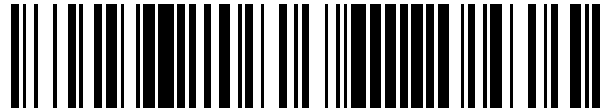


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 757**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7052** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2010 E 10749383 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2403488**

54 Título: **Vehículos oftálmicos de liberación controlada**

30 Prioridad:

**05.03.2009 US 398625**

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

**21.06.2016**

73 Titular/es:

**INSITE VISION INCORPORATED (100.0%)  
965 Atlantic Avenue  
Alameda, CA 94501, US**

72 Inventor/es:

**BOWMAN, LYLE M. y  
PHAM, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 574 757 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**

Vehículos oftálmicos de liberación controlada

5 Esta invención se refiere generalmente a composiciones de vehículo oftálmico, y más concretamente, a composiciones de vehículos oftálmicos de liberación controlada.

10 Varios factores entran en consideración en el desarrollo de vehículos oftálmicos para el suministro de un medicamento al ojo que incluyen la comodidad del paciente, la consistencia y la precisión de la dosis, tipo y tiempo de cualquier interferencia de visión, y facilidad de administración.

15 Desde la perspectiva del suministro, los retos adicionales incluyen formular vehículos oftálmicos a viscosidades lo suficientemente bajas como para una administración fiable en forma de gota sin detrimento de la eficiencia de suministro y, al mismo tiempo, manteniendo la suficiente viscosidad y mucoadhesión de manera que el medicamento suministrado permanezca en el ojo durante un periodo de tiempo suficiente para el tratamiento efectivo del ojo afectado. Además, el suministro del fármaco a la mucosa ocular hace frente al obstáculo adicional de diversos mecanismos de separación presentes en el ojo. La técnica anterior relevante incluye el documento WO 01/68053.

20 De este modo, existe una necesidad continuada de vehículos oftálmicos mejorados que puedan aumentar el suministro a, y la retención de, los medicamentos en el ojo y proporcionar la suficiente comodidad para aumentar la conformidad del paciente. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona también ventajas relacionadas.

25 En algunos aspectos, las realizaciones descritas aquí se refieren a un vehículo oftálmicamente aceptable que incluye una suspensión acuosa que tiene una primera viscosidad. La suspensión incluye entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 6,5 % en peso, respecto al peso total de la suspensión, de un polímero que contiene carboxilo preparado mediante polimerización de uno o más monómeros no saturados monoetilénicamente que contienen carboxilo y menos de aproximadamente un 5 % en peso de un agente de enlace cruzado o reticulación. Los porcentajes de peso de los monómeros son respecto al peso total de los monómeros polimerizados. El polímero que contiene carboxilo tiene un tamaño de partícula medio de no más de 50  $\mu\text{m}$  en diámetro esférico equivalente. El polímero que contiene carboxilo es policarbofilo. El vehículo incluye también una cantidad eficiente de un segundo polímero que permite que el polímero que contiene carboxilo permanezca en suspensión. Después de entrar en contacto con el fluido lacrimal el vehículo gelifica hasta alcanzar una segunda viscosidad que es mayor que la primera viscosidad. El segundo polímero es un polímero catiónico, en el que el polímero catiónico es chitosán, y en el que el chitosán tiene un peso molecular en un rango comprendido entre aproximadamente 50 kDa y aproximadamente 100 kDa y está presente en un rango comprendido entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 5,0 % en peso, o en el que el chitosán tiene un peso molecular en un rango comprendido entre aproximadamente 500 kDa y aproximadamente 3.000 kDa y está presente en un rango comprendido entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 0,05 % en peso.

40 En otros aspectos, las realizaciones descritas aquí se refieren a una composición oftálmicamente que incluye el vehículo oftálmicamente aceptable anteriormente mencionado y un medicamento contenido en el mismo así como a una composición para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o desorden, en la que el suministro ocular de dicho medicamento está indicado para el tratamiento de dicha enfermedad o desorden. El medicamento es liberado del vehículo en una forma de liberación sostenida.

La Figura 1 muestra el efecto del chitosán en la velocidad de liberación de azitromicina de DuraSite.

50 Esta invención está dirigida, en parte, a un vehículo oftálmico con propiedades reológicas deseables que son conductoras para el suministro de medicamento en el ojo y proporcionan retención córnea. El vehículo utiliza una combinación de un polímero aniónico que contiene carboxilo en combinación con una cantidad sustancialmente pequeña de un segundo polímero. El segundo polímero está incluido en una concentración suficientemente baja de manera que las partículas del polímero que contiene carboxilo permanecen en suspensión, aun cuando está combinado con el segundo polímero, el vehículo resultante tiene una viscosidad más alta que el vehículo sólo con el polímero que contiene carboxilo. El vehículo descrito aquí tiene la propiedad de que, cuando está combinado con el líquido lacrimal, su viscosidad aumenta debido al pH más alto del fluido lacrimal. La viscosidad resultante proporciona unos medios mediante los cuales se aumenta la eficiencia del suministro del medicamento y la retención corneal.

60 El vehículo oftálmicamente aceptable descrito aquí tiene propiedades mucoadhesivas adecuadas que pueden facilitar la absorción de fármacos pobremente absorbidos incrementando el tiempo de contacto del fármaco con la mucosa ocular. Las interacciones entre el vehículo y la mucosa ocular pueden incluir fuerzas de atracción de Van der Waals, unión de hidrógeno, e interacciones electrostáticas entre las mucinas de la mucosa ocular y el polímero que contiene carboxilo y el segundo polímero. Juntas, estas fuerzas pueden aumentar el tiempo de residencia de un medicamento en el ojo. Un beneficio adicional del vehículo oftálmicamente aceptable descrito aquí, es la capacidad

para proporcionar el medicamento en una forma de liberación sostenida.

5 En una realización, la invención proporciona un vehículo oftálmicamente aceptable que incluye una suspensión acuosa que contiene entre aproximadamente un 0,1 % y aproximadamente un 6,5 % en peso, respecto al peso total de la suspensión, de un polímero que contiene carboxilo preparado mediante polimerización de uno o más monómeros monoetilénicamente no saturados que contienen carboxilo y menos de aproximadamente un 5 % en peso de un agente de enlace cruzado. Los porcentajes de peso de los monómeros están referidos al peso total de los monómeros polimerizados. El polímero que contiene carboxilo tiene un tamaño medio de partícula no mayor de 10 50  $\mu\text{m}$  en diámetro esférico equivalente y tiene un ligero enlace cruzado.

10 El vehículo incluye además un segundo polímero añadido en cantidad suficiente para aumentar la viscosidad del vehículo sin la pérdida de la suspensión de partículas de polímero, a la vez que todavía permite que el vehículo sea administrado al ojo en forma de gota. Después de que el vehículo de pH más bajo entre en contacto con el fluido lacrimonal de pH más alto, el vehículo rápidamente gelifica hasta alcanzar una viscosidad mayor y por tanto puede 15 permanecer en el ojo para la liberación sostenida de un medicamento contenido dentro del vehículo.

20 Como se ha utilizado aquí, un “vehículo oftálmicamente aceptable” es uno que permite el suministro de un medicamento al ojo y/o párpados, para tratar una enfermedad ocular o condición sin efecto de deterioro en el ojo. Un vehículo oftálmicamente aceptable es uno que puede mantener la presión intraocular apropiada y proporcionar soluciones de medicamentos que sean isotónicas, ligeramente hipotónicas, o ligeramente hipertónicas. Para mantener tales condiciones uno puede incluir varios compuestos no iónicos de ajuste de osmolaridad tales como alcoholes polihídricos, que incluyen por ejemplo, glicerol, manitol, sorbitol, o propilenglicol. Alternativamente, los 25 compuestos de ajuste de osmolaridad pueden incluir sales iónicas como cloruro de sodio o potasio. Un vehículo oftálmicamente aceptable también puede incluir amortiguadores para ajustar el vehículo a un pH aceptable, que puede estar en un rango comprendido entre 3 y 6,5, y en algunas realizaciones entre aproximadamente 4 y 8, incluyendo cualquier pH entre ellos. Tales sistemas amortiguadores incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato, amortiguadores de borato, y mezclas de los mismos. Los compuestos amortiguadores específicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, 30 ácido cítrico/citrato de sodio, ácido bórico, borato de sodio, fosfatos de sodio, que incluyen mono, di- y tri- fosfatos básicos, tales como monohidratos monobásicos de fosfato de sodio y heptahidrato dibásicos de fosfato de sodio, y mezclas de los mismos. Se ha de observar que se pueden emplear cualesquiera otros compuestos amortiguadores adecuados oftálmicamente aceptables para mantener el pH de la formulación oftálmica de manera que la formulación oftálmica esté provista de un pH aceptable, y los componentes amortiguadores anteriores sean 35 meramente ejemplos de tales componentes amortiguadores.

40 Como se ha utilizado aquí, el término “polímero que contiene carboxilo” se refiere a un polímero que contiene el grupo funcional de ácido carboxílico. Este grupo funcional puede estar sustancialmente ionizado, por ejemplo, y existir como un anión carboxilato ( $\text{COO}^-$ ) que da al polímero carga negativa. En el contexto del vehículo aceptable oftálmicamente, el grado de ionización depende del pH, que es logrado por cualquier sistema amortiguador, y la presencia de otros componentes en el vehículo que contiene átomos básicos de Lewis, tales como un polímero aminofuncionalizado. Una base de Lewis es donante de un par de electrones y como tal, es capaz de aceptar el ion hidrógeno ( $\text{H}^+$ ) de un grupo carboxilo ( $\text{COOH}$ ).

45 Como se ha utilizado aquí “viscosidad” se refiere a la resistencia de un fluido a fluir. La unidad de viscosidad es el dina segundo por centímetro cuadrado [ $\text{dina s/cm}^2$ ], o poise [P]. Este tipo de viscosidad también se llama viscosidad dinámica, viscosidad absoluta, o viscosidad simple. Ésta se distingue de la viscosidad cinemática que es la relación entre la viscosidad de un fluido y su densidad.

50 Como se ha utilizado aquí “mucoadhesivo” o “mucoadhesión” se refiere a la capacidad del vehículo oftálmicamente aceptable de adherirse a la mucosa ocular. Los agentes mucoadhesivos utilizados en la invención incluyen polímeros que contienen carboxilo capaces de formar uniones de hidrógeno. La mucoadhesión puede depender de la densidad de los grupos de unión de hidrógeno. En el vehículo de la presente invención, la densidad del polímero que comprende carboxilo puede afectar a la mucoadhesión. De este modo, un polímero con un ligero enlace cruzado tiene suficiente flexibilidad para formar múltiples uniones de hidrógeno, lo que le convierte en un bien 55 agente mucoadhesivo. Otro componente de vehículo que puede afectar a la mucoadhesión es el segundo polímero, que puede interactuar con el polímero que contiene carboxilo, como se explicará con más detalle más adelante.

60 Como se ha utilizado aquí, “administrado al ojo” significa que el vehículo oftálmicamente aceptable, junto con un medicamento, tiene forma de una gota para ojos que se puede aplicar directamente a la superficie del ojo y/o en los márgenes del párpado, siendo tales técnicas de administración familiares para los expertos en la técnica.

65 Como se ha utilizado aquí, la expresión “una cantidad efectiva” cuando se utiliza en combinación con el tratamiento de una enfermedad o condición ocular, está destinada a cuantificar la cantidad de un medicamento utilizado en el tratamiento de una enfermedad o condición ocular particular. Esta cantidad conseguirá, prevenir, reducir o eliminar la enfermedad o condición ocular. Una cantidad efectiva depende del ingrediente activo particular que va a ser

administrado, aunque formulaciones oftálmicas pueden incluir, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5,0 % en peso, mientras que en otras realizaciones el ingrediente activo está presente en un rango comprendido entre aproximadamente 0,08 % y aproximadamente 0,12 % en peso. 0,01 mg/ml a 100 mg/ml por dosis en una realización y entre aproximadamente 1 y 50 mg/ml de dosificación en otra realización. Una "cantidad efectiva" puede incluir un régimen de dosis de una vez por día, dos veces por día, tres veces por día, etcétera.

Como se ha utilizado aquí "medicamento" se refiere al componente principal responsable de reducir, prevenir o eliminar las señales y síntomas clínicos de una enfermedad ocular.

Como se ha utilizado aquí "una sal aceptable oftálmicamente" incluirá aquellas que no presentan efectos de deterioro en los ojos así como las compatibles con el propio ingrediente activo y los componentes del vehículo aceptable oftálmicamente. Las sales o formas zwitteriónicas de un medicamento pueden ser solubles o dispersables en agua o aceite. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final del medicamento o separadamente ajustando el pH de la formulación de medicamento apropiada con un ácido o una base adecuados.

En algunas realizaciones, el vehículo oftálmicamente aceptable utiliza polímeros que contienen carboxilo en combinación con un polímero catiónico añadido en cantidad suficiente para aumentar la viscosidad del vehículo, a la vez que permite que las partículas del polímero que contiene carboxilo permanezcan en suspensión. El vehículo puede estar en forma de gel o gotas de líquido que libere un medicamento en el tiempo cuando es administrado al ojo. El polímero que contiene carboxilo está comprendido entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 6,5 % en algunas realizaciones, y, en otras realizaciones entre aproximadamente el 1,0 y aproximadamente el 1,3 % en peso respecto al peso total de la suspensión de un polímero que contiene carboxilo con enlace cruzado. Polímeros que contienen carboxilo incluyen polímeros que contienen carboxi con ligero enlace cruzado (policarbofilo). Un sistema de polímero que contiene carboxi conocido por la marca registrada DURASITE®, es un sistema de suministro de tópico oftálmico de liberación sostenida con base de policarbofilo que también puede ser modificado con tales polímeros mencionados aquí.

De acuerdo con ciertas realizaciones, un portador oftálmicamente aceptable capaz de la liberación sostenida incluye una suspensión acuosa a un pH comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 y una osmolaridad comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 400 mOsm/kg que contiene entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 6,5% en peso, respecto al peso total de la suspensión, de un polímero que contiene carboxilo preparado mediante polimerización de uno o más monómeros monoetilénicamente no saturados que contienen carboxilo y menos de aproximadamente un 5% en peso de un agente de enlace cruzado, estando tales porcentajes de peso de monómeros expresados respecto al peso total de los monómeros polimerizados. La suspensión puede tener una viscosidad inicial comprendida entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 100.000 centipoises (cps). Por ejemplo, la viscosidad puede estar comprendida entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 5.000 cps, y en otras realizaciones entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 10.000 cps, y en todavía otras realizaciones entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 15.000 cps, y en todavía otras realizaciones entre aproximadamente 15.000 y aproximadamente 20.000 cps, y en todavía otras realizaciones entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 100.000 cps, incluyendo cualesquiera valores entre estos valores mencionados. El polímero que contiene carboxi tiene un tamaño medio de partícula de no más de 50  $\mu\text{m}$ , y en algunas realizaciones, no más de 30  $\mu\text{m}$ , en diámetro esférico equivalente. El polímero tiene ligero enlace cruzado en un grado, de manera que aunque la suspensión sea administrable en forma de gota, después del contacto de la suspensión de pH menor con el fluido lacrimal de pH mayor del ojo, la suspensión se puede gelificar hasta alcanzar una viscosidad sustancialmente mayor que la viscosidad de la suspensión cuando fue originariamente administrada en forma de gota. Por consiguiente, el gel más viscoso resultante puede permanecer en el ojo durante un periodo de tiempo prolongado de manera que se libera el medicamento contenido en el mismo de forma sostenida. Las propiedades permanecen después de la adición del segundo polímero a la suspensión acuosa que contiene carboxi. Sin estar limitado por la teoría, el chitosán incrementa la viscosidad de la suspensión acuosa que contiene la base de carboxi, proporcionando propiedades reológicas y mucoadhesivas beneficiosas.

El polímero de contiene carboxi puede estar preparado mediante suspensión o emulsión de ácido acrílico de polimerización y un agente de enlace cruzado difuncional de polieter no poliankenilo a un tamaño de partícula de no más de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  en una realización, y no más de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , en diámetro esférico equivalente, en otras realizaciones. El agente de enlace cruzado es divinil glicol.

La osmolaridad, en algunas realizaciones, se consigue utilizando una sal fisiológica y oftálmicamente aceptable en la cantidad comprendida entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 1 % en peso, respecto al peso total de las suspensiones. Sales a modo de ejemplo incluyen cloruros de potasio y sodio y otras definidas anteriormente.

En algunas realizaciones, en un método de preparación de vehículos aceptables oftálmicamente topicales de liberación sostenida, las suspensiones anteriores modificadas con el polímero catiónico, son preparadas y envasadas a la viscosidad deseada comprendida entre 1.000 y aproximadamente 30.000 cps para la administración al ojo en forma de gotas. En un método de suministro a modo de ejemplo, las suspensiones anteriores, que

contienen el medicamento, son administradas al ojo a la viscosidad inicial en forma de gotas para hacer que la suspensión administrada, después de entrar en contacto con el fluido lacrimal del ojo de pH más elevado, gelifique rápidamente hasta alcanzar una viscosidad significativamente mayor. El gel más viscoso se mantiene en el ojo durante un periodo de tiempo prolongado de manera que se libera el ingrediente activo de una forma sostenida.

Al contrario que otros sistemas, la presente invención proporciona un vehículo oftálmicamente aceptable que no sólo tiene el beneficio de la administración en forma de gotas, sino que tampoco sufre las limitaciones del fracaso debido a la administración a una viscosidad adecuada para las gotas. A través de la administración a una viscosidad tal que la suspensión sea administrada fácilmente en forma de gotas, pero que realmente aumenta cuando la suspensión es así administrada, la liberación controlada del ingrediente activo se ve significativamente mejorada.

Una viscosidad sustancialmente por encima de 30.000 cps no es útil para las formulaciones de gotas; cuando la viscosidad es sustancialmente menor que aproximadamente 1.000 cps, la capacidad para gelificar después de entrar en contacto con las lágrimas se puede ver impedida y la retención ocular se reduce. La gelificación aumentada después de entrar en contacto con las lágrimas se produce con un cambio de pH cuando una suspensión que tiene un pH comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7,4 y una osmolaridad comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 400 mOsm/kg, entra en contacto con el fluido lacrimal, que tiene un pH más elevado de entre aproximadamente 7,2 y aproximadamente 8,0. Sin estar limitado por la teoría, con el aumento de pH, el grupo funcional de ácido carboxílico (COOH) se disocia en aniones de carboxilato (COO<sup>-</sup>). A través de las interacciones electrostáticas, estos iones de carboxilato se repelen entre sí, haciendo que el polímero se expanda. La presencia del segundo polímero de traza en el sistema puede proporcionar una unión de hidrógeno electrostática adicional, y posibles interacciones de puente de sal con las mucinas de la mucosa ocular, además de proporcionar propiedades de modificación de viscosidad beneficiosas iniciales a la base del vehículo. Estas interacciones químicas dan lugar a la liberación controlada mejorada del medicamento del vehículo.

La relación del enlace cruzado y el tamaño de partícula puede ser significativa. Debido a que las partículas están presentes en una suspensión, el grado de enlace cruzado está necesariamente a un nivel que evita la disolución sustancial del polímero. Por otra parte, dado que la rápida gelificación se consigue en el momento del cambio de pH, el grado de enlace cruzado no es necesariamente tan grande que la gelificación se descarte. Además, si el tamaño de partícula del polímero es demasiado grande, el hinchamiento inducido puede tender a ocupar los huecos en el volumen entre las partículas grandes que están en contacto entre sí, en lugar del hinchamiento que tiende a causar la gelificación.

En una suspensión, el tamaño de partícula puede ser relevante para el confort. Sin embargo, se ha encontrado que en el sistema de la presente invención, el tamaño de partícula pequeño y el enlace cruzado actúan sinérgicamente para producir la rápida gelificación observada cuando aumenta el pH. De manera sorprendente, el uso de partículas mayores de 50 µm elimina la gelificación observada cuando el pH del vehículo aumenta. Además, a un tamaño de 50 µm, también hay confort en el ojo razonablemente bueno.

En algunas realizaciones, las partículas no están sólo sometidas a los límites de tamaño superiores descritos anteriormente, sino también a una estrecha distribución de tamaños de partículas. El uso de una no dispersión de partículas, que ayuda al buen empaquetamiento de partículas, produce una viscosidad aumentada máxima después del contacto de la suspensión con las lágrimas y aumenta el tiempo de residencia en el ojo. Al menos aproximadamente el 80 % en algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 90 % en otras realizaciones, y al menos aproximadamente el 95 % en todavía otras realizaciones, de las partículas deberían estar dentro de una banda de no más de aproximadamente 10 µm de la distribución de tamaños de partícula mayor, y total (es decir, considerando las partículas tanto dentro como fuera de dicha banda) no debería haber más de aproximadamente el 20 %, en algunas realizaciones, y no más de aproximadamente el 10 %, en otras realizaciones, y no más de aproximadamente el 5%, en todavía otras realizaciones, de finos (es decir partículas de menos de 1 µm). En algunas realizaciones, el tamaño de partícula medio disminuye desde un límite superior de 50 µm, tal como 30 µm, y a tamaños uniformes más pequeños tales como 6 µm, de manera que la banda de distribución de tamaño de partícula mayor también está estrechada, por ejemplo a 5 µm. En algunas realizaciones, los tamaños para partículas dentro de la banda de la distribución de partículas principal son menores que aproximadamente 30 µm, menores que aproximadamente 20 µm en otras realizaciones, y entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm en todavía otras realizaciones.

Los polímeros con ligero enlace cruzado de ácido acrílico o ácidos carboxílicos alfa beta-no saturados relacionados utilizados en el vehículo oftálmicamente aceptable son bien conocidos en la técnica.

Tales polímeros tienen ligero enlace cruzado mediante la utilización de un pequeño porcentaje, es decir, menos de aproximadamente el 5 %, tal como desde aproximadamente el 0,5 % o desde aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 % y en otras realizaciones desde aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente en 1 %, respecto al peso total de los monómeros presentes, de un agente de enlace cruzado polifuncional. Incluido entre tales agentes de enlace cruzado está en divinil glicol.

- Polímeros que contienen carboxi con ligero enlace cruzado comercialmente disponibles, a modo de ejemplo, útiles en la invención incluyen policarbofilo (disponible, por ejemplo de BF Goodrich, Cleveland, OH), un ácido polisacárido con enlace cruzado con divinil glicol. Sin estar limitado por la teoría, este polímero es beneficioso con sus propiedades mucoadhesivas que ayudan en el aumento del tiempo de residencia del ingrediente activo en el ojo.
- 5 Otros polímeros mucoadhesivos se pueden utilizar en combinación con los polímeros con ligero enlace cruzado expuestos aquí, por ejemplo Carbopols tales como 934P, 940, 971P, 980, 981 o ácido hialurónico. Este último ha demostrado ser un polímero mucoadhesivo efectivo en formulaciones oculares (Saettone et al. Int. J. Pharm. 51: 203 – 212, (1989)).
- 10 Los polímeros que contienen carboxi con ligero enlace cruzado se pueden preparar mediante la polimerización de suspensión o emulsión de monómeros, utilizando catalizadores de polimerización de radicales libres convencionales, a un tamaño de partícula seca no mayor de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  en diámetro esférico equivalente; por ejemplo para proporcionar partículas de polímero secas comprendidas entre un tamaño de 1 a 30  $\mu\text{m}$ , y en otras realizaciones entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , en diámetro esférico equivalente. En general, tales polímeros tendrán un peso molecular estimado comprendido entre aproximadamente 100.000 y aproximadamente 4.000.000, y en algunas realizaciones entre aproximadamente 2.000.000.000 y aproximadamente 4.000.000.000.
- 15
- 20 Las suspensiones acuosas que contienen partículas de polímero preparadas mediante polimerización de suspensión o emulsión cuyo tamaño de partícula seca medio es aproximadamente mayor que 50  $\mu\text{m}$  en diámetro esférico equivalente son menos cómodas cuando se administran al ojo que las suspensiones, por otra parte idénticas en composición, que contienen partículas de polímero cuyos diámetros esféricos equivalentes son, por término medio, menores de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . Además, por encima del tamaño medio de 50  $\mu\text{m}$ , no se obtiene la ventaja de viscosidad sustancialmente aumentada después de la administración. También se ha descubierto que los polímeros con ligero enlace cruzado de ácido acrílico preparados a un tamaño de partícula seca apreciablemente mayor de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  en diámetro esférico equivalente y después reducidos en tamaño, por ejemplo mediante molido o trituración, a un tamaño de partícula seca de no más de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  en diámetro esférico equivalente, no funcionan tan bien como los polímeros fabricados a partir de suspensiones acuosas en el vehículo oftálmico de la invención.
- 25
- 30 Aunque no está limitado por ninguna teoría o mecanismo avanzado para explicar el funcionamiento de esta invención, una posible explicación de la diferencia de tales partículas de polímero mecánicamente molidas o trituradas como polímero de partículas único presente es que el molido afecta a la geometría espacial o a la configuración de las partículas de polímero con ligero enlace cruzado de más de 50  $\mu\text{m}$ , quizás retirando las ramificaciones enlazadas no cruzadas de las cadenas de polímero, produciendo partículas que tienen bordes o salientes afilados, o produciendo normalmente un rango demasiado amplio de tamaños de partículas para permitir el rendimiento satisfactorio del sistema de suministro. Una distribución amplia de tamaños de partícula perjudica a la relación de viscosidad-gelificación. En cualquier caso, tales partículas mecánicamente reducidas son menos fácilmente hidratables en suspensión acuosa que las partículas preparadas al tamaño apropiado mediante
- 35
- 40 polimerización de suspensión o emulsión, y también son menos capaces de gelificar en el ojo bajo la influencia del fluido lacrimonal en un grado suficiente y son menos cómodas una vez que han gelificado que los geles producidos en el ojo utilizando suspensiones acuosas de la invención. Sin embargo, hasta aproximadamente el 40% en peso, por ejemplo, desde aproximadamente el 0% a más del 20% en peso, respecto al peso total de las partículas con ligero enlace cruzado presentes, de tales partículas de polímero molidas o trituradas se pueden mezclar con las partículas de polímero polimerizado en solución o emulsión que tiene diámetros de partícula seca no mayores de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  cuando se pone en práctica esta invención. Tales mezclas también proporcionan niveles de viscosidad satisfactorios en el vehículo oftálmicamente aceptable y en los geles formados in situ en el ojo asociados con la facilidad y comodidad de administración y liberación sostenida satisfactoria del ingrediente activo en el ojo, particularmente cuando tales partículas de polímero molidas o trituradas, en forma seca, están comprendidas entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , y en otras realizaciones, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , en diámetro esférico equivalente.
- 45
- 50
- 55 En algunas realizaciones, las partículas tienen una distribución de tamaños de partículas estrecha dentro de una banda de 10  $\mu\text{m}$  de la distribución de tamaños de partícula principal que contiene al menos un 80 %, en otras realizaciones al menos un 90%, y en todavía otras realizaciones al menos un 95 % de las partículas. Generalmente tampoco hay más de aproximadamente el 20 %, y en otras realizaciones no más de aproximadamente el 10 %, y en todavía otras realizaciones no más de aproximadamente el 5 % de las partículas de un tamaño inferior a 1  $\mu\text{m}$ . Se ha encontrado que la presencia de grandes cantidades de tales finos inhibe la gelificación deseada después de entrar en contacto con el ojo. Aparte de eso, el uso de una monodispersión de partículas proporciona la máxima viscosidad y un tiempo de residencia en el ojo aumentado del ingrediente activo en el vehículo oftálmicamente aceptable para un tamaño de partícula dado. Las partículas monodispersas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y por debajo están presentes en algunas realizaciones. El buen empaquetamiento de partícula es ayudado por una estrecha distribución de tamaños de partícula.
- 60
- 65 Las suspensiones acuosas pueden contener cantidades de partículas de polímero con ligero enlace cruzado

comprendidas entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 6,5 % en peso, y en otras realizaciones desde aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4,5 % en peso, respecto al peso total de la suspensión acuosa. Pueden ser preparadas utilizando agua pura esterilizada, tal como agua desionizada o destilada que no tenga constituyentes fisiológicamente y oftalmológicamente dañinos, y son ajustadas a un pH de entre aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,5, y en otras realizaciones de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, utilizando cualesquiera ácidos, bases o amortiguadores de ajuste de pH fisiológica y oftálmicamente aceptables, por ejemplo, ácidos tales como acético, bórico, cítrico, fosfórico, hidrocórico, o similares, bases tales como hidróxido sódico, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio THAM (trihidroximetilaminometano), o similares y sales y amortiguadores tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y mezclas de los ácidos y bases mencionados anteriormente.

En realizaciones particulares, el segundo polímero es quitosán. Sin estar limitado por la teoría, un polímero catiónico puede tener impacto en las características del vehículo de al menos dos formas diferentes. En primer lugar, el polímero catiónico puede aumentar las interacciones electrostáticas entre el portador y las mucinas cargadas negativamente del epitelio corneal. Tal interacción puede conferir al vehículo propiedades mucoadhesivas beneficiosas. En segundo lugar, la viscosidad de la suspensión acuosa del polímero que contiene carboxi es aumentada mediante la adición de un polímero catiónico, incluso antes de la administración al ojo. De nuevo, sin estar limitado por la teoría, el polímero de poliamida catiónico puede ayudar en la agregación de partículas a través de la unión de hidrógeno y/o mediante las interacciones electrostáticas para generar de forma efectiva construcciones de peso molecular mayor que aumenten la viscosidad de la suspensión acuosa. Para llevar a cabo los beneficios del polímero catiónico añadido, debe estar presente en una cantidad que permita que las partículas del polímero que contiene carboxi se mantengan en suspensión, dado que estas ventajas se pierden después de la retirada de las partículas que contienen carboxi de un estado en suspensión. La viscosidad aumentada del sistema dual de polímero catiónico/polímero que contiene carboxi también puede ayudar a contrarrestar los efectos de los mecanismos de separación en el ojo.

Chitosán se obtiene mediante la desacetilización de quitina y posee propiedades mucoadhesivas debido a la interacción electrostática entre los grupos de amonio de quitosán cargados positivamente y las superficies de la mucosa cargadas negativamente. Chitosán es un polisacárido lineal compuesto de D-glutamina enlazada  $\beta$ -(1-4) distribuidos aleatoriamente y N-acetil-D-glucosamina. Chitosán está disponible con grados de variación de desacetilización (%DA) y está generalmente producido en un rango comprendido entre aproximadamente 60 y aproximadamente 100 % de desacetilización. El grupo amino en quitosán tiene un valor de pKa de aproximadamente 6,5, de este modo, quitosán está cargado positivamente y es soluble en ácido a solución neutra con una densidad de carga dependiente del pH y el valor de %DA. Chitosán puede mejorar el transporte de los fármacos polares a través de las superficies epiteliales, y es considerado biocompatible y biodegradable.

En algunas realizaciones, quitosán se utiliza en el vehículo y tiene un peso molecular comprendido entre aproximadamente 50 kDa y aproximadamente 100 kDa, incluyendo cualesquiera pesos entre ellos, mientras que en otras realizaciones, el quitosán utilizado en el vehículo tiene un peso molecular dentro del rango comprendido entre aproximadamente 500 y aproximadamente 3000 kDa, y cualesquiera pesos entre ellos. Como se muestra en los Ejemplos de más adelante, el rango entre aproximadamente 500 kDa y aproximadamente 3000kDa parecer tener un gran impacto en la viscosidad del vehículo, incluso a concentraciones muy pequeñas del polímero catiónico. Para conseguir viscosidades comparables con quitosán solo, han sido utilizadas soluciones de varios órdenes de quitosán de magnitud más concentrada, por ejemplo comprendidas entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 4%.

En el vehículo oftálmicamente aceptable de la presente invención, el quitosán está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 5,0 % cuando se utiliza quitosán que tiene un peso molecular comprendido entre aproximadamente 50 kDa y aproximadamente 100 kDa. La cantidad de quitosán puede ser cualquier cantidad comprendida entre, incluyendo aproximadamente 0,01 %, 0,025 %, 0,05%, 0,075%, 0,10%, 0,15 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,30 %, 0,35 %, 0,40 %, 0,45 %, y 0,50% y cualquier cantidad entre estos valores. Cuando se utilizan polímeros catiónicos de peso molecular más elevado, tal como entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 3.000 kDa, la cantidad de polímero catiónico necesaria para conseguir viscosidades favorables se pueden reducir sustancialmente. Por ejemplo, la cantidad de quitosán de 1.000 kDa a aproximadamente 3.000 kDa puede estar comprendida entre aproximadamente 0,01% y 0,05%, o cualquier cantidad entre las mismas incluyendo, por ejemplo 0,01 %, 0,015 %, 0,020 %, 0,025 %, 0,030 %, 0,035 %, 0,040 %, 0,045 % y 0,05 %.

Cuando se formulan las soluciones acuosas de esta invención, su osmolaridad será ajustada a entre aproximadamente 10 mOsm/kg y aproximadamente 400 mOsm/Kg, y en otras realizaciones, desde aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mOsm/Kg, utilizando cantidades apropiadas de sales fisiológicamente y oftálmicamente aceptables. El cloruro de sodio se puede utilizar como agente de ajuste de osmolaridad de la suspensión acuosa para aproximarse a la del fluido fisiológico. Las cantidades de cloruro de sodio comprendidas entre aproximadamente un 0,01 % y aproximadamente 1 % en peso, y en otras realizaciones comprendidas entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,45 % en peso, respecto al peso total de la suspensión acuosa, darán osmolaridades dentro de los rangos anteriormente establecidos. Cantidades equivalentes

de una o más sales formadas por cationes tales como potasio, amonio, y similares, y aniones tales como cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato, bisulfito y similares, por ejemplo, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio, sulfato de amonio y similares, también se puede utilizar además de, o en lugar del, cloruro de sodio para conseguir las osmolaridades dentro de los rangos establecidos anteriormente.

Las cantidades de partículas de polímero que contiene carboxi con ligero enlace cruzado, polímero catiónico, el pH, y la osmolaridad elegidos dentro de los rangos anteriormente establecidos se pueden correlacionar entre sí y con el grado de enlace cruzado para dar soluciones acuosas que tengan viscosidades comprendidas entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 30.000 cps, y en otras realizaciones entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 20.000 cps, medidas a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) utilizando el viscosímetro digital LVT Brookfield equipado con un eje de número 25 y un adaptador de muestra pequeño 13R a 12 rpm. Las correlaciones de esos parámetros son también de tal manera que las suspensiones gelificarán con un fluido lacrimal para dar geles que tengan viscosidades estimadas comprendidas dentro del rango de aproximadamente 75.000 y aproximadamente 500.000 cps, por ejemplo entre aproximadamente 200.000 y aproximadamente 300.000 cps, medidas como se ha mencionado anteriormente, dependiendo del pH como se ha observado, por ejemplo a partir de curvas de pH-viscosidad. Este efecto se percibe observando una gota más viscosa sobre el ojo como un molde endurecido. El molde, después de endurecerse, se puede retirar fácilmente. Alternativamente, la viscosidad puede estar comprendida entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 5000 cps medida con un viscosímetro de cono y placa Brookfield DV-II+ con un eje n° CP-52 a 6 rpm.

En algunas realizaciones, la viscosidad está dentro del rango comprendido entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 30.000 cps, y en otra realización está entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 20.000 cps. En todavía otras realizaciones, la viscosidad está dentro de un rango comprendido entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 15.000 cps. El rango de viscosidad también puede estar entre aproximadamente 1.000 y 5.000 cps, incluyendo 1000, 1.500, 2.000, 2.500, 3000, 3.500, 4.000, 4.500 y 5.000 cps y todos los valores intermedios. El rango de viscosidad también puede estar comprendido entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 10.000 cps, incluyendo 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500 y 10000 cps y todos los valores intermedios. El rango de viscosidad también puede estar comprendido entre aproximadamente 10000 y aproximadamente 15000 cps, incluyendo 10000, 10500, 11000, 11500, 12000, 12500, 13000, 13500, 14000, 14500 y 15000 cps y todo los valores intermedios. El rango de viscosidad también puede estar comprendido entre aproximadamente 15000 y aproximadamente 20000 cps, incluyendo 15000, 15500, 16000, 16500, 17000, 17500, 18000, 18500, 19000, 19500 y 20000 cps y todos los valores intermedios. El rango de viscosidad también puede estar comprendido entre aproximadamente 20000 y aproximadamente 30000 cps, incluyendo 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 26000, 27000, 28000, 29000 y 30000 cps y todos los valores intermedios. En algunas realizaciones, el vehículo oftálmicamente aceptable puede incluir un agente espesante o viscosificador que modula la viscosidad del vehículo. Estos incluyen, sin limitación, glicoles de polietileno, alcohol de polivinil, ácido poliacrílico, óxido de polietileno y poloxameros.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que incluye los vehículos oftálmicamente aceptables descritos aquí junto con un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o desorden, en donde el suministro ocular del medicamento está indicado para el tratamiento de dicha enfermedad o desorden. Tales composiciones pueden incluir también dos o más medicamentos que se pueden utilizar en una terapia de combinación como se expondrá con más detalle más adelante. El suministro ocular puede estar indicado para enfermedades o desordenes del ojo y de los tejidos circundantes. Los expertos en la técnica reconocerán también la capacidad para suministrar un fármaco sistémicamente a través de una vía ocular. Tal suministro sistémico puede ser útil para tratar enfermedades o desórdenes más allá del propio ojo y sus tejidos circundantes.

En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de medicamento es utilizada en combinación con el vehículo oftálmicamente aceptable de la invención. Tales formulaciones se pueden utilizar para el tratamiento de una enfermedad ocular y/o profilaxis contra una enfermedad ocular. Una cantidad efectiva conseguirá el objetivo de prevenir, reducir, o eliminar la enfermedad ocular. Una cantidad efectiva incluye desde aproximadamente 1 µg a 10000 µg por dosis en una realización, y entre aproximadamente 100 µg a 1000 µg por dosis en otra realización. Una cantidad efectiva incluye todos los valores intermedios y fracciones de los mismos, por ejemplo, aproximadamente 0,1 µg, 100+1 µg... hasta aproximadamente 10000 µg por dosis. Una cantidad efectiva se puede administrar en un régimen de dosificación de una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o cualquier número de veces al día y se pueda determinar en consulta con un médico. Una cantidad efectiva se puede administrar como una solución en forma de gotas de ojos entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 5,0 % en peso de solución de ingrediente activo, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,10 %, 0,11 %, 0,12 %, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %, 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,30 %, 0,35 %, 0,40 %, 0,45 %, 0,50 %, 0,55 %, 0,60 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, y 5,0 %, y todos los valores intermedios y fracciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un medicamento, una sustancia utilizada en el tratamiento o mejora de una enfermedad o condición médica, que incluye fármacos destinados a tratar terapéuticamente el propio ojo o los tejidos circundantes del ojo y un fármaco administrado a través de una vía oftálmica para tratar terapéuticamente una condición local



distinta de la que implica al ojo, será típicamente incorporada en el vehículo oftálmicamente aceptable en cantidades terapéuticamente activas comparables con las cantidades administradas en otras formas de dosis, normalmente en cantidades comprendidas entre aproximadamente 0,005 % y aproximadamente 10 %, en peso y preferiblemente entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 5 % en peso, respecto al peso total de la formulación. De este modo, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 1 % en peso de la fluorometolona esteroide antiinflamatoria se puede administrar de este manera.

El vehículo de la presente invención se puede utilizar en combinación con medicamentos terapéuticos para numerosas indicaciones. Tales medicamentos incluyen, sin limitación, agentes antibióticos antibacterianos, agentes antibacterianos, agentes antibióticos anti-hongos, agentes antineoplásicos, agentes esteroides antiinflamatorios, agentes no esferoidales anti-inflamatorios, agentes antialérgicos, agentes de tratamiento de glaucoma, agentes antivirales, agentes antibióticos, agentes antinfeciosos, agentes antialérgicos, agentes antivirales, agentes anti-glaucoma, agentes anestésicos, agentes anti-angiogénesis como reyinal, y agentes para tratar ADM, renitopatía diabética, y edema macular.

El vehículo puede incluir también un medicamento secundario que se puede utilizar en una terapia de combinación. Tales medicamentos secundarios se pueden administrar en forma de solución-solución, solución-suspensión o como suspensión-suspensión. Combinaciones a modo de ejemplo incluyen por ejemplo, combinaciones de dos agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como bromfenac y ketorolac, combinaciones de un agente antiinflamatorio no esteroide, tal como bromfenac, y un esteroide, y bromfenac con otros agentes antiinflamatorios no esteroideos y otros compuestos terapéuticos.

Una lista ilustrativa pero sin que signifique exhaustiva de tales medicamentos incluye demulcentes (para el alivio del "ojo seco"), antibióticos, antivirales, esteroides, esteroides aminosustituídos, que incluyen agentes antiinflamatorios, péptidos, polipéptidos, cardiotónicos, antihipertensivos, antialérgicos, agentes de bloqueo alfa y betaadrenérgicos, medicamentos oftálmicos, tales como agentes anticataratas, agentes antiglaucoma y agentes antiinflamatorios oftálmicos, agentes de lubricación oftálmica, agentes anestésicos topicales o regionales oftálmicos, etc. Medicamentos específicos que se puede utilizar en la presente invención incluyen fármacos tales como pilocarpina, idoxuridina, carbacol, betanecol, timilol, atenolol, labetolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, sotalol, betaxolol, acebutolol, alprenolol, levo-bunolol, p-aminoclonidina, dipivefrina, tetraciclina, epirefrina, fenilefrina, eserina, forfolina, aceclidina, demecario, ciclopentolato, homatropina, scopolamina, nitroglicerina, ácido etacrínico, furosemida, amilorida, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, polimixina B, gramicidina, oxitetraciclina, cloramfenicol, gentamicina, penicilinas, eritromicina, sulfacetamida, tobramicina, trospectomicina, vancomicina, ciproflaxacina, perfloxacina, ofloxacina, enoxacina, hidroclicloruro de nafazolina, clindamicina, isofluorofato, fluorometolona, dexametasona, hidrocortisona, fluorocinolona, medrisona, prednisolona, acetato de prednisolona, metilprednisolona, propionato de fluticasona, betametasona, triamcinolona, estradiol, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxen ésteres de ibuprofeno, flurbiprofeno y naproxen; ketorolaco, suprofen, cromolina, ganciclovir, aminozolamoda, ácido altran-retinoico (vitamina A) y las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos. Contrapartes pro-fármacos también están dentro del campo de la presente invención. Los agentes lubricantes oftálmicos son materiales capaces de inducir la lacrimación natural o la creación artificial de lacrimación e incluyen, por ejemplo, polivinilalcohol, polímeros de celulosa tales como hidroxipropil metil celulosa, polilactanos tales como polivinilpirrolidona y similares. Las formulaciones de "ojo seco" que comprenden agua pura y un polímero con ligero enlace cruzado del tipo descrito anteriormente en una cantidad dentro del rango también establecido anteriormente, hipotónicos en salino y que de este modo tiene la presión osmótica requerida pero a un pH comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6,5, están también contemplados dentro del campo de esta invención. Los agentes anestésicos topicales o regionales incluyen los utilizados durante la cirugía oftálmica u otros procesos oftálmicos, tales como la lidocaína, cocaína, benoxinato, dibucaína, proparacaína, tetracaína, etidocaína, procaína, hexilcaína, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, cloroprocaína y similares.

En algunas realizaciones, el medicamento es un glucocorticoide que incluye, por ejemplo, hidrocortisona, acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, y beclometasona, fluorometolona. Otros glucocorticoles incluyen, por ejemplo, 21-acetotixipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinodina, budesodina, clorprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticortisona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolid, acetona de flucinolona, fluocinodina, fluocortin butil, fluocortolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednidolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortol, halcononida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de ghalopredona, hidrocortanato, etaborato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona 25-dietilamino-acetato, fosfato de sodio de prednisolona, prednival, prednilideno, rimexolona, ticocortol, acetona de triamcinolona, benetonida de triamcinolona, hexacetona de triamcinolona, sus sales oftálmicamente aceptables, combinaciones de los mismos, y mezclas de los mismos. en una realización, el glucocorticoide incluye dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, medrisona, triamcinolona, etaborato de loteprednol, sales oftálmicamente aceptables de los mismos, combinaciones de los mismos y mezclas de los mismos.

- Otros compuestos útiles que se pueden utilizar en combinación con el vehículo oftálmicamente aceptable de la invención incluye fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAIDs) tales como bromfenac, diclofenac y ketorolac. NSAIDs adecuados para terapia de combinación son, por ejemplo, aspirina, benoxaprofeno, benzofenac, ácido buclóxico, butibufeno, carprofeno, cicloprofeno, cinmetacina, clidanac, clopirac, diclofenac, difluprednato, etodolac, fenfufeno, fenclofenac, fenclorac, fenoprofeno, fentiazac, flunoxaprofeno, furaprofeno, flurbiprofeno, furobufeno, furofenac, ibuprofeno, ibufenac, indometacina, indoprofeno, isoxepac, ketorolac, ketoprofeno, lactorolac, lonazolac, metiazinic, miroprofen, nepafenac, naproxen, norketotifen, oxaprozin, oxepinac, fenacetina, piroprofeno, pirazolac, ácido protizínico, sulindac, suprofeno, ácido tiaprofénico, tolmetina y zomepirac.
- Ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroidales incluyen pero no se limitan a: 21-acetoxipregnenolona, aclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, difluprednato, desonida, dexoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetona de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butil, fluocortolona, fluometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etaborato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, temilprednisolona, furorato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisolona, prednisolona 25-dietilamino-acetato, forato de sodio de prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, tramcinolona, acetona de triamcinolona, benetonida de triamcinolona, y hexacetona de triamcinolona.
- Ejemplos de antibióticos antihongos incluyen, pero no se limitan a: polienos, (por ejemplo, anfotericin b, candicidina, denostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hacimina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), otros (por ejemplo, azaserina, griseofilvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirrolnitrina, sicanina, tubercidina, viridina). Ejemplos de antihongos sintéticos incluyen, pero no se limitan a: alilaminas (por ejemplo, butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (por ejemplo, bifonazol, botoconazol, clordantoina, clormidazol, clotrimazol, ecinazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (por ejemplo, tolciclato, tolindato, tolnaftato), triazoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol) otros (por ejemplo, acrisorcina, amorolfina, bifebamina, bromosaciclolanilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, dihidrocloruro de diamtazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarban, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritona, salicililanilida, propionato de sodio, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtion, ácido undecilénico, propionato de cinc).
- Ejemplos de los antibióticos antibacteriales incluyen, pero no se limitan a: aminoglicósidos (por ejemplo, amikacina, apramicina, arbekacina, barbermycinas, bitirosina, dibecacina, dihidrostreptomycin, fortimicina(s), gentamicina, isepamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paramonicina, ribostamicina, sisomicina, espectiomicina, estreptomycin, tobramicina, trospectomicina), anfenicoles (por ejemplo, azidamfenicol, cloramfenicol, florfenicol, tiamfenicol), ansamicinas (por ejemplo, rifamida, rifampina, rifamicina, sv, rifapentina, rifaximina). beta-lactamos (por ejemplo, carbacefem, (por ejemplo loracarbef), carbapenemas (por ejemplo, biapenema, imipenema, neropenema, panipenema) cafalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrina, cefacedona, cefazolina, cefcapeno pivoxil, cefcliina, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefetamet, cefixime, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefozidima, cefonocid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodixima proxetil, cefprozil, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuten, ceftizoxima, cefttriaxona, ceforoxima, cefuzonam, cefacetil de sodio, cefalexina, cefaloglicina, cafaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina de sodio, cepradina, pivcefalexin), cafamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol, cefininox, cefotetan, cefoxitin) monobactámicos (por ejemplo, aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacecem, flomoxef, moxalactam), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido benzilpenicilínico, benzilpenicilina de sodio, carbecilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, metocilina de sodio, mezlocilina, nafcilina de sodio, oxacilina, penamecilina, hidroyoduro de penetamato, peniliclna g benzatina, penicilina g benzidrilamina, penicilina g calcio, penicilina g hidrabamina, penicilina g potasio, penicilina g procaína, penicilina n, penicilina o, penicilina v, penicilina v benzatina, penicilina v hidrabamina, penimepicilina, feneticilina de potasio, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), otros (por ejemplo, ritipenem), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina, lincomicina), macrolidos (por ejemplo, azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, acistato de aritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miocamicinas, oleandomicina, primicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, troleandomicina), polipéptidos (por ejemplo, anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina s, gramicidina(s), micamicina, polimixina, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptona, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracin de zinc), tetraciclinas (por ejemplo, apicilina, clortetracilina, clomocilina, demeclicilina, doxicilina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetracilina, penimepicilina, pipacilina, rolitetracilina, sanciclina, tetraciclina), y otros (por ejemplo,

cicloserina, mupirocina, tuberina).

Ejemplos de antibacterianos sintéticos incluyen, pero no se limitan a: 2, 4-diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprim, tetroxoprim, trimetoprim) nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona, cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurpracina, nifurtoinol, nitrofurantoin), quinolones y análogos (por ejemplo, besifloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, gatifloxacina, garenoxacina, grepafloxacina, lomefloxacina, miloxacina, mocifloxacina, nadifloxacina, ácido nalidóxico, norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolínico, pazufloxacina, pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacina, rufloxacina, sparfloxacina, temafloxacina, tusufloxacina, trovafloxacina), sulfonamidas, (por ejemplo, acetil sulfametoxipiracina, bencilsulfamida, cloramina-b, cloramina-t, dicloramina-t, n.sup.2-formisulfisomidina, n.sup.4-.beta.-d-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfolfamol)sulfanililida, noprylsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamina, sulfacetamida, sulfaclorpiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, silfadiazina, sulfadicramida, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfameracina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridacina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, 4-ácido sulfanilamidosalicílico, n.sup.4-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, n-sulfanilin-3,4-xilamida, sulfanitran, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimacina, sulfatiazol, sulfatiourea, solfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol) sulfones (por ejemplo, acedapsona, acediasulfona de sodio, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona de sodio, solasulfona, sucisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbenzilamina, solfoxona de sodio, tiazolsulfona) y otros (por ejemplo, clofocetol, hexedina, metenamina, metenamina anhidrometileno-citrato, hipurato de metelamina, mandelato de metelamina, sulfosalicilato de metelamina, nitroxolina, taurolidina, xibornol).

En algunas realizaciones, el ingrediente activo está presente en un rango comprendido entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 5,0 % en peso, mientras que en otras realizaciones el ingrediente activo está presente en un rango comprendido entre aproximadamente 0,08 % y aproximadamente 0,12 % en peso. La cantidad de ingrediente activo respecto a porcentaje en peso puede ser cualquier valor comprendido entre estos valores, incluyendo por ejemplo, 0,05 %, 0,060 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,10 %, 0,11 %, 0,12 %, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %, 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,30 %, 0,35 %, 0,40 %, 0,45 %, 0,50 %, 0,60 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, y 5,0 %, y todos los valores intermedios y fracciones de los mismos.

Los geles viscosos que resultan después de la administración de las suspensiones acuosas de esta invención al ojo tienen tiempos de residencia en el ojo comprendidos entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12 horas, por ejemplo, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 horas. Los ingredientes activos contenidos en estos vehículos oftálmicamente aceptables son liberados de los geles a velocidades que dependen de factores tales como el propio ingrediente activo y su forma física, la magnitud de la carga de fármaco y el pH del sistema, así como de cualesquiera adyuvantes de suministro, tales como las resinas de intercambio de hierro compatibles con la superficie ocular, que también pueden estar presentes. Para fluorometolona, por ejemplo, han sido observadas velocidades de liberación en el ojo de conejo pasadas cuatro horas, medidas mediante fluorometolona contenida en el líquido acuoso.

El vehículo oftálmicamente aceptable de ingrediente activo se puede formular de varias maneras. Por ejemplo, el ingrediente activo, las partículas de polímero con ligero enlace cruzado, y el agente de ajuste de osmolaridad se pueden premezclar de forma seca, añadir a todo o parte del agua, y agitar vigorosamente hasta que la dispersión de polímero aparente sea completa, como se evidencia por la ausencia de agregados de polímero visibles. Después es añadido suficiente agente de ajuste de pH de manera incremental hasta alcanzar el pH deseado, y se puede añadir más agua hasta alcanzar el porcentaje del 100 en peso de la fórmula en ese momento, si es necesario. Otro método cómodo implica añadir el fármaco hasta aproximadamente el 95 por ciento del volumen de agua final y agitar durante el suficiente tiempo para saturar la solución. La saturación de solución se puede determinar de cualquier forma conocida, por ejemplo, utilizando un espectrómetro. Las partículas de polímero con ligero enlace cruzado y el agente de ajuste de la osmolaridad se mezclan primero en seco y después se añaden a la suspensión saturada de fármaco y son agitados hasta que la que la hidratación de polímero aparente sea completa. Después de la adición incremental del suficiente agente de ajuste de pH hasta alcanzar el pH deseado, se añade el resto del agua, con agitación, hasta llevar la suspensión al 100 por ciento del peso de la fórmula.

Estas suspensiones acuosas pueden ser envasadas en recipientes que no se puedan volver a cerrar, de una única dosis, libres de conservantes. Esto permite que una única dosis de ingrediente activo sea suministrada al ojo en una gota cada vez, siendo el recipiente desechado después del su uso. Tales recipientes eliminan el potencial de irritación relacionada con el conservante y la sensibilización del epitelio corneal, como se ha observado que ocurre parcialmente a partir de medicamentos oftálmicos que contienen conservantes de mercurio. También se pueden utilizar recipientes de múltiples dosis, si se desea, particularmente dado que las viscosidades relativamente bajas de las suspensiones acuosas de esta invención permiten que sean administradas dosificaciones precisas constantes en forma de gotas al ojo tantas veces al día como sea necesario.

5 En aquellos vehículos en los que se van a incluir conservantes, los conservantes adecuados son clorobutanol, Polyquat, cloruro de benzalkonio, bromuro de cetil, cloruro de benzetonio, cetil piridinio cloruro, bromuro de bencilo, EDTA, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, timerosal, metiolato, acetato y borato de fenilmercurio, clorhexidina, sulfato de polimixina B, parabenos de metil y propil, alcohol feniletil, cloruro de amonio cuaternario, benzoato de sodio, priorato de sodio, ácido sórbico y perborato de sodio. En realizaciones particulares, estos conservantes incluyen cloruro de benzalkonio.

10 En algunas realizaciones, el conservante está presente en un intervalo comprendido entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,02 % en peso. El conservante puede estar presente en aproximadamente 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005 % y en cualquier cantidad comprendida entre estas cantidades. En particular, la presente invención tiene los beneficios de la reducción sustancial en el uso de un componente bactericida. De este modo, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un vehículo oftálmicamente aceptable que tiene menos de aproximadamente el 0,01 % de un conservante con actividad bactericida en una realización, y menos de aproximadamente el 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, o 0,002 %, en otras realizaciones.

15 En algunas realizaciones, el vehículo oftálmicamente aceptable incluye un agente de humedecimiento. Tales agentes pueden ser útiles en la distribución del ingrediente activo en un ambiente predominantemente acuoso. Tales agentes de humedecimiento incluyen, por ejemplo, Poloxamer 407, un copolímero tribloque que consta de un bloque hidrofóbico central de polipropileno glicol flanqueado por dos bloques hidrofílicos de polietileno glicol. Otros agentes de humedecimiento que se pueden utilizar incluyen carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, glicerina, manitol, alcohol polivinilo, Octoxinol 40 e hidroxyetilcelulosa.

20 La composición que contiene un medicamento y un vehículo oftálmicamente aceptable puede ser envasada individualmente para una administración de una única dosis; por ejemplo una botella, frasco, ampolla, tubo, jeringuilla, sobre, recipiente, recipiente o vial de única dosis. Cuando la composición está envasada individualmente, en algunas realizaciones, la composición no incluye un conservante. Alternativamente, la composición puede estar contenida en un envase que sea capaz de contener múltiples unidades; por ejemplo, en botellas dosificadoras de gotas de plástico o cristal que se pueden volver a cerrar.

25 Se entenderá que las modificaciones que no afectan sustancialmente a la actividad de las distintas realizaciones de esta invención se pueden incluir también dentro de la definición de la invención proporcionada aquí. Por consiguiente, los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar pero no a limitar la presente invención.

### 35 EJEMPLO I

#### Cribado de Polímero

40 Este ejemplo muestra los efectos de los aditivos neutros, aniónicos y catiónicos en la variación de la viscosidad de un vehículo oftálmico de polímero que contiene carboxi comercialmente disponible, DURASITE®.

45 El estudio de cribado fue realizado para identificar un polímero que podría aumentar significativamente la viscosidad de un vehículo oftálmico de polímero que contiene carboxi. Los polímeros de ensayo incluyeron un polímero aniónico (ácido poliacrílico, 450 kDa), un polímero neutro (alcohol de polivinilo, 5 kDa y 133 kDa, un óxido de polietileno 900 kDa) y un polímero catiónico (chitosán 50 – 100 kDa y 1000 – 3000 kDa).

50 El polímero de ensayo fue disuelto en una solución que contenía ácido cítrico, citrato de sodio, manitol, BAC, y poloxamer 407. El policarbofilo fue dispersado separadamente en una solución que contenía cloruro de sodio y dihidrato de disodio edetato. Las soluciones fueron combinadas y ajustadas a pH 5,0 y “q.s.´ed” hasta el peso. Pocas formulaciones fueron obtenidas y los pHs fueron ajustados a sus valores objetivo utilizando hidróxido de sodio. Las viscosidades de los vehículos resultantes fueron ensayadas en un reómetro a una velocidad de deformación de 12 ciclos por segundo.

55 Los efectos de un segundo polímero sobre la viscosidad de DURASITE® se presentan en la Tabla 1 en función del pH. Las viscosidades del policarbofilo a pH 7 con y sin polímero aditivo están incluidas en la Tabla 2. El ácido poliacrílico de polímero aniónico (PAA) mostró tener un efecto de disminución de la viscosidad sobre el DURASITE®. Los polímeros neutros alcohol de polivinilo y óxido de polietileno presentaron algún efecto de aumento de la viscosidad que dependió de la concentración. El polímero chitosán mostró tener el efecto de aumento de viscosidad más significativo.

Tabla 1 Viscosidad en Función del pH con Polímero Aditivo

pH	Viscosidad (cps)						
	DURASITE®	DURASITE® + 0,1 % PVA (25 kDa)	DURASITE® + 0,2 % PVA (25 kDa)	DURASITE® + 0,2 % PVA (133 kDa)	DURASITE® + 0,4 % PAA (450 kDa)	DURASITE® + 0,4 % PEO (900 kDa)	DURASIT E® + 0,2 % CTS (50-100 kDa)
5,0	557	500	554	629	387	909	946
6,0	1029	967	1040	1162	620	1212	1259
6,5	1098	860	1131	1164	678	1254	1368
7,0	1097	1066	1146	1191	727	1271	1581 (pH 7,3)
8,0	1188	1063	1153	1243	696	1287	NT
Ref.	949-47-1	949-50-1	949-57-1	949-65-1	949-72-1	949-79-1	949-91-1

NT: no ensayado

5

Tabla 2. Efecto del Excipiente Secundario en la Viscosidad de DuraSite al pH 7

Excipiente Secundario	Viscosidad (cps)	
	Sin DuraSite	Con DuraSite
Agua	< 10	1097
0,1% PVA (LMW)	< 10	1066
0,2% PVA (LMW)	< 10	1146
0,2% PVA (HMW)	< 10	1191
0,4% PAA	< 10	727
0,4% PEO	< 10	1271
0,1% CTS (LMW)	< 10	1225
0,2% CTS (LMW)	< 10	1581
0,4% CTS (LMW)	< 10	1803
0,025% CTS (HMW)	< 10	2470

PVA (LMW): alcohol de polivinilo de bajo peso molecular (25 kDa)

PVA (HMW): alcohol de polivinilo de elevado peso molecular (133 kDa)

PAA: ácido poliacrílico (450 kDa)

PEO: óxido de polietileno (900 kDa)

CTS (LMW): chitosán de bajo peso molecular (50 - 100 kDa)

CTS (HMW): chitosán de elevado peso molecular (1.000 – 3.000 kDa)

10

15

Chitosán tuvo un efecto significativo en la viscosidad del vehículo de DURASITE®. Siendo un agente mucoadhesivo, cuando está formulado con DURASITE®, chitosán tiene el potencial de prolongar el tiempo de retención de DURASITE® en el ojo.

20

## EJEMPLO II

### Valoración de Chitosán

Este ejemplo muestra el efecto de la concentración de chitosán y el peso molecular sobre la viscosidad de DURASITE®.

25

Chitosán fue disuelto en una solución que contenía ácido cítrico, dihidrato de citrato de sodio, manitol, y poloxamer 407. El polícarbofilo fue dispersado separadamente en una solución que contenía dihidrato de disodio de edelato y cloruro de sodio. Las soluciones de chitosán y polícarbofilo se llevaron al mismo pH utilizando o bien ácido hidrociorídrico o bien hidróxido sódico. Las soluciones fueron entonces combinadas y se añadió agua hasta completar el peso. Pocas formulaciones fueron obtenidas y sus pHs fueron ajustados a los valores objetivos utilizando hidróxido sódico. Las viscosidades de los vehículos resultantes fueron ensayadas en un reómetro a una velocidad de deformación de 12 ciclos/segundo.

30

35

Los efectos de la concentración y del peso molecular sobre la viscosidad de DURASITE® se presentan en la Tabla 3. El aumento de la concentración de chitosán aumentó de manera efectiva la viscosidad de DURASITE®. De manera similar, el aumento del peso molecular de chitosán aumentó la viscosidad de DURASITE®. El chitosán de elevado peso molecular (1000 – 3000 kDa) al 0,025 % en peso mostró tener el mismo efecto en la viscosidad de DURASITE® que el chitosán de bajo peso molecular (50 – 100 kDa) a 0,4 % en peso. Se encontró que la viscosidad de DURASITE® aumentaba en aproximadamente el doble en las concentraciones de chitosán anteriormente

mencionadas.

Tabla 3. Efecto de la concentración de Chitosán (CTS), Peso Molecular y pH en la Viscosidad del DuraSite®

pH	Viscosidad (cps)					
	DURASITE®	DURASITE® + 0,1 % CTS (50-100 kDa)	DURASITE® + 0,2 % CTS (50-100 kDa)	DURASITE® + 0,4 % CTS (50-100 kDa)	DURASITE® + 0,025 % CTS (1000 - 3000 kDa)	
5,0	557	693	946	1211	1332	1441
5,5	NT	1014	1237	1760	1877	1789
6,0	1029	1145	1259	1781	1961	2223
6,5	1098	NT	1368	2073	2026	2342
7,0	1097	1225	NT	2252	2112	2470
7,5	NT	1282	1581 (pH 7,3)	NT	NT	2609
8,0	1188	1300	1153	2747	2750	2880
Referencias	949-47-4	949-96-1	949-91-1	953-10-01	953-59-01	953-62-01

5

NT: no ensayado

10 Aunque tanto la concentración como el peso molecular de chitosán tuvieron efectos significativos en la viscosidad de DURASITE®, el peso molecular pareció tener un efecto mucho mayor en la viscosidad que la concentración. El chitosán de elevado peso molecular (1000 – 3000 kDa) fue altamente efectivo en el aumento de la viscosidad de DURASITE®.

EJEMPLO III

15 Estabilidad Física de la formulación de chitosán/DURASITE®  
Este ejemplo muestra la estabilidad física de un vehículo de DURASITE® que contiene 0,025 % de chitosán de elevado peso molecular.

20 Los vehículos de DURASITE® formulados a unos pHs objetivo de 5,0, 6,5 y 8,0 fueron introducidos en viales de vidrio de Tipo 1 y cerrados con tapas de caucho revestido de Teflón. Las muestras de ensayo fueron colocadas en cámaras de estabilidad a 5 °C y 25 °C. Los atributos fisicoquímicos del vehículo (es decir la viscosidad, pH, osmolaridad) fueron ensayados a lo largo de varios meses.

25 La estabilidad fisicoquímica del chitosán al 0,025 % en DURASITE® se ensayaron en hasta dos meses como se muestra en la Tabla 3. Excepto la viscosidad de la muestra de pH 6,5 almacenada a 25 °C, todos los atributos fisicoquímicos de las otras muestras permanecieron siendo los mismos durante 2 meses a 5 °C y 25 °C. La muestra de estabilidad de pH 6,5 almacenada a 25 °C durante 1 mes mostró tener un valor de viscosidad más elevado que los de las otras condiciones de almacenamiento y momentos de tiempo y parecía ser un valor atípico.

Tabla 4

Parámetro de Ensayo	Intervalo de Ensayo	pH 5,0	pH 6,5	pH 8,0
Viscosidad (cps)	Inicial	1049	1794	2964
	1 mes, 5°C	962	1896	3129
	1 mes, 25°C	1137	2575	3128
	2 meses, 5°C	1224	2169	2944
	2 meses, 25°C	1048	1950	2892
pH	Inicial	5,0	6,5	8,0
	1 mes, 5°C	4,9	6,5	8,0
	1 mes, 25°C	5,0	6,4	7,9
	2 meses, 5°C	5,0	6,5	8,0
	2 meses, 25°C	5,0	6,5	8,0
Osmolaridad (mOsm/kg)	Inicial	279	285	284
	1 mes, 5°C	279	285	285
	1 mes, 25°C	279	285	284
	2 meses, 5°C	280	286	286
	2 meses, 25°C	279	285	286

30

EJEMPLO IV

Efecto del Chitosán en la Velocidad de Liberación de Fármaco de Azitromicina a partir de DURASITE®

Este ejemplo muestra el efecto de chitosán en la velocidad de liberación de azitromicina a partir de DURASITE®.

- 5 Fueron estudiadas las velocidades de liberación *in vitro* de azitromicina a partir de dos formulaciones de DURASITE® que contenían un 1 % de azitromicina. Fue formulada una formulación con un 0,025 % de chitosán de elevado peso molecular (1.000 – 3.000 kDa), y una sin chitosán. Aproximadamente 100 mg de formulación fueron colocados en una célula de flujo pasante que contenía solución salina amortiguadora de fosfato que funcionaba a un caudal de aproximadamente 6 mL/hora. La celda de flujo fue acoplada a un espectrómetro de UV/Vis que midió la
- 10 concentración de azitromicina en la solución salina amortiguadora de fosfato en función del tiempo. El efecto del chitosán en la velocidad de liberación de azitromicina a partir de DuraSite se muestra en la Fig. 1. Ambas formulaciones mostraron presentar buena velocidad de liberación durante las 5 horas estudiadas. Además, la formulación de DuraSite que contenía chitosán mostró tener una velocidad de liberación inicial y una velocidad de liberación sostenida más elevadas durante todo el estudio.
- 15 Aunque la invención se ha descrito con referencia a las realizaciones expuestas, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los ejemplos y los estudios específicos detallados anteriormente son solo ilustrativos de la invención. Por consiguiente, la invención está limitada sólo por las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un vehículo oftálmicamente aceptable, que comprende:
  - 5 una suspensión acuosa que tiene una primera viscosidad, comprendiendo dicha suspensión entre 0,1 % y 6,5 % en peso, respecto al peso total de la suspensión, de un polímero que contiene carboxilo preparado mediante polimerización de uno o más monómeros monoetilénicamente no saturados que contienen carboxilo y menos del 5 % en peso de un agente de enlace cruzado, estando dichos porcentajes de monómeros referidos al peso total de los monómeros polimerizados, teniendo dicho polímero que contiene carboxilo un tamaño de partícula medio no mayor de 50  $\mu\text{m}$  de diámetro esférico equivalente, en la que el polímero que contiene carboxilo es policarbofilo, y una cantidad suficiente de un segundo polímero que permite que dicho polímero de contiene carboxilo permanezca en suspensión, en la que después de entrar en contacto con el fluido lacrimonal, dicho vehículo gelifica hasta alcanzar una segunda viscosidad que es mayor que la primera viscosidad, en la que el segundo polímero es un polímero catiónico, en la que el polímero catiónico es chitosán, y en la que el chitosán tiene un peso molecular comprendido entre 50 kDa (50.000 g/mol) y 100 kDa (100.000 g/mol) y está presente en un rango comprendido entre el 0,01 % y el 5,0 % en peso, o en la que el chitosán tiene un peso molecular comprendido entre 1000 kDa (1000.000 g/mol) y 3,000 kDa (3.000.000 g/mol) y está presente en un rango comprendido entre 0,01 % y 0,05 % en peso.
- 20 2. Una composición oftálmica que comprende el vehículo oftálmicamente aceptable de la reivindicación 1 y un medicamento para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o desorden, en el que el suministro ocular de dicho medicamento está indicado para el tratamiento de dicha enfermedad o desorden.
- 25 3. La composición de la reivindicación 2, en la que se consigue una presión osmótica utilizando una sal fisiológica y oftálmicamente aceptable en una cantidad comprendida entre el 0,01 % y el 1 % en peso, respecto al peso total de la suspensión.
- 30 4. La composición de la reivindicación 2, en la que dicho medicamento está presente en una cantidad comprendida entre el 0,005 % y el 10 % en peso, respecto al peso total de la suspensión
- 35 5. La composición de la reivindicación 2, en la que dicho medicamento es seleccionado a partir del grupo que comprende un agente antibiótico antibacteriano, un agente antibacteriano, un agente antibiótico antihongos, un agente antihongos, un agente antineoplástico, unos agentes antiinflamatorios esteroidales, un agente antiinflamatorio no esterooidal, un agente antialérgico, un agente de tratamiento de glaucoma, un agente antiviral, un agente antimicótico, un agente antiinfeccioso, un agente antialérgico, un agente antiviral, un agente antiglaucoma, un agente anestésico, agente antiangiogénesis similar a retinal, un agente para tratar AMD, un agente para tratar retinopatía diabética, un agente para tratar edema macular y combinaciones de los mismos.
- 40 6. La composición de la reivindicación 5, que tiene al menos dos medicamentos.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que al menos dos medicamentos son agentes antiinflamatorios no esteroideos diferentes.
- 45 8. La composición de la reivindicación 6, en la que dichos al menos dos medicamentos son un agente antiinflamatorio no esterooidal y un agente antiinflamatorio esterooidal.
9. La composición de la reivindicación 2, que comprende además un conservante.
- 50 10. La composición de la reivindicación 2, que comprende además un espesante.
11. La composición de la reivindicación 2, que comprende además un agente de humedecimiento.
12. La composición de la reivindicación 2, en la que dicho medicamento es ketorolac.
- 55 13. Composición para utilizar de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho medicamento es liberado a partir de un vehículo de una forma de liberación sostenida.



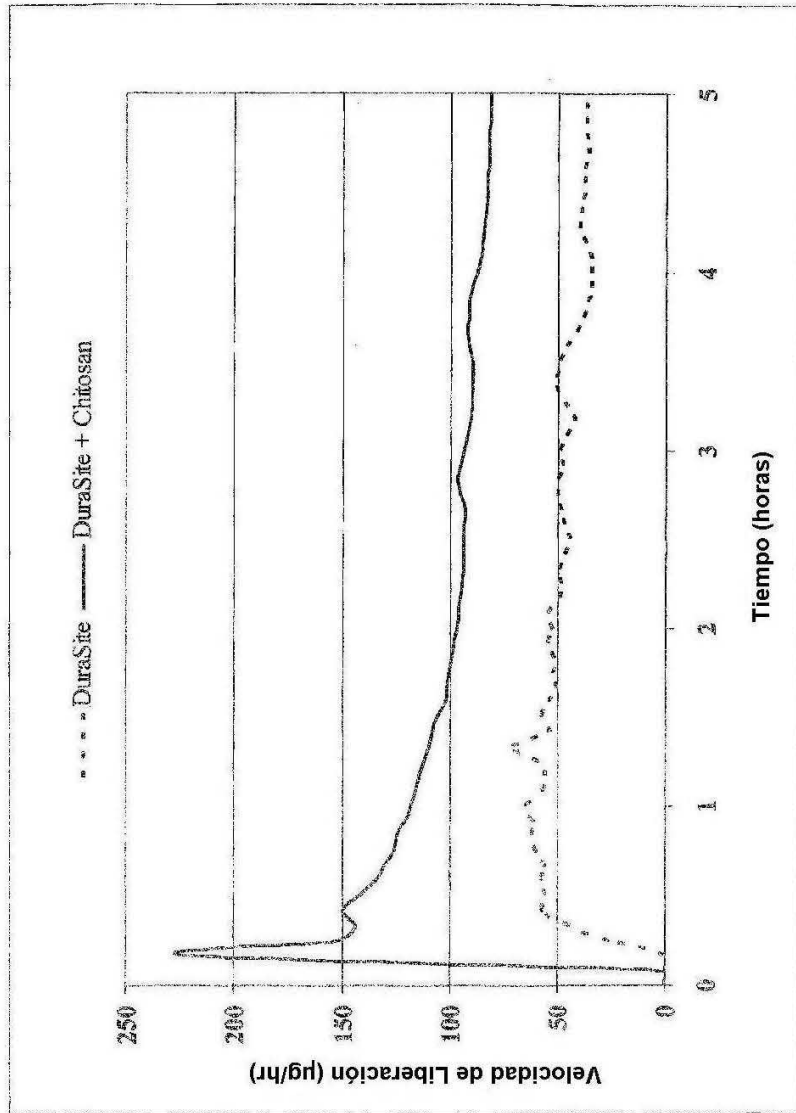


Figura 1