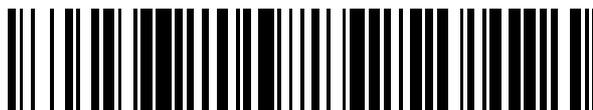


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 064**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2010 E 10749380 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2403493**

54 Título: **Composiciones oftálmicas antiinflamatoria no esteroideas**

30 Prioridad:

05.03.2009 US 398657

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

11.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOSSEINI, KAMRAN;
BOWMAN, LYLE, M.;
SI, ERWIN, C. y
PHAM, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 586 064 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 oftálmicas antiinflamatoria no esteroideas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones oftálmicas; más particularmente a formulaciones oftálmicas de agentes anti-inflamatorios no esteroideos; más particularmente la presente invención se refiere a formulaciones oftálmicas de bromfenaco.

Antecedentes de la invención

10 En la administración tópica de medicamentos en el ojo, pueden ser importantes una variedad de factores, entre ellos: bienestar, control, consistencia y exactitud de dosis, tipo y tiempo de cualquier interferencia en la visión, facilidad de administración, y momento de la entrega. Anteriores sistemas de reparto oftálmicos para bromfenaco han sufrido inconvenientes en una o más de estas áreas.

Compendio de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar una nueva composición de bromfenaco que pueda superar cualquiera de los inconvenientes anteriores.

15 La presente invención proporciona formulaciones oftálmicas tópicas que contienen un agente anti-inflamatorio no-esteroideo, bromfenaco, y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir. Se ha descubierto que la composición de la invención no sólo facilita una lenta liberación de bromfenaco durante un largo período de tiempo, sino que también facilita inesperadamente una mayor absorción y retención de bromfenaco por el humor acuoso del ojo en comparación con otras formulaciones de bromfenaco actualmente disponibles en el mercado.

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición oftálmica que incluye un polímero mucoadhesivo capaz de fluir y una cantidad efectiva terapéuticamente de bromfenaco, en donde la composición tiene una viscosidad formulada para la administración en forma de gota en el ojo de un mamífero. En otra realización relacionada, el bromfenaco se retiene en o se transporta con el polímero mucoadhesivo capaz de fluir. En otra realización relacionada, el polímero mucoadhesivo capaz de fluir es un sistema de reparto de liberación retardada.

25 En otra realización relacionada, el polímero mucoadhesivo capaz de fluir es un polímero que contiene carboxilo, tales como policarbofilo o DuraSite®. En otra realización, la composición oftálmica incluye además una cantidad terapéuticamente efectiva de ceterolaco. En otra realización relacionada, el polímero mucoadhesivo está en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el polímero está en una cantidad de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,0% en peso de la composición.

30 En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,045% a aproximadamente 0,09% en peso de la composición. En otra realización relacionada, la composición tiene un pH de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 8,5. En otra realización relacionada, la composición tiene un pH de aproximadamente de 8,3. En otra realización relacionada, la viscosidad de la composición está en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 centipoises (cps). En otra realización relacionada, la viscosidad de la composición es de aproximadamente 1.500 cps.

40 En otro aspecto, la invención se refiere a un sistema de liberación retardada de bromfenaco, que incluye un polímero mucoadhesivo capaz de fluir y una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva en una composición oftálmica; en donde el polímero mucoadhesivo capaz de fluir está en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición y el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,045% a aproximadamente 0,09% en peso de la composición. En una realización relacionada, el bromfenaco se retiene en o se transporta con el polímero mucoadhesivo capaz de fluir. En otra realización relacionada, el polímero mucoadhesivo capaz de fluir es un polímero que contiene carboxilo. En otra realización relacionada, el polímero que contiene carboxilo es policarbofilo o DuraSite®. En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,09% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el polímero está en una cantidad de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,0% en peso de la composición. En otra realización relacionada, la composición tiene un pH de aproximadamente de 7,4 a aproximadamente 8,5. En otra realización relacionada, la composición tiene un pH de aproximadamente 8,3. En otra realización relacionada, la viscosidad de la composición está en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 cps. En otra realización relacionada, la viscosidad de la composición es aproximadamente 1.500 cps.

55 En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para el tratamiento terapéutico del ojo de un mamífero que incluye: (a) suministro de una composición oftálmica que tiene bromfenaco en una cantidad terapéuticamente

efectiva de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición; (b) administrar dicha composición en el ojo de un mamífero que lo necesite para tratar la inflamación o afecciones inflamatorias del ojo. En otra realización relacionada, el bromfenaco se retiene en o se transporta con el polímero mucoadhesivo capaz de fluir. En otra realización relacionada, el polímero mucoadhesivo capaz de fluir es un polímero que contiene carboxilo. En otra realización relacionada, el polímero que contiene carboxilo es policarbofilo o DuraSite®. En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,09% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,045% a aproximadamente 0,09% en peso de la composición. En otra realización relacionada, el polímero está en una cantidad de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,0% en peso de la composición. En otra realización relacionada, la composición tiene un pH de aproximadamente de 7,4 a aproximadamente 8,5. En otra realización relacionada, la composición tiene un pH de aproximadamente 8,3. En otra realización relacionada, la viscosidad de la composición está en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 cps. En otra realización relacionada, la viscosidad de la composición es de aproximadamente 1.500 cps.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición o método para combinación terapéutica del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva, una cantidad terapéuticamente efectiva de cetorolaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite®, en donde la composición tiene una viscosidad formulada para la administración en forma de gota en el ojo de un mamífero. En otro aspecto la invención se refiere a una composición o método para combinación terapéutica del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva, un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite® y uno más agentes anti-inflamatorios no esteroideos adicionales tales como, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cetorolaco. En una realización, se incluye cetorolaco en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso de la composición. En otra realización, se incluye cetorolaco en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición. En otro aspecto, la invención se refiere a una composición o método para la combinación terapéutica del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva, un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite® y uno o más agentes anti-inflamatorios esteroideos. En otro aspecto, la invención se refiere a una composición o método para combinación terapéutica del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva, un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite® y uno más agentes antibacterianos. En una realización, relacionada con cualquiera de los aspectos anteriores, la invención se refiere a una composición o método para combinación terapéutica del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad terapéuticamente efectiva de bromfenaco, un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite® y un agente adicional terapéuticamente activo que se selecciona del grupo que consiste en un agente antibiótico antibacteriano, un agente antibacteriano sintético, un agente antibiótico antifúngico, un agente antifúngico sintético, un agente antineoplásico, un agente anti-inflamatorio esteroideo, un agente anti-inflamatorio no-esteroideo, un agente anti-alérgico, un agente para tratar el glaucoma, un agente antiviral y un agente anti-micótico.

Se entiende que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada a continuación son sólo ejemplos y explicaciones y no son restricciones de la invención, como se reivindica.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra las diferencias en la concentración de bromfenaco en el humor acuoso como un factor de tiempo siguiendo una aplicación de dosis única del 0,045% de bromfenaco en DuraSite®, Xibrom® y bromfenaco marcado radiactivamente (radio-Xibrom®) en el ojo de un mamífero a tiempo cero.

La Figura 1B muestra las diferencias en la concentración de bromfenaco en el humor acuoso como un factor de tiempo siguiendo una aplicación de dosis única del 0,09% de bromfenaco en DuraSite®, Xibrom® y bromfenaco marcado radiactivamente (radio-Xibrom®) en el ojo de un mamífero a tiempo cero.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere generalmente a las formulaciones oftálmicas tópicas que contienen bromfenaco, un agente anti-inflamatorio no-esteroideo (AINES), y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir. Los solicitantes no sólo encontraron que las composiciones de la invención facilitan una lenta liberación del bromfenaco durante un largo tiempo, sino que también descubrieron inesperadamente que las composiciones de la invención facilitan una mayor absorción y retención del bromfenaco por el humor acuoso del ojo comparado con otras formulaciones de bromfenaco.

La absorción y retención aumentadas del bromfenaco en el ojo, proporcionada por las composiciones del presente invención, permite aplicar a los sujetos dosis menores (por ejemplo, una vez al día) de bromfenaco para tratar el ojo

afectado. La dosis reducida aumenta la comodidad de uso de la formulación de bromfenaco, mientras que una mayor absorción y retención de bromfenaco en el ojo aumenta la eficacia del bromfenaco para tratar la inflamación y las afecciones inflamatorias del ojo. En general, se demuestra que el control sobre la dosis y concentración de los AINES repartidos en el humor acuoso se han correlacionado con una mayor eficacia en el tratamiento de la inflamación del ojo (Bucci et al., J Cataract Refract Surg. 34(9):1509-12 (2008)).

Los agentes anti-inflamatorios no-esteroides se conocen por inhibir ciclooxigenasas, enzimas asociadas con el dolor e inflamación en mamíferos. Las ciclooxigenasas son esenciales en la biosíntesis de prostaglandinas, en muchos modelos animales se ha demostrado que son mediadores de la inflamación intraocular. Aunque los compuestos esteroideos se han usado para tratar tal inflamación, agentes anti-inflamatorios no-esteroides del grupo de fármacos conocido como inhibidores de la ciclooxigenasa se han sustituido porque no han demostrado la misma predisposición para producir efectos secundarios en tejidos oculares comparado con esteroides oftálmicos. Los agentes no-esteroides han sido también ampliamente prescritos para reducir el dolor e inflamación en un gran número de tejidos. Cuando se usan como agentes tópicos en el ojo, suprimen las respuestas inflamatorias y han demostrado prevenir efectos secundarios particulares del traumatismo quirúrgico (previniendo sobre la pupila la meiosis quirúrgica), acumulación de fluido en la parte posterior del ojo tras una cirugía por catarata (edema macular post-quirúrgico) y la aparición de células inflamatorias y filtraciones en la cámara anterior. La aplicación tópica de agentes anti-inflamatorios no-esteroides en el ojo parece también aliviar el picor debido a la conjuntivitis alérgica. Diclofenaco sódico, suprofeno, y flurbiprofeno son agentes anti-inflamatorios no-esteroides que se han usado para el tratamiento de la inflamación postoperatoria en pacientes que han sufrido la eliminación de cataratas.

El bromfenaco es un agente anti-inflamatorio no-esteroides comúnmente usado para tratar pacientes que han sufrido la eliminación de cataratas. La estructura química del bromfenaco se divulga en la Patente de Estados Unidos N°. 4.910.225. En la actualidad una solución oftálmica estéril de bromfenaco como una sal de sodio equivalente al 0,09% del ácido de bromfenaco libre se comercializa como Xibrom® por ISTA/Senju Pharmaceuticals con un programa de dosificación recomendado de una gota cada 12 horas. Sin embargo, Xibrom® ha demostrado no proporcionar un buen control en la inflamación mediada por prostaglandinas cuando se comparó con ceterolaco (otro AINE) debido en parte a su concentración en la gota en el ojo después de doce horas, acorde con su programa de dosificación certificado (Bucci et al., J Cataract Refract Surg. 34(9):1509-12 (2008)).

Es objeto de la presente invención proporcionar nuevas formulaciones oftálmicas tópicas que contengan bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir que reduzca la dosis requerida del bromfenaco para, por ejemplo, la administración una vez al día facilitando la absorción y retención de una mayor concentración de bromfenaco en el ojo y/o sus tejidos relacionados o adyacentes tales como, por ejemplo, la retina para tratar la inflamación mediada por prostaglandinas o afecciones inflamatorias del ojo.

Como se emplea en esta memoria, el término "composición oftálmica" se refiere a una composición destinada para la aplicación en el ojo o tejidos relacionados o adyacentes tales como, por ejemplo, el párpado. El término incluye también composiciones destinadas para tratar terapéuticamente afecciones del ojo en sí o los tejidos adyacentes del ojo y composiciones administradas por vía oftálmica para tratar terapéuticamente una afección local u otra que implica al ojo. La composición oftálmica se puede aplicar tópicamente o mediante otras técnicas, conocidas por los expertos en la técnica, tales como inyección en el ojo o en sus tejidos relacionados. Ejemplos de una administración tópica adecuada en el ojo incluyen administración de gotas y mediante formulaciones pulverizadas en el ojo. Una vía de administración tópica más adecuada es mediante inyección subconjuntival. Los agentes se pueden proporcionar también en el ojo periocular o retro-orbitalmente. Aunque es una ventaja de la invención que la administración intracamerar no se requiera, ésta y otras vías de administración no están fuera del alcance de la invención.

Como se emplea en esta memoria, el término "polímero mucoadhesivo capaz de fluir" se refiere a un polímero que contiene carboxilo, por ejemplo polímeros de ácido acrílico ligeramente reticulados o similares, que tienen un óptimo índice de absorción, seguridad, degradabilidad y floabilidad en la mucosa en vivo para una gota ocular. Los polímeros mucoadhesivos capaz de fluir que se usan en la presente invención son polímeros transportadores biodegradables, insolubles en agua, absorbentes de la humedad que incluyen polímeros que contienen carboxilos ligeramente reticulados tales como policarbofilo (Noveon® AA-1, Lubizol Corp., Wickliffe, Ohio) u otros polímeros Carbopol® (Lubizol Corp., Wickliffe, Ohio). Polímeros adecuados que contienen carboxilo y métodos para fabricarlos que se pueden usar en la presente invención se describen en la Patente de Estados Unidos N°. 5.192.535 por Davis et al. Un sistema adecuado de polímeros que contienen carboxilo para uso en la presente invención se conoce por la marca registrada DuraSite® (Insite Vision Inc., Alameda, CA), que contiene policarbofilo, que es un sistema de reparto oftálmico tópico de liberación retardada que libera el fármaco en una velocidad controlada. DuraSite® abarca a polímeros ligeramente reticulados que se preparan por suspensión o emulsión polimerizando al menos aproximadamente el 90% en peso de un monómero insaturado monoetilénicamente que contiene carboxilo tal como el ácido carboxílico con aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% en peso de un agente reticular polifuncional, o difuncional tal como divinilglicol (3,4-dihidroxi-1,5-hexadieno), que tiene un tamaño de partícula de no más de aproximadamente 50 µm del diámetro esférico equivalente, cuando se formula con un medicamento oftálmico, por ejemplo, bromfenaco, dentro de soluciones o suspensiones en un medio acuoso en el que la cantidad de polímeros está en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso, basado en el total del peso de la suspensión acuosa, el pH es de aproximadamente 7.4 a aproximadamente 8,5, y la presión osmótica (osmolalidad o tonicidad) es de aproximadamente 10 mOsM a aproximadamente 400 mOsM, proporciona nuevos

sistemas de reparto de medicamentos oftálmicos tópicos que tienen viscosidades bajas adecuadas que les permiten administrarse fácilmente en forma de gota en el ojo, y de este modo ser administrados confortablemente de forma constante en dosificaciones exactas. Las composiciones de la invención que contienen DuraSite® serán rápidamente gelificadas en el ojo tras entrar en contacto con el fluido de la lágrima del ojo con una viscosidad sustancialmente mayor que la de la suspensión o solución originalmente introducidas y así permanecer en el sitio durante largos periodos de tiempo para proporcionar la liberación retardada del medicamento oftálmico.

Como se emplea en esta memoria, el término "retenido en o transportado con" o "reteniendo o transportando" comprende generalmente a todas las formas en las que el bromfenaco se puede asociar con el polímero mucoadhesivo capaz de fluir. Por ejemplo, el bromfenaco puede estar disperso en la solución acuosa por todo el polímero. Una concentración de bromfenaco de hasta aproximadamente 0,09% estará mezclada con la solución o dispersa por todo el vehículo del polímero mucoadhesivo capaz de fluir. El bromfenaco puede estar también en suspensión con el polímero dependiendo de su concentración. Por ejemplo, cuando se usa bromfenaco en una cantidad mayor de aproximadamente 0,36% en peso de la composición, algo del bromfenaco puede estar en suspensión con el vehículo del polímero mientras que una cantidad de hasta aproximadamente 0,36% de bromfenaco estará aún en solución y mezclado con el vehículo del polímero.

Como se emplea en esta memoria, el término "inflamación o afecciones inflamatorias del ojo" se refiere a una enfermedad ocular o cualquier afección inflamatoria del ojo y de los tejidos externos adyacentes del ojo, por ejemplo, el párpado, afectados por varios agentes o eventos exógenos o endógenos. Factores endógenos incluyen, pero no se limitan a, quimioquinas inflamatorias, citoquinas, mediadores, factores de transcripción nuclear, antígenos, autógenos u hormonas que pueden causar inflamación aguda o crónica, dolor, enrojecimiento, edema, acuosidad y picor del ojo o de sus tejidos adyacentes. Agentes o eventos exógenos incluyen, pero no se limitan a, infección, lesión, radiación, cirugía o daño del ojo o sus tejidos adyacentes, que inician reacciones bioquímicas que conducen a una inflamación. Una enfermedad ocular es causada por filtración vascular en el ojo o por inflamación en el ojo. Ejemplos de afecciones relacionadas con inflamación en el ojo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: traumatismo quirúrgico; ojo seco; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis viral; conjuntivitis bacteriana; blefaritis; uveítis anterior; lesión por un químico; radiación o quemadura térmica; o penetración de un cuerpo extraño, signos y síntomas de problemas del ojo (por ejemplo, dolor en o alrededor del ojo, enrojecimiento especialmente acompañado por dolor en el ojo (con o sin movimiento), sensibilidad extrema a la luz, halos (círculos coloreados o halos alrededor de luces), ojo saltón (protuberancia) o edema de los tejidos del ojo, secreción, lagrimeo escaso o excesivo; párpados pegados, especialmente al despertarse, sangre dentro del ojo frontal (en la parte coloreada) o blanca del ojo); cataratas; dolor e inflamación asociados con el uso de lentes de contacto; afecciones corneales (por ejemplo, escisión de un tumor conjuntival, conjuntivitis ("Ojo Rojo"), edema corneal tras una cirugía de cataratas, opacidad corneal, trasplante corneal, úlcera corneal, síndrome del ojo seco, distrofias, afecciones asociadas con queratectomía fototerapéutica por láser de excímero, queratitis por herpes simple, queratocono, pterigión, síndrome de erosión recurrente); trastornos del movimiento del ojo; glaucoma; oncología ocular, oculoplastias (por ejemplo, cirugía cosmética, enucleación, lesión del párpado y de la órbita, ectropión, entropión, enfermedad de Graves, parpadeo involuntario); afecciones asociadas con cirugía refractiva; y afecciones de la retina.

Como se emplea en esta memoria, el término "sistema de reparto de liberación retardada" o "composición de liberación retardada" se refiere a una composición que comprende un polímero mucoadhesivo capaz de fluir -que es un polímero que contiene carboxilo tal como un policarboxilato y DuraSite®, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 5.192.535- que facilita una liberación retardada de bromfenaco. Tales composiciones pueden incluir además de bromfenaco otros agentes biológicamente activos. Típicamente, las composiciones de liberación retardada de la invención pueden contener de aproximadamente 0,005% (p/p) a aproximadamente 0,5% de bromfenaco (ácido libre). En una realización, el intervalo de la carga de bromfenaco está entre aproximadamente 0,01% (p/p) a aproximadamente 0,2%. En otra realización, el intervalo de la carga de bromfenaco está entre aproximadamente 0,045% (p/p) a aproximadamente 0,09%. Los sistemas de reparto de liberación retardada o composiciones de esta invención se pueden formar dentro de muchas formas tales como una solución, un gel, una lámina, un gránulo, una barra, un filamento, un cilindro, un disco, una oblea, nanopartículas o una micropartícula. Una "micropartícula" como se define en la presente memoria, comprende un componente polimérico que tiene un diámetro de menos de aproximadamente un milímetro y en el que está disperso el bromfenaco. Una micropartícula puede tener una forma esférica, no-esférica o irregular. Típicamente, la micropartícula será de un tamaño adecuado para la inyección. En una realización, el intervalo del tamaño para las micropartículas es de aproximadamente de uno hasta aproximadamente de 50 micras de diámetro.

Como se emplea en esta memoria, un agente biológicamente activo de liberación retardada es una liberación del agente biológicamente activo (por ejemplo, bromfenaco) mediante un sistema o composición de reparto de liberación retardada. La liberación ocurre a lo largo de un período que es mayor que el de aquel período durante el que una cantidad significativa terapéuticamente del agente biológicamente activo será disponible siguiendo la administración directa de una solución del agente biológicamente activo. En una realización, ocurre la liberación retardada a lo largo de un período de más de seis a doce horas, tal como aproximadamente veinticuatro horas o más. Una liberación retardada del agente biológicamente activo puede ser una liberación continua o discontinua, con intervalos de liberación relativamente constantes o variantes. La continuidad de liberación y el nivel de liberación se pueden afectar por el tipo de composición del polímero usado (por ejemplo, proporción de monómeros, peso molecular, y

combinaciones variables de polímeros), agente de carga, y/o selección de excipientes para producir el efecto deseado.

5 Como se emplea en esta memoria, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a reducir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir una enfermedad o una afección del ojo en sí o del tejido adyacente del ojo o los síntomas asociados a los mismos. El término abarca también la profilaxis, terapia y cura. El sujeto que recibe el "tratamiento", o que se somete a "tratamiento" es cualquier mamífero que necesite de tal tratamiento para (inflamación relacionada con el ojo o afecciones inflamatorias), incluyendo primates, como por ejemplo seres humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado bovino, porcino y ovino; y aves y mamíferos domesticados y mascotas en general.

10 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se emplea en esta memoria, significa que la cantidad de una composición produce una respuesta medicinal o biológica beneficiosa en un tejido, sistema, animal o ser humano. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención es una dosis que conduce a una mejora o cura clínicamente detectable (como se define anteriormente) del ojo de un sujeto que sufre de una afección o enfermedad inflamatoria ocular.

15 Como se emplea en esta memoria, el término "aproximadamente" se refiere a una aproximación de un valor declarado dentro de un intervalo aceptable, por ejemplo $\pm 5\%$ del valor declarado.

Es un aspecto de la presente invención proporcionar nuevas composiciones oftálmicas para tratar la inflamación y afecciones inflamatorias del ojo; tales composiciones incluyen bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir para aumentar la retención de bromfenaco en el ojo durante un mayor periodo de tiempo.

20 Es además otro aspecto de la invención proporcionar un nuevo sistema de reparto de liberación retardada para bromfenaco, que incluye bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir. Es un objeto de la invención proporcionar un nuevo sistema de reparto de liberación retardada para el reparto oftálmico tópico de bromfenaco.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones y sistemas de reparto de liberación retardada oftálmica de bromfenaco adecuados para la administración a intervalos de una vez al día o menos, por ejemplo, una vez cada dos o tres días.

25 Otro tipo de aspecto de esta invención es proporcionar un método para un fácil tratamiento terapéutico usando una composición o un sistema de reparto que incluye bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir, que tiene un tiempo de liberación prolongado para bromfenaco facilitando una mayor absorción y retención de bromfenaco en el ojo a lo largo del periodo de liberación.

30 Otro aspecto de la invención es proporcionar nuevos métodos para tratar, mejorar o reducir la inflamación o afecciones inflamatorias del ojo proporcionando una composición o un sistema de reparto que contiene bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir, que tiene un tiempo de liberación prolongado para bromfenaco, facilitando una mayor absorción y retención de bromfenaco en el ojo a lo largo del periodo de liberación.

35 Un aspecto más de esta invención es proporcionar nuevos métodos para tratar, mejorar o reducir la inflamación o afecciones inflamatorias del ojo proporcionando una composición o un sistema de reparto que contiene bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir, que tiene un tiempo de liberación prolongado para bromfenaco, facilitando una mayor absorción y retención de bromfenaco en el ojo a lo largo del periodo de tiempo de liberación.

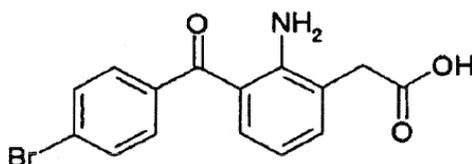
40 Según un aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar la inflamación o afecciones inflamatorias del ojo o una enfermedad ocular, lesión o trastorno en un paciente administrando una formulación oftálmica tópica descrita en la presente memoria. Además el método puede incluir un régimen de dosificación de una, a dos veces al día de administración dentro de dicho ojo para tratar el dolor y/o inflamación asociado con dicha enfermedad ocular, lesión o trastorno. En una realización, la dosificación de la formulación de bromfenaco es de una vez al día.

45 Un aspecto más de la presente invención es un método terapéutico en donde dicha enfermedad ocular, lesión o trastorno es causado por cirugía, daño físico ocular, glaucoma, degeneración macular, o retinopatía diabética. La formulación de bromfenaco, en concordancia con las composiciones o métodos de la invención, se pueden usar para tratar afecciones de la retina (por ejemplo, edema macular, degeneración macular, etc.) ya que la aplicación tópica de las composiciones descubiertas resultan en mayores concentraciones del fármaco en la retina, por ejemplo, bromfenaco. Es también un aspecto de la invención el uso de formulaciones de bromfenaco de la invención para tratar una enfermedad, lesión o trastorno ocular en donde la enfermedad, lesión o trastorno ocular está causada por filtración vascular ocular o por inflamación ocular. Ejemplos de afecciones relacionadas por inflamación ocular incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: traumatismo quirúrgico; ojo seco; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis viral; conjuntivitis bacteriana; blefaritis; uveítis anterior; lesión por un químico; radiación o quemadura térmica; lesión por penetración de un cuerpo extraño, dolor en o alrededor del ojo, enrojecimiento especialmente acompañado por dolor en el ojo; sensibilidad a la luz; halos (círculos coloreados o halos alrededor de luces); ojo saltón (protuberancia); edema de los tejidos del ojo; descarga, lagrimeo escaso o excesivo; párpados pegados; sangre dentro del ojo frontal (en la parte coloreada) o blanca del ojo); cataratas; dolor e inflamación asociados con el uso de lentes de contacto; afección asociada a la córnea; escisión de un tumor conjuntival; conjuntivitis conocida

5 como Ojo Rojo; edema corneal tras una cirugía de cataratas; opacidad corneal; trasplante corneal; úlcera corneal; síndrome del ojo seco; distrofias; afecciones asociadas con queratectomía fototerapéutica por láser de excímero; queratitis por herpes simple; queratocono; pterigión; síndrome de erosión recurrente; trastornos del movimiento del ojo; glaucoma; oncología ocular; afecciones por oculoplastias resultantes de cirugía cosmética, enucleación, lesiones del párpado y de la órbita, ectropión, entropión, enfermedad de Graves, parpadeo involuntario; afecciones asociadas con cirugía refractiva; y afecciones de la retina.

10 Afecciones de la retina incluyen, pero no se limitan a, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad ocular relacionada con AINES (por ejemplo, retinitis por citomegalovirus (CMV)), retinocoroidopatía en perdigonada (de sus siglas en inglés, BR), melanoma coroidal, enfermedades de las capas, manchas en copos de algodón, retinopatía diabética, edema macular diabética, edema macular cistoide, degeneración en mosaico, enfermedad macular (por ejemplo, degeneración macular, distrofia macular hereditaria, edema macular, agujero macular, agujero macular, hoyuelo macular, coriorretinopatía serosa central), síndrome de histoplasmosis ocular (de sus siglas en inglés, OHS), desprendimiento del vítreo posterior, desprendimiento retinal, obstrucción de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, retinoblastoma, retinopatía del prematuro, (de sus siglas en inglés, ROP), retinitis pigmentosa, retinosquiasis (adquirida y ligada a X), enfermedad de Stargardt, toxoplasmosis (que afecta la retina) y uveítis.

15 El bromfenaco es un agente anti-inflamatorio no-esteroideo que tiene la fórmula estructural de



20 El compuesto anterior que se usa en concordancia con la invención puede estar en forma de sal o en forma hidratada o en ambas. Las formas de sal incluyen sales de metales alcalinos como sal sódica y sal potásica, sales de metales alcalinotérreos tales como sal cálcica y sal magnésica, entre otros, y se puede usar cualquier tipo de sal adecuada, siempre y cuando pueda alcanzar el objeto de la invención. La forma hidratada incluye monohidrato, sesquihidrato (1,5 H₂O), dihidrato, pentahidrato y se puede usar cualquier otra forma hidratada adecuada, siempre y cuando pueda alcanzar el objeto de la invención.

25 La presente invención proporciona también kits que incluyen una composición que tiene bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir para aplicación en el ojo de un mamífero. El kit incluye además instrucciones de cómo usar la composición, cuentagotas y otra parafernalia útil para reparto tópico en el ojo.

En una realización, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, la composición de la invención tiene un pH de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 8,5; en otras realizaciones el pH es de aproximadamente 8,3.

30 En una realización, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, el contenido de bromfenaco en las composiciones es de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición. En otra realización, el contenido de bromfenaco en las composiciones es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2% en peso de la composición. En otra realización, el contenido de bromfenaco en las composiciones es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,09% en peso de la composición. En otra realización, el contenido de bromfenaco en las composiciones es de aproximadamente 0,045% a aproximadamente 0,09% en peso de la composición.

35 En una realización, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, la viscosidad de las composiciones está en un intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 cps. En otra realización, la viscosidad de la composición de la invención es de aproximadamente 1.500 cps. Cuando formulamos como un sistema de reparto oftálmico tópico, la viscosidad deseable de la composición de la invención está en un intervalo adecuado para la administración en forma de gota en el ojo, tal como una viscosidad de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 cps.

40 En una realización, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, el bromfenaco se retiene en o es transportado por el polímero mucoadhesivo capaz de fluir. El polímero mucoadhesivo capaz de fluir aumenta la retención del bromfenaco en el ojo durante un periodo de tiempo mayor. En otra realización, todo el contenido de bromfenaco de la composición de la invención está en solución acuosa.

45 En una realización, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, un porcentaje del contenido de bromfenaco de las composiciones de la invención está en solución acuosa con el polímero mientras que el resto de bromfenaco sigue en suspensión con el polímero. En otra realización, el bromfenaco mezclado con el polímero

transportador puede estar en suspensión para actuar como un reservorio establecido en suspensión al pH de la formulación. La cantidad establecida en suspensión puede variar dependiendo de las necesidades terapéuticas, pero será al menos una cantidad suficiente para tener un efecto terapéutico de la suspensión de liberación retardada en el ojo a lo largo de un periodo de tiempo. Estará presente también en la solución una cantidad suficiente del agente para tener un efecto terapéutico inmediato por aplicación oftálmica tópica. Por ejemplo, estará en suspensión aproximadamente el 85% a aproximadamente el 90% del total de bromfenaco contenido en la mezcla, pero éste puede variar dependiendo de cuánto agente se desee que se reparta retardado y de la duración de reparto deseada. La cantidad de bromfenaco en suspensión puede ser, por ejemplo, del intervalo de aproximadamente 70% a aproximadamente 99% o de aproximadamente 10% a aproximadamente 99% en peso de la cantidad total de bromfenaco contenido en la mezcla. Las composiciones no tendrán, sin embargo, el 100% del bromfenaco en suspensión. Alguna cantidad estará en solución para proporcionar el efecto terapéutico inmediato. En ciertas realizaciones, la concentración de bromfenaco y el pH de la composición se selecciona para asegurar que una cantidad suficiente de bromfenaco está en suspensión para proporcionar un efecto terapéutico de un repartidor retardado. De este modo, la porción del agente en solución está inmediatamente disponible para el efecto terapéutico, mientras que la porción en suspensión sirve como reservorio y se libera lentamente a lo largo del tiempo.

En algunas realizaciones, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, el contenido de polímero mucoadhesivo capaz de fluir en la composición de la invención es de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición. En otras realizaciones, el contenido de polímero mucoadhesivo capaz de fluir en la composición de la invención es de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,0% en peso de la composición. En otra realización, los polímeros mucoadhesivos capaz de fluir de la invención son polímeros reticulados de carboxilovinilo como polímeros que contienen carboxilo. Polímeros adecuados que contienen carboxilo para uso en la presente invención y el método para prepararlos se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.192.535 por Davis et al. Estos polímeros transportadores incluyen polímeros ligeramente reticulados que contienen carboxilo tales como policarbofilo, o Carbopols®. En otra realización, se usa un sistema polímero que contiene carboxilo conocido por el nombre comercial DuraSite®. DuraSite® es un polímero ligeramente reticulado que contiene policarbofilo que es un sistema de reparto oftálmico tópico de liberación retardada que libera el fármaco a velocidad controlada.

Los polímeros ligeramente reticulados de ácido acrílico que se usaron en la práctica de esta invención son, en general, bien conocidos en la técnica. En una realización, tales polímeros se prepararon a partir de al menos aproximadamente un 90% o de aproximadamente 95% a aproximadamente un 99,9% en peso, en base al peso total de los monómeros presentes, de uno o más monómeros insaturados monoetilénicamente que contienen carboxilo. El ácido carboxílico es un monómero insaturado monoetilénicamente que contiene carboxilo pero se pueden usar otros monómeros insaturados que contienen carboxilo polimerizable, tales como ácido metacrílico, ácido etacrílico, ácido β-metilacrílico (ácido crotónico), ácido cis-α-metilcrotónico (ácido angélico), ácido trans-α-metilcrotónico (ácido tíglico), ácido α-butilcrotónico, ácido α-fenilacrílico, ácido α-bencilacrílico, ácido α-ciclohexilacrílico, ácido β-fenilacrílico (ácido cinámico), ácido cumárico (ácido o-hidroxicinámico), ácido umbélico (ácido p-hidroxicumárico), y similares además de o en lugar del ácido carboxílico.

Tales polímeros están reticulados mediante el uso de un pequeño porcentaje de un agente polifuncional reticular, por ejemplo, menos de aproximadamente 5%, tal como de aproximadamente 0,5% o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1%, en base al total del peso de los monómeros presentes. Entre dichos agentes de reticulación están incluidos monómeros de reticulación difuncionales de no polialquénil de poliéter tales como divinil glicol; 2,3-dihidroxi-hexa-1,5-dieno; 2,5-dimetil-1,5-hexadieno; divinilbenceno; N,N-dialilacrilamida; N,N-dialilmetacrilamida y similares. También están incluidos agentes de reticulación de polialquénil poliéter que contienen dos o más agrupaciones de alquénil éter por molécula, o agrupaciones de alquénil éter que contienen grupos $H_2C=C<$, preparados por eterificación de un alcohol polihídrico que contiene al menos cuatro átomos de carbono y al menos tres grupos hidroxilo con un haluro de alquénilo tal como bromuro de alilo o similares, por ejemplo, polialil sacarosa, polialil pentaeritrol, o similares; véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos de Brown N° 2.798.053. También se pueden usar como agentes de reticulación, agentes de reticulación macroméricos no hidrofílicos diolefinicos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 400 a aproximadamente 8.000, tales como di- y poliácridatos insolubles y metacrilatos de dioles y de polioles, productos de reacción de diisocianato-acrilato o metacrilato de hidroxialquilo, y productos de reacción de prepolímeros terminados en isocianato derivados a partir de poliéster dioles, poliéter dioles o polisiloxano dioles con hidroxialquilmecacrilatos, y similares; véanse las Patentes de Estados Unidos N° 4.192.827 y N° 4.136.250 de et al.

Los polímeros ligeramente reticulados se pueden preparar a partir de un monómero o monómeros que contiene carboxilo como el único monómero presente monoetilénicamente insaturado, junto con un agente o agentes de reticulación. Se pueden usar también polímeros en los que aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% en peso, del monómero o monómeros polietilénicamente insaturados que contiene carboxilo se ha reemplazado con uno o más monómero o monómeros polietilénicamente insaturados que no contienen carboxilo que contienen únicamente sustituyentes fisiológicamente y oftalmológicamente inocuos, incluyendo ésteres del ácido acrílico y metacrílico tales como metacrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de octilo, metacrilato de 2-hidroxietileno, acrilato de 3-hidroxipropilo, y similares, acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona, y similares; véase la Patente de Estados Unidos N° 4.548.990 de

Mueller et al. para un listado más extenso de dichos monómeros adicionales monoetilénicamente insaturados. En una realización, los polímeros de la misma son los polímeros de ácido acrílico ligeramente reticulado en donde el monómero de reticulación es 2,3-dihidroxihexa-1,5-dieno o 2,3-dimetilhexa-1,5-dieno.

5 Los polímeros reticulados usados en la puesta en práctica de esta invención se preparan por suspensión o emulsión polimerizando los monómeros, usando catalizadores de polimerización de radicales libres convencionales, hasta un tamaño de partícula seca de no más de aproximadamente 50 μm de diámetro esférico equivalente; por ejemplo, para proporcionar partículas secas de polímero que varían en tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 μm , o de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 μm , de diámetro esférico equivalente. En general, dichos polímeros tendrán un peso molecular estimado que es de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 4.000.000, o de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 2.000.000.

10 Según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, la composición de la invención es una mezcla acuosa que puede contener también cantidades de partículas de polímeros ligeramente reticulados suspendidas en un intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso, o de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 1,0% en peso, en base al peso total de la mezcla acuosa. La mezcla acuosa puede ser una solución acuosa de bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir o una suspensión acuosa de bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir. En ciertas realizaciones, la composición de la invención se prepara usando agua pura, estéril, tal como desionizada o destilada, que no tiene constituyentes fisiológicamente u oftálmicamente nocivos, y se ajusta a un pH de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 8,5, en algunas realizaciones de aproximadamente 8,2 a aproximadamente 8,4, y en otras realizaciones a un pH de aproximadamente 8,3 usando cualquier regulador ácido, base o tampón del pH fisiológicamente y oftalmológicamente aceptable, por ejemplo, tales ácidos como acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico, o similares, bases tales como hidróxido sódico, fosfato sódico, borato sódico, citrato sódico, acetato sódico, lactato sódico, THAM (trishidroximetilamino-metano), o similares y sales y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato sódico, cloruro amónico y mezclas de los ácidos y bases mencionados. Por ejemplo, se puede disolver bromfenaco o su sal y añadirlo por filtración estéril a una preparación que contiene cloruro sódico, DuraSite® y tensioactivo. Esta mezcla se puede ajustar luego al pH apropiado mediante técnicas conocidas, por ejemplo por adición de hidróxido sódico. Otros métodos serán evidentes por cualquier experto en la técnica.

15 Cuando se formula la composición de la invención tanto en una solución acuosa como en una suspensión acuosa, la osmolalidad se puede ajustar de aproximadamente 10 mOsm/Kg a aproximadamente 400 mOsm/Kg, usando cantidades apropiadas de sales fisiológicamente y oftalmológicamente aceptables. El cloruro sódico que se aproxima al fluido fisiológico, y cantidades de cloruro sódico de intervalos de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso, o de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,45% en peso, que se basan en el peso total de la suspensión acuosa, proporcionan osmolalidades dentro de los anteriores intervalos establecidos. Se pueden usar cantidades equivalentes de una o más sales formadas de cationes tales como cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato, bisulfato, bisulfato sódico, sulfato amónico, y similares, además de o en lugar del cloruro sódico para alcanzar osmolalidades dentro de los anteriores intervalos establecidos. Se pueden añadir para ajustar la osmolalidad azúcares como manitol, dextrosa, glucosa, u otros polioles.

20 Las cantidades del polímero mucoadhesivo capaz de fluir, el pH, y la presión osmótica elegidas dentro de los intervalos anteriores establecidos están correlacionados unos con otros y con el grado de reticulación del polímero para proporcionar soluciones o suspensiones acuosas que tienen viscosidades de intervalos de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 o de 5.000 a aproximadamente 20.000 cps respectivamente, medido en una habitación a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) usando un Viscómetro Brookfield Digital LVT equipado con un 25 de eje y un adaptador pequeño simple 13R a 12 rpm. Las composiciones de la presente invención tienen una viscosidad que es adecuada para la vía de administración seleccionada. Alternativamente, la viscosidad puede ser de 1000 a 3000 cps medida con un viscosímetro Brookfield cónico y disco de viscosidad DV-II+ con el eje N°CP-52 a 6 rpm.

25 En una realización, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, las composiciones de la presente invención ordinariamente contienen una o más tensioactivos y, se desea, uno o más adyuvantes, que incluyen medicamentos adicionales, tampones, antioxidantes, reguladores de la tonicidad, conservadores, espesantes o modificadores de la viscosidad, y similares. Aditivos en la formulación deseables pueden incluir cloruro sódico, EDTA (edetato disódico), y BAC (cloruro de benzalconio) o ácido sórbico, o ambos.

30 Las composiciones de reparto mediante medios de sistema de reparto de medicamentos de liberación retardada de esta invención tienen generalmente tiempos de permanencia en el ojo desde aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas. El bromfenaco contenido en estas composiciones se libera de la composición a velocidades que dependen de factores tales como del propio bromfenaco y su forma física, la cantidad de carga del fármaco y del pH del sistema, así como de cualquier adyuvante de reparto del fármaco que puede estar también en la composición, tal como resinas de intercambio iónico compatibles con la superficie ocular. En una realización, según cualquiera de los aspectos de la presente invención, la composición de la invención proporciona una concentración liberada de bromfenaco de ente 10^{-8} y 10^{-4} M, en otra realización entre 10^{-7} y 10^{-5} M, en el medio acuoso o el tejido tratado del ojo durante al menos dos horas, y en ciertas realizaciones, al menos tres horas. En otra

realización, la composición de la invención proporciona una concentración retardada de bromfenaco de entre 10^{-8} y 10^{-4} M, o entre 10^{-7} y 10^{-5} M, en el medio acuoso o el tejido tratado del ojo durante al menos dos horas, o al menos tres horas.

5 Las composiciones oftálmicas de la presente invención se pueden formular para que retengan la misma o sustancialmente la misma viscosidad en el ojo que la que tenían antes de la administración ocular. Alternativamente, las suspensiones oftálmicas de la presente invención se pueden formular para incrementar la gelificación tras el contacto con el líquido lagrimal. Por ejemplo, cuando una formulación que contiene DuraSite® se administra en el ojo, el sistema de DuraSite® se hincha tras el contacto con las lágrimas. Esta gelificación o incremento de la gelificación conduce a una menor velocidad de liberación del bromfenaco, ampliando así el tiempo de permanencia de la composición en el ojo. Estos acontecimientos conducen finalmente al aumento de la comodidad del paciente, aumento en el tiempo de contacto de bromfenaco con los tejidos del ojo, aumentando así el alcance de la absorción de fármaco y la duración de la acción de la formulación en el ojo.

15 En una realización, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, la invención se refiere a una composición o método para la terapia combinada del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad terapéuticamente efectiva de bromfenaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de cetorolaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite®, en donde la composición tiene una viscosidad formulada para la administración en forma de gota en el ojo de un mamífero. En una realización, se incluye cetorolaco en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso de la composición. En otra realización, se incluye cetorolaco en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,5% del peso de la composición. En otra realización, la invención se refiere a una composición o método para la terapia combinada del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva, un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite® y uno o más agentes adicionales anti-inflamatorios esteroideos tal como, por ejemplo, cetorolaco. En otra realización, la invención se refiere a una composición o método para terapia combinada del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva, un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite® y uno o más agentes anti-inflamatorios esteroideos. En otra realización, la invención se refiere a una composición o método para terapia combinada del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva, un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite® y uno o más agentes antibacterianos. En otra realización, relativa a cualquiera de los aspectos anteriores, la invención se refiere a una composición o método para terapia combinada del ojo de un mamífero que incluye: una composición oftálmica que tiene una cantidad de bromfenaco terapéuticamente efectiva, un polímero mucoadhesivo capaz de fluir tal como DuraSite® y un agente adicional terapéuticamente activo seleccionado de un grupo que consiste de un agente antibiótico antibacteriano, un agente antibacteriano sintético, un agente antibiótico antifúngico, un agente antifúngico sintético, un agente antineoplásico, un agente anti-inflamatorio esteroideo, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, un agente anti-alérgico, un agente para tratar el glaucoma, un agente antivírico, y un agente antimicótico.

40 En una realización, según cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, las composiciones de la invención pueden incluir, además de bromfenaco, uno o más ingredientes activos tales como otros AINES. AINES adecuados para terapia combinada son, por ejemplo, aspirina, benoxaprofeno, benzofenaco, ácido buclórico, butibufeno, carprofeno, cicloprofeno, cinmetacina, clidanaco, clopiraco, diclofenaco, diflupredinato, etodolaco, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fenoprofeno, fentiazaco, flunoxaprofeno, furaprofeno, flurbiprofeno, furobufeno, furofenaco, ibuprofeno, ibufenaco, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, cetorolaco, ketoprofeno, lactoralaco, lonazolaco, metiazinic, miroprofeno, nepafenaco, naproxeno, norquetotifeno, oxaprozina, oxepinaco, fenacetina, pirprofeno, pirazolaco, ácido protizínico, sulindac, suprofenaco, ácido tiaprofénico, tolmetina, y zomepiraco.

50 Salvo que el objetivo previsto de uso sea afectado negativamente, la formulación oftálmica de la presente invención puede además comprender uno o más agentes adicionales terapéuticamente activos. Agentes específicos terapéuticamente activos incluyen, pero no se limitan a: antibióticos antibacterianos, antibióticos sintéticos, antibióticos antifúngicos, antifúngicos sintéticos, agentes antineoplásicos, agentes anti-inflamatorios esteroideos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes anti-alérgicos, agentes para tratar el glaucoma, agentes antivirales, y agentes anti-micóticos. Se contemplan además cualquier derivado de los agentes terapéuticamente activos que pueden incluir pero no limitarse a: análogos, sales, ésteres, aminas, amidas, alcoholes y ácidos derivados de un agente de la invención y que se puede usar en lugar del propio agente.

55 Ejemplos de antibióticos antibacterianos incluyen, pero no se limitan a: aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, apramicina, arbekacina, bambemicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomina, fortimicina(s), gentamicina, isepamicina, kanamicina, micronomicina, neomicina, neomicina undecilenato, netilmicina, paramomicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina, tobramicina, trospectomicina), anfenicoles (por ejemplo, azidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol, tianfenicol), ansamicinas (por ejemplo, rifamida, rifampina, rifamicina sv, rifapentina, rifaximina), beta-lactámicos (por ejemplo, carbacefems (por ejemplo, loracarcef), carbapenems (por ejemplo, biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefcapene pivoxil, cefclidina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefmenoxina, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam,

cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetilo sódico, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sódica, cefradina, pivcefalexina), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefmetazol, cefinioxina, cefotetan, cefoxitina), monobactámicos (por ejemplo, aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacefems, (por ejemplo, flomoxef, moxalactam), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, meticilina sódica, mezlocilina, nafcilina sódica, oxacilina, penamecilina, yodohidrato de penetamato, penicilina benetamina g, penicilina benzatina g, penicilina bencihidrilamina g, penicilina g cálcica, penicilina g hidrabamina, penicilina g potásica, penicilina g procaína, penicilina n, penicilina o, penicilina v, penicilina v benzatina, penicilina v hidrabamina, penimepicilina, feneticilina potásica, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), otros (por ejemplo, ritipenem), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina, lincomicina), macrólidos (por ejemplo, azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, miocamicina, oleandomicina, primicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, troleandomicina), polipéptidos (por ejemplo, anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina s, gramicidina(s), mikamicina, polimixina, pristinamicina, ristocetina, teicoplanina, tiostreptona, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, zinc bacitracina), tetraciclinas (por ejemplo, apicilina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepicilina, pipaciclina, rolitetraciclina, 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, nifurprazina, nifurtoinol, nitrofurantoína), quinolona y análogos (por ejemplo, cinoxacina, ciprofloxacino, clinafloxacino, difloxacino, enoxacino, fleroxacino, flumequina, grepafloxacino, lomefloxacino, miloxacino, nadifloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, ácido oxolínico, pazufloxacino, pefloxacino, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacino, rufloxacina, esparfloxacino, temafloxacina, tosufloxacina, trovafloxacina), sulfamidas (por ejemplo, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, cloramina-b, cloramina-t, dicloramina-t, n²-formilsulfisomidina, n⁴-β-d-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfamoil)sulfanililida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclopiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadiazina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxido, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, n⁴-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, n-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol,) sulfonas (por ejemplo, acedapsona, acediasulfona, acetosulfona sódica, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona sódica, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, sulfoxona sódica, tiazolsulfona), y otros (por ejemplo, clofotel, hexedina, metenammina, anhidrometileno-citrato metenammina, metenammina hippurato, metenammina mandelato, metenammina sulfosalicilato, nitroxolina, taurolidina, xibornol).

Ejemplos de agentes anti-inflamatorios esteroideos incluyen, pero no se limitan a: 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, fluclozonida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetónido, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidano, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilidano, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetónido, triamcinolona benetonido, y triamcinolona hexacetónido.

Ejemplos de antibióticos antifúngicos incluyen, pero no se limitan a: polienos (por ejemplo, anfotericina b, candicidina, dennostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), otros (por ejemplo, azaserina, griseofulvina, oligomicinas, neomicina undecilinato, pirrolnitrina, siccanina, tubercidina, viridina). Ejemplos de antifúngicos sintéticos incluyen pero no se limitan a: alilaminas (por ejemplo, butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (por ejemplo, bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, lanoconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol nitrato, sertaconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (por ejemplo, tolclolato, tolindato, tolnaftato), triazoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol), otros (por ejemplo, acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato cálcico, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diamtazol diclorhidrato, exalamida, flucitosina haletazol, hexetidina,

loflucarbán, nifuratel, yoduro potásico, ácido propiónico, piritiona, salicilanilida, propionato sódico, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujotión, ácido undecilénico, propionato de zinc).

5 En general, las formulaciones oftálmicas adecuadas para administración oftálmica tópica se pueden formular y administrar según técnicas familiares para los expertos en la técnica. Las formulaciones finales se almacenan en envases opacos o marrones para protegerlos de la exposición solar, y bajo una atmósfera inerte. Estas composiciones se pueden envasar en envases o kits sin conservantes, con o sin cierre, en dosis únicas. Esto permite que se reparta en el ojo una dosis única del medicamento en forma de gota, siendo desechados los envases tras su uso. Dichos envases eliminan la potencial irritación y sensibilización del epitelio corneal relacionada con los conservantes, como se ha observado particularmente que ocurre en medicamentos oftálmicos que contienen conservantes de mercurio. También se pueden utilizar envases de dosis múltiples, si se desea, particularmente porque las relativamente bajas viscosidades de las composiciones de esta invención permiten administrar gota a gota en el ojo dosis constantes, exactas, tantas veces al día como sea necesario. En aquellas composiciones en las se incluyen conservantes, conservantes adecuados son clorobutanol, poliquat, cloruro de benzalconio, bromuro de cetilo, ácido sórbico y similares.

15 Otra realización de la presente invención incluye el método para tratar la inflamación ocular y /o el dolor en un paciente que necesita una de las formulaciones descritas anteriormente, en donde dicha inflamación y /o dolor es causada por un trauma quirúrgico, y en donde dicho tratamiento comprende tratar al paciente una, o dos veces al día. Una realización adicional de la presente invención incluye el método para tratar el dolor y/o la inflamación ocular en un paciente que lo necesite, en donde dicha inflamación y dolor acompañante es el resultado de una cirugía de cataratas o una o más técnicas quirúrgicas refractivas oculares, y en donde dicho tratamiento comprende tratar al paciente una o dos veces al día con una formulación de la presente invención.

20 Una realización adicional de la presente invención incluye el método para tratar el dolor y/o la inflamación ocular en un paciente que lo necesita, en donde dicha inflamación y dolor acompañante es el resultado de una conjuntivitis alérgica, viral o bacteriana, y en donde dicho tratamiento comprende tratar al paciente con cualquiera de las formulaciones divulgadas.

25 Una realización adicional de la presente invención incluye un método para tratar el dolor y/o la inflamación ocular asociado con conjuntivitis alérgica, viral o bacteriana con una de las formulaciones oftálmicas tópicas de la invención. Una realización adicional puede incluir una o más ingredientes activos adicionales como parte de la formulación, tales activos adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, compuestos antihistamínicos y/o antibacterianos y/o antimicrobianos, para colaborar con el tratamiento de la conjuntivitis.

30 Una realización adicional de la presente invención incluye un método para tratar un ojo en el que su condición normal ha sido alterada o modificada que comprende la administración de la formulación o composición de la invención en dicho ojo, de una a seis veces al día. Una realización adicional de la presente invención incluye un método para tratar una inflamación postoperatoria y/o dolor en pacientes que han sufrido la eliminación de cataratas que comprende la administración en el ojo afectado de una formulación seleccionada, una, dos o hasta seis veces al día.

35 Por ejemplo, en una realización, los métodos de la invención comprenden un proceso para tratamiento terapéutico de una afección inflamatoria del ojo de un mamífero que incluye: (a) proporcionar una composición oftálmica que comprende bromfenaco en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición; (b) administrar dicha composición en el ojo de un mamífero que lo necesite para tratar la inflamación o afecciones inflamatorias del ojo. En una realización relacionada, la composición oftálmica incluye además un agente terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en un agente antibiótico antibacteriano, un agente antibacteriano sintético, un antibiótico antifúngico, un agente antifúngico sintético, un agente antineoplásico, un agente anti-inflamatorio esteroideo, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, un agente antialérgico, un agente para tratar el glaucoma, un agente antiviral y un agente anti-micótico. En otra realización relacionada, en donde el agente anti-inflamatorio no-esteroideo es ceterolaco. En una realización, se incluye ceterolaco en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso de la composición. En otra realización, se incluye ceterolaco en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición.

40 Las afecciones inflamatorias para las que se pueden usar las composiciones y los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a: traumatismo quirúrgico; ojo seco; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis viral; conjuntivitis bacteriana; blefaritis; uveítis anterior; lesión por un químico; radiación o quemadura térmica; lesión por penetración de un cuerpo extraño, dolor en o alrededor del ojo, enrojecimiento especialmente acompañado por dolor en el ojo ; sensibilidad a la luz; halos (círculos coloreados o halos alrededor de luces); ojo saltón (protuberancia); edema de los tejidos del ojo; descarga, lagrimeo escaso o excesivo; párpados pegados; sangre dentro del ojo frontal (en la parte coloreada) o blanca del ojo; cataratas; dolor e inflamación asociados con el uso de lentes de contacto; afección asociada a la córnea; escisión de un tumor conjuntival; conjuntivitis conocida como Ojo Rojo; edema corneal tras una cirugía de cataratas; opacidad corneal; trasplante corneal; úlcera corneal; síndrome del ojo seco; distrofias; afecciones asociadas con queratectomía fototerapéutica por láser de excímero; queratitis por herpes simple;

queratocono; pterigión; síndrome de erosión recurrente; trastornos del movimiento del ojo; glaucoma; oncología ocular; afecciones por oculoplastias resultantes de cirugía cosmética, enucleación, daños del párpado y de la órbita, ectropión, entropión, enfermedad de Graves, parpadeo involuntario; afecciones asociadas con cirugía refractiva; y afecciones de la retina.

5 Las afecciones de la retina para las que se pueden usar las composiciones y los métodos de la invención son, pero no se limitan a, degeneración macular, enfermedad ocular relacionada con AINES, retinitis por citomegalovirus (CMV), retinocoroidopatía en perdigonada (de sus siglas en inglés, BR), melanoma coroidal, enfermedades de las capas, manchas en copos de algodón, retinopatía diabética, edema macular diabética, edema macular cistoide, degeneración en mosaico, enfermedad macular, degeneración macular, distrofia macular hereditaria, edema macular, agujero macular, hoyuelo macular, coriorretinopatía serosa central, síndrome de histoplasmosis ocular (de sus siglas en inglés, OHS), desprendimiento del vítreo posterior, desprendimiento retinal, obstrucción de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, retinoblastoma, retinopatía del prematuro, (de sus siglas en inglés, ROP), retinitis pigmentosa, retinosquiasis (adquirida y ligada a X), enfermedad de Stargardt, toxoplasmosis de retina y uveítis.

10 Se establecen las siguientes Tablas y ejemplos para que aquellos expertos en la técnica puedan apreciar completamente los aspectos de esta invención. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no se deberán considerar como limitantes.

Ejemplo 1

20 Se dispersó lentamente Policarbofilo (Noveon® AA-1) dentro de una solución tampón de citrato que contiene disueltos EDTA y cloruro sódico en aproximadamente el 50% del tamaño del lote final. La dispersión resultante, que tenía un pH de aproximadamente 3,0 a 3,5, se agitó con una cabeza agitadora hasta que estuvo visiblemente hidratada. La mezcla se esterilizó mediante autoclave a 121°C durante 20 minutos. Después se ajustó el pH hasta aproximadamente 4,0 a 4,4 con hidróxido sódico 2N. Se disolvió el bromfenaco en una solución de manitol que contiene disueltos cloruro de benzalconio y Poloxamero 407 hasta aproximadamente el 20% del tamaño del lote final. La solución resultante se filtró estérilmente (filtro de 0,22 µm) en la dispersión de polímero y se agitó durante 25 10 minutos. El pH de la dispersión bromfenaco-polímero se ajustó a 8,3 con hidróxido sódico 2N. El agua de esterilización se añadió a la formulación hasta el peso final y se mezcló durante al menos 5 minutos. La formulación se introdujo asépticamente dentro de frascos de 5 ml. Véase la Tabla 1 para la composición de la formulación.

Tabla 1. Composición de Formulaciones de Bromfenaco

Excipiente	Concentración (% p/p)		
	Resistencia Baja	Resistencia Media	Resistencia Alta
Bromfenaco	0,045	0,09	0,36
Policarbofilo	0,9	0,9	0,9
Ácido cítrico	0,2	0,2	0,2
Ácido cítrico	0,2	0,2	0,2
Cloruro sódico	0,14	0,14	0,14
Cloruro sódico	0,1	0,1	0,1
Poloxamero 407	0,1	0,1	0,1
Manitol	1,0	1,0	1,0
Hidróxido sódico, 2N	c.s.p pH 8,3	c.s.p pH 8,3	c.s.p pH 8,3
Agua	c.s.p 100%	c.s.p 100%	c.sp 100%

30 Ejemplo 2

35 En este ejemplo, se prepararon las formulaciones de 0,09% y 0,045% de bromfenaco en DuraSite® según el Ejemplo 1, se compararon con DuraSite® y Radio-Xibrom® para proporcionar bromfenaco en el humor acuoso del ojo en conejos pigmentados (n=6). En un primer experimento, separadamente, se administraron las formulaciones de 0,09% de bromfenaco en DuraSite®, Xibrom® y Radio-Xibrom® (carbono C 14 de bromfenaco en Radio-Xibrom® marcado según la bibliografía de referencia Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 24(2), 2008, 392-398) tópicamente a conejos pigmentados en la cantidad de una gota por ojo (aproximadamente igual a 25 microlitros por ojo). Se administró Xibrom en un ojo y solución de bromfenaco en DuraSite en el otro. Las concentraciones de

5 bromfenaco en el humor acuoso del ojo se determinaron eliminando el humor acuoso y midiendo las concentraciones mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas (de sus siglas en inglés, LCMS) (véase la Figura 1A). En un segundo experimento, las concentraciones de bromfenaco se proporcionaron por una gota por ojo de la formulación de 0,045% de bromfenaco en DuraSite®, Xibrom®, y Radio-Xibrom® monitoreado separadamente durante 24 horas (véase la Figura 1B). Los resultados indicaron que los ejemplos de las formulaciones de la invención facilitaron sorprendentemente una mayor absorción y retención de bromfenaco por el humor acuoso del ojo como se comparó con otras de Xibrom® y Radio-Xibrom®.

Ejemplo 3

10 Se administró la formulación de 0,09% de bromfenaco en DuraSite®, preparada según el Ejemplo 1, a conejos pigmentados de la misma manera que el Ejemplo 2, TID durante un periodo de 14 días. Al final del periodo de 14 días, los conejos se sacrificaron según la normativa relacionada y las directrices NIH para estudios en animales, y se midió la concentración de bromfenaco usando cromatografía líquida y espectrometría de masas, LCMS. En este experimento, se separó la retina del coroides y se midieron las concentraciones de bromfenaco en el tejido. La media de la concentración de bromfenaco en el tejido de la retina a partir de esta formulación del 0,99% de bromfenaco era de 34±10,4 ng por gramo de tejido.

Ejemplo 4

20 Se dispersó lentamente el Policarbofiol (Noveon® AA-1) dentro de una solución tampón que contiene EDTA y cloruro sódico hasta aproximadamente el 50% del tamaño del lote final. La dispersión resultante, que tenía un pH de aproximadamente 3,0 a 3,5, se agitó con una cabeza agitadora hasta que estuvo visiblemente hidratada. La mezcla se esterilizó mediante autoclave a 121°C durante 20 minutos. Después se ajustó el pH hasta aproximadamente 4,0 a 4,4 con hidróxido sódico 2N. Se disolvieron el bromfenaco (BF) y cetorolaco trometamina (KT) en una solución de manitol que contiene disueltos cloruro de benzalconio y Poloxamero 407 hasta aproximadamente el 20% del tamaño del lote final. La solución resultante se filtró estérilmente (filtro de 0,22 µm) en la dispersión de polímero y se agitó durante 10 minutos. El pH de la dispersión bromfenaco-cetorolaco trometamina-polímero se ajustó a 8,3 con hidróxido sódico 2N. El agua de esterilización se añadió a la formulación hasta el peso final y se mezcló durante al menos 5 minutos. La formulación se introdujo asépticamente dentro de frascos de 5 ml. Véase la Tabla 2 para la composición de la formulación y los atributos objetivo de las formulaciones.

Tabla 2. Composiciones y Atributos Objetivo de las Formulaciones AINES

Excipiente	Concentración (% p/p)		
	0,09% BF - DuraSite	0,4% KT - DuraSite	0,09% BF/0,4% KT - DuraSite
Bromfenaco	0,09	N/A	0,09
Cetorolaco Trometamina	N/A	0,4	0,4
Policarbofilo	0,9	0,9	0,9
Cloruro de benzalconio	0,005	0,006	0,006
Ácido cítrico	0,2	0,2	0,2
Citrato sódico dihidratado	0,14	0,14	0,14
Manitol	1,0	1,0	1,0
Edetato disódico dihidrato	0,1	0,1	0,1
Cloruro sódico	0,45	0,45	0,45
Poloxamero 407	0,2	N/A	N/A
Octoxynol 40	N/A	0,4	0,4
Hidróxido sódico 2N	c.s.p pH 8,3	c.s.p pH 7,4	c.s.p pH 8,3
Agua	c.s.p 100%	c.s.p 100%	c.s.p 100%

ES 2 586 064 T3

Atributo	Valor del objetivo		
	0,09% BF - DuraSite	0,4% KT - DuraSite	0,09% BF/0,4% KT - DuraSite
Ensayo con Bromfenaco	0,09%	N/A	0,09%
Ensayo con Cetorolaco Trometamina	N/A	0,4%	0,4%
pH	8,3	7,4	8,3
Viscosidad	1500 cps	1500 cps	1500 cps
Osmolalidad	290 mOsm/Kg	290 mOsm/Kg	290 mOsm/Kg

Ejemplo 5

5 Se dispersó lentamente el Policarbofilo (Noveon® AA-1) dentro de una solución tampón que contiene EDTA y cloruro sódico hasta aproximadamente el 50% del tamaño del lote final. La dispersión resultante, que tenía un pH de aproximadamente 3,0 a 3,5, se agitó con una cabeza agitadora hasta que estuvo visiblemente hidratada. La mezcla se esterilizó mediante autoclave a 121°C durante 20 minutos. Después se ajustó el pH hasta aproximadamente 4,0 a 4,4 con hidróxido sódico 2N. Se disolvieron el bromfenaco sódico y un medicamento adicional en una solución de manitol que contiene disueltos cloruro de benzalconio y Poloxamero 407 hasta aproximadamente el 20% del tamaño del lote final. La solución resultante se filtró estérilmente (filtro de 0,22 µm) en la dispersión de polímero y se agitó durante 10 minutos. El pH de la dispersión bromfenaco-fármaco-polímero se ajustó a 8,0 con hidróxido sódico 2N. El agua de esterilización se añadió a la formulación hasta el peso final y se mezcló durante al menos 5 minutos. La formulación se introdujo asépticamente dentro de frascos de 5 ml. Véase la Tabla 3 para la composición de la formulación.

Tabla 3. Composiciones de Bromfenaco con Medicamentos Adicionales

Excipiente	Concentración (%)		
Bromfenaco	0,09	0,09	0,09
Tobramicina	0,3	--	--
Dexametasona fosfato	--	0,125	--
Doxiciclina HCL	--	--	0,3
Policarbofilo	0,9	0,9	0,9
Cloruro de benzalconio	0,005	0,006	0,006
Ácido cítrico	0,2	0,2	0,2
Citrato sódico dihidratado	0,14	0,14	0,14
Manitol	1,0	1,0	1,0
Edetato disódico dihidrato	0,1	0,1	0,1
Cloruro sódico	0,45	0,45	0,45
Poloxamero 407	0,2	0,2	0,2
Hidróxido sódico 2N	c.s.p pH 8,0	c.s.p pH 8,0	c.s.p pH 8,0
Agua	c.s.p 100%	c.s.p 100%	c.s.p 100%

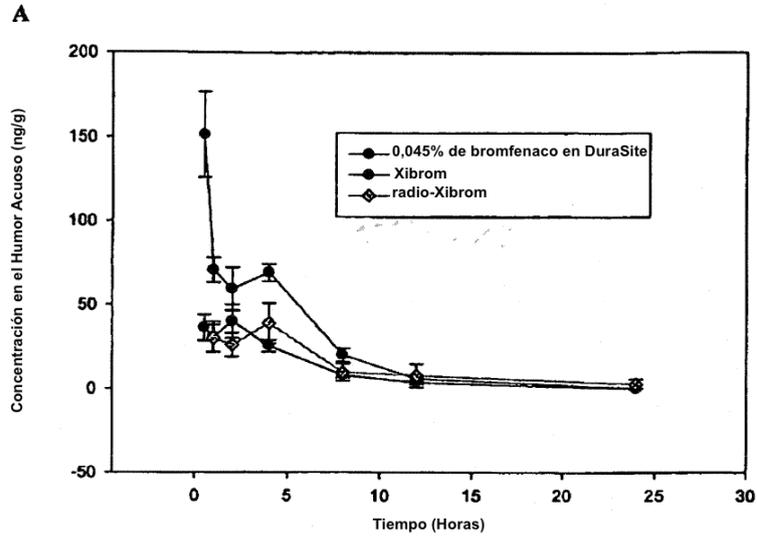
15

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de bromfenaco y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir, que es un polímero reticulado de carboxi-vinilo; en donde la composición tiene una viscosidad formulada para la administración en forma de gota en el ojo de un mamífero y en donde la composición tiene un pH de 7,4 a 8,5.
2. La composición oftálmica según la reivindicación 1, en donde el polímero reticulado de carboxi-vinilo es policarbofilo.
3. La composición oftálmica según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de ceterolaco.
4. La composición oftálmica según la reivindicación 1, en donde el polímero mucoadhesivo capaz de fluir está en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición.
5. La composición oftálmica según la reivindicación 1, en donde el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición.
6. La composición oftálmica según la reivindicación 1, en donde la viscosidad de la composición está en un intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 cps.
7. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en donde el polímero mucoadhesivo capaz de fluir está en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición y el bromfenaco está en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición.
8. La composición oftálmica según la reivindicación 7, en donde el polímero mucoadhesivo capaz de fluir es un polímero reticulado de carboxi-vinilo.
9. La composición oftálmica según la reivindicación 8, en donde el polímero reticulado de carboxi-vinilo es policarbofilo.
10. La composición oftálmica según la reivindicación 7, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 8,5.
11. La composición oftálmica según la reivindicación 7, en donde la viscosidad de la composición está en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000 cps.
12. La composición oftálmica según la reivindicación 1 ó 7, en donde la composición comprende además un agente adicional terapéuticamente activo que se selecciona del grupo que consiste en un agente antibiótico antibacteriano, un agente antibacteriano sintético, un agente antibiótico antifúngico, un agente antifúngico sintético, un agente antineoplásico, un agente anti-inflamatorio esteroideo, un agente anti-inflamatorio no-esteroideo, un agente anti-alérgico, un agente para tratar el glaucoma, un agente antiviral y un agente anti-micótico.
13. La composición oftálmica según la reivindicación 12, en donde el agente adicional anti-inflamatorio no-esteroideo se selecciona del grupo que consiste en aspirina, benoxaprofeno, benzofenaco, ácido buclórico, butibufeno, carprofeno, cicloprofeno, cinmetacina, clidanaco, clopiraco, diclofenaco, diflupredinato, etodolaco, fenbufeno, fenclofenaco, fencloraco, fenoprofeno, fentiazaco, flunoxaprofeno, furaprofeno, flurbiprofeno, furobufeno, furofenaco, ibuprofeno, ibufenaco, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, ceterolaco, ketroprofeno, lactorolaco, lonazolaco, metiazinic, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, oxepinaco, fenacetina, pirprofeno, pirazolaco, ácido protizínico, sulindac, suprofen, ácido tiaprofénico, tolmetina, y zomepiraco.
14. La composición oftálmica según la reivindicación 12, en donde el agente adicional anti-inflamatorio no-esteroideo es ceterolaco.
15. La composición oftálmica según la reivindicación 12, en donde el agente adicional anti-inflamatorio esteroideo se selecciona del grupo que consiste en 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, fluclozonida, flumetasona, flunisolid, fluocinolona acetónido, flucinonida, flucortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednidano, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilidano, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetónido, triamcinolona benetonido, y triamcinolona hexacetonido.

16. La composición oftálmica según la reivindicación 12, en donde el agente adicional terapéuticamente activo es el agente anti-inflamatorio esteroideo dexametasona.
17. La composición oftálmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento de una afección inflamatoria del ojo de un mamífero que comprende: (a) proporcionar una composición oftálmica que comprende bromfenaco en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición y un polímero mucoadhesivo capaz de fluir en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición, en donde la composición tiene un pH de 7,4 a 8,5; (b) administrar dicha composición en el ojo de un mamífero que lo necesita para tratar la inflamación o afecciones inflamatorias del ojo.
18. La composición oftálmica para uso según la reivindicación 17, en donde la composición oftálmica comprende además un agente terapéuticamente activo que se selecciona del grupo que consiste en un agente antibiótico antibacteriano, un agente antibacteriano sintético, un antibiótico antifúngico, un agente antifúngico sintético, un agente antineoplásico, agente anti-inflamatorio esteroideo, un agente anti-inflamatorio esteroideo, un agente anti-inflamatorio no-esteroideo, un agente anti-alérgico, un agente para tratar el glaucoma, un agente antiviral y un agente anti-micótico.
19. La composición oftálmica para uso según la reivindicación 18, en donde el agente anti-inflamatorio no-esteroideo es ceterolaco.
20. La composición oftálmica para uso según la reivindicación 17, en donde la afección inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en traumatismo quirúrgico; ojo seco; conjuntivitis alérgica; conjuntivitis viral; conjuntivitis bacteriana; blefaritis; uveítis anterior; lesión por un químico; radiación o quemadura térmica; lesión por penetración de un cuerpo extraño, dolor en o alrededor del ojo, enrojecimiento especialmente acompañado por dolor en el ojo ;sensibilidad a la luz; halos (círculos coloreados o halos alrededor de luces); ojo saltón (protuberancia); edema de los tejidos del ojo; descarga, lagrimeo escaso o excesivo; párpados pegados; sangre dentro del ojo frontal (en la parte coloreada) o blanco del ojo; cataratas; dolor e inflamación asociados con el uso de lentes de contacto; afección asociada a la córnea; escisión de un tumor conjuntival; conjuntivitis conocida como Ojo Rojo; edema corneal tras una cirugía de cataratas; opacidad corneal; trasplante corneal; úlcera corneal; síndrome del ojo seco; distrofias; afecciones asociadas con queratectomía fototerapéutica por láser de excímero; queratitis por herpes simple; queratocono; pterigión; síndrome de erosión recurrente; trastornos del movimiento del ojo; glaucoma; oncología ocular; afecciones por oculoplastias resultantes de cirugía cosmética, enucleación, daños del párpado y de la órbita, ectropión, entropión, enfermedad de Graves, parpadeo involuntario; afecciones asociadas con cirugía refractiva; y afecciones de la retina.
21. La composición oftálmica para uso según la reivindicación 17, en donde la afección inflamatoria es una afección de la retina.
22. La composición oftálmica para uso según la reivindicación 21, en donde la afección de la retina es degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad ocular relacionada con AINES, retinitis por citomegalovirus (CMV), retinocoroidopatía en perdigonada (de sus siglas en inglés, BR), melanoma coroidal, enfermedades de las capas, manchas en copos de algodón, retinopatía diabética, edema macular diabética, edema macular cistoide, degeneración en mosaico, enfermedad macular, degeneración macular, distrofia macular hereditaria, edema macular, agujero macular, hoyuelo macular, coriorretinopatía serosa central, síndrome de histoplasmosis ocular (de sus siglas en inglés, OHS), desprendimiento del vítreo posterior, desprendimiento retinal, obstrucción de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, retinoblastoma, retinopatía del prematuro, (de sus siglas en inglés, ROP), retinitis pigmentosa, retinosquisis (adquirida y ligada a X), enfermedad de Stargardt, toxoplasmosis de retina o uveítis.

Concentraciones de Bromfenaco en el Humor Acuoso Siguiendo una Aplicación de Dosificación Única



Concentraciones de Bromfenaco en el Humor Acuoso Siguiendo una Dosis de Aplicación Única

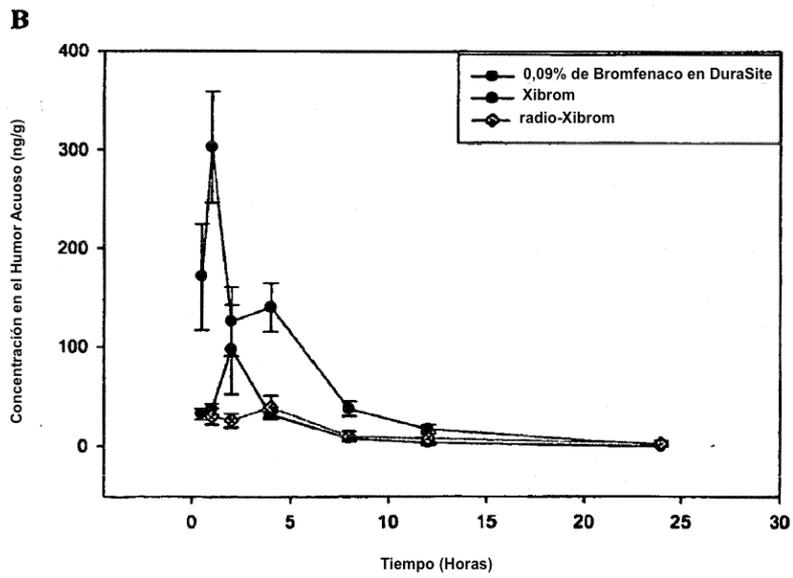


FIGURA 1