(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 566 162**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/08	(2006.01)
A61K 31/14	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/407	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61K 47/18	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2009** **E 11195568 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015** **EP 2446878**

(54) Título: **Composiciones de trometamina ketorolaco para tratar o prevenir el dolor ocular**

(30) Prioridad:

03.03.2008 US 67925 P
11.09.2008 US 96096 P
06.11.2008 US 111919 P
02.03.2009 US 396131

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2016

(73) Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

(72) Inventor/es:

FARNES, ELDON QUINN;
ATTAR, MAYSSA;
SCHIFFMAN, RHETT M.;
CHANG, CHIN-MING;
GRAHAM, RICHARD S. y
WELTY, DEVIN F.

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 566 162 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 de trometamina ketorolaco para tratar o prevenir el dolor ocular

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas. Más concretamente, esta invención se refiere a disoluciones oftálmicas tópicas que comprenden ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolizin-1-carboxílico, conocido también como ketorolaco, y al uso de ketorolaco para tratar o prevenir el dolor ocular.

Descripción de la técnica relacionada

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) tópicos se usan para controlar el dolor y la inflamación postoperatoria. Todos los fármacos están asociados con algunos efectos adversos. Con el uso de los NSAIDs en el tratamiento oftálmico tópico de los pacientes, la toxicidad superficial ha sido un problema, y se han descrito incidentes de queratitis, infiltrados subepiteliales corneales, ulceración, y queratolisis (Guidera et al, Ophthalmology, 2001, 108 (5), pp. 936-944; Solomon et al, J Cataract Refract Surg, 2001, 27 (8), pp. 1232-1237; Teal et al, J Cataract Refract Surg, 1995, 21 (5), pp. 516-518. Además, los pacientes refieren frecuentemente quemazón o escozor en la instilación (Jaanus et al, Antiinflammatory Drugs. Clinical Ocular Pharmacology, Bartlet. J.D. and Jaanus, S.D., Ed., Boston: Heineman, 2001, pp. 265-298). La quemazón o escozor podrían estar relacionados con la concentración del componente activo de la formulación.

El documento US 2008/0039398 describe formulaciones oftálmicas que comprenden trometamina ketorolaco y carboximetilcelulosa.

La disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,5% (peso/volumen), disponible en Allergan, Inc. con el nombre comercial ACULAR®, es un NSAID seguro y eficaz con actividad analgésica y antiinflamatoria probada. El resultado adverso más común asociado con el uso de la 0,5% formulación de ketorolaco es irritación ocular, principalmente quemazón y escozor tras las instillación. La disolución oftálmica de trometamina keterolaco al 0,4% (peso/volumen), con el nombre comercial ACULAR LS ®, ha mostrado una biodisponibilidad mejorada y menos escozor en la instilación que ACULAR®, pero continúa existiendo la necesidad de una formulación mejorada de trometamina keterolaco con mayor biodisponibilidad y mayor tolerabilidad, toxicidad superficial ocular minimizada, mejor bienestar del paciente, mayor tiempo de retención del principio activo y mejores capacidades de curación de heridas durante el uso.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una formulación de keterolaco para instilación en el ojo para eliminar o reducir la irritación ocular, para mejorar la tolerabilidad, cumplimiento por parte del paciente, duración y efecto del keterolaco, para permitir una dosificación de cuatro veces al día a dos veces al día, y para aumentar la eficacia del tratamiento por estar exento de cloruro de benzalconio u otros agentes de conservación.

Otro objetivo de la invención es mejorar la biodisponibilidad y aumentar la absorción ocular de ketorolaco proporcionando una disolución acuosa que tiene una concentración optimizada de ketorolaco.

Otro objetivo de la invención es ampliar los efectos del keterolaco y permitir una disminución en la dosificación diaria requerida.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una reducción de la inflamación asociada con la cirugía de cataratas y una reducción del dolor asociado con la cirugía de cataratas en comparación con otras formulaciones de keterolaco.

Otro objetivo de la invención es crear una formulación de keterolaco con mejores capacidades en la curación de heridas.

Otros objetivos de la invención se harán evidentes a partir de una lectura de la presente memoria descriptiva.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona una formulación oftálmica acuosa según la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de ketorolaco, pero que tiene una concentración optimizada de keterolaco en comparación con otros productos de keterolaco disponibles comercialmente. La disolución oftálmica acuosa de la presente invención comprende carboximetilcelulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, que tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8 a 7,4, que es confortable cuando se aplica por vía tópica al ojo de un paciente, en donde la concentración de carboximetilcelulosa y, preferiblemente el pH, se selecciona para proporcionar una mayor absorción de ketorolaco en el ojo de un paciente en comparación con una disolución comparativa de keterolaco que difiere solo por no incluir la carboximetilcelulosa. Es decir, la absorción de keterolaco puede ser el 130%, o mayor, de la absorción de una disolución oftálmica de ketorolaco acuosa comparativa que tiene la misma o mayor concentración de ketorolaco.

Más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de esta invención tiene un pH en el intervalo de 6,8 a 7,4, en particular 6,8.

Más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de la presente invención tiene una concentración de carboximetilcelulosa de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 por ciento en peso, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 1,5 por ciento en peso, y lo más preferiblemente aproximadamente 0,5% peso/volumen.

Incluso más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de la presente invención comprende una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y viscosidad alta.

La disolución oftálmica acuosa de la invención comprende una cantidad eficaz de ketorolaco de 0,45 por ciento en peso/volumen.

Más preferiblemente, la disolución oftálmica acuosa de la invención tiene una viscosidad de 5 a 50 cps, preferiblemente de 10 a 30 cps.

Sorprendentemente se ha descubierto que optimizando la concentración de trometamina ketorolaco se reduce la aparición de efectos adversos mientras se mantiene la eficacia clínica. Además, se ha descubierto que la concentración optimizada de trometamina ketorolaco en combinación con carboximetilcelulosa ofrece beneficios claros y sorprendentes en términos de formulación porque no se requieren agentes de conservación, ni agentes quelantes ni tensioactivos para la formulación. Por tanto, encontrar un modo de aumentar la absorción de ketorolaco beneficia al paciente, que puede usar una disolución con una concentración optimizada de ketorolaco y obtener resultados similares en términos de eficacia en comparación con una disolución de ketorolaco con una concentración mayor de ketorolaco.

Por tanto, esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa que comprende trometamina ketorolaco al 0,45% en peso/volumen. La presente invención contiene también 0,2 a 2 por ciento en peso, más preferiblemente 0,5 a 1,5 por ciento en peso, y lo más preferiblemente aproximadamente 0,5% por ciento en peso/volumen de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio y alto, Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir el dolor ocular en una persona, que comprende administrar por vía tópica a dicho paciente una composición estéril que comprende trometamina ketorolaco al 0,45% en peso/volumen en combinación con 0,2 a 2 por ciento en peso, preferiblemente de 0,5 a 1,5 por ciento en peso, y lo más preferiblemente 0,5% en peso/volumen, de carboximetilcelulosa sódica y sus mezclas.

Aunque sin pretender limitar el alcance de esta invención en modo alguno, es de particular interés con relación a esta invención el uso de composiciones oftálmicas tópicas acuosas de trometamina ketorolaco al 0,45% (peso/volumen) para el tratamiento del color ocular, especialmente para el tratamiento del dolor ocular en pacientes en curso postoperatorio de cirugía de queratectomía fotorrefractiva (prk), que mejora la curación. Es sorprendente que la menor concentración de ketorolaco en comparación con el producto Acular®, discutido en esta memoria, reduciría la incidencia de efectos adversos y mejoraría el bienestar, manteniendo la eficacia clínica. Dos gotas (0,1 mL) de disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,5% instilada en los ojos de los pacientes 12 horas y 1 hora antes de la extracción de cataratas alcanzaron unos niveles medibles en los ojos de 8 de 9 pacientes (concentración media de ketorolaco de 95 ng/mL en el humor acuoso, intervalo de 40 a 170 ng/mL). La administración ocular de trometamina ketorolaco reduce los niveles de prostaglandina E_2 (PGE_2) en el humor acuoso. La concentración media de PGE_2 fue 80 pg/mL en el humor acuoso de los ojos que recibieron vehículo y 28 pg/mL en los ojos que recibieron disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,5%.

La administración ocular de disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,45% (peso/volumen) aumenta la biodisponibilidad relativa del ketorolaco en el humor acuoso de conejos hasta más de 200% y en el iris-cuerpo ciliar hasta aproximadamente 300%, en comparación con la disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,5%. Esta biodisponibilidad de ketorolaco mejorada permite una reducción en la frecuencia de dosificación desde cuatro veces al día con disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,5% hasta dos veces al día con disolución de keterolaco al 0,45%. Los datos preclínicos indican que los niveles de exposición sistémica al ketorolaco conseguidos tras la administración ocular de disolución de keterolaco al 0,45% son comparables con los niveles conseguidos con disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,5%.

Descripción Detallada de la Invención

Durante la reformulación del producto Acular LS® comercializado por Allergan, (keterolaco al 0,40% peso/volumen) se descubrió sorprendentemente que una formulación de prueba que contenía trometamina ketorolaco al 0,45% y carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) mostraba una absorción ocular significativamente mejor, en conejos, que el producto actualmente comercializado, es decir, Acular LS®.

Dado que las viscosidades de las dos disoluciones de prueba eran prácticamente idénticas, el mecanismo para conseguir mayor penetración ocular en comparación con la formulación de control no se puede explicar únicamente mediante la viscosidad de las disoluciones de prueba. De hecho, una comparación de dos disoluciones idénticas que contenían carboximetilcelulosa que diferían únicamente por tener una viscosidad de 11 y 22 cps muestra una absorción similar de ketorolaco en el humor acuoso. Sin querer ceñirnos a ninguna teoría, se cree que hay una relación funcional entre la carboximetilcelulosa sódica y bien el ketorolaco o bien algún componente de la superficie ocular que facilita la absorción de ketorolaco.

Todas las disoluciones oftálmicas tópicas acuosas de esta invención están contempladas para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor ocular. Preferiblemente, todas las disoluciones de esta invención están contempladas para su uso cuando dicho dolor ocular es un resultado de una cirugía de queratectomía fotorrefractiva (PRK).

Un aspecto importante de esta invención es que las disoluciones de la presente invención tienen una concentración de trometamina ketorolaco que se optimiza para reducir los efectos secundarios, mientras que se mantiene la eficacia clínica en el tratamiento del dolor ocular. Como tal, la concentración de trometamina ketorolaco en las composiciones relacionadas con esta invención es trometamina ketorolaco al 0,45% en peso/volumen.

La carboximetilcelulosa (CMC) es un derivado carboximetilado de la celulosa, formado por la reacción de la celulosa con álcali y ácido cloroacético. Como resultado de dicha reacción, grupos carboximetilo se unen a algunos de los grupos hidroxilo de las unidades de glucopiranosa que constituyen la cadena principal de la celulosa. El grado de sustitución de carboximetilo varía de aproximadamente 0,6 a 0,95 por unidad de glucopiranosa. La CMC se usa en disoluciones acuosas generalmente como sal sódica para aumentar la viscosidad.

La carboximetilcelulosa está disponible en diversos pesos moleculares. La carboximetilcelulosa de bajo peso molecular tiene un Mw (Pm) de aproximadamente 90.000, y una disolución de la misma al 2% tendrá una viscosidad de aproximadamente 1,1 cP a 25°C. La carboximetilcelulosa de peso molecular medio tendrá un Mw de aproximadamente 250.000. La carboximetilcelulosa de alto peso molecular tiene un Mw de aproximadamente 700.000, y una disolución al 2% tendrá una viscosidad de aproximadamente 12 cP a 25°C.

Para el objetivo de la presente invención es deseable usar una mezcla de carboximetilcelulosa de peso molecular medio y alto. Por ejemplo, de 25/75 a 75/25 de carboximetilcelulosa, preferiblemente de 30/70 a 70/30, y lo más preferiblemente aproximadamente 35/65 de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio/alto.

El hecho de que la concentración de trometamina ketorolaco en composiciones relacionadas con esta invención consigue una mayor o igual absorción de ketorolaco en el humor acuoso del ojo e incluye carboximetilcelulosa, permite que las disoluciones de la presente invención se preparen sin ningún agente de conservación, tensioactivo y agente quelante. Esto es una ventaja significativa sobre las formulaciones de keterolaco de la técnica anterior porque los agentes de conservación, tensioactivos y agentes quelantes pueden causar irritación en el ojo dando como resultado menos cumplimiento por parte del paciente y menos eficacia de las formulaciones de keterolaco de la técnica anterior.

La expresión agente de conservación tiene el significado que se entiende comúnmente en la técnica oftálmica. Los agentes de conservación se usan para evitar contaminación bacteriana en preparaciones oftálmicas de uso múltiple y, aunque no se pretende que sean limitativos, los ejemplos incluyen cloruro de benzalconio, complejos de oxicloruro estabilizados (también conocidos como Purite®), acetato fenilmercúrico, clorobutanol, alcohol bencílico, parabenos, y timerosal. Preferiblemente, la disolución de keterolaco de la presente invención no contiene agentes de conservación.

El término tensioactivo usado en esta invención tiene el significado que se entiende comúnmente en la técnica. Los tensioactivos se usan para ayudar a disolver el agente terapéuticamente activo u otros componentes insolubles de la composición. En esta invención se pueden usar tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros, zwitteriónicos, y no iónicos. Si en las disoluciones de esta invención se incluye un tensioactivo, se usa preferiblemente un tensioactivo no iónico. Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención, algunos ejemplos de tensioactivos no iónicos útiles son los polisorbatos, poloxámeros, etoxilatos de alcohol, copolímeros de bloques de etilenglicol-propilenglicol, amidas de ácidos grasos, y etoxilatos de alquilfenol, y fosfolípidos. Lo más preferiblemente, el tensioactivo es un etoxilato de octilfenol con un promedio de 40 grupos etoxilato. Este tipo de tensioactivo, conocido también como octoxinol-40 o Igepal CA-897®, se puede adquirir con el nombre comercial de Igepal CA-897® de Rhône-Poulenc. Preferiblemente, la disolución de keterolaco de la presente invención no contiene tensioactivos.

La expresión agente quelante se refiere a un compuesto que es capaz de complejar un metal, tal como se entiende por los expertos en la técnica química. En las composiciones oftálmicas se usan agentes quelantes para mejorar la eficacia conservante. Aunque no se pretende que sean limitantes, algunos agentes quelantes útiles para los objetivos de esta invención son sales de edetato como edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato sódico, edetato trisódico, y edetato dipotásico. Preferiblemente, la disolución de keterolaco de la presente invención no contiene quelantes.

Además de tensioactivos, agentes de conservación, y agentes quelantes, en las composiciones oftálmicas se usan frecuentemente agentes de tonicidad y otros excipientes. En composiciones oftálmicas se usan frecuentemente agentes de tonicidad para ajustar la concentración de material disuelto al intervalo isotónico deseado. Se conocen agentes de tonicidad por los expertos en la técnica oftálmica, y, aunque no se pretende que sean limitantes, algunos ejemplos incluyen la glicerina, manitol, sorbitol, cloruro sódico, y otros electrolitos. Preferiblemente, el agente de tonicidad es el cloruro sódico.

Una realización preferida de esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa que comprende trometamina ketorolaco al 0,4%, de 0,2 a 2,0% en peso de carboximetilcelulosa sódica.

La realización más preferida de esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa que consiste en trometamina ketorolaco al 0,45% (peso/volumen), carboximetilcelulosa al 0,5% en peso/volumen, por ejemplo una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y alta, cloruro sódico, citrato sódico deshidratado, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.

Ejemplo 1 (Referencia)

A menos que se indique lo contrario, todas las etapas de este procedimiento se realizaron a temperatura ambiente. Se siguió el siguiente procedimiento de acuerdo con las cantidades enumeradas en la Tabla 1 a continuación. Se cargó agua purificada en el recipiente del lote principal. Se inició la mezcla para producir un vórtice suficiente para dispersar y/o disolver todos los ingredientes del producto sin aireación excesiva o formación de espuma. Se añadieron directamente en el vórtice los siguientes componentes en orden, permitiendo que cada uno se disuelva antes de añadir el siguiente: cloruro sódico, cloruro cálcico, cloruro magnésico dihidratado, hexahidratado, ácido bórico, borato sódico, carboximetilcelulosa sódica como una disolución acuosa porcentual que incluye una mezcla de carboximetilcelulosa con 65% de peso molecular medio y 35% de alto peso molecular. La disolución se mezcló durante no más de 15 minutos. Después se añadió una cantidad especificada de hidróxido sódico 1 N. El pH se comprobó y, si era necesario, se ajustó a 7,3 con hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N. Después se añadió trometamina ketorolaco basándose en su valoración como tal y se mezcló hasta que se disolvió completamente basándose en inspección visual. Cuando se disolvió, el pH de la disolución se comprobaba de nuevo y si era necesario se ajustaba a pH 7,3 - 7,5 (el pH objetivo final es 7,4) con hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N. Después se añadió agua purificada para llevar la disolución global al volumen final y se dejó mezclar durante al menos 15 minutos para garantizar la uniformidad. Después la disolución se filtró estéril para usar.

Tabla 1 Disolución oftálmica de trometamina ketorolaco de la invención, al 0,4%

Trometamina keterolaco	0,4%
CMC, visc. med.	,65%
CMC de baja visc.	,35%
Cloruro potásico	0,14%
Cloruro cálcico dihidratado	0,060%
Cloruro magnésico hexahidratado	0,060%
Ácido bórico	,060%
Borato sódico	,1225%

Ejemplo 2 (Referencia)

A menos que se especifique de otro modo, todas las etapas de este procedimiento se realizaron a temperatura ambiente. Se siguió el siguiente procedimiento de acuerdo con las cantidades enumeradas en la Tabla 2 a continuación. Se cargó agua purificada al 90% del tamaño del lote en el recipiente del lote principal. Se inició la mezcla para producir un vórtice suficiente para dispersar y/o disolver todos los ingredientes del producto sin aireación excesiva o formación de espuma. Se añadieron directamente en el vórtice los siguientes componentes en orden, permitiendo que cada uno se disuelva antes de añadir el siguiente: cloruro sódico, edetato disódico, octoxinol-40 (como una disolución madre al 70%) y cloruro de benzalconio (como una disolución madre al 10%). La cantidad de cloruro de benzalconio añadido tuvo en cuenta la valoración de la disolución madre usada. La disolución se mezcló durante no más de 15 minutos. Después se añadió una cantidad especificada de hidróxido sódico 1 N, 1,85 mL por litro de producto global final. El pH se comprobó y, si era necesario, se ajustó a 10,7 - 11,0 con hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N. Después se añadió trometamina ketorolaco basándose en su valoración como tal y se mezcló hasta que se disolvió completamente basándose en inspección visual. Cuando se disolvió, el pH de la disolución se comprobaba de nuevo y si era necesario se ajustaba a pH 7,3 - 7,5 (el pH objetivo final es 7,4) con hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N. Después se añadió agua purificada para llevar la disolución global al volumen final y se dejó mezclar durante al menos 15 minutos para garantizar uniformidad. Después la disolución se filtró estéril para usar.

Tabla 2. Disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,4% (Comparativa)

Trometamina ketorolaco	0,4%
Edetato disódico	0,015%
NaCl	0,79%
Cloruro de benzalconio	0,006%
Octoxinol-40	0,003%
pH	7,4

Ejemplo 3 (Referencia)

Este ejemplo se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se usó hidroxipropilcelulosa en lugar de la carboximetilcelulosa sódica en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad equivalente a la viscosidad de la composición del Ejemplo 1.

Ejemplo 4

Se elaboró la siguiente composición sobre una base volumétrica a temperaturas ambiente a partir de dos partes principales. Cada parte se elabora por separado y después se combina bajo secuencias controladas para formar un producto global estéril: la primera parte (Parte 1) implica la disolución de carboximetilcelulosa sódica en agua seguido por esterilización del producto global por calor, y la segunda parte (Parte 2) implica la disolución de trometamina keterolaco y sales en agua, filtración estéril a través de una membrana de 0,2 micrómetros en un recipiente estéril a presión. La disolución global estéril se clarifica entonces por filtración a través de un filtro de membrana de poli(propileno) de 20 micrómetros en el depósito de la máquina de rellenar.

La disolución estéril filtrada post-clarificada se suministra, mediante una máquina de llenado UD por medio de procesos de soplado-llenado-sellado, en viales UD usando resina LDPE virgen sin colorante. El llenado se realiza en un ambiente ISO de Clase 5. El llenado nominal es de 0,4 mL en viales de 0,9 mL de capacidad.

Tabla 3: Disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,45% en peso/volumen

Ingrediente	Función	Concentración (% en peso/volumen)
Trometamina keterolaco	Activo	0,45%
Carboximetilcelulosa sódica (Viscosidad med.)	Agente espesante	0,325%
Carboximetilcelulosa sódica (Alta viscosidad)	Agente espesante	0,175%
NaCl	Agente de tonicidad	0,7%
Citrato sódico dihidratado	tampón	0,2%
Hidróxido sódico (IN)	ajuste de pH	Ajustar a pH 6,8
Ácido clorhídrico (1 N)	ajuste de pH	Ajustar a pH 6,8
Agua purificada	vehículo	c. s.

Ejemplo 5

Comparación de la farmacocinética de ketorolaco en humor acuoso después de una sola instilación ocular de formulaciones de trometamina ketorolaco al 0,45%, a diferentes pH, con respecto a Acular LS® en conejos blancos de Nueva Zelanda.

Objetivos de estudio:

1) Comparar la farmacocinética de ketorolaco en humor acuoso después de una sola instilación ocular de formulaciones de trometamina ketorolaco al 0,45%, a diferentes pH, y Acular LS® en conejos blancos de Nueva Zelanda.

2) Este Ejemplo se diseñó para determinar si la disminución de pH de la composición aumentaría la absorción de ketorolaco en el ojo; y,

3) Además, una sección de este ensayo se diseñó para probar el efecto de la disminución de la viscosidad de la composición, desde 22 cps a 11 cps.

Los detalles de este estudio son los siguientes:

Concentraciones de ketorolaco en humor acuoso de conejo después de la administración de tres formulaciones de trometamina ketorolaco al 0,45% y Acular LS

Tabla 4

Grupos de tratamiento	Trometamina ketorolaco al 0,45%, 22 cps, pH=7,4
	Trometamina ketorolaco al 0,45%, 22 cps, pH=7,2
	Trometamina ketorolaco al 0,45%, 22 cps, pH=7,0
	Trometamina ketorolaco al 0,45%, 11 cps, pH=7,0
	Trometamina ketorolaco al 0,45%, 22 cps, pH=6,8
	Acular LS pH=7,4
Vía de dosificación:	Tópica ocular
Género animal:	Conejos NZW/hembra
Régimen de dosificación	Dosis única, bilateral
Puntos temporales:	1, 2 y 4 hrs tras la dosis
# Conejos:	3 conejos/punto temporal +1 conejo sin tratar
	Total = 39 conejos
Tejidos/Matrices:	Humor acuoso
Bioanálisis:	LC-MS/MS
Análisis de datos	ABC_{0-t}, $C_{máx}$

Los resultados del estudio se indican en la Tabla 5, a continuación.

Tabla 5

Parámetros farmacocinéticos			
Formulación	ABC_{0-4}± EE (ng·h/ml)	$C_{máx}$±DE (ng/ml)	%F* relativa
CMC al 0,45%, de 22 cps y pH 7,4, sin "valores atípicos"	627±51	265±71	135
CMC al 045%, de 22 cps y pH 7,4	713±96	322±153	153
CMC al 045%, de 22 cps y pH 7,2	620±50	240±84	133
CMC al 045%, de 22 cps y pH 7,0	658±73	268±125	142
CMC al 045%, de 22 cps y pH 6,8	939±163	389±258	202
CMC al 045%, de 11 cps y pH 7,0	649±74	347±218	139
Acular LS®	465±65	211±106	100

Compendio de los resultados:

Las formulaciones que contienen carboximetilcelulosa sódica se comportan mejor que Acular LS®, con una biodisponibilidad relativa que varía de 133% (Keto al 0,45%, de 22 cps y pH 7,2) a 202% (Keto al 0,45%, de 22 cps y pH 6,8). Sin embargo, no hay un claro efecto del pH porque el Keto al 0,45% de 22 cps y pH 7,4 tiene una biodisponibilidad relativa de 153%, aunque puede ser un resultado anómalo lo que conduzca a esta observación. No obstante, la disolución que tiene un pH de 6,8 muestra la mejor biodisponibilidad.

Ejemplo 6 (Referencia)

Se realiza un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y grupos paralelos usando las formulaciones de trometamina ketorolaco al 0,4% de los Ejemplos 2 y 3. Los sujetos de estudio consistían en 157 pacientes (78-79 por grupo) que habían experimentado una cirugía de PKR unilateral. Los criterios de inclusión claves para el estudio son que cada sujeto a) es un candidato para cirugía de queratectomía fotorrefractiva unilateral (PRK) en los 7 días siguientes tras la visita inicial, b) tienen una agudeza visual mejor corregida ETDRS de 20/100 o mejor, y c) es capaz de usar una lente de contacto terapéutica. Los criterios claves de exclusión son un historial de cirugía ocular refractiva y sensibilidad a estudiar la medicación o su vehículo, Tylenol #3®, o Ocuflox®. La demografía de los pacientes se muestra en la Tabla 6. Se inscribe un total de 157 pacientes con un intervalo de edades de 20-66 años. No hay diferencias demográficas significativas entre los grupos de tratamiento.

Tabla 6: Demografía de los pacientes

	n	%
Género		
Femenino	91	58
Masculino	66	42
Edad, media ± DE	39 ± 10	
Raza		
Caucásica	148	94
Negra	5	3

	n	%
Hispana	2	1
Asiática	1	1
Otra	1	1

Cada sujeto recibe el Ocuflox® 5 min antes que la medicación en estudio. Los sujetos en estudio reciben entonces disolución oftálmica de trometamina ketorolaco al 0,4% del Ejemplo 2 ó Ejemplo 3, 1 gota cuatro veces al día durante hasta 4 días. Después se les indicó a todos los sujetos que tomaran Tylenol #3® según fuera necesario para un dolor intolerable (medicación paliativa). Los pacientes usan diarios electrónicos con registro de fecha y hora para registrar el dolor ocular que experimentan como uno de los siguientes: sin dolor, leve, moderado, grave, intolerable.

La intensidad del dolor es menor en los sujetos que reciben la disolución del Ejemplo 2 durante las primeras 12 horas post-PRK en comparación con los que reciben la disolución del Ejemplo 3. En particular, durante las primeras 12 horas post-PRK el grupo que recibió la disolución del Ejemplo 2 tenía menos pacientes con dolor severo o intolerable en comparación con el que recibió la disolución del Ejemplo 3. En particular, la intensidad media de dolor referida por el grupo que recibió la disolución del Ejemplo 2 era 1 grado menor que con el grupo que recibió la disolución del Ejemplo 3 (dolor moderado frente a grave en una escala de 5 puntos, de 0 = sin dolor a 4 = dolor intolerable). Además, la intensidad de dolor es también menor para el grupo que recibe en comparación con el grupo que recibe la disolución del Ejemplo 3.

Este estudio clínico demuestra que la disolución de la invención proporciona un mayor grado de absorción de ketorolaco en comparación con la disolución sin carboximetilcelulosa sódica, a pesar del hecho de que las disoluciones tienen la misma concentración de ketorolaco y la misma viscosidad.

En resumen, la formulación de ketorolaco al 0,4% es clínicamente eficaz en el tratamiento del dolor ocular post-PRK. En pacientes tratados con trometamina ketorolaco al 0,4 - los pacientes tratados con la disolución que comprende carboximetilcelulosa sódica experimentaron un alivio del dolor significativamente mayor y más rápido, y usaron menos medicación paliativa en comparación con los pacientes tratados con la disolución que comprende hidroxipropilcelulosa.

Ejemplo 7

Evaluación de la farmacocinética ocular de trometamina keterolaco al 0,45% en conejos

Conejos blancos de NZW/hembra

Régimen de dosificación	Dosis ocular única, bilateral
Puntos temporales:	0,5, 1, 2, 4, 8, 10 y 24 h tras la dosis
Tejidos/Matrices:	Humor acuoso e iris-cuerpo ciliar
Bioanálisis:	LC-MS/MS
Análisis de datos	Análisis farmacocinéticos y simulación

Tabla 7: Farmacocinética ocular, humor acuoso: exposición al keterolaco aumentada y prolongada

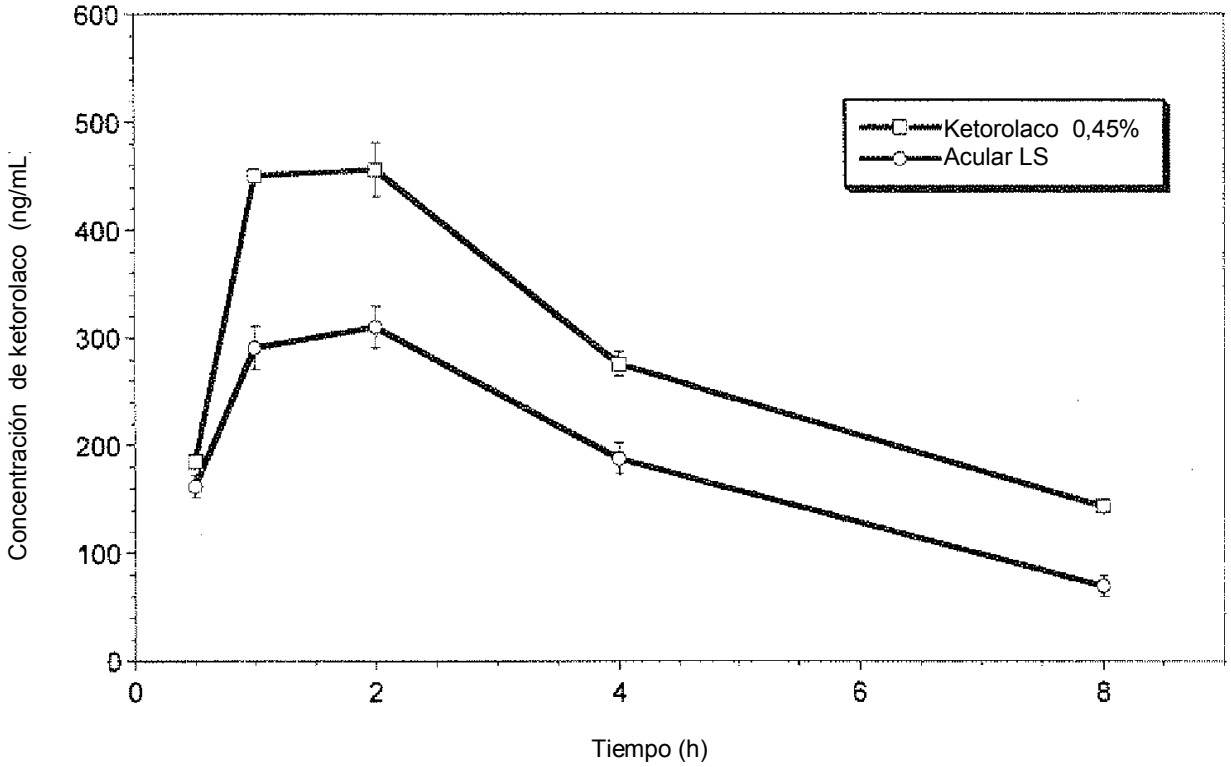


Tabla 8: Farmacocinética ocular, biodisponibilidad relativa en humor acuoso basada en la comparación de ABC0-t con Acular LS®

	Ketorolaco al 0,45%	Acular LS®
Cmáx (ng/ml)	456	310
ABC0-t (ng·h/mL)	2230	1467
% de biodisponibilidad relativa	178	100

Tabla 9: Farmacocinética ocular en iris-cuerpo ciliar

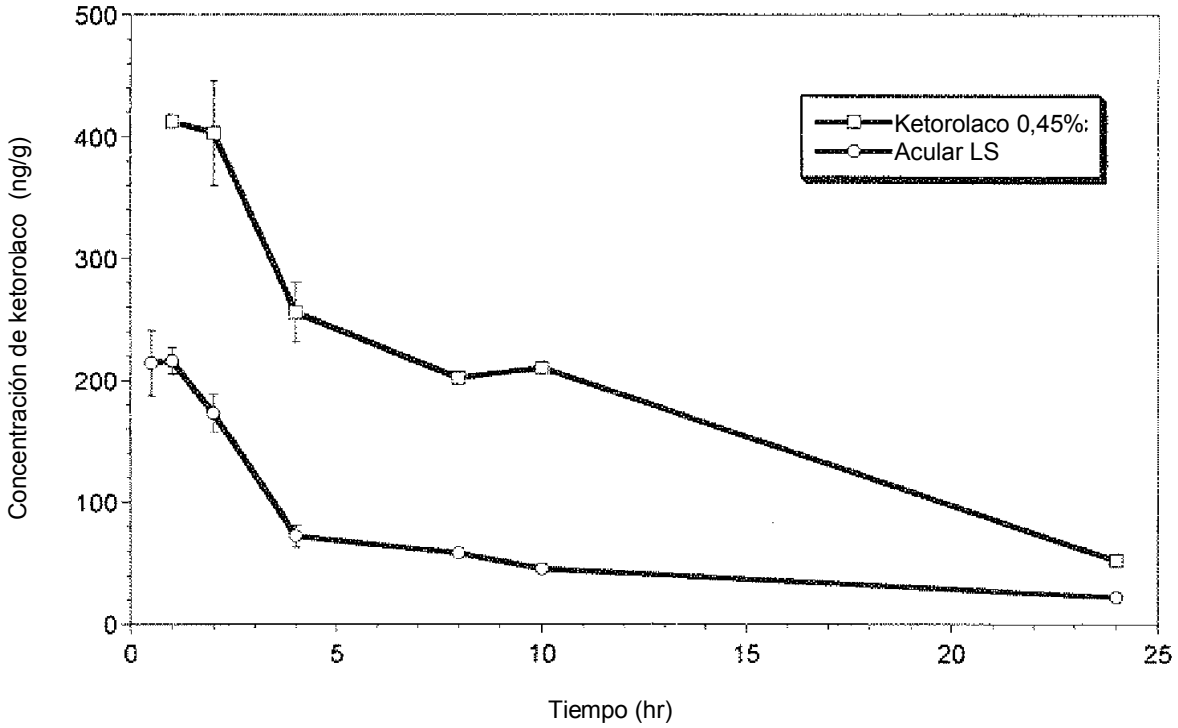
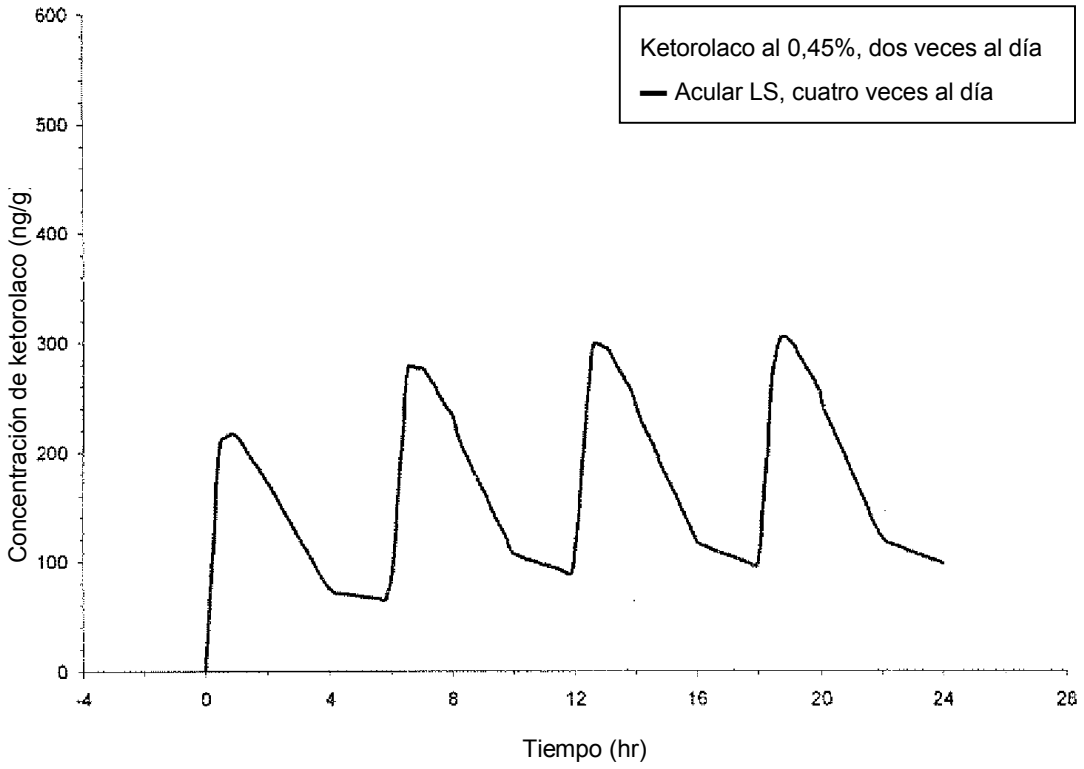


Tabla 10. Farmacocinética ocular: Iris cuerpo ciliar, biodisponibilidad relativa basada en la comparación del ABC normalizada a la dosis con respecto a Acular LS®, exposición al keterolaco aumentada y prolongada

	Ketorolaco al 0,45%	Acular LS®
Cmáx (ng/g)	429	216
ABC0-∞ (ng·h/g)	5090	1860
% de biodisponibilidad relativa	285	100

Tabla 11: Simulación en dosis múltiple: Iris-cuerpo ciliar, ketorolaco al 0,45% dos veces al día frente a Acular LS® cuatro veces al día



	Ketorolaco al 0,45%, dos veces al día	Acular LS®, cuatro veces al día
ABC0-τ (ng·hr/g)	2910	725

Conclusiones:

1) Aumento en la biodisponibilidad relativa de keterolaco en comparación con Acular LS®;

2) Mayores concentraciones de ketorolaco se mantienen más tiempo tras la dosificación; y

3) Conjuntamente estos datos apoyan una reducción en la frecuencia de dosificación de 4X/día a 2X/día.

Tabla 12 Resultados de seguridad y tolerabilidad

Variable	Keterolaco al 0,45%	ACULAR LS al 0,40%
Efectos adversos - irritación ocular	10,0% (2/20)	15,4% (6/39)
Síntomas - quemazón/escozor (aumento de ≥ 1 grado)	10,0% (2/20)	12,8% (5/39)
Hiperemia bulbar (≥ indicios)	10,0% (2/20)	23,1% (9/39)
Bienestar ocular (≥ confortable)	90-100%	84-100%

Conclusión:

Acular al 0,45% es seguro y bien tolerado cuando se administra 5 veces durante medio día, y se compara muy favorablemente con ACULAR LS.

La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones ejemplificadas, que solo están destinadas como ilustraciones de aspectos específicos de la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en esta memoria, resultarán evidentes para los expertos en la técnica mediante una lectura cuidadosa de la memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones, tal como se presentó originalmente. Se pretende que todas estas modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención puede resumirse con referencia a las realizaciones siguientes (realizacs.):

realización 1. Una disolución oftálmica acuosa tópica que comprende trometamina keterolaco, carboximetilcelulosa y ningún agente de conservación.

realización 2. La disolución oftálmica acuosa tópica de la realización 1, en donde trometamina keterolaco está presente en una concentración de aproximadamente 0,40 - 0,45 por ciento en peso/volumen.

realización 3. La disolución oftálmica acuosa tópica de la realización 1, en donde la carboximetilcelulosa es una combinación de carboximetilcelulosa de viscosidad media y alta.

realización 4. La disolución oftálmica acuosa tópica de la realización 1, en donde trometamina keterolaco está presente en una concentración de 0,45 por ciento en peso/volumen.

realización 5. La disolución oftálmica acuosa tópica de la realización 4 que tiene un pH entre 6,8 y 7,4.

realización 6. La disolución oftálmica acuosa tópica de la realización 5, en donde la concentración de carboximetilcelulosa es de 0,2 a 2 por ciento en peso.

realización 7. La disolución oftálmica acuosa tópica de la realización 5 que tiene un pH de aproximadamente 6,8.

realización 8. La disolución acuosa tópica de la realización 4, en donde la disolución no contiene tensioactivos ni quelantes.

realización 9. La disolución acuosa tópica de la realización 8 para usar en el tratamiento del dolor ocular asociado con queratectomía fotorrefractiva postoperatoria.

realización 10. La disolución acuosa tópica de la realización 4 que comprende además una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio y alto.

realización 11. La disolución acuosa tópica de la realización 4 que comprende además una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y alta, cloruro sódico, citrato sódico deshidratado, hdróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.

realización 12. La disolución acuosa tópica de la realización 10, en donde la combinación de carboximetilcelulosa y keterolaco aumenta la absorción en el ojo de un paciente más que una disolución de keterolaco solo.

realización 13. La disolución acuosa tópica de la realización 1, en donde trometamina keterolaco está presente como una mezcla racémica de R-(+)- y S-(-)-trometamina ketorolaco.

realización 14. La disolución acuosa tópica de la realización 1, en donde trometamina keterolaco está presente en una mezcla de formas cristalinas.

realización 15. La disolución acuosa tópica de la realización 5, en donde la viscosidad es de 10 a 30 cps.

realización 16. La disolución acuosa tópica de la realización 6, en donde la carboximetilcelulosa está presente en la cantidad de 0,5% por ciento en peso.

realización 17. La disolución acuosa tópica de la realización 4, en donde la disolución se puede administrar antes o después de la cirugía ocular para prevenir el dolor ocular.

realización 18. La disolución acuosa tópica de la realización 4, en donde la disolución aumenta el tiempo de curación del ojo tras una cirugía en comparación con las disoluciones de keterolaco que contienen un agente de conservación.

realización 19. La disolución acuosa tópica de la realización 4, en donde la disolución acuosa tópica se instila dos veces al día para conseguir una eficacia adecuada.

realización 20. La disolución acuosa tópica de la realización 4, en donde la disolución acuosa no contiene tensioactivos.

REIVINDICACIONES

1. Una disolución oftálmica acuosa tópica que comprende trometamina ketorolaco y carboximetilcelulosa, en donde la concentración de trometamina ketorolaco es 0,45% en peso/volumen.

2. La disolución de la reivindicación 1, en donde la carboximetilcelulosa es una combinación de carboximetilcelulosa de viscosidad media y alta.

3. La disolución de la reivindicación 1 que tiene un pH entre 6,8 y 7,4.

4. La disolución de la reivindicación 3, en donde la concentración de carboximetilcelulosa es de 0,2 a 2 por ciento en peso.

5. La disolución de la reivindicación 3 que tiene un pH de 6,8.

6. La disolución de la reivindicación 1, en donde la disolución no contiene tensioactivos y opcionalmente ni quelantes.

7. La disolución de la reivindicación 6 para usar en el tratamiento del dolor ocular asociado con queratectomía fotorrefractiva postoperatoria.

8. La disolución de la reivindicación 1 que comprende además una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio y alto.

9. La disolución de la reivindicación 1 que comprende además una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y alta, cloruro sódico, citrato sódico dihidratado, hdróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.

10. La disolución de la reivindicación 8, en donde la combinación de carboximetilcelulosa y ketorolaco aumenta la absorción en el ojo de un paciente más que una disolución de ketorolaco solo.

11. La disolución de la reivindicación 1, en donde trometamina ketorolaco está presente como una mezcla racémica de R-(+)- y S-(-)-trometamina ketorolaco, y o en donde la trometamina ketorolaco está presente en una mezcla de formas cristalinas.

12. Una disolución según la reivindicación 1, que consiste en trometamina ketorolaco al 0,45% (peso/volumen), carboximetilcelulosa sódica al 0,5% (peso/volumen), cloruro sódico, citrato sódico deshidratado, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.

13. Una disolución según la reivindicación 12, en donde la carboximetilcelulosa sódica es una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y alta.