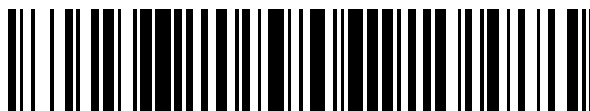


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 858**

51 Int. Cl.:

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 14150805 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2722035**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas acuosas que contienen complejos de borato-poliol**

30 Prioridad:

19.06.2009 US 218472 P

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

29.09.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

KABRA, BHAGWATI P.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 584 858 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas acuosas que contienen complejos de borato-poliol

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen complejos de borato-poliol para conservación mejorada de las composiciones. Más específicamente la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas (por ejemplo, composiciones oftálmicas de múltiples dosis) que contienen dos o más polioles diferentes conjuntamente con borato y un conservante, en particular cloruro de benzalconio (BAC).

Antecedentes de la invención

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas formuladas para así tener suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer los requisitos de eficacia de conservación de la Farmacopea de los Estados Unidos ("United States Pharmacopeia" "USP") y guías análogas en otros países. La capacidad de lograr la conservación se basa en una combinación única de componentes de formulación y en particular el uso de dos o más polioles diferentes en combinación con borato y un conservante, en particular BAC.

15 Se requiere que muchas composiciones farmacéuticas sean estériles (es decir, sustancialmente libres de bacterias, hongos y otros microorganismos patógenos). Los ejemplos de tales composiciones incluyen: disoluciones y suspensiones que se inyectan en los cuerpos de seres humanos u otros mamíferos; cremas, lociones, disoluciones u otras preparaciones que se aplican por vía tópica a heridas, abrasiones, quemaduras, sarpullidos, incisiones quirúrgicas, u otros estados en donde la piel no está intacta; y diversos tipos de composiciones que se aplican ya sea directamente al ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales, disoluciones de irrigación y productos farmacológicos), o se aplican a dispositivos que entrarán contacto con el ojo (por ejemplo, lentes de contacto).

20 Los tipos anteriores de composiciones pueden fabricarse en condiciones estériles por medio de procedimientos que conocen bien los expertos en la técnica. Sin embargo, una vez abierto el envase para un producto, de modo que la composición contenida en el mismo se expone a la atmósfera y otras fuentes de contaminación microbiana potencial (por ejemplo, las manos de un paciente humano), la esterilidad del producto puede verse comprometida. Tales productos se utilizan normalmente múltiples veces por el paciente, y por tanto se dice con frecuencia como son de naturaleza de "múltiples dosis".

25 Debido a la exposición frecuente, repetida de productos de múltiples dosis al riesgo de contaminación microbiana, es necesario emplear un medio para prevenir que se produzca tal contaminación. El medio empleado puede ser: (i) un agente químico que impide la proliferación de microbios en una composición, que se denomina en el presente documento "conservante antimicrobiano"; o (ii) un sistema de envasado que impide o reduce el riesgo de que los microbios alcancen una composición farmacéutica dentro de un recipiente.

30 Las composiciones oftálmicas de múltiples dosis previas por lo general han contenido uno o más conservantes antimicrobianos a fin de impedir la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Tales composiciones pueden entrar en contacto con la córnea ya sea directa o indirectamente. La córnea es particularmente sensible a agentes químicos exógenos. Por consiguiente, a fin de minimizar los posibles efectos dañinos sobre la córnea, es preferible usar conservantes antimicrobianos que sean relativamente no tóxicos para la córnea, y usar tales conservantes a concentraciones relativamente bajas.

35 El equilibrio de la eficacia antimicrobiana y los efectos toxicológicos potenciales de conservantes antimicrobianos a veces es difícil de lograr. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesaria para la conservación de formulaciones oftálmicas de la contaminación microbiana puede crear la posibilidad de efectos toxicológicos sobre la córnea y/u otros tejidos oftálmicos. El uso de concentraciones inferiores de los agentes antimicrobianos por lo general ayuda a reducir la posibilidad de tales efectos toxicológicos, pero las concentraciones inferiores pueden ser insuficientes para lograr el nivel requerido de eficacia biocida (es decir, conservación antimicrobiana). El uso de un nivel inadecuado de conservación antimicrobiana puede crear la posibilidad de contaminación microbiana.

40 Este equilibrio entre eficacia antimicrobiana y efectos toxicológicos potenciales de conservantes antimicrobianos se complica adicionalmente por el hecho de que muchos conservantes antimicrobianos son ineficaces cuando se usan conjuntamente con algunos excipientes farmacéuticos y/o algunos agentes terapéuticos farmacéuticos. Por ejemplo,

algunos conservantes se vuelven menos eficaces cuando se usan conjuntamente con agentes o excipientes terapéuticos cargados negativamente.

5 Se ha descubierto que a menudo es deseable BAC como conservante conjuntamente con una variedad amplia de agentes terapéuticos y excipientes farmacéuticos para situaciones en donde otros conservantes pueden ser ineficaces. Sin embargo, también se ha descubierto que BAC puede perder con rapidez su eficacia antimicrobiana cuando su concentración cae debajo de ciertos niveles umbral. Esta pérdida de eficacia es bastante desafortunada ya que las concentraciones de BAC debajo de estos niveles umbral pueden presentar efectos toxicológicos significativamente menores. Como tal, sería bastante deseable desarrollar un sistema de conservante que pueda potenciar los efectos antimicrobianos de concentraciones bajas de BAC de modo que pueda usarse BAC en situaciones en donde otros conservantes pueden ser ineficaces. Un sistema de este tipo sería particularmente deseable para composiciones oftálmicas.

10 Las composiciones oftálmicas por lo general se formulan como disoluciones isotónicas, tamponadas. Composiciones oftálmicas particularmente deseables son las que contienen borato o complejos de borato-poliol. Se describen ejemplos de tales composiciones en las patentes estadounidenses n.ºs 6.503.497; 6.011.062; 6.849.253; 5.603.929; 5.653.972; 5.849.792 y 5.631.287.

20 Por lo general se sabe que pueden usarse complejos de borato-poliol en composiciones oftálmicas para potenciar la actividad antimicrobiana en presencia de un conservante tal como un amonio cuaternario polimérico; véanse las patentes estadounidenses n.ºs 5.505.953; 5.811.466; 6.143.799 y 6.365.636. También se ha mostrado que el aumento en las cantidades de polirol tal como sorbitol o manitol puede aumentar significativamente la actividad antimicrobiana incluso cuando se emplean cantidades relativamente bajas de borato. Sin embargo, manitol y sorbitol también pueden afectar a la resistencia a la normalización del pH de las lágrimas después de la instilación de las composiciones en el ojo.

25 Por lo general, el componente de borato (por ejemplo, ácido bórico) de estos complejos puede proporcionar a la composición oftálmica resistencia significativa a la normalización del pH de las lágrimas. Por lo general es deseable que estas composiciones oftálmicas presenten al menos cierto grado de tamponamiento de modo que el pH natural de las composiciones no cambie significativamente con el paso del tiempo. Sin embargo, también es posible que las composiciones presenten un grado indeseablemente alto de tamponamiento de modo que, cuando se aplican, pueden provocar desgarre del ojo e incomodidad en el ojo ya que el ojo intenta mantener su propio pH. Por tanto, es deseable minimizar la resistencia de las composiciones a la normalización del pH de las lágrimas después de la aplicación. Los polioles mencionados anteriormente, en particular manitol, sorbitol o ambos, pueden potenciar significativamente la resistencia a la normalización del pH de las lágrimas del componente de borato. Por tanto, para el fin de mantener niveles deseados de tamponamiento, normalmente es deseable mantener concentraciones relativamente bajas de estos polioles en presencia de borato. Sin embargo, tales concentraciones inferiores pueden limitar o disminuir la actividad antimicrobiana de las composiciones oftálmicas.

30 En vista de lo anterior, sería particularmente deseable proporcionar una composición oftálmica que incluye complejo de borato-poliol formado con concentraciones inferiores de polioles y/o borato particulares e incluye concentraciones bajas de BAC al tiempo que presenta actividad antimicrobiana mejorada y actividad de tamponamiento deseable.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a una composición oftálmica de múltiples dosis que incluye un primer polirol, un segundo polirol, borato y cloruro de benzalconio (BAC). El primer polirol se selecciona a partir de manitol, sorbitol o una combinación de los mismos. El segundo polirol se selecciona a partir de propilenglicol, glicerina o una combinación de los mismos. El borato se incluye en una cantidad eficaz y esa cantidad eficaz es menor del 0,5% p/v de la composición global. El BAC se usa como conservante antimicrobiano y la concentración de BAC en la composición es mayor del 0,00001% p/v pero menor del 0.0035% p/v. La composición es preferiblemente acuosa y normalmente es al menos el 70% p/v y más normalmente al menos el 90 ó 95% p/v de agua purificada.

45 Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en la provisión de dos o más polioles diferentes en presencia de borato y cloruro de benzalconio (BAC) para proporcionar una composición farmacéutica y en particular una composición oftálmica que presenta actividad antimicrobiana deseada y/o actividad de tamponamiento deseada. Por tanto, la composición oftálmica incluye un primer polirol, un segundo polirol diferente del primer polirol, BAC y borato.

La composición oftálmica es una composición oftálmica de múltiples dosis que contiene un agente terapéutico. La composición normalmente se configura para aplicación tópica al ojo (por ejemplo, como gotas directamente al ojo).

A menos que se indique lo contrario, los porcentajes proporcionados para los componentes de la composición oftálmica de la presente invención son porcentajes en peso/volumen (p/v).

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “borato” se referirá a ácido bórico, sales de ácido bórico, derivados de borato y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos. Los más adecuados son: ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso, y otras sales de borato de este tipo. El borato interacciona con polioles, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, formando complejos de borato-poliol. El tipo y razón de tales complejos depende del número de grupos OH de un polioliol en átomos de carbono adyacentes que no están en configuración *trans* en relación entre sí. Debe entenderse que los porcentajes en peso/volumen de los componentes polioliol y borato incluyen aquellas cantidades ya sea como parte de un complejo o no.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término “polioliol” incluye cualquier compuesto que tenga al menos un grupo hidroxilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes que no están en configuración *trans* en relación entre sí. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o mezclas de los mismos, siempre y cuando el complejo resultante sea soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcar, ácidos de azúcar y ácidos urónicos. Polioles preferidos son azúcares, alcoholes de azúcar y ácidos de azúcar, incluyendo, pero sin limitarse a: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol.

- 15 Tal como se utiliza en el presente documento, la frase “menor de” en relación a una concentración especificada (por ejemplo, el 1% p/v) significa que el componente especificado (por ejemplo, conservante antimicrobiano) o bien no está presente en la composición en absoluto o bien está presente a una concentración menor del límite especificado (por ejemplo, el 1% p/v). Tal como se utiliza en el presente documento, la frase “una cantidad eficaz de” significa que un componente especificado está presente en la composición en una cantidad suficiente para tener un impacto sobre la capacidad terapéutica, la capacidad de tamponamiento, la capacidad conservante y/o la capacidad antimicrobiana de la composición.

- 20 Las composiciones de la presente invención incluyen el conservante cloruro de benzalconio. Tal como se usa en el presente documento, cloruro de benzalconio (BAC), a menos que se mencione específicamente otra cosa, significará cloruro de alquildimetilbencilamonio (ADBAC) y todos los derivados del mismo. Los derivados de ADBAC incluyen compuesto en donde el grupo alquilo de ADBAC se ha acortado o alargado y/o en donde uno o ambos de los dos grupos metilo de ADBAC se han cambiado a un grupo alquilo más grande.

- 25 La composición de la presente invención puede incluir otros conservantes además de BAC. Los posibles conservantes adicionales incluyen, sin limitación, peróxido de hidrógeno y compuestos de amonio cuaternario poliméricos. Sin embargo, es preferible que la composición esté sustancialmente libre o totalmente libre de cualquier conservante diferente de BAC.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, la frase “sustancialmente libre de” tal como se refiere a un componente de la composición oftálmica significa que se contempla que la disolución oftálmica pueda carecer totalmente de ese componente particular o incluya sólo una cantidad nominal de ese componente particular.

- 35 BAC está en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es mayor del 0,00001% p/v, más normalmente mayor de aproximadamente el 0,0003% p/v e incluso más normalmente mayor de aproximadamente el 0,007% p/v de la composición oftálmica. Además, BAC se usa en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menor del 0,0035% p/v e incluso posiblemente menor de aproximadamente el 0,0025 o incluso menor de aproximadamente el 0,0015% p/v de la composición oftálmica.

- 40 Tal como se sugirió anteriormente, la composición oftálmica incluirá una combinación de dos o más polioles siendo el primer polioliol diferente del segundo polioliol. El primer polioliol es uno que potencia significativamente la resistencia del componente de borato a la normalización del pH de las lágrimas tras la instilación de la composición oftálmica en el ojo. En cambio, el segundo polioliol es uno que no potencia o sólo mínimamente tal resistencia del componente de borato de la composición oftálmica.

El primer polioliol puede ser un solo polioliol o un grupo de polioles. Cada uno de los polioles del primer polioliol es preferiblemente un alcohol de azúcar que incluye una cadena de alquilo con grupo hidroxilo (grupos -OH) unido a una

parte sustancial (es decir, mayor del 50, el 70 o el 90 por ciento o todos) de los carbonos en la cadena de alquilo. Las cadenas de alquilo de cada uno de los polioles del primer polioli normalmente incluyen 5 carbonos (pentano), 6 carbonos (hexano), 7 carbonos (heptano) o cualquier combinación de los mismos. El primer polioli incluye manitol ((2R,3R,4R,5R)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol), sorbitol ((2R,3S,4S,5S)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol), combinaciones de los mismos.

- 5 Otro polioli adecuado posible para el primer polioli es xilitol ((2R,3R,4S)-pentano-1,2,3,4,5-pentanol). En una realización preferida, el primer polioli es totalmente o de manera sustancialmente total (es decir, al menos el 95% en peso) manitol o sorbitol o ambos. De estos, se prefiere normalmente que el primer polioli sea de manera sustancialmente total manitol.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término "de manera sustancialmente total", cuando se usa para describir qué componente[s] es/son parte de un componente de la composición oftálmica, significa que se contempla que el componente esté formado totalmente por uno o más componentes particulares o esté formado de manera sustancialmente total por aquellos uno o más componentes particulares estando sólo una cantidad nominal del componente formada por otros diferentes de aquellos uno o más componentes particulares.

- 15 El primer polioli normalmente es al menos el 0,01% p/v, más normalmente al menos aproximadamente el 0,15% p/v e incluso más normalmente al menos aproximadamente el 0,25% p/v de la composición oftálmica. El primer polioli también es menor de aproximadamente el 0,5% p/v de la composición oftálmica.

- 20 El segundo polioli también puede ser un solo polioli o grupo de polioles. Cada uno de los polioles del segundo polioli, como el primer polioli, es preferiblemente un alcohol de azúcar que incluye una cadena de alquilo con grupo hidroxilo (grupos -OH) unidos a una porción sustancial (es decir, mayor del 50, el 70 o el 90 por ciento o todos) de los carbonos en la cadena de alquilo. Las cadenas de alquilo de cada uno de los polioles del segundo polioli normalmente incluyen 2 carbonos (etano), 3 carbonos (propano) o 4 carbonos (butano). El segundo polioli incluye glicerol (propano-1,2,3-triol), propilenglicol (propano-1,2-diol), o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el segundo polioli es totalmente o de manera sustancialmente total (es decir, al menos el 95% en peso) glicerol o propilenglicol o ambos. De estos, normalmente se prefiere que el segundo polioli sea de manera sustancialmente total propilenglicol.

- 25 El segundo polioli es al menos el 0,1% p/v e incluso más normalmente al menos aproximadamente el 0,3% p/v de la composición oftálmica. El primer polioli también es menor de aproximadamente el 5% p/v, más normalmente menor de aproximadamente el 3% p/v, incluso más normalmente menor de aproximadamente el 1,8% p/v e incluso más normalmente menor de aproximadamente el 1,2% p/v de la composición oftálmica.

- 30 Por lo general, se contempla que pueden incluirse diversas cantidades de borato en las composiciones oftálmicas de la presente invención. Sin embargo, se ha descubierto que concentraciones inferiores de borato, cuando se usan en combinación con los dos o más polioles diferentes, pueden producir actividad antimicrobiana, eficacia de conservación, tamponamiento deseado inesperadamente superior o una combinación de los mismos. Para la presente invención, el borato es al menos el 0,05% p/v, más normalmente al menos aproximadamente el 0,1% p/v y todavía más normalmente al menos aproximadamente el 0,25% p/v de la composición oftálmica. Además, el borato es menor de aproximadamente el 0,5% p/v y todavía más normalmente menor de aproximadamente el 0,4% p/v e incluso posiblemente menor de aproximadamente el 0,35% p/v de la composición oftálmica.

- 40 La resistencia a la normalización del pH de las lágrimas de la composición oftálmica dentro del ojo normalmente está dentro de un intervalo deseado. Tal resistencia puede cuantificarse en términos de la cantidad o volumen de base o ácido por cantidad o volumen de composición oftálmica usada para cambiar el pH de la composición a un pH predeterminado. La cantidad de base o ácido requerida por volumen de cantidad de composición oftálmica para cambiar el pH natural de la composición al pH de las lágrimas (7,5) puede ser significativa ya que puede representar la resistencia que la composición proporcionará para normalizar al pH de las lágrimas después de la instilación de la composición en el ojo. En particular, para la presente invención, la resistencia a la normalización al pH de las lágrimas puede cuantificarse como el volumen de NaOH 1 N (NaOH 1 normal) o HCl 1 N (HCl 1 normal) requerido por volumen de composición oftálmica para cambiar el pH natural de la composición a pH de 7,5. Por ejemplo, la adición de 10 microlitros (μ l) de NaOH 1 N puede desplazar el pH de un mililitro (ml) de la composición oftálmica de su pH natural (por ejemplo, pH menor de 7,0) a un pH de 7,5. La composición oftálmica de la presente invención puede no necesitar nada de NaOH o HCl para lograr un pH de 7,5. Las composiciones oftálmicas típicas de la presente invención normalmente necesitan menos de 30 μ l, más normalmente menos de 25 μ l, más normalmente menos de 15 μ l, posiblemente menos de 10 μ l e incluso todavía posiblemente menos de 6,0 μ l de NaOH 1 N o HCl 1 N para llevar un (1) ml de la composición oftálmica a un pH de 7,5.

La presente invención se refiere particularmente a la provisión de composiciones oftálmicas de múltiples dosis que tienen suficiente actividad antimicrobiana para permitir que las composiciones satisfagan los requisitos de eficacia de conservante de la USP, así como otras normas de eficacia de conservante para composiciones farmacéuticas acuosas.

5 Las normas de eficacia de conservante para disoluciones oftálmicas de múltiples dosis en los Estados Unidos y otros países/regiones se exponen en la siguiente tabla:

Criterios de prueba de eficacia de conservante (“PET”) (reducción de orden logarítmico del inóculo microbiano a lo largo del tiempo)

	Bacterias	Hongos
USP 27	Una reducción de 1 log (90%), en el día 7; 3 logs (99,9%) en el día 14; y sin aumento después de día 14	Las composiciones deben demostrar a lo largo de todo el periodo de prueba, lo que significa sin aumentos de 0,5 logs o más, en relación con el inóculo inicial.
Japón	3 logs en 14 días; y sin aumento desde el día 14 hasta el día 28.	Sin aumento desde el recuento inicial en los días 14 y 28
Ph. Eur. A ¹	Una reducción de 2 logs (99%) en 6 horas; 3 logs en 24 horas; y sin recuperación después de 28 días	Una reducción de 2 logs (99%) en 7 días, y sin aumento después
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log a las 24 horas; 3 logs en el día 7; y sin aumento después	Una reducción de 1 log (90%) en el día 14, y sin aumento después
FDA/ISO 14730	Una reducción de 3 logs desde la exposición inicial en el día 14; y una reducción de 3 logs desde la exposición	Sin aumento mayor que el valor inicial en el día 14, y sin aumento mayor que el recuento de exposición en el día 14 hasta el día 28.

¹Hay dos normas de eficacia de conservante en la Farmacopea Europea “A” y “B”.

Las normas identificadas anteriormente para la USP 27 son sustancialmente idénticas a los requisitos establecidos en ediciones previas de la USP, en particular USP 24, USP 25 y USP 26.

10 Los sistemas de borato/poliol descritos en el presente documento pueden incluirse en diversos tipos de composiciones farmacéuticas para potenciar la actividad antimicrobiana y conservación de las composiciones, tales como composiciones oftálmicas, óticas, nasales y dermatológicas, pero es particularmente útil en composiciones oftálmicas. Los ejemplos de tales composiciones incluyen: composiciones farmacéuticas oftálmicas, tales como composiciones tópicas usadas en el tratamiento de glaucoma, infecciones, alergias o inflamación; composiciones para tratar lentes de contacto, tales como productos de limpieza y productos para potenciar la comodidad ocular de pacientes que usan lentes de contacto; y diversos otros tipos de composiciones oftálmicas, tales como productos lubricantes oculares, lágrimas artificiales, astringentes, y así sucesivamente. Las composiciones pueden ser acuosas o no acuosas, pero por lo general serán acuosas.

15 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de agentes terapéuticos. La invención puede incluir agentes terapéuticos que son no iónicos. También pueden utilizarse agentes terapéuticos catiónicos en las composiciones.

20 Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden estar contenidos en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen análogos de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost, travoprost y unoprostone), lípidos hipotensivos (por ejemplo, bimatoprost), y glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona y lotoprednol), timolol (por ejemplo, maleato de timolol), olopatadina (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina), brinzolamida, dorzolomida, brimonidina (por ejemplo, tartrato de brimonidina), emadastina, tandospirona, roscovitina, nepafenac, bradiginina, inhibidor de PDE4, combinaciones de los mismos o similares.

25 La presente invención puede referirse a la provisión de composiciones oftálmicas de múltiples dosis en conexión con el tratamiento de estados en los que la córnea o tejidos oculares adyacentes están irritados, o estados que requieren aplicación frecuente de una composición, tal como en el tratamiento de pacientes con ojo seco. Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles en el campo de lágrimas artificiales, lubricantes oculares y otras composiciones usadas para tratar estados de ojo seco, así como otros estados que implican inflamación o incomodidad ocular. Las composiciones también pueden ser particularmente útiles para tratar glaucoma.

30 La presente invención puede referirse a la provisión de composiciones oftálmicas de múltiples dosis en conexión con el tratamiento de estados en los que la córnea o tejidos oculares adyacentes están irritados, o estados que requieren aplicación frecuente de una composición, tal como en el tratamiento de pacientes con ojo seco. Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles en el campo de lágrimas artificiales, lubricantes oculares y otras composiciones usadas para tratar estados de ojo seco, así como otros estados que implican inflamación o incomodidad ocular. Las composiciones también pueden ser particularmente útiles para tratar glaucoma.

- Las composiciones de la presente invención pueden incluir agentes terapéuticos que presentan propiedades de conservante. Los ejemplos de tal agente terapéutico incluyen antiinfecciosos y/o antibióticos. Sin embargo, de manera ventajosa, las composiciones de la presente invención presentan conservación deseada sin la ayuda de agentes terapéuticos que ayudan a tal conservación. Por tanto, se contempla que las composiciones de la presente invención pueden estar total o sustancialmente libres de cualquier agente terapéutico que presente cualquier propiedad conservante sustancial. Tal como se usa en el presente documento, propiedades conservantes sustanciales, tal como se refiere a agentes terapéuticos, significa que el agente terapéutico es al menos una parte del motivo por el que una composición cumple una de las normas de eficacia de conservación de los Estados Unidos o Europa comentadas más adelante y que el reemplazo del agente terapéutico por un peso igual de agua, provocaría que la composición no cumpliera al menos una de estas normas que sí cumple con ese agente terapéutico. Como tales, las composiciones de la presente invención pueden estar libres o sustancialmente libres de cualquier agente terapéutico que se consideraría antiinfeccioso y/o antibiótico. En particular, la composición puede estar libre o sustancialmente libre de cualquier quinolona, en particular fluoroquinolonas.
- Las composiciones de la presente invención por lo general se formularán generalmente como disoluciones acuosas estériles. Las composiciones de la presente invención también se formulan para que sean compatibles con el ojo y/u otros tejidos que van a tratarse con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas para aplicación directa al ojo se formularán para así tener un pH y una tonicidad que son compatibles con el ojo. También se contempla que las composiciones puedan ser suspensiones u otros tipos de disoluciones.
- Las composiciones normalmente tendrán un pH en el intervalo de 4 a 9, preferiblemente de 5,5 a 8,5, y lo más preferiblemente de 5,5 a 8,0. Intervalos de pH particularmente deseados son de 6,0 a 7,8 y más específicamente de 6,2 a 7,7. Las composiciones tendrán una osmolalidad de 200 a 400 ó 450 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg), más preferible de 240 a 360 mOsm/kg.
- Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de excipientes farmacéuticos, tales como tensioactivos, agentes modificadores de la viscosidad y así sucesivamente.
- Se ha descubierto que la presente invención es particularmente ventajosa para formar suspensiones acuosas oftálmicas, en particular suspensiones de agentes terapéuticos, que incluyen un polímero aniónico como agente de viscosidad o agente de suspensión. Los ejemplos de polímeros aniónicos incluyen, sin limitación, polímero de carboxivinilo, goma xantana, goma gelan, ácido alginico de carboximetilcelulosa, carragenanos. Los ejemplos altamente preferidos de polímeros aniónicos incluyen polímero de carboxivinilo, goma xantana o una combinación de los mismos. Estos polímeros aniónicos normalmente son incompatibles con conservantes catiónicos cargados múltiplemente o de alto peso molecular tales como policuaternario-1. Sin embargo, estos polímeros aniónicos son sustancialmente más compatibles con cloruro de benzalconio. Notablemente, antes de la presente invención, normalmente eran necesarias concentraciones relativamente altas de cloruro de benzalconio para conservar suspensiones a base de polímero aniónico así como otras composiciones según los criterios de Ph. Eur B o Ph. Eur. A.
- Normalmente, el polímero de carboxivinilo tendrá una red de cadenas poliméricas reticuladas. Los polímeros a menudo se caracterizan porque tienen grupos funcionales de ácido carboxílico y preferiblemente contienen desde 2 hasta 7 átomos de carbono por grupo funcional. Polímeros de carboxivinilo preferidos incluyen carbómeros solubles en agua e hinchables en agua, disponibles bajo el nombre comercial CARBOPOL de la compañía B.F. Goodrich. Los polímeros comercialmente disponibles Carbopol 934P, 940 y 974P son altamente preferidos. La cantidad de polímero de carboxivinilo presente en la composición farmacéutica de la presente invención es normalmente de al menos aproximadamente el 0,05%, más normalmente al menos aproximadamente el 0,1%, incluso más normalmente al menos aproximadamente el 0,2%. Además, la cantidad de polímero de carboxivinilo presente en la composición farmacéutica de la presente invención es normalmente menor de aproximadamente el 4,0%, más normalmente menor de aproximadamente el 1,2%, incluso más normalmente menor de aproximadamente el 0,7%.
- Para suspensión, particularmente las que incluyen polímeros de carboxivinilo como agente de suspensión, es deseable que la viscosidad de las suspensiones sea suficientemente alta como para mantener un agente terapéutico suspendido durante un periodo de tiempo sustancial. La viscosidad de la suspensión es normalmente mayor de 0,005 Pas (5 cps), más normalmente mayor de 0,02 Pas (20 cps) e incluso más normalmente mayor de 0,03 Pas (30 cps). La viscosidad de la suspensión es normalmente menor de 1 Pas (1000 cps), más normalmente menor de 0,5 Pas (500 cps) e incluso más normalmente menor de 0,15 Pas (150 cps). La viscosidad de la suspensión es medida a una velocidad de cizalladura alta de 120 s⁻¹ (por ejemplo, a 60 rpm usando husillo CP-52). También es deseable que tal suspensión tenga una osmolalidad en el intervalo de 240 a 360 mOsm. En una realización, se usa cloruro de sodio para ajustar la tonicidad y viscosidad además de borato-poliol. Cuando se usa cloruro de sodio, la concentración de cloruro de sodio normalmente es lo suficientemente alta como para lograr la osmolalidad deseada pero menor del 0,9%, más normalmente menor del

0,6% e incluso más normalmente menor del 0,4% ya que el cloruro de sodio, junto con potencialmente borato y/o manitol, puede tener un impacto negativo sobre la viscosidad de la suspensión para al menos algunas composiciones.

5 Cuando la composición de la presente invención es una suspensión, normalmente es deseable que el agente terapéutico de la suspensión se redisperse con facilidad. Las suspensiones según la presente invención normalmente pueden redispersarse con no más de 20 segundos, más normalmente no más de 15 e incluso más normalmente no más de 10 segundos de agitación vigorosa.

10 Puede usarse un tensioactivo, por ejemplo, como un agente humectante en una suspensión o como solubilizante o como estabilizador. Los agentes tensioactivos preferidos son tiloxapol, polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (POE) (40) (o (aceite de ricino hidrogenado 40) de PEG (HCO-40). Cuando se usa, la concentración del agente tensioactivo que normalmente es suficiente para lograr un grado deseado de humectación es menor del 1,0% en peso, más normalmente menor del 0,5% e incluso más normalmente menor del 0,1% ya que concentraciones superiores de tensioactivo pueden efectuar una conservación negativa para al menos algunas composiciones.

15 Como una ventaja de la presente invención, se cree que las concentraciones inferiores de BAC dentro de las composiciones de la presente invención permiten que las composiciones sean más adecuadas para administraciones repetidas al ojo. Hay múltiples trastornos oculares tales como presión intraocular elevada (IOP) para los que el tratamiento deseado es la administración repetida de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores al ojo del mamífero de manera repetida durante un periodo de tiempo prolongado. Por tanto, una vez diagnosticado el/los ojo[s] de un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con un trastorno de este tipo, el tratamiento crónico del trastorno normalmente implica la administración repetida de una composición al/a los ojo[s]. En tal tratamiento, la composición puede administrarse al menos una vez a la semana, más normalmente al menos una vez al día e incluso posiblemente al menos dos veces o tres veces al día durante un periodo de al menos un mes, más normalmente al menos seis meses e incluso más normalmente al menos un año. Se cree que las composiciones son bastante adecuadas para tal tratamiento.

25 Además, cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro es facilitada como un intervalo, intervalo preferido o una lista de valores preferibles superiores y valores preferibles inferiores, ha de entenderse que esto da a conocer específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite de intervalo superior o valor preferido y cualquier límite de intervalo inferior o valor preferido, independientemente de si los intervalos se dan a conocer por separado. Cuando se menciona un intervalo de valores numéricos en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, el intervalo pretende incluir los puntos finales del mismo, y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el alcance de la invención se limite a los valores específicos mencionados al definir un intervalo.

30 La tabla A a continuación proporciona una lista de componentes a modo de ejemplo adecuados para una formulación preferida a modo de ejemplo de la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje en peso/volumen deseado para esos componentes.

TABLA A

<u>Componente</u>	<u>Porcentaje p/v</u>
Agente terapéutico	0,01, 0,1 ó 1,0
Tiloxapol	0,025
Carbómero	0,4 ó 0,2
Ácido bórico	0,3
Propilenglicol	0,75
Manitol	0,3
Cloruro de sodio	0,25
BAC	0,003
NaOH o HCl	Suficiente para lograr pH = 6,8
Agua purificada	C.S. 100

35 Se entiende que los porcentajes en peso/volumen en la tabla A pueden variar en $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ de los porcentajes en peso/volumen o más y que esas varianzas pueden usarse específicamente para crear intervalos para los componentes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje en peso/volumen de componente del 10% con una varianza de $\pm 20\%$ significa que el componente puede tener un intervalo de porcentaje en peso/volumen del 8 al 12% p/v.

Las formulaciones mostradas en los ejemplos se prepararon usando procedimientos que conocen bien los expertos habituales en la técnica en el campo de composiciones farmacéuticas oftálmicas.

5 La eficacia de conservante antimicrobiano tal como se establece por los ejemplos a continuación se determinó usando una prueba de exposición a organismo según los métodos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para productos de categoría 1A. Se inocularon muestras con niveles conocidos de uno o más de los siguientes: bacterias vegetativas Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), bacterias vegetativas Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 y *Escherichia coli* ATCC 8739), levadura (*Candida albicans* ATCC 10231) y moho (*Aspergillus niger* ATCC 16404). Las muestras se extrajeron entonces a intervalos especificados para determinar si el sistema de conservante antimicrobiano podía matar o inhibir la propagación de organismos introducidos a propósito en la formulación. La tasa o el nivel de actividad antimicrobiana determina el cumplimiento con las normas de eficacia de conservante de la USP para las categorías mencionadas de preparaciones.

TABLA B

Normas de conservantes para productos de categoría 1A de los EE.UU. presentados como reducción log de población de organismos					
Extracciones en el tiempo	6 horas	24 horas	7 días	14 días	28 días
Para Bacterias (<i>S. Aureus</i> , <i>P. Aeruginosa</i> y <i>E. Coli</i>)					
Ph. Eur. A	2,0	3,0	NA	NA	NR
Ph. Eur. B	NA	1,0	3,0	NI	NI
USP	NA	NA	1,0	3,0	NI
Para hongos (<i>C. Albicans</i> y <i>A. Niger</i>)					
Ph. Eur. A	NA	NA	2,0	NA	NI
Ph. Eur. B	NA	NA	NA	1,0	NI
USP	NA	NA	NI	NI	NI
NI = Sin aumento en esta o cualquier extracción en el tiempo siguiente					
NA = Punto de tiempo no requerido para la norma aplicable (por ejemplo, USP, Ph. Eur. B)					
NR = Sin organismos recuperados					

15 Tal como se muestra en la tabla B, la prueba de eficacia antimicrobiana de la USP 27 requiere que las composiciones que contienen productos de categoría 1A tengan suficiente actividad antibacteriana como para reducir un inóculo inicial de aproximadamente 10^5 a 10^6 bacterias en un log (es decir, una reducción del 90% en la población de microorganismos) a lo largo de un periodo de siete (7) días y en tres logs (es decir, una reducción del 99,9% en la población de microorganismos) a lo largo de un periodo de catorce (14) días, y requiere que no haya ningún aumento en la población de microorganismos después de la conclusión del periodo de 14 días. En relación con los hongos, las normas de la USP requieren que las composiciones mantengan la estasis (es decir, sin crecimiento) en relación con la población del inóculo inicial a lo largo de todo el periodo de prueba de 28 días. Un producto de categoría 1A es una inyección, u otros productos parenterales incluyendo emulsiones, productos óticos, nasales estériles y productos oftálmicos hechos con bases o vehículos acuosos.

25 El margen de error en el cálculo de las poblaciones de microorganismos por lo general se acepta que sea de +/- 0,5 logs. Por consiguiente, el término "estasis", tal como se utiliza en el presente documento en relación con las normas de la USP comentadas anteriormente, significa que la población inicial no puede aumentar más de 0,5 órdenes log, en relación con la población inicial.

Ejemplos

30 Las formulaciones de los ejemplos A-M se proporcionan como una ilustración de la deseabilidad de la presente invención. Los ejemplos ilustran la actividad antimicrobiana y/o eficacia de conservante de las composiciones oftálmicas de la presente invención que contienen la combinación de dos polioles diferentes particularmente en combinación con el borato, el compuesto de amonio cuaternario polimérico o ambos. Los porcentajes de componentes en los ejemplos A-M son porcentajes en peso/volumen.

Ejemplos A a C

35 La tabla C proporciona las composiciones A a C y datos relacionados con esas formulaciones. Cada una de las composiciones incluye carbómero 974P para aumentar viscosidad de las composiciones e incluye el 0,002% de BAC, ácido bórico y dos polioles. Las tres composiciones cumplen los criterios de la Ph. Eur. B/A. Estas composiciones

pueden usarse para suspensiones oftálmicas de fármacos tales como brinzolamida, roscovitina, amfenac amida, dexametasona, inhibidor de bradicinina, acetato de anecortavo, tandospirona, combinaciones de los mismos y sus combinaciones con otros fármacos.

Tabla C: ejemplos A a C con el 0,002% de BAC

Composición			A	COMPARATIVO B	COMPARATIVO C
Carbómero 974 P			0,45	0,45	0,45
Tiloxapol			0,025	0,025	0,025
Ácido bórico			0,3	0,6	0,3
Manitol			0,3	2,0	2
Propilenglicol			0,75	1	0,75
Cloruro de sodio			0,3	Ninguno	Ninguno
Cloruro de benzalconio			0,002	0,002	0,002
Edetato de disodio			Ninguno	Ninguno	Ninguno
Hidróxido de sodio/HCl			pH 7,0	pH 7,0	pH 7,0
Agua purificada			CS	CS	CS
Osmolalidad			279	324	259
Viscosidad (cps) a 120 s ⁻¹			49,6	68,2	127,9
Viscosidad (cps) a 12 s ⁻¹			144,4	210,4	480,7
Microorganismos, tiempo	Criterios de la Ph. Eur. A	Criterios de la Ph. Eur. B	Reducciones log		
<i>S. aureus</i> 6 horas	2,0	-	4,6	4,9	2,5
24 horas	3,0	1,0	4,9	4,9	4,9
7 días		3,0	4,9	4,9	4,9
14 días			4,9	4,9	4,9
28 días	NR ^a	NI ^b	4,9	4,9	4,9
<i>P. aeruginosa</i> 6 horas	2,0	-	5,0	5,0	4,8
24 horas	3,0	1,0	5,0	5,0	4,8
7 días		3,0	5,0	5,0	4,8
14 días			5,0	5,0	4,8
28 días	NR	NI	5,0	5,0	4,8
<i>E. coli</i> ^c 6 horas	NA ^d	NA	5,0	5,0	3,0
24 horas			5,0	5,0	5,0
7 días			5,0	5,0	5,0
14 días			5,0	5,0	5,0
28 días			5,0	5,0	5,0
<i>C. albicans</i> 7 días	2,0	--	4,7	4,7	4,8
14 días	NI	1,0	4,7	4,7	4,8
28 días	NI	NI	4,7	4,7	4,8
<i>A. niger</i> 7 días	2,0	--	3,1	3,1	3,7
14 días	NI	1,0	3,6	4,2	4,3
28 días	NI	NI	5,2	5,2	5,1

^aNR = Sin recuperación
^bNI = Sin aumento
^cLa Ph. Eur. No tiene requisito para *E. Coli*
^dNA = No aplicable

5 Ejemplo D

El ejemplo D presentado en la tabla 3 es una composición con el 0,002% de BAC, ácido bórico y dos polioles diferentes y se proyecta para cumplir con los criterios de PET de la Ph. Eur B y A.

Tabla D: Ejemplo D con el 0,002% de BAC

Composición	D
Ácido bórico	0,3
Sorbitol	0,25
Propilenglicol	1,6

Composición		D
Cloruro de benzalconio		0,002
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico		Ajustar pH 6,0 ± 0,2
Agua purificada		CS 100% p/v
Microorganismos		Reducciones log
<i>Staph a.</i>	6 H/24 H/7 días	4,9/4,9/4,9
<i>Pseudomonas a.</i>	6 H/24 H/7 días	5,0/5,0/5,0
<i>E. coli</i>	6 H/24 H/7 días	5,0/5,0/5,0
<i>Candida a.</i>	7 días	5,0
<i>A. niger</i>	7 días	3,7
		Proyectado para cumplir con los criterios de Ph. Eur. B y Ph. Eur A

Ejemplos E-G

Los tres ejemplos E-G contienen el 0,001% de BAC, ácido bórico. El ejemplo E también incluye dos polioles diferentes, sorbitol y propilenglicol. Se proyecta para cumplir con los criterios de PET de Ph. Eur B y A. Sin embargo, los ejemplos F que no contienen ácido bórico y el ejemplo G que contiene sólo un poliol (sorbitol) con ácido bórico no cumplen con los criterios de Ph. Eur B y Ph. Eur A.

5

Tabla E: Ejemplos E a G con el 0,001% de BAC

Composición	E	F	G
Clorhidrato de olopatadina	0,333%	0,333%	0,333%
Povidona K29-32	1,8%	1,8%	1,8%
Cafeína, anhídrida	1%	1%	1%
Sorbitol	0,25%	Ninguno	0,25%
Propilenglicol	0,75%	Ninguno	Ninguno
Cloruro de sodio	Ninguno	0,5	0,3
Cloruro de benzalconio	0,001%	0,001%	0,001%
Ácido bórico	0,6%	Ninguno	0,6%
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	Ajustar pH a 7,0	Ajustar pH a 7,0	Ajustar pH a 7,0
Fosfato de sodio dibásico anhidro	Ninguno	0,42	Ninguno
Agua purificada	CS hasta el 100%	CS hasta el 100%	CS hasta el 100%
Microorganismos	Reducciones de registros		
6 H/24 H/ 7 D <i>Staph A.</i>	4,3/4,3/4,9	0,3/3,1/4,9	0,6/4,4/4,9
6 H/24 H/ 7 D <i>Pseudomonas A.</i>	4,9/4,9/4,9	3,9/4,9/4,9	4,9/4,9/4,9
6 H/24 H/7 D <i>E. Coli</i>	2,3/4,9/4,9	2,4/3,8/4,9	0,2/0,9/4,9
7 D <i>Candida A.</i>	5,0	3,1	5,0
7 D/14 D/28 D <i>A. Niger</i>	2,0	0,5	1,4
	Proyectado para cumplir con Ph, Eur, B y A	No cumple con Ph, Eur, B y A	No cumple con Ph, Eur, B y A

Ejemplos H-M

Cada uno de los ejemplos H-M cumple con la eficacia de conservación de Ph. Eur A y/o Ph. Eur B.

Tabla F: Composiciones H-J con polímero de carboxivinilo y el 0,001% de BAC

Cada una de las composiciones H-J, entre otros usos, puede usarse como vehículos de suspensión para suspender agentes terapéuticos.			
Composición	H	I	J
Carbómero 974 P	0,45	0,45	0,45
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025
Ácido bórico	0,3	0,3	0,6
Manitol	1-5	0,3	2,0
Propilenglicol	0,75	0,75	0,75

Cada una de las composiciones H-J, entre otros usos, puede usarse como vehículos de suspensión para suspender agentes terapéuticos.

Composición	H	I	J
Cloruro de sodio	0,15	0,3	Ninguno
Cloruro de benzalconio	0,001	0,001	0,001
Hidróxido de sodio/HCl	pH 7,0	pH 7,0	pH 7,0
Agua purificada	CS	CS	CS
Osmolalidad	278	274	278
Viscosidad (cps) a 120 s ⁻¹	63,1	53,8	59,1
Viscosidad (cps) a 12 s ⁻¹	169	149	172
<i>S. aureus</i>	6 horas	0,2	0,0
	24 horas	2,6	1,4
	7 días	5,0	5,0
	14 días	5,0	5,0
	28 días	5,0	5,0
<i>P. aeruginosa</i>	6 horas	4,9	4,9
	24 horas	4,9	4,9
	7 días	4,9	4,9
	14 días	4,9	4,9
	28 días	4,9	4,9
<i>E. coli</i>	6 horas	1,4	1,4
	24 horas	3,1	3,4
	7 días	5,0	5,0
	14 días	5,0	5,0
	28 días	5,0	5,0
<i>C. albicans</i>	7 días	3,0	3,5
	14 días	4,3	4,8
	28 días	4,8	4,8
<i>A. niger</i>	7 días	3,2	3,5
	14 días	3,7	3,4
	28 días	3,6	3,0

Tabla G: Formulaciones de roscovitina con baja cantidad de BAC, ácido bórico y dos polioles

Composición	K	
Roscovitina (AL-39256)	1	
Carbómero 974P	0,45	
Tiloxapol	0,025	
Ácido bórico	0,3	
Manitol	0,3	
Propilenglicol	0,75	
Cloruro de sodio	0,28	
Cloruro de benzalconio	0,003	
Hidróxido de sodio/HCl	pH 7,2	
Agua purificada	CS	
Osmolalidad (mOsm/kg)	271	
Viscosidad (cps) a 12 s ⁻¹	198,1	
Viscosidad (cps) a 120 s ⁻¹	66,5	
<i>S. aureus</i>	6 horas	5,1
	24 horas	5,1
	7 días	5,1
	14 días	5,1
	28 días	5,1
<i>P. aeruginosa</i>	6 horas	4,9
	24 horas	4,9
	7 días	4,9
	14 días	4,9
	28 días	4,9
<i>E. coli</i>	6 horas	4,9

Composición		K
	24 horas	4,9
	7 días	4,9
	14 días	4,9
	28 días	4,9
<i>C. albicans</i>	7 días	4,8
	14 días	4,8
	28 días	4,8
<i>A. niger</i>	7 días	5,1
	14 días	5,1
	28 días	5,1

La composición K presenta una resistencia a la normalización de lágrimas de aproximadamente 4,4.

Tabla H: Formulaciones de brinzolamida y brinzolamida/brimonidina con baja cantidad de BAC, ácido bórico y dos polioles

Composición		M	N
Brinzolamida		1,0	1,0
Brimonidina		0,15	0,15
Carbopol 974P		0,4	0,4
Tiloxapol		0,025	0,025
Ácido bórico		0,3	0,3
Manitol		0,3	0,3
Propilenglicol		0,75	0,75
Cloruro de sodio		0,23	0,23
Cloruro de benzalconio		0,003	0,003
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico		CS para pH 6,5 ± 0,2	CS para pH 6,5 ± 0,2
Agua purificada		CS hasta el 100%	CS hasta el 100%
<i>S. aureus</i>	6 horas	5,0	5,0
	24 horas	5,0	5,0
	7 días	5,0	5,0
	14 días	5,0	5,0
	28 días	5,0	5,0
<i>P. aeruginosa</i>	6 horas	5,0	5,0
	24 horas	5,0	5,0
	7 días	5,0	5,0
	14 días	5,0	5,0
	28 días	5,0	5,0
<i>E. coli</i> ^o	6 horas	5,0	5,0
	24 horas	5,0	5,0
	7 días	5,0	5,0
	14 días	5,0	5,0
	28 días	5,0	5,0
<i>C. albicans</i>	7 días	4,8	4,8
	14 días	4,8	4,8
	28 días	4,8	4,8
<i>A. niger</i>	7 días	4,3	4,4
	14 días	4,1	4,3
	28 días	4,2	4,1

Las composiciones M y N presentan una resistencia a la normalización de lágrimas de aproximadamente 18.

5

Tabla I: Ejemplo O a V

Los ejemplos O a V muestran que tanto la osmolalidad como la viscosidad de formulaciones que contienen carbómero pueden obtenerse en el intervalo deseado usando cloruro de sodio al tiempo que se mantiene la concentración de sodio inferior al 0,4%.

ES 2 584 858 T3

Composición	O	P	Q	R
Carbopol 974P	0,4	0,4	0,4	0,4
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Ácido bórico	0,3	0,3	Ninguno	Ninguno
Manitol	0,3	0,3	0,3	0,3
Propilenglicol	0,75	0,75	0,75	0,75
Cloruro de sodio	0,23	0,23	0,23	0,40
Cloruro de benzalconio	0,002	Ninguno	0,002	0,002
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	CS hasta pH 6,5 ± 0,2	CS hasta pH 6,5 ± 0,2	CS hasta pH 6,5 ± 0,2	CS hasta pH 6,5 ± 0,2
Agua purificada	CS hasta el 100%	CS hasta el 100%	CS hasta el 100%	CS hasta el 100%
Osmolalidad (mOsm/kg)	253	244	200	268
Viscosidad (cps) a 120 s ⁻¹	51	59	63	21

Composición	S	T	U	V
Carbopol 974P	0,4	0,4	0,4	0,4
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3
Manitol	Ninguno	0,3	0,3	0,3
Propilenglicol	0,75	Ninguno	Ninguno	0,75
Cloruro de sodio	0,23	0,23	0,53	Ninguno
Cloruro de benzalconio	0,002	0,002	0,002	0,002
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	CS hasta pH 6,5 ± 0,2	CS hasta pH 6,5 ± 0,2	CS hasta pH 6,5 ± 0,2	CS hasta pH 6,5 ± 0,2
Agua purificada	CS hasta el 100%	CS hasta el 100%	CS hasta el 100%	CS hasta el 100%
Osmolalidad (mOsm/kg)	237	149	240	179
Viscosidad (cps) a 120 s ⁻¹	59	53	15	>155

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica de múltiples dosis que comprende:
brinzolamida, brimonidina o una combinación de las mismas como agente terapéutico;
- 5 un primer poliol, seleccionándose el primer poliol de manitol, sorbitol o una combinación de los mismos, siendo la concentración del primer poliol de al menos el 0,01% en p/v pero no mayor del 0,5% en p/v;
- un segundo poliol, seleccionándose el segundo poliol de propilenglicol, glicerina o una combinación de los mismos, siendo la concentración del segundo poliol de al menos el 0,1% en p/v pero menor del 5% en p/v de la composición;
- una cantidad eficaz de borato, siendo la cantidad eficaz de al menos el 0,05% en p/v y menor del 0,5% en p/v de la composición global;
- 10 BAC como conservante antimicrobiano, siendo la concentración de BAC en la composición mayor del 0,00001% en p/v pero menor del 0,0035% en p/v; y
agua.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición satisface Ph. Eur. A, Ph. Eur. B o ambas.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que la concentración del primer poliol es menor del 0,35%.
- 15 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración del BAC es menor del 0,0025% p/v de la composición.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración del BAC es menor del 0,0015% p/v de la composición.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el primer poliol es manitol.
- 20 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está libre de cualquier conservante diferente de cloruro de benzalconio.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la resistencia proporcionada por la composición a la normalización del pH de las lágrimas después de la instilación en el ojo es de menos de 25 µl de NaOH 1 M/ml de composición.
- 25 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la resistencia proporcionada por la composición a la normalización del pH de las lágrimas después de la instilación en el ojo es de menos de 15 µl de NaOH 1 M/ml de composición.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el pH de la composición es de desde 6,2 hasta 7,7.
- 30 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un polímero aniónico.
12. Composición según la reivindicación 11, en la que el polímero aniónico se selecciona de goma xantana o un polímero de carboxivinilo.
13. Composición según la reivindicación 11, en la que el polímero aniónico es un polímero de carboxivinilo.
- 35 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una suspensión con un agente terapéutico suspendido en disolución.

15. Composición según la reivindicación 14, en la que la viscosidad de la suspensión es mayor de 0,02 Pas (20 cps) pero menor de 0,5 Pas (500 cps) en donde la viscosidad de la suspensión se mide a una velocidad de cizalladura alta de 120 s⁻¹ a temperatura ambiente.
- 5 16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la composición está libre de cualquier agente antiinfeccioso o antibiótico.
17. Composición según la reivindicación 14 ó 15, en la que la suspensión se redispersa con no más de 15 segundos de agitación vigorosa.
18. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento de un ojo de un mamífero, comprendiendo el método:
- 10 administrar dicha composición al ojo del mamífero de manera repetida durante un periodo de tiempo prolongado.
19. Composición para su uso en un método como en la reivindicación 18, en la que la composición se administra al menos una vez al día durante un periodo de al menos un mes.
20. Composición para su uso en un método como en la reivindicación 18 ó 19 para su uso en dicho método que comprende además, antes de administrar, diagnosticar el ojo del mamífero con un trastorno ocular que se trata adecuadamente con administración crónica de un agente terapéutico.
- 15 21. Composición para su uso en un método como en la reivindicación 20, en la que el trastorno ocular es presión intraocular elevada.