fluido lagrimal. Al mismo tiempo, existe un riesgo de que algo de la dosis administrada se recoja sistemáticamente a través del conducto nasolagrimal. Por lo tanto, si puede incorporarse una dosis eficaz de un ingrediente activo en un volumen pequeño de líquido que puede dispensarse en forma de una gotita muy pequeña, esto dará lugar a una fiabilidad y una reproducibilidad de la dosificación sustancialmente aumentadas, potenciando de este modo la seguridad y eficacia de la terapia.

20 Una ventaja adicional más de la invención que se basa en el uso de los SFA es que pueden diseñarse o mezclarse para un comportamiento de evaporación ajustado de forma óptima después de la administración. De este modo es posible formular una composición oftálmica que distribuya un compuesto activo de manera eficaz al ojo de tal forma que los vehículos líquidos se eliminan posteriormente a través de la evaporación. Esto está en contraste tajante con los vehículos de colirios oleaginosos que no se evaporan y de este modo forman residuos no fisiológicos en el sitio de administración, por ejemplo, en el saco lagrimal.

Además, la invención proporciona un medio para formular composiciones oftálmicas no acuosas que son microbiológicamente estables. Esto se debe al hecho que los SFA no son normalmente propensos a la contaminación microbiana. Por lo tanto, es posible formular composiciones oftálmicas libres de conservantes que se toleran mejor por muchos pacientes, en particular pacientes que padecen trastornos oftálmicos.

Como se ha mencionado, el ingrediente activo para llevar a cabo la invención se selecciona del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, tafluprost, travoprost y unoprostona.

35 Latanoprost, también conocidos como isopropil-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-heptenoato, como travoprost y unoprostona, es un aceite incoloro a ligeramente amarillo y prácticamente insoluble en agua. El nombre IUPAC del travoprost es 7-[3,5dihidroxi-2-[3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-but-1-enil]ciclopentil]hept-5-enoato de propan-2-ilo. La unoprostona se usa actualmente como isopropilo de unoprostona, también conocido como (+)-(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidroxi-2-(3-oxodecil)ciclopentil]-5-heptenoato de isopropilo. El bimatoprost también puede denominarse 7-[3,5dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-ciclopentil]-N-etil-hept-5-enamida. El bimatoprost, o (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]ciclopentil]-N-etil-5-heptenamida, es un polvo y ligeramente soluble in agua. El nombre químico del tafluprost es (SZ)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-fenoxibut-1-en-1-il]-3,5-dihidroxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo.

45 Un compuesto activo particularmente preferido de acuerdo con la presente invención es latanoprost. El latanoprost puede incorporarse en una composición de la invención a cualquier concentración terapéuticamente útil, tal como de aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En realizaciones adicionales, la concentración de latanoprost es de aproximadamente 10 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml, o al menos aproximadamente 20 µg/ml, o de aproximadamente 20 µg/ml a aproximadamente 100 µg/ml. En el caso de otros ingredientes activos, las concentraciones preferidas pueden ser diferentes. Por ejemplo, la unoprostona o el isopropilo de unoprostona pueden incorporarse a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, o de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, respectivamente.

55 También se prefiere que el ingrediente activo se incorpore en el estado disuelto. Esto permite que la composición se formule como una solución transparente. De manera alternativa, la composición también puede diseñarse como una suspensión o una emulsión.

60 Los presentes inventores han encontrado que sorprendentemente ciertos SFA tienen una alta capacidad para disolver incluso compuestos extremadamente desafiantes escasamente solubles. En algunas de las realizaciones preferidas, las soluciones oftálmicas comprenden un SFA seleccionado de F4H5, F4H6, F6H6, y F6H8 y latanoprost como ingrediente activo. Dentro de estas realizaciones, se prefiere que la concentración de latanoprost sea de aproximadamente el 0,001 % en peso a aproximadamente 0,01 % en peso.

65 Dependiendo del ingrediente activo, su dosis y el SFA o la mezcla de SFA seleccionados como transportadores, puede ser útil añadir otro excipiente líquido con el fin de asegurar que el compuesto activo puede incorporarse en

forma completamente disuelta. Otro excipiente líquido tal es preferentemente un codisolvente orgánico, tal como un aceite seleccionado de aceites glicéridos, ceras líquidas y parafina líquida o un disolvente orgánico que muestra un alto grado de biocompatibilidad.

5 Los ejemplos de excipientes oleaginosos potencialmente útiles que pueden usarse en combinación con uno o más SFA incluyen aceites triglicéridos (es decir, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de ricino, aceite de almendras dulces), aceite mineral (es decir, vaselina y parafina líquida), triglicéridos de cadena media (MCT), ácidos grasos oleaginosos, miristato de isopropilo, alcoholes grasos oleaginosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres de sacarosa oleaginosos o cualquier otra sustancia oleaginosa que se tolere fisiológicamente por el ojo. En una de las realizaciones preferidas, la concentración del excipiente oleaginoso es hasta aproximadamente un 30 % en peso, tal como en el intervalo de aproximadamente un 0,1 a un 20 % en peso.

15 Los ejemplos de los disolventes orgánicos potencialmente útiles incluyen glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y etanol. Sin embargo, la concentración del codisolvente debe ser preferiblemente baja con respecto a la del SFA o la mezcla de SFA. Si se usa un disolvente orgánico tal como etanol, es recomendable mantenerlo por debajo de un nivel de aproximadamente el 5 % en peso. Más preferentemente, el contenido de etanol es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 2 % en peso y más preferentemente no más de aproximadamente el 1,5 % en peso.

20 Aunque el etanol, en términos generales, no se tolera muy bien por el ojo humano, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que las mezclas de alcanos semifluorados con cantidades muy pequeñas de etanol, tales como el 1 % en peso, son capaces de disolver cantidades sustancialmente mayores de un compuesto hidrófobo, escasamente soluble tal como latanoprost, mientras que la tolerabilidad de la composición no se afecta negativamente por el contenido de etanol.

25 La composición puede por supuesto comprender además excipientes farmacéuticos según se requiera o sea útil. Los excipientes potencialmente útiles incluyen tensioactivos, en particular tensioactivos no iónicos o lípidos anfífilos, ácidos, bases, antioxidantes, estabilizantes, sinérgicos, y - si se requiere en un caso particular - un conservante.

30 Los tensioactivos que se consideran potencialmente útiles incluyen tiloxapol, poloxámeros tales como Pluronic F68LF o Lutrol F68, Pluronic L-G2LF y Pluronic L62D, polisorbatos tales como polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo y mezclas de dos o más de los mismos.

35 Adicionalmente, la invención proporciona un kit farmacéutico que comprende la composición como se describe anteriormente y un recipiente que contiene la composición. Preferentemente, el recipiente que contiene la composición tiene un medio de dispensación tal como un dispositivo de goteo adaptado para la administración por vía tópica de la composición al ojo de un paciente.

40 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención; sin embargo, éstos no han de entenderse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

45 **Ejemplo 1**

50 El tamaño de gotita de los SFA seleccionados en términos de peso y volumen de las gotitas de tres cuentagotas se determinó y se comparó con el del agua purificada. Los dispositivos usados para dispensar las gotitas eran (a) una pipeta Pasteur de 2 ml (espesor de pared de 0,53 mm; diámetro de la punta externo: 1,50 mm; longitud: 150 mm) hecha de vidrio, (b) una aguja de inyección 20 G (0,9 mm x 50 mm), y (c) un cuentagotas de un producto comercial de colirios (Hilo-Vision). Se midieron los pesos de las gotitas a 25 °C usando una balanza de laboratorio; se calcularon los volúmenes. Cada ensayo se realizó 10 veces. Los resultados de los experimentos (valores promedio de los tamaños de las gotitas y desviaciones estándar) se muestran en la tabla 2.

55

Tabla 2

Material	Pipeta de vidrio		Aguja de inyección		Cuentagotas	
	mg	µl	mg	µl	mg	µl
Agua	31,2 ± 1,4	31,3 ± 1,4	11,0 ± 0,9	11,1 ± 0,9	36,0 ± 2,2	36,1 ± 2,2
F4H5	6,0 ± 0,4	4,7 ± 0,3	2,6 ± 0,4	2,0 ± 0,3	12,4 ± 0,2	9,6 ± 0,2
F6H8	6,6 ± 0,6	5,0 ± 0,4	3,4 ± 0,2	2,5 ± 0,1	13,7 ± 0,4	10,3 ± 0,3

La Tabla 2 muestra que las gotitas de F4H5 y F6H8 son notablemente más pequeñas y más ligeras que las gotitas de agua dispensadas desde el mismo dispositivo. Teniendo en cuenta el hecho que los SFA tienen una alta capacidad para disolver muchos ingredientes activos muy bien, se concluye que los SFA son vehículos líquidos

altamente adecuados para colirios que se retienen mejor por el saco lagrimal, producen poco desbordamiento y de este modo tienen un potencial para administrar una dosis más fiable y reproduciblemente al ojo que las formulaciones de gotas oculares convencionales.

5 Ejemplo 2

Se mezcló etanol con F4H5 para producir una solución que tiene una concentración de etanol del 1 % en peso. La solución se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. La tolerabilidad fisiológica de esta solución se evaluó en un ensayo de irritación de ojos *ex vivo* (EVEIT) usando ojos de ratón recogidos de animales sacrificados recientemente. Los ojos se fijaron en cámaras acopladas a sistemas de microbombas que suministraban a los ojos continuamente medio de cultivo (Medio Esencial Mínimo, MEM T031-05) sin suero de ternera fetal. La vitalidad de los ojos se monitorizó midiendo regularmente la concentración de lactato y de glucosa en el eluato de la cámara. La superficie de la córnea de los ojos se dañó por abrasión, usando un abrasivo cerámico dental (638XF, Meisinger). Para cada ojo, se prepararon cuatro lesiones de 3,0 a 4,5 mm².

Para evaluar el efecto de F4H5 y F4H5 con etanol al 1 % en peso en la córnea, se aplicó en gotas una cantidad de aproximadamente 0,25 a 0,50 µl de la sustancia de ensayo respectiva en el centro de una córnea una vez cada hora durante un periodo de 12 horas, seguido de un periodo de descanso de 12 horas en el que la córnea se sumergió en medio de cultivo para simular un párpado cerrado durante una fase nocturna. Además, se usó una solución acuosa de ácido hialurónico (0,1 % en peso) como referencia (se sabe que el ácido hialurónico potencia el restablecimiento de la superficie de la córnea después del daño), se usó medio de cultivo como control y se usó solución de cloruro de benzalconio (0,01 % en peso) como control negativo. Cada ensayo se realizó durante un periodo de 3 días. Se observaron los efectos mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), determinando digitalmente las dimensiones de las lesiones después de la tinción con fluoresceína, y finalmente mediante una evaluación histológica del epitelio y endotelio de la córnea al final de cada experimento.

Como resultado, se encontró que en particular el F4H5 se toleraba mejor que el medio de cultivo y que muestra un efecto positivo sobre la cicatrización de la córnea dañada similar al del ácido hialurónico. Incluso comprendiendo etanol al 1 % en peso, el F4H5 se tolera muy bien por el ojo. La formación de imágenes por OCT no reveló indicación de penetración del F4H5 en la córnea.

En más detalle, se encontró que las lesiones preparadas por abrasión se volvieron más pequeñas o más grandes con el tiempo dependiendo del líquido que se administraba a la córnea. Se produjo cicatrización sustancial cuando se usó F4H5, F4H5 con etanol al 1 % en peso o ácido hialurónico. Muy por el contrario, la administración de cloruro de benzalconio condujo a un rápido crecimiento de las lesiones conduciendo al final a una completa desintegración del epitelio de la córnea. El medio de cultivo tenía un efecto intermedio. Las Tablas 3 y 4 muestran las dimensiones de las lesiones [mm²] antes y después de los ensayos con los diversos líquidos de ensayo y controles, respectivamente.

La evaluación morfológica e histológica reveló que las córneas tratadas con F4H5 o ácido hialurónico no solamente tuvieron una cicatrización muy buena, sino que también eran completamente transparentes al final de los ensayos, con una morfología superficial sana y suave. Los ojos tratados con F4H5 con etanol al 1 % en peso mostraron una morfología global sana, las córneas eran transparentes y los epitelios revelaron solamente signos muy leves del daño que quedaba de las lesiones. Al contrario, algunos de los controles tratados con medio de cultivo mostraron una rugosidad superficial significativa, y el ojo tratado con cloruro de benzalconio mostró no solamente la completa desintegración del epitelio de la córnea, sino también una alteración importante de la córnea completa incluso incluyendo el endotelio.

Tabla 3

	F4H5			F4H5 + EtOH al 1 %	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 1	Ensayo2
Tamaño inicial [mm ²]	9,95	12,88	12,09	14,68	14,99
Tamaño final [mm ²]	0,19	1,01	0,06	0,30	2,26
Cambio [%]	-98,1	-99,0	-99,5	-98,0	-84,9

*EtOH: Etanol

50

Tabla 4

	HA			MEM			BAC
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	
Tamaño inicial [mm ²]	13,22	16,03	14,87	15,5	15,57	13,11	16,05
Tamaño final [mm ²]	0,36	0,24	0,00	2,51	6,83	0,00	> 60
Cambio [%]	-97,3	-98,5	-100	-83,8	-56,1	-100	**

*HA: ácido hialurónico; BAC: cloruro de benzalconio; MEM: medio esencial mínimo

**Lesión esencialmente cubierta por la superficie de la córnea completa

Ejemplo 3

- 5 Se repitió el ensayo de irritación de ojo *ex vivo* (EVEIT) de acuerdo con el ejemplo 2, esta vez usando F6H8 y F6H8 mezclados con etanol al 1 % en peso como vehículos cuya tolerabilidad tenía que evaluarse. Cada uno de los dos vehículos se ensayó en dos ensayos separados. Como resultado, todas las lesiones cicatrizaron completamente durante el tiempo experimental (véase la tabla 5). La histología mostró estromas densos con muy pocas grietas y queratocitos bien dispuestos.

10

Tabla 5

	F6H8		F6H8 + EtOH al 1%	
	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
Tamaño inicial [mm ²]	10,54	12,08	16,65	11,29
Tamaño final [mm ²]	0,00	0,00	0,00	0,00
Cambio [%]	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0

Ejemplo 4

- 15 Se disolvieron 0,25 mg de latanoprost en 5 ml de una solución de etanol (1 % en peso) en F4H5. La solución transparente resultante que tenía una concentración de latanoprost de 0,05 mg/ml (0,005 % p/v) se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C era 1,322.

- 20 En un experimento separado, la solubilidad del latanoprost en una mezcla de F4H5 y etanol (relación 9 : 1 en peso) se determinó por HPLC de acuerdo con Ph. Eur. 2.2.29 después de la evaporación por rotación del disolvente acetato de metilo a vacío, la adición del disolvente bajo examen del residuo y la determinación de la cantidad disuelta. Se encontró que la solubilidad era 0,057 mg/ml.

Ejemplo 5

- 25 Se disolvieron 1,5 mg de bimatoprost en 5 ml de una solución de etanol (1 % en peso) en una mezcla de F4H5 y F6H8 (1:1). La solución transparente resultante que tenía una concentración de bimatoprost de 0,3 mg/ml (0,03 % p/v) se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C era 1,333.

Ejemplo 6

- 30 Se disolvieron 0,075 mg de tafluprost y 20 mg de alfa-tocoferol en 5 ml de una solución de etanol (1 % en peso) y triglicéridos de cadena media (10 % en peso) en F6H8. La solución transparente resultante que tenía una concentración de tafluprost de 0,015 mg/ml (0,0015 % p/v) y una concentración de alfa-tocoferol de 4 mg/ml se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C era 1,359.

Ejemplo 7

- 40 Se disolvieron 0,2 mg de travoprost en 5 ml de una solución de etanol (1 % en peso) en F6H6. La solución transparente resultante que tenía una concentración de travoprost de 0,04 mg/ml (0,004 % p/v) se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C era 1,331.

Ejemplo 8

- 45 Se disolvieron 7,5 mg de unoprostona en 5 ml de una solución de etanol (1 % en peso) en F4H6. La solución transparente resultante que tenía una concentración de unoprostona de 1,5 mg/ml (0,15 % p/v) se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C era 1,334.

Ejemplo 9

5 Se disolvieron 0,5 mg de latanoprost en 5 ml de una solución de etanol (0,75 % en peso) en una mezcla de F4H5 y F4H6 (1:2). La solución transparente resultante que tenía una concentración de latanoprost de 0,1 mg/ml (0,01 % p/v) se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C era 1,336.

Ejemplo 10

10 Se disolvieron 0,25 mg de latanoprost en 5 ml de una solución de etanol (0,5 % en peso) y aceite de oliva (4 mg/ml) en F4H5. La solución transparente resultante que tenía una concentración de latanoprost de 0,05 mg/ml (0,005 % p/v) se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C era 1,322.

Ejemplo 11

15 Se disolvieron 0,25 mg de latanoprost en 5 ml de una solución de etanol (0,25 % en peso) en F4H6. La solución transparente resultante que tenía una concentración de latanoprost de 0,05 mg/ml (0,005 % p/v) se filtró asépticamente y se llenó en viales estériles. El índice de refracción a 20 °C era 1,334.

Ejemplo 12

20 Se llevó a cabo un ensayo de eficacia de conservación antimicrobiana en analogía al de USP 32 < 51>. Los viales de muestra que comprendían F4H5 o F6H8, respectivamente, se inocularon con *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger* y se incubaron a aproximadamente 22,5 °C. Los resultados se dan en las tablas 6 y 7.

25 Como resultado, no se observó aumento sino una disminución sustancial en la concentración de unidades formadoras de colonias (ufc) durante 24 y 48 horas. Obviamente, los compuestos no soportan el crecimiento bacteriano, sino que lo inhiben de la misma manera que si se hubiera añadido una cantidad eficaz de conservante antimicrobiano.

30

Tabla 6

F6H8 (puro)	cfu/ml				Cambio en Etapas log		
	0 h	24 h	48 h	6 d	24 h	48 h	6 d
Organismo							
E. coli (ATCC 8739)	1.600	< 100	< 100	s.d.	≤ -1,2	≤ -1,2	s.d.
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1.600	< 100	< 100	s.d.	≤ -1,2	≤ -1,2	s.d.
S. aureus (ATCC 6538)	2.900	< 100	< 100	s.d.	≤ -1,4	≤ -1,4	s.d.
C. albicans (ATCC 10231)	1.500	< 100	< 100	s.d.	≤ -1,2	≤ -1,1	s.d.
A. niger (ATCC 16404)	1.500	< 100	< 100	< 100	≤ -1,2	≤ -1,2	≤ 1,2

Tabla 7

F4H5 (puro)	ufc/ml				Cambio en Etapas log		
	0 h	24 h	48 h	6 d	24 h	48 h	6 d
Organismo							
E. coli (ATCC 8739)	1.600	< 100	< 100	s.d.	≤ -1,2	≤ -1,2	s.d.
P. aeruginosa (ATCC 9027)	1.600	< 100	< 100	s.d.	≤ -1,2	≤ -1,2	s.d.
S. aureus (ATCC 6538)	2.900	< 100	< 100	s.d.	≤ -1,4	≤ -1,4	s.d.
C. albicans (ATCC 10231)	1.500	< 100	< 100	s.d.	≤ -1,2	≤ -1,1	s.d.
A. niger (ATCC 16404)	3.000	< 100	< 100	< 100	≤ -1,4	≤ -1,2	≤ -1,2

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
- 5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de prostaglandina escasamente soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, tafluprost, travoprost y unoprostone y
(b) un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el análogo de prostaglandina muestra una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 1 mg por ml, según se mide a temperatura ambiente y a pH neutro.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el análogo de prostaglandina es latanoprost.
- 15 4. La composición de la reivindicación 3, en la que la concentración de latanoprost es de aproximadamente el 0,001 % en peso a aproximadamente el 0,01 % en peso.
5. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que el alcano semifluorado es un compuesto de fórmula
- 20 RFRH
o de fórmula
- RFRHRF
- 25 en las que RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado con 20 o menos átomos de carbono, y en las que RH es un segmento de hidrocarburo no fluorado con 3 a 20 átomos de carbono.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que el alcano semifluorado es un compuesto de fórmula
- 30 RFRH
- en la que RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal con 3 a 10 átomos de carbono, y en la que RH es un grupo alquilo lineal con 3 a 10 átomos de carbono.
- 35 7. La composición de la reivindicación 6, en la que el alcano semifluorado se selecciona de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$ y $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$.
8. La composición de cualquier reivindicación anterior, estando formulada como una solución, una emulsión o una suspensión.
- 40 9. La composición de cualquier reivindicación anterior, estando sustancialmente libre de agua.
10. La composición de cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente un codisolvente orgánico.
- 45 11. La composición de la reivindicación 10, que comprende etanol a una concentración de aproximadamente un 1 % en peso o menos.
12. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación anterior para usar en la prevención o la terapia de presión intraocular aumentada, hipertensión ocular, glaucoma o un síntoma asociado a los mismos.
- 50 13. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición está adaptada para la administración tópica al ojo de un paciente.
- 55 14. Un kit farmacéutico que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un recipiente que contiene la composición, en el que el recipiente tiene un medio de dispensación adaptado para administrar por vía tópica la composición al ojo de un paciente.