

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 113**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2004 E 09010226 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2113246**

54 Título: **Composiciones para el suministro de agentes terapéuticos en los ojos y métodos para obtener y usar los mismos**

30 Prioridad:

07.08.2003 US 493188 P

07.08.2003 US 493178 P

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

05.12.2016

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CA 92612, US

72 Inventor/es:

VEHIGE, JOSEPH, G.;
CHANG, JAMES, N.;
GRAHAM, RICHARD;
LYONS, ROBERT, T.;
KUAN, TERESA, H. y
CHANG, CHIN-MING

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 593 113 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 para el suministro de agentes terapéuticos en los ojos y métodos para obtener y usar los mismos

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones y métodos útiles para administrar un componente terapéutico a un ser humano o un animal. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones y métodos que son muy eficaces para facilitar la administración de un medicamento a través de la córnea.

10 Las composiciones de la técnica anterior para administrar medicamentos a los ojos generalmente son eficaces, aunque a menudo tienen ciertas desventajas. Por ejemplo, estas composiciones requieren típicamente una administración relativamente frecuente y/o una concentración relativamente alta del medicamento ya que a menudo son rápidamente eliminadas por los procesos naturales del ojo. La administración frecuente y/o la alta concentración de un medicamento pueden contribuir a ciertos efectos secundarios no deseados.

15 Sigue habiendo una necesidad de nuevas composiciones que proporcionen un aporte eficaz y/o eficiente de medicamentos, tales como agentes terapéuticos, en y/o a través de los ojos que puedan usarse cómodamente, por ejemplo, administrarse periódicamente a lo largo de intervalos de tiempo aceptablemente prolongados y/o a concentraciones reducidas del componente terapéutico.

Compendio de la invención

20 Se han descubierto nuevas composiciones para administrar componentes terapéuticos y métodos para usar estas composiciones. Estas composiciones son relativamente sencillas, se pueden fabricar fácilmente y económicamente y se pueden usar para administrar eficazmente y/o eficientemente componentes terapéuticos a o a través de los ojos. De forma importante, las presentes composiciones incluyen materiales que preferiblemente proporcionan el aporte de los componentes terapéuticos al ojo, por ejemplo, a través de la córnea, a menudo sin la necesidad de una readministración o reposición frecuente. Además, las presentes composiciones ventajosamente no son excesivamente molestas para la visión clara de los ojos a los que se administran las composiciones.

25 En un aspecto amplio, la presente invención se dirige a composiciones que comprenden un componente de retención, un componente terapéutico, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente terapéutico, y un componente portador oftálmicamente aceptable.

30 Ventajosamente, el componente de retención es eficaz para proveer a las composiciones de la invención, por ejemplo, de un incremento de retención en o sobre la córnea cuando se aplican al ojo con relación a composiciones sustancialmente idénticas sin el componente de retención. El incremento de retención en o sobre la córnea proporciona, por ejemplo, un incremento de la penetración del componente terapéutico a través de la córnea y hacia dentro del ojo. Las composiciones de la presente invención se pueden emplear en métodos que comprenden administrar la composición a la córnea, por ejemplo, poniendo en contacto la composición con la córnea.

35 Cuando se incluye en las composiciones de la presente invención, el componente de retención es eficaz para proporcionar a las composiciones uno o más de los siguientes: 1) una reducción de la humectabilidad de la composición, por ejemplo, para piel (p. ej., la dermis del párpado inferior) y/o pelos, por ejemplo, las pestañas, humanos con relación a una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención; 2) una altura incrementada del menisco sobre la córnea con relación a una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención y/o un incremento en el tiempo con lo que la altura del menisco se incrementa sobre la córnea con relación a una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención; 3) una mucoadherencia incrementada de la composición con relación a una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención; 4) una viscosidad incrementada o incluso sustancialmente optimizada, según se describe en otras partes en la presente memoria, de la composición con relación a una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención; y 5) una yuxtaposición física o estratificación incrementada, por ejemplo, un espesor de la lágrima incrementado, sobre la córnea con relación a una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención.

45 Las presentes composiciones pueden tener una humectabilidad menor que o igual a la del fluido lagrimal humano. En una realización, las presentes composiciones tienen una humectabilidad menor que solución salina que contiene aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa o aproximadamente 0,5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, las presentes composiciones tienen una humectabilidad menor que solución salina que contiene 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de 90.000.

55 La humectabilidad reducida de las composiciones se puede deber, al menos en parte, a un incremento en la tensión superficial de las composiciones, por ejemplo, un incremento en la tensión superficial de las composiciones con relación a lágrimas humanas o fluido lagrimal humano. Las medidas de la tensión superficial de las presentes composiciones pueden variar de aproximadamente 10 dinas a aproximadamente 300 dinas, por ejemplo, de

aproximadamente 60 dinas a aproximadamente 75 dinas.

Las presentes composiciones pueden tener una tensión superficial mayor o igual que el fluido lagrimal humano. Además, las composiciones pueden tener un ángulo de contacto de avance, según se mide sobre piel humana o una superficie similar, mayor o igual que el fluido lagrimal humano. En una realización, las presentes composiciones tienen una tensión superficial mayor que solución salina que contiene de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, o aproximadamente 0,5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, las presentes composiciones tienen una tensión superficial mayor que solución salina que contiene 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de 90.000. En una realización, las presentes composiciones tienen un ángulo de contacto de avance mayor que solución salina que contiene de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, o aproximadamente 0,5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa.

En otra realización, las composiciones tienen un ángulo de contacto de avance mayor que solución salina que contiene 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de 90.000.

El componente de retención a una concentración presente en la composición puede ser sustancialmente ineficaz para reducir la tensión superficial del fluido lagrimal humano, por ejemplo, cuando se mezcla sobre el ojo con fluido lagrimal. En una realización, el componente de retención, en una concentración presente en la composición, es eficaz para incrementar la tensión superficial del fluido lagrimal humano, por ejemplo, cuando se mezcla sobre el ojo con fluido lagrimal.

En una realización, las presentes composiciones son sustancialmente ineficaces para humedecer la porción dérmica del párpado de un ojo humano después de que la composición se administre al ojo humano. Por ejemplo, las presentes composiciones pueden ser sustancialmente ineficaces para humedecer una porción del párpado externa al margen palpebral o la unión mucocutánea, esto es, la unión entre el tejido de la membrana mucosa conjuntival y la dermis del párpado.

Las composiciones de la invención que incluyen un componente de retención tienen preferiblemente una altura incrementada del menisco sobre la córnea cuando se aplica al ojo con relación a composiciones sustancialmente idénticas sin el componente de retención. La altura del menisco de una composición de la invención se puede incrementar en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 5.000% o más, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 2.000%, con relación a la altura del menisco sobre la córnea de una composición sustancialmente idéntica que no incluya un componente de retención. En una realización, la altura del menisco de una composición de la invención se incrementa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 10% o aproximadamente 20% a aproximadamente 400% o aproximadamente 500% o aproximadamente 1.000% con relación a la altura del menisco sobre la córnea de una composición sustancialmente idéntica que no incluya un componente de retención.

Cuando se aplican a los ojos, por ejemplo, ojos humanos, las presentes composiciones tendrán preferiblemente una altura del menisco sobre la córnea mayor o igual que la altura del menisco de fluido lagrimal humano. En una realización, cuando se aplican a los ojos, las presentes composiciones tienen una altura mayor del menisco sobre la córnea que solución salina que contiene de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, o aproximadamente 0,5% (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa. En otra realización, cuando se aplican a los ojos, las presentes composiciones tienen una altura mayor del menisco sobre la córnea que solución salina que contiene 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de 90.000.

La mucoadherencia se puede definir como la adherencia de una sustancia, por ejemplo, una composición oftálmica, a una superficie, por ejemplo, una superficie corneal o la superficie de la córnea.

Las presentes composiciones pueden tener una mucoadherencia mayor o igual que fluido lagrimal humano. En una realización, las presentes composiciones tienen una mucoadherencia mayor que la mucoadherencia de solución salina que contiene 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de 90.000.

Las presentes composiciones pueden tener una viscosidad mayor o igual que el fluido lagrimal humano. En una realización, las presentes composiciones tienen una viscosidad mayor que solución salina que contiene 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de 90.000. La viscosidad de las composiciones de la invención puede estar en un intervalo de aproximadamente 1 cps a aproximadamente 10.000 cps con una velocidad de cizalladura en un intervalo de aproximadamente 0,5 por segundo a aproximadamente 10 por segundo, por ejemplo, de aproximadamente 2 cps a aproximadamente 5000 cps con una velocidad de cizalladura en un intervalo de aproximadamente 0,5 por segundo a aproximadamente 10 por segundo. En una realización, la viscosidad de las composiciones de la invención puede estar en un intervalo de aproximadamente 5 cps a aproximadamente 500 cps con una velocidad de cizalladura en un intervalo de aproximadamente 0,5 por segundo a aproximadamente 10 por segundo, por ejemplo, de aproximadamente 20 cps a aproximadamente 100 cps con una velocidad de cizalladura en

un intervalo de aproximadamente 1 por segundo a aproximadamente 5 por segundo, por ejemplo, aproximadamente 2 por segundo. En una realización, el componente de retención es eficaz para proveer a la composición de una viscosidad mayor de aproximadamente 40 cps a 35°C, teniendo la composición una velocidad de cizalladura de aproximadamente 2 por segundo.

5 Las composiciones de la invención pueden diluirse por cizalladura o sustancialmente no hacerlo.

Aunque las presentes composiciones pueden tener una viscosidad algo incrementada, se debe considerar ventajosamente limitar la viscosidad de las presentes composiciones para evitar que la composición sea rechazada o retirada del ojo por la acción mecánica del párpado. En una realización particularmente útil la presente invención, las composiciones tienen una viscosidad reducida con relación a una composición sustancialmente idéntica que
10 tiene suficiente viscosidad para ser sustancialmente rechazada del ojo por una acción mecánica del párpado después de que la composición sustancialmente idéntica se administre al ojo.

Las composiciones de la invención que incluyen un componente de retención pueden tener una yuxtaposición física o estratificación incrementada sobre la córnea con relación a una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención. En una realización, una yuxtaposición física incrementada se caracteriza por una altura incrementada del menisco y una humectabilidad reducida de una composición líquida, por ejemplo, una composición de la invención. La yuxtaposición física incrementada de las presentes composiciones puede ser el resultado de la altura incrementada del menisco y la humectabilidad reducida de las presentes composiciones.
15

Las presentes composiciones pueden tener una yuxtaposición física mayor o igual que la del fluido lagrimal humano. En una realización, las presentes composiciones tienen una yuxtaposición física mayor que solución salina que contiene 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa que tiene un peso molecular promedio de 90.000.
20

Sin querer limitar la invención a ninguna teoría de operación, la función de los componentes de retención se puede facilitar por la carga eléctrica de las presentes composiciones.

Cualquier componente de retención adecuado capaz de funcionar como tal se puede emplear en la presente invención. El componente de retención no debe tener un efecto perjudicial excesivo sobre el ojo al que se administra la composición, sobre el ser humano o el animal al que se está administrando la propia composición. Los componentes de retención son preferiblemente oftálmicamente aceptables en las presentes composiciones. El componente de retención puede incluir, por ejemplo, y sin limitación, un componente polianiónico. En una realización, el componente de retención, p. ej., el componente polianiónico, está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,01% (p/v) de la composición. Por ejemplo, el componente de retención puede estar presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,05% (p/v) o aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 60% (p/v) o de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v) o aproximadamente 20% (p/v). En otro ejemplo, el componente de retención está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,05% (p/v) o aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v). En otro ejemplo, el componente de retención está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 1,8% (p/v).
25
30
35

El componente polianiónico incluye dos porciones del componente polianiónico, cada porción del componente polianiónico tiene un peso molecular diferente de otra porción del componente polianiónico en una composición.

Los pesos moleculares promedio de las porciones del componente polianiónico de la invención pueden ser aproximadamente 5.000 o menos o aproximadamente 10.000 o más. En una realización, los pesos moleculares de las porciones del componente polianiónico son de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000.000, por ejemplo, de aproximadamente 10.000 o aproximadamente 20.000 a aproximadamente 2.000.000 o aproximadamente 5.000.000.
40

El componente polianiónico incluye una primera porción del componente polianiónico que tiene un primer peso molecular y un segundo componente polianiónico que tiene un segundo peso molecular diferente. Ventajosamente, cada una de las porciones del componente polianiónico puede estar presente en una cantidad eficaz para proporcionar una mejora del aporte de un componente terapéutico a un paciente, por ejemplo, a un ojo de un paciente, cuando se administra al paciente, por ejemplo, cuando se administra a la córnea de un paciente, con relación a una composición sustancialmente idéntica sin la primera porción del componente polianiónico. Esta composición se puede administrar al poner en contacto la composición con la córnea.
45

En una realización, cada porción del componente polianiónico está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,01% (p/v) de la composición. Por ejemplo, cada una de las porciones del componente polianiónico puede estar presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 60% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v) a aproximadamente 20% (p/v). En otro ejemplo, cada una de las porciones del componente polianiónico está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,2% (p/v) o aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v). En un ejemplo adicional, cada una de las porciones del componente polianiónico está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2,0% (p/v).
50
55

Según se apunta anteriormente, cada una de las porciones del componente polianiónico tiene un peso molecular diferente. La primera porción del componente polianiónico tiene un primer peso molecular que es mayor que el segundo peso molecular de la segunda porción del componente polianiónico. La diferencia en el peso molecular entre las porciones del componente polianiónico, por ejemplo, entre el primer peso molecular de la primera porción del componente polianiónico y el segundo peso molecular de la segunda porción del componente polianiónico, puede ser al menos aproximadamente 5.000 o al menos aproximadamente 10.000, por ejemplo, al menos aproximadamente 50.000. En una realización, la diferencia en el peso molecular entre las porciones del componente polianiónico, por ejemplo, entre el primer peso molecular de la primera porción del componente polianiónico y el segundo peso molecular de la segunda porción del componente polianiónico, está entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 10.000.000. La relación de pesos de la primera porción del componente polianiónico y la segunda porción del componente polianiónico está en un intervalo de 0,25 a 4.

Según se usa en la presente memoria, el término "peso molecular" se refiere a peso molecular promedio en peso, según se conoce comúnmente ese término dentro de la especialidad de los polímeros, y se puede medir o determinar usando procedimientos y/o técnicas bien conocidos en la especialidad de los polímeros.

15 Todas las porciones del componente polianiónico son carboximetilcelulosas.

Cualquier componente terapéutico adecuado puede incluirse en, y aportarse mediante, las presentes composiciones. Ventajosamente, el componente terapéutico en las presentes composiciones es al menos compatible con el tejido ocular, y preferiblemente es oftálmicamente aceptable. El componente terapéutico puede ser tal que proporcione un efecto terapéutico deseado al ojo y/o a otra parte del cuerpo y/o sistémicamente al ojo o al animal al que se administra la presente composición.

Puesto que las presentes composiciones permiten que mucho más del componente terapéutico que se administra al ojo atraviese o penetre realmente en la córnea, en vez de ser eliminado por los procesos naturales del ojo, las presentes composiciones pueden incluir, y preferiblemente incluyen, una cantidad reducida del componente terapéutico en una composición para obtener un efecto terapéutico dado con relación a una composición sustancialmente idéntica que no tenga componente de retención. Un beneficio de esta característica es la capacidad para reducir efectos secundarios potenciales, por ejemplo, efectos secundarios alérgicos, del componente terapéutico mientras mantiene la eficacia. Alternativamente, las presentes composiciones pueden proporcionar un efecto terapéutico mejorado con la misma concentración de componente terapéutico, por ejemplo, con relación a composiciones sustancialmente idénticas que no tengan componente de retención. En general, las presentes composiciones proporcionan una utilización más eficaz del componente terapéutico con relación a composiciones sustancialmente idénticas que no tengan componente de retención.

Además de ser útiles para administrar componentes terapéuticos al ojo de un paciente, o a un paciente a través del ojo del paciente, las presentes composiciones pueden ser eficaces para proporcionar lubricación a un ojo cuando se administran al ojo, por ejemplo, cuando se administran a la córnea. En una realización, las presentes composiciones son eficaces para administrar componentes terapéuticos a un paciente, por ejemplo, al ojo de un paciente, y son eficaces para proporcionar lubricación al ojo cuando se administran al ojo, por ejemplo, cuando se administran a la córnea. El componente portador es oftálmicamente aceptable y puede incluir uno o más componentes que son eficaces para proporcionar tal aceptabilidad oftálmica y/o beneficiar de otro modo a la composición y/o al ojo al que se administra la composición y/o al paciente a cuyo ojo se administra la composición. Ventajosamente, el componente portador está basado en agua, comprendiendo, por ejemplo, una cantidad principal, que es al menos aproximadamente 50% en peso, de agua.

Métodos para producir las presentes composiciones pueden incluir poner en contacto o combinar el componente de retención con el componente portador oftálmicamente aceptable y el componente terapéutico. Las presentes composiciones se pueden preparar usando procedimientos y técnicas convencionales. Por ejemplo, las presentes composiciones se pueden preparar al combinar entre sí los componentes.

Las presentes composiciones pueden ser soluciones, aunque se pueden emplear otras formas, tales como pomadas, geles, cremas, emulsiones y similares.

La presente invención también proporciona métodos para administrar las composiciones. Estos métodos pueden incluir poner en contacto una composición de la invención con una córnea. Más particularmente, un componente terapéutico se puede administrar a un paciente al poner en contacto las presentes composiciones que comprenden un componente terapéutico con la córnea. La presente etapa de administración se puede repetir al menos una vez, y preferiblemente según sea necesario para tratar el ojo al que se administra la composición.

En una realización muy útil, el ojo al que se administra la composición tiene un incremento en la presión intraocular con relación al ojo normal o tiene una propensión a un incremento en la presión intraocular. En una realización, las composiciones son eficaces para reducir la presión intraocular de un ojo cuando las composiciones se administran al ojo.

La Solicitud de Patente de EE. UU. N° de Serie 09/848.249, presentada el 3 de mayo de 2001, la Solicitud de Patente de EE. UU. N° de Serie 09/847.935 presentada el 3 de mayo de 2001, la Solicitud de Patente de EE. UU. N°

de Serie 10/136.240, presentada el 1 de mayo de 2002 y la Solicitud N° de Serie 10/017.817, presentada el 14 de diciembre de 2001, de cesionario común, se dirigen a una materia algo relacionada con la presente solicitud de patente.

- 5 Todas y cada una de las características descritas en la presente memoria y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de tales características se incluyen dentro del alcance de la presente invención con tal de que las características incluidas en tal combinación no sean mutuamente incompatibles.

Estos y otros aspectos y ventajas de la presente invención son evidentes en los dibujos, la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones siguientes.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La Fig. 1A muestra el ángulo de contacto de una composición del Ejemplo 1 que incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en lugar de carboximetilcelulosa de alto peso molecular (HCMC) y carboximetilcelulosa de peso molecular medio (MCMC).

La Fig. 1 B muestra el ángulo de contacto alto de una composición del Ejemplo 1.

- 15 La Fig. 2 muestra una gráfica de una relación de altura del menisco a minutos de administración de una composición según la presente invención.

Descripción detallada

- 20 La presente invención proporciona composiciones que ventajosamente son oftálmicamente aceptables que comprenden un componente de retención, un componente terapéutico y un componente portador oftálmicamente aceptable. Las presentes composiciones proporcionan un incremento de la penetración de componentes terapéuticos a través de la córnea con relación a una composición idéntica sin el componente de retención.

Se ha descubierto que el volumen total de composición que se puede poner en el ojo sin derrame después de que se aplique en primer lugar la gota y/o la retención a lo largo del tiempo de la composición en una superficie ocular después del período de aplicación inicial son factores importantes para el aporte eficaz de un componente terapéutico a los ojos.

- 25 La humectabilidad de la composición, la altura del menisco sobre la córnea, la mucoadherencia, la viscosidad, la yuxtaposición física o la estratificación sobre la córnea son factores que influyen en el volumen total de una composición que se puede retener sobre la superficie ocular durante y/o después del período inicial después de la administración de una composición al ojo. La presente invención proporciona composiciones que incluyen un componente de retención que es eficaz para proporcionar un volumen total incrementado de una composición que se va a retener sobre la superficie ocular durante y/o después del período inicial después de la administración de la composición al ojo al proveer a las presentes composiciones de uno o más de: una humectabilidad incrementada, una altura incrementada del menisco sobre la córnea, una mucoadherencia incrementada, una viscosidad incrementada o sustancialmente optimizada y una yuxtaposición física o estratificación incrementada sobre la córnea. Este volumen total incrementado de una composición que se va a retener sobre la superficie ocular facilita la penetración del componente terapéutico a través de la córnea a la que se aplica la composición.
- 35

- 40 El volumen de una gota ocular individual (aproximadamente 40-50 microlitros) generalmente supera el volumen de lágrima total que está sobre la superficie ocular antes de la aplicación. Esta variación rápida en el volumen producida por una gota ocular puede superar la "capacidad de contención" de lágrima del ojo dando como resultado un exceso de composición que se derrama sobre el párpado o sale por los cantos nasal o temporal. El fluido lagrimal humano según se secreta tiene una tensión superficial de aproximadamente 40 dinas/cm que es inferior a la del agua, que es aproximadamente 70 dinas/cm, haciendo que el fluido lagrimal sea capaz de humedecer la superficie ocular eficazmente. Además, esta tensión superficial baja permite humedecer la piel periocular eficazmente lo que conduce a un drenaje visible de las lágrimas, o lagrimeo, desde la superficie ocular a la piel.

- 45 En una realización, cuando una composición de la presente invención se aplica a la superficie ocular, la mezcla resultante de volumen de lágrimas y composición da como resultado una tensión superficial por encima de la de las lágrimas. En esta realización, la mezcla no es eficaz para humedecer la piel, por ejemplo, la piel periocular.

Se demuestra en la presente invención que cuando se administra un componente terapéutico al ojo, es ventajoso poner y retener un volumen máximo de medicamento sobre la superficie ocular durante un período prolongado a fin de permitir el aporte máximo del componente terapéutico al ojo.

- 50 En una realización, la presente invención proporciona la presencia de un gran volumen de una composición sobre el ojo durante el período inicial después de la aplicación de la composición al ojo, permitiendo un aporte facilitado de componente terapéutico al ojo. En una realización, el período inicial después de la aplicación de la composición al ojo está en un intervalo de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos o aproximadamente 30 segundos o aproximadamente 1 minuto.

La viscosidad de una composición es un factor para determinar el volumen de composición retenido en el ojo a lo largo del tiempo. La relación de viscosidad a volumen inicial total retenido sobre la superficie ocular del ojo después de uno o más parpadeos del ojo puede ser no lineal y se puede describir como una conformación de "U" invertida. Esto es, cuando una composición de viscosidad muy alta se pone sobre la superficie ocular, se puede expulsar parcialmente debido a la acción de los párpados con los que el margen del párpado empuja físicamente la composición desde la superficie ocular sobre las pestañas y/o la piel periocular. Además, las composiciones de baja viscosidad pueden salir fácilmente de la superficie ocular por drenaje, por ejemplo, a través de los puntos lagrimales inferiores y superiores. Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona composiciones con una viscosidad óptima que maximiza la retención de la composición en el ojo después de la aplicación de la composición al ojo.

La mucoadherencia de una composición puede afectar a la retención de una composición en una superficie ocular. La presente invención contempla composiciones que preferiblemente incluyen un componente mucoadhesivo que permite la adherencia de la composición al ojo. Componentes mucoadhesivos incluyen, por ejemplo, sustancias que están cargadas negativamente.

En una realización, la presencia de un gran volumen de una composición sobre una superficie ocular durante el período inicial después de la aplicación de la composición al ojo puede ser particularmente útil para la penetración eficaz de agentes terapéuticos en un paciente, por ejemplo, en el ojo del paciente, al pasar, por ejemplo, a través de la córnea. En otra realización, la retención a lo largo del tiempo de una composición sobre la superficie ocular puede ser particularmente útil para la penetración eficaz de agentes terapéuticos en el ojo de un paciente, al pasar, por ejemplo, a través de la córnea. En una realización, el peso molecular y/o la carga del componente terapéutico puede determinar si la penetración eficaz del componente terapéutico en el ojo del paciente, al pasar, por ejemplo, a través de la córnea, se facilita preferiblemente por la presencia de un gran volumen de una composición sobre una superficie ocular durante el período inicial después de la aplicación de la composición al ojo o por la retención a lo largo del tiempo de la composición sobre la superficie ocular.

Sin querer limitar la presente invención a ninguna teoría de operación, se cree que un componente terapéutico incluido en las presentes composiciones migra al ojo de un modo que permite que un porcentaje incrementado de componente terapéutico se aporte al ojo por unidad de volumen de composición administrada al ojo con relación a un volumen igual de una composición sustancialmente idéntica sin un componente, tal como el presente componente de retención, que proporciona uno o más de una humectabilidad reducida, una viscosidad incrementada, por ejemplo, sustancialmente óptima, una mucoadherencia incrementada, una altura incrementada del menisco sobre la córnea y/o una yuxtaposición física incrementada a la córnea.

Al incrementar la cantidad de componente terapéutico aportada al ojo de un paciente, las presentes composiciones permiten que se incluya una concentración significativamente menor de componente terapéutico en una composición para alcanzar un efecto igual o similar en un paciente. Adicionalmente o alternativamente, se puede usar una administración menos frecuente de una composición para alcanzar un efecto beneficioso igual o similar.

En una realización, las presentes composiciones permiten que se aplique al ojo un volumen mayor de composición con una concentración de componente terapéutico reducida dando como resultado una cantidad igual de componente terapéutico que penetra en la córnea con relación a composiciones que no incluyan un componente de retención y tengan una concentración superior de componente terapéutico.

Sin querer limitar la invención a ninguna teoría de operación particular, se cree que las presentes composiciones son eficaces para incrementar la yuxtaposición física de una composición a la córnea con relación a una composición sustancialmente idéntica que no tenga componente de retención. Por ejemplo, se cree que la composición cuando se administra al ojo forma una capa sobre el ojo que cubre una porción de la córnea, por ejemplo, una porción inferior de la córnea. Esta capa puede estar formada al menos en parte por una o ambas de una altura incrementada del menisco de la composición sobre la córnea y una humectabilidad del párpado reducida de la composición, siendo cada una de dichas altura incrementada y humectabilidad reducida con relación a una composición sustancialmente idéntica que no tenga componente de retención.

La capa formada por la composición sobre la córnea permite que una cantidad incrementada de composición que contiene componente terapéutico esté presente sobre la córnea. La capa formada sobre la córnea también puede proporcionar un intervalo de tiempo mayor en el que la composición es retenida sobre la córnea. Finalmente, la cantidad incrementada de composición sobre la córnea y/o el intervalo de tiempo superior en el que la composición es retenida sobre la córnea da como resultado que una cantidad incrementada de componente terapéutico atraviese la córnea antes de que la composición sea eliminada por los procesos naturales del ojo, con relación a una composición que no forme tal capa.

En una realización, la invención contempla el aporte del componente terapéutico principalmente a través de la córnea al ojo en oposición al aporte del componente terapéutico a través de la conjuntiva o la esclerótica al ojo.

Sin querer limitar la invención a ninguna teoría de operación particular, se cree que la razón por la que la córnea es un objetivo particularmente favorable para la mejora del aporte del componente terapéutico es debido a que la

- 5 retención de una composición de la invención sobre la córnea se facilita mediante la acción del párpado durante un parpadeo. Por ejemplo, durante el parpadeo, el párpado se mueve descendientemente distribuyendo fluido a través de la córnea. Durante el breve cierre del párpado que se produce durante un parpadeo, se produce una mezcladura de lágrimas con una composición que se ha administrado al ojo. Cuando el párpado se abre, la mezcla de lágrimas/composición es atraída ascendientemente a través de la córnea permitiendo que la composición se retenga sobre la córnea.
- 10 Los componentes de retención incluidos en las presentes composiciones ventajosamente son útiles para proporcionar una o más de una humectabilidad reducida, una viscosidad incrementada, una mucoadherencia incrementada, una altura incrementada del menisco sobre la córnea y una yuxtaposición física o estratificación incrementada a la córnea.
- 15 La presente invención también contempla componentes de retención que incluyen mezclas de sustancias que, cuando el componente de retención se incluye en una composición, proporcionan una composición con una o más de una humectabilidad reducida, una viscosidad incrementada, una mucoadherencia incrementada, una altura incrementada del menisco sobre la córnea y una yuxtaposición física o estratificación incrementada sobre la córnea con relación a una composición sustancialmente idéntica sin el componente de retención.
- 20 Cualquier componente de retención adecuado se puede emplear según la presente invención con tal de que funcione como se describe en la presente memoria y no tenga un efecto perjudicial sustancial sobre la composición como un todo o sobre el ojo al que se administra la composición. El componente de retención preferiblemente es oftálmicamente aceptable a las concentraciones usadas.
- 25 En una realización muy útil, el componente de retención se selecciona de componentes polianiónicos y mezclas de los mismos. El componente polianiónico puede incluir, por ejemplo, y sin limitación, dos, tres o más cargas aniónicas o negativas. Componentes aniónicos particularmente útiles son los que son hidrosolubles, por ejemplo, solubles a las concentraciones usadas en las presentes composiciones a temperatura ambiente o normal.
- Según se usa en la presente memoria, el término "componente polianiónico" se refiere a una entidad química, por ejemplo, una especie cargada iónicamente, tal como un material polimérico cargado iónicamente, que incluye más de una carga aniónica discreta, esto es múltiples cargas aniónicas discretas. Preferiblemente, el componente polianiónico se selecciona del grupo que consiste en materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas y mezclas de los mismos.
- 30 Una clase útil de componentes polianiónicos son uno o más materiales poliméricos que tienen múltiples cargas aniónicas. Ejemplos incluyen: carboximetilcelulosas metálicas
- Componentes polianiónicos útiles en la presente invención incluyen los seleccionados de carboximetilcelulosas, por ejemplo, carboximetilcelulosas de metales alcalinos y/o metales alcalinotérreos.
- 35 El componente polianiónico incluye una primera porción del componente polianiónico que tiene un primer peso molecular; y un segundo componente polianiónico que tiene un segundo peso molecular. Ventajosamente, cada una de las porciones del componente polianiónico está presente en una cantidad eficaz para facilitar la administración del componente terapéutico al ojo a través de la córnea cuando la composición se administra al ojo. Cada una de las porciones del componente polianiónico puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de la composición.
- 40 En una realización, las al menos dos porciones del componente polianiónico, por ejemplo, las porciones del componente polianiónico primera y segunda, aparte de tener pesos moleculares diferentes, tienen estructuras químicas sustancialmente similares. Sin embargo, las al menos dos porciones del componente polianiónico pueden tener estructuras químicas diferentes.
- 45 Cada una de las porciones del componente polianiónico, por ejemplo, porciones del componente polianiónico primera y segunda, se pueden derivar separadamente. En otras palabras, cada una de las porciones del componente polianiónico se puede combinar en las presentes composiciones como materiales separados.
- 50 Las presentes composiciones tienen preferiblemente viscosidades por encima de la viscosidad del agua. En una realización, la viscosidad de las presentes composiciones es al menos aproximadamente 15 cps (centipoises), por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 15 cps a aproximadamente 2.000 cps o aproximadamente 3.000 cps. Ventajosamente, la viscosidad de la presente composición puede estar en un intervalo de aproximadamente 30 cps o aproximadamente 70 cps a aproximadamente 750 cps o aproximadamente 1.000 cps. En una realización, la viscosidad de una composición está en un intervalo de aproximadamente 15 cps o aproximadamente 50 cps a aproximadamente 200 cps. En otra realización, la viscosidad de una composición está en un intervalo de aproximadamente 30 cps a aproximadamente 5.000 cps o de aproximadamente 200 cps a aproximadamente 4.000 cps. En otra realización más, la viscosidad de una composición está en un intervalo de aproximadamente 200 cps a aproximadamente 2.000 cps. Las viscosidades se pueden medir a una velocidad de cizalladura de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 por segundo.
- 55

La viscosidad de las presentes composiciones se puede medir de cualquier modo adecuado. Se puede usar un viscosímetro de Brookfield convencional para medir tales viscosidades. Las composiciones pueden ser composiciones bien newtonianas o bien no newtonianas. Las características de dilución por cizalladura de composiciones no newtonianas que dan como resultado la composición que tiene una viscosidad inferior bajo condiciones de cizalladura física, por ejemplo, parpadeo, pueden permitir una viscosidad inicial superior para las composiciones no newtonianas que para las composiciones newtonianas.

Según se apunta previamente, cada una de las porciones del componente polianiónico, esto es, por ejemplo, al menos las porciones del componente polianiónico primera y segunda, pueden estar presentes en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de la composición. En una realización muy útil, el componente polianiónico está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,4% (p/v) a aproximadamente 2,5% (p/v), o, por ejemplo, de aproximadamente 0,6% (p/v) a aproximadamente 1,8% (p/v) o, por ejemplo, de aproximadamente 0,8% (p/v) a aproximadamente 1,3% (p/v) de la composición.

La relación en peso de la primera porción del componente polianiónico a la segunda porción del componente polianiónico puede variar a lo largo de un amplio intervalo. En una realización, la relación en peso de la primera porción a la segunda porción está en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, y más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 4.

Las diferentes, por ejemplo, primera y segunda, porciones del componente polianiónico de las presentes composiciones se pueden derivar separadamente. Dicho de otro modo, las diferentes, por ejemplo, primera y segunda, porciones del componente polianiónico se pueden combinar en las presentes composiciones a partir de diferentes fuentes. Los pesos moleculares de las diferentes porciones del componente polianiónico pueden diferir en al menos aproximadamente 10.000, por ejemplo, al menos aproximadamente 50.000.

El componente polianiónico puede comprender además una tercera porción del componente polianiónico que tiene un tercer peso molecular que es diferente de los pesos moleculares primero y segundo. La tercera porción del componente polianiónico puede estar presente en una cantidad eficaz para facilitar la administración de un componente terapéutico, por ejemplo, un componente de brimonidina, a un ojo con relación a una composición sustancialmente idéntica sin la tercera porción de componente polimérico.

Las presentes composiciones pueden proporcionar el aporte mejorado de un componente terapéutico con relación a una composición sustancialmente idéntica que tiene una cantidad total igual del componente polianiónico y sustancialmente sin la primera porción del componente polianiónico.

Según se apunta en la presente en cualquier otra parte, cualquier componente terapéutico adecuado se puede emplear en las presentes composiciones. En una realización muy útil, el componente terapéutico puede incluir una sustancia que es eficaz para disminuir la presión intraocular cuando se aplica a los ojos.

El componente terapéutico puede incluir, sin limitación, uno o más de los siguientes: antagonistas de NMDA; sustancias antibacterianas tales como antibióticos de β -lactama, tales como cefoxitina, n-formamidoiltienamicina y otros derivados de tienamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, carbenicilina, colistina, penicilina G, polimixina B, vancomicina, cefazolina, cefaloridina, chibrorrifamicina, gramicidina, bacitracina y sulfonamidas, antibióticos de aminoglucósido tales como gentamicina, kanamicina, amikacina, sisomicina y tobramicina; ácido nalidixico y sus análogos tales como norfloxacin y la combinación antimicrobiana fluoroalanina/penticidona, nitrofurazonas y análogos de las mismas; antihistamínicos y descongestionantes tales como pirlamina, clorfeniramina, tetrahidrazolina, antazolina y análogos de los mismos; inhibidores de la liberación de histamina de mastocitos, tales como cromolina; antiinflamatorios tales como cortisona, hidrocortisona, ésteres de hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, prednisona, metilprednisolona, medrisona, fluorometolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, triamcinolona, indainetacina, sulindaco, sus sales y sus correspondientes sulfuros, y análogos de los mismos; mióticos y anticolinérgicos tales como ecotiofato, pilocarpina, salicilato de fisostigmina, fluorofosfato de diisopropilo, epinefrina, dipivaloilepinefrina, neostigmina, yoduro de ecotiopato, bromuro de demecarim, cloruro de carbamoilcolina, metacolina, betanecol, y análogos de los mismos; midriáticos tales como atrofina, homatropina, escopolamina, hidroxianfetamina, efedrina, cocaína, tropicamida, fenilefrina, ciclopentolato, oxifenonio, eucatropina; y similares y mezclas de los mismos. Otros componentes terapéuticos útiles incluyen: fármacos antiglaucomatosos, por ejemplo, timolol, y especialmente su sal maleica y R-timolol y una combinación de timolol o R-timolol con pilocarpina; otros agonistas y/o antagonistas adrenérgicos tales como epinefrina y un complejo de epinefrina, o profármacos tales como bitartrato, borato, hidrocioruro y derivados de dipivefrina; inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, diclorfenamida, 2-(p-hidroxifenil)-tlotiofeno-sulfonamida, 6-hidroxi-2-benzotiazolsulfonamida y 6-pivaloiloxi-2-benzotiazolsulfonamida; compuestos antiparasitarios y/o compuestos antiprotozoarios tales como ivermectina, pirimetamina, trisulfapirimidina, clindamicina y preparaciones de corticosteroides; compuestos que tienen actividad antiviral tales como aciclovir, 5-yodo-2'-desoxiuridina (IDU), arabinósido de adenosina (Ara-A), trifluorotimidina, interferón y agentes inductores de interferón tales como poli I:C; agentes antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, flucitosina, natamicina y miconazol; agentes anestésicos tales como etidocaína, cocaína, benoxinato, hidrocioruro de dibucaína, hidrocioruro

de diclonina, naepaína, hidrocloreuro de fenacaína, piperocaína, hidrocloreuro de proparacaína, hidrocloreuro de tetracaína, hexilcaína, bupivacaína, lidocaína, mepivacaína y prilocaína; agentes de diagnóstico oftálmicos, tales como: (a) los usados para examinar la retina tales como fluoresceína sódica, (b) los usados para examinar la conjuntiva, la córnea y el aparato lacrimal, tales como fluoresceína y rosa de Bengala y (c) los usados para examinar respuestas pupilares anormales tales como metacolina, cocaína, adrenalina, atropina, hidroxianfetamina y pilocarpina; agentes oftálmicos usados como adyuvantes en cirugía, tales como quimotripsina α y hialuronidasa; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y deferoxamina; inmunosupresores y antimetabolitos tales como metotrexato, ciclofosfamida, 6-mercaptapurina y azatioprina y combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente, tales como combinaciones de antibióticos/antiinflamatorios tales como la combinación de sulfato de neomicina y fosfato sódico de dexametasona y combinaciones usadas concomitantemente para tratar el glaucoma, por ejemplo, una combinación de maleato de timolol y aceclidina; y similares y combinaciones de los mismos.

El componente terapéutico también puede incluir, sin limitación, uno o más de los siguientes: esteroides incluyendo fluorometolona, prednisolona, medrisona, dexametasona y loteprednol; NSAID incluyendo, sin limitación, ketorolaco, flurbiprofeno, diclofenaco, ketoprofeno y suprofenol; betabloqueantes incluyendo, sin limitación, timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol y metipranolol; mióticos y simpatomiméticos incluyendo, sin limitación, carbachol, piloarpina, dipivefrina y epinefrina; prostaglandinas incluyendo, sin limitación, latanoprost, bimatoprost y travoprost; quinolonas; antibacterianos, incluyendo, sin limitación, ofloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina, gatifloxacina, bacitracina, cloranfenicol, eritromicina, gentamicina, tobramicina, polimixina B, neomicina, amicacina, vancomicina, ampicilina, kanamicina, penicilina, cefazolina y sulfacetamida; anestésicos adrenérgicos incluyendo, sin limitación, proparacaína y tetracaína; antifúngicos incluyendo, sin limitación, anfotericina B, fluconazol, natamicina, miconazol, ketoconazol; midriáticos y ciclopérgicos tales como fenilefrina, hidroxianfetamina, atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina y tropicamida; un antihistamínico, cromolina API, levocabastina, nafazolina y antazolina y similares y mezclas de los mismos.

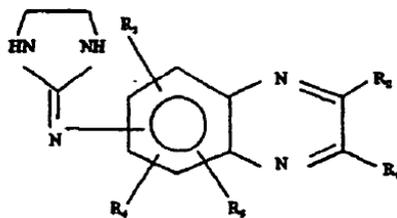
Ciertos esteroides, tales como testosterona y otros fármacos insolubles, tales como ciclosporina, se pueden solubilizar utilizando tensioactivos u otros solubilizantes (p. ej. ciclodextrina) como es familiar para los expertos en la especialidad.

En una realización, los componentes terapéuticos útiles incluyen agonistas adrenérgicos. Por ejemplo, los componentes terapéuticos útiles pueden incluir agonistas α -adrenérgicos. Ejemplos de agonistas α -adrenérgicos incluyen, pero no se limitan a, adrafinilo, adrenolona, amidefrina, apraclonidina, budralacina, clonidina, ciclopentamina, detomidina, dimetofrina, dipivefrina, efedrina, epinefrina, fenoxazolina, guanabenz, guanfacina, hidroxianfetamina, ibopamina, indanazolina, isometepteno, mefentermina, metaraminol, metoxamina, metilhexanoamina, metizoleno, midodrina, nafazolina, norepinefrina, norfenefrina, octodrina, octopamina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenilpropilmetilamina, foledrina, propilhexedrina, pseudoefedrina, rilmenidina, sinefrina, tetrahidrozolina, tiamenidina, tramazolina, tuaminoheptano, timazolina, tiramina, xilometazolina, y similares y mezclas de los mismos.

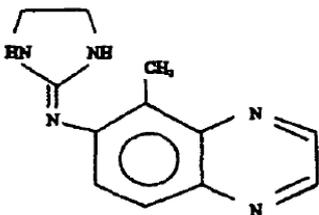
En una realización útil, los componentes terapéuticos incluyen agonistas α -2-adrenérgicos. Según se usa en la presente memoria, el término "agonista α -2-adrenérgico" incluye entidades químicas, tales como compuestos, iones, complejos y similares, que pueden producir una respuesta simpática neta, dando como resultado una adaptación incrementada, por ejemplo, al unirse a receptores α -2 presinápticos en terminaciones nerviosas posganglionares simpáticas o, por ejemplo, a receptores α -2 postsinápticos en células del músculo liso. Una respuesta simpática se caracteriza por la inhibición, la disminución o la prevención de los efectos de impulsos transportados por el sistema nervioso simpático. Los agonistas α -2-adrenérgicos de la invención se pueden unir a los receptores α -2-adrenérgicos presinápticamente, provocando retroalimentación negativa para disminuir la liberación de norepinefrina neuronal. Adicionalmente, también pueden trabajar sobre receptores α -2-adrenérgicos postsinápticamente, inhibiendo la formación estimulada por receptores β -adrenérgicos de AMP cíclico, que contribuye a la relajación del músculo ciliar, además de los efectos de receptores α -2-adrenérgicos postsinápticos sobre otras rutas intracelulares. La actividad en receptores α -2-adrenérgicos bien pre- o bien postsinápticos puede dar como resultado una disminución de la influencia adrenérgica. La disminución de la influencia adrenérgica da como resultado un incremento en la contracción resultante de inervaciones colinérgicas. Los agonistas α -2-adrenérgicos también incluyen compuestos que tienen actividad neuroprotectora. Por ejemplo, la 5-bromo-6-(2-imidazolil-2-ilamino)quinoxalina es un agonista α -2-adrenérgico que tiene una actividad neuroprotectora a través de un mecanismo desconocido. Sin limitar la invención a los grupos y compuestos específicos listados, lo siguiente es una lista de agonistas α -2-adrenérgicos representativos en esta invención: iminoimidazolininas, incluyendo clonidina, apraclonidina; imidazolininas, incluyendo nafazolina, ximetazolina, tetrahidrozolina y tramazolina; imidazoles, incluyendo detomidina, medetomidina y dexmedetomidina; acepinas, incluyendo B-HT 920 (6-alil-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tiazolo[4,5-d]-acepina) y B-HT 933; tiacinas, incluyendo xilacina; oxazolininas, incluyendo rilmenidina; guanidinas, incluyendo guanabenz y guanfacina; catecolaminas y similares y mezclas de los mismos.

Componentes terapéuticos, por ejemplo, agonistas α -2-adrenérgicos, particularmente útiles incluyen componentes de quinoxalina. En una realización, los componentes de quinoxalina incluyen quinoxalinas, derivados de las mismas, por ejemplo, y sin limitación, sales por adición de ácido oftálmicamente aceptables de las mismas, y mezclas de las mismas.

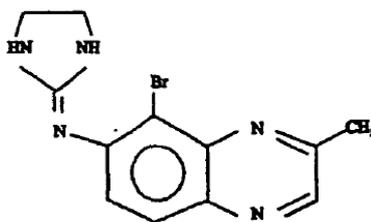
Componentes de quinoxalina particularmente útiles según la presente invención incluyen los que tienen la siguiente fórmula:



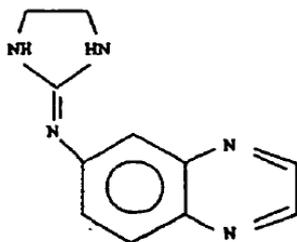
5 y sales por adición de ácidos oftálmicamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos, en donde cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, radicales metilo, y radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, el grupo 2-imidazolin-2-ilamino puede estar en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7 u 8 del núcleo de quinoxalina, y cada uno de los R₃, R₄ y R₅ puede estar situado en una cualquiera de las restantes posiciones 5, 6, 7 u 8 del núcleo de quinoxalina y se selecciona independientemente del grupo que consiste en Cl, Br, H y radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, un radical metilo. En una realización útil, tanto R₁ como R₂ del componente de quinoxalina son H. En otra realización útil, tanto R₁ como R₂ del componente de quinoxalina son radicales alquilo que incluyen de 1 a 4 átomos de carbono. En otra realización útil más, R₃ del componente de quinoxalina es bien H o bien un radical metilo. En otra realización útil más, el grupo 2-imidazolin-2-ilamino está en la posición 6 del núcleo de quinoxalina y R₄ y R₅ son ambos H. En otra realización útil más, el grupo 2-imidazolin-2-ilamino está en la posición 6 del núcleo de quinoxalina, R₃ es bien H o bien un radical metilo y R₄ y R₅ son ambos H. Por ejemplo, sin limitación, la fórmula puede ser:



o:



20 o:



Ejemplos no limitativos de derivados de quinoxalina incluyen (2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalinas y 5-haluro-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalinas, sales por adición de oftálmicamente aceptables de las mismas y similares y mezclas de las mismas. El "haluro" de la 5-haluro-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina puede ser, por ejemplo, un

fluoruro, un cloruro, un yoduro o un bromuro, para formar, por ejemplo, 5-bromo-6-(2-imidozolin-2-ilamino)quinoxalina (brimonidina).

Los agonistas α -2-adrenérgicos, por ejemplo, los indicados en la presente memoria, pueden ser eficaces para activar uno o más de receptores α -2A-adrenérgicos, receptores α -2B-adrenérgicos y receptores α -2D-adrenérgicos.

5 Otras quinoxalinas y derivados de quinoxalina contemplados para el uso en la presente invención son bien conocidos, por ejemplo, quinoxalinas y derivados de quinoxalina divulgados por la Patente de EE. UU. N° 3.890.319 de Danielwicz et al; la Patente de EE. UU. N° 5.021.416 de Gluchowski; la Patente de EE. UU. N° 5.703.077 de Burke et al y la Patente de EE. UU. N° 5.773.440 de Burke et al. La divulgación de cada una de la Patente de EE. UU. N° 3.890.319 de Danielwicz et al; la Patente de EE. UU. N° 5.021.416 de Gluchowski; la Patente de EE. UU. N° 5.703.077 de Burke et al y la Patente de EE. UU. N° 5.773.440 de Burke et al se incorpora en su totalidad mediante referencia en la presente memoria.

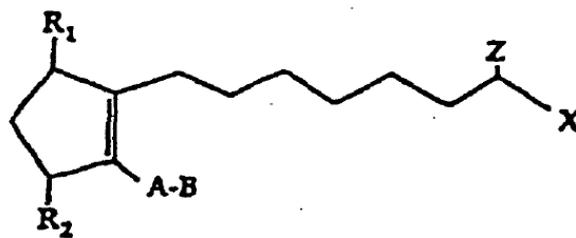
Las quinoxalinas pueden ser agonistas α -2-adrenérgicos. Análogos de quinoxalinas, por ejemplo y sin limitación, los compuestos indicados en la presente memoria, que funcionan como agonistas α -2-adrenérgicos u otros agonistas α -2-adrenérgicos también se contemplan específicamente para el uso en la presente invención.

15 En una realización útil, la cantidad de componente de quinoxalina en la presente composición está en el intervalo de aproximadamente 0,001% (p/v) a aproximadamente 40% (p/v) de la composición, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v). En una realización particularmente útil, el componente de quinoxalina incluye brimonidina, sus sales por adición de ácido oftálmicamente aceptables y mezclas de las mismas y está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,04% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,3% (p/v), tal como aproximadamente 0,15% (p/v).

La quinoxalina, por ejemplo, brimonidina, puede estar presente como una molécula cargada o como una base libre. A pH 7,8, por ejemplo, una gran fracción de la quinoxalina, por ejemplo, brimonidina, está presente como una base libre. Una base libre es más hidrófoba y por lo tanto puede penetrar más fácilmente en la córnea. Por lo tanto, se puede preferir la forma de base libre de la quinoxalina, por ejemplo, brimonidina.

Otros componentes terapéuticos útiles incluyen componentes lipídicos hipotensores tales como los divulgados en la Patente de EE. UU. N° 5.688.819 de Woodward et al, combinaciones de componentes hipotensores lipídicos y componentes de timolol como las divulgadas en la solicitud en tramitación junto con la presente N° de Serie 10/153.043 presentada el 22 de mayo de 2002; derivados de piranoquinolinona tales como los divulgados en la Patente de EE. UU. N° 4.474.787 de Cairns et al, compuestos que tienen actividades retinoideas tales como los divulgados en la Patente de EE. UU. N° 5.089.509 de Chandraratna, ketorolaco/ácidos pirrol-1-carboxílicos tales como los divulgados en la Patente de EE. UU. N° 4.089.969 de Muchowski et al, ofloxacinas/derivados de benzoxazina tales como los divulgados en la Patente de EE. UU. N° 4.382.892 de Hayakawa et al, memantinas tales como las divulgadas en la Patente de EE. UU. N° 5.922.773 de Lipton et al y similares y mezclas de los mismos.

35 En una realización, el componente lipídico hipotensor útil en las presentes composiciones tiene la siguiente fórmula (I)

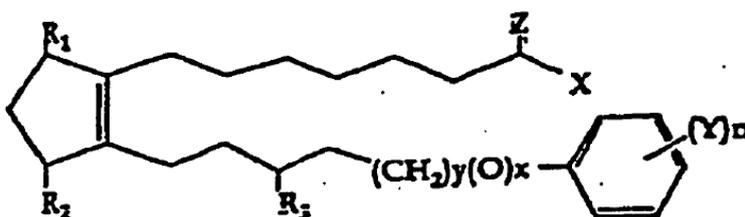


en la que los enlaces discontinuos representan un enlace sencillo o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileo que tiene de dos a seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituido con uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloxi o alquilcarboxi en los que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbilarilo y -heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono en los que el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es un radical seleccionado del grupo que consiste en -OR⁴ y -N(R⁴)₂ en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,



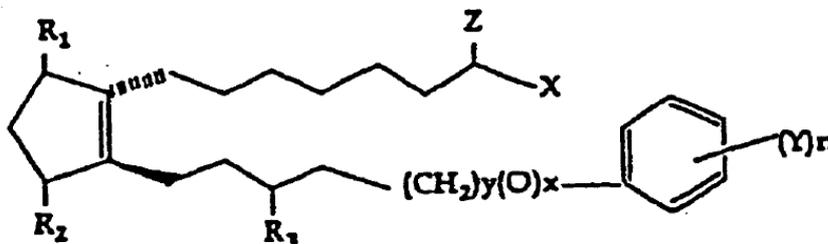
5 en donde R⁵ es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R₁ y R₂ es =O, -OH o un grupo -O(CO)R₆ y el otro es -OH o -O(CO)R₆, o R₁ es =O y R₂ es H, en donde R₆ es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o -(CH₂)_mR₇ en donde m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R₇ es un radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo-arilo o -heteroarilo, según se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con tal de que, sin embargo, cuando B no esté sustituido con un radical que contiene heteroátomo colgante y Z sea =O, entonces X no sea -OR₄. (Esto es, el radical cicloalquilo o hidrocarbilo-arilo o -heteroarilo no está sustituido con un radical colgante distinto de carbono o hidrógeno).

10 En una realización, el componente lipídico hipotensor tiene la siguiente fórmula II

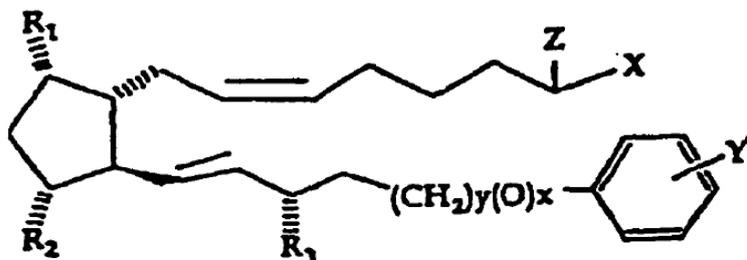


15 en la que y es 0 o 1, x es 0 o 1 y x e y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halo, p. ej. fluoro, cloro, etc., nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, alquilcarboxi, alquilo sustituido con halo en el que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono, etc. y n es 0 o un número entero de 1 a aproximadamente 3 y R₃ es =O, -OH o -O(CO)R₆ en donde R₆ es como se define anteriormente. Preferiblemente, n es 1 o 2.

Ventajosamente, el componente lipídico hipotensor tiene la siguiente fórmula (III).

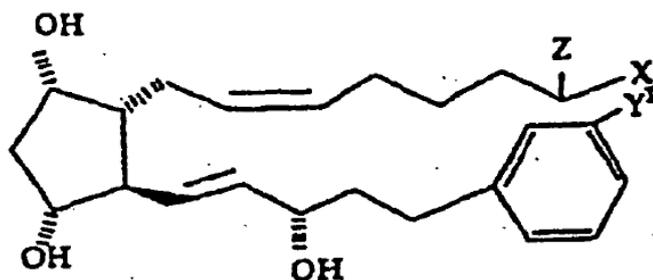


20 en la que las líneas sombreadas indican una configuración, los triángulos sólidos se usan para indicar la configuración. En una realización, el componente lipídico hipotensor tiene la siguiente fórmula (IV)



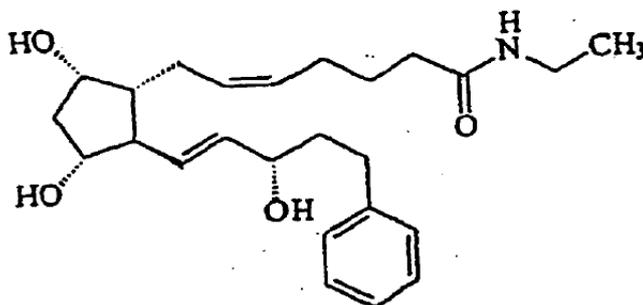
en la que Y¹ es Cl o trifluorometilo y los otros símbolos y sustituyentes son como se definen anteriormente.

En una realización útil, el componente lipídico hipotensor tiene la siguiente Fórmula (V)



y los ésteres en 9 y/u 11 y/o 15 del mismo.

En una realización particularmente útil, el componente lipídico hipotensor tiene la siguiente Fórmula estructural (VI)



- 5 conocida como bimatoprost. El bimatoprost está presente en una concentración de 0,03% (p/v) en una composición vendida por Allergan Inc. bajo la marca comercial Lumigan®.

El componente lipídico hipotensor preferiblemente está presente en las presentes composiciones en una cantidad eficaz para reducir la presión intraocular cuando la composición se aplica a un ojo hipertenso. La cantidad preferida de componente lipídico hipotensor empleada está en un intervalo de aproximadamente 0,00001% a aproximadamente 1,0% (p/v), más preferiblemente de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,1% (p/v).

Los siguientes componentes lipídicos hipotensores se pueden usar en las composiciones de la presente invención.

- (1) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-heptenol-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (2) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-heptenamido-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (3) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-N,N-dimetilheptenamido-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- 15 (4) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-heptenilmetóxido-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (5) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-hepteniletóxido-5-cis-2-(3-hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (6) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-heptenilamido-5-cis-2-(3-hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (7) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-heptenilamido-5-cis-2-(3-hidroxi-4-trifluorometilfenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (8) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-N-isopropilheptenamido-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- 20 (9) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-N-etilheptenamido-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (10) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-N-metilheptenamido-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (11) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-heptenol-5-cis-2-(3-hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (12) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-heptenamido-5-cis-2-(3-hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxiciclopentano,
- (13) [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]-heptenol-5-cis-2-(3-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxiciclopentano.

- 25 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retenga la actividad del compuesto originario y no imparta ningún efecto perjudicial o indeseable al sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra. Con respecto a los componentes lipídicos hipotensores, tales sales son las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, p. ej., metales alcalinos, metales alcalinotérreos, etc.

En una realización útil, la cantidad de componente terapéutico en la presente composición está en el intervalo de aproximadamente 0,001% (p/v) o menos o aproximadamente 0,005% (p/v) a aproximadamente 30% (p/v) o aproximadamente 40% (p/v) de la composición, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v). En una realización particularmente útil, el componente terapéutico está presente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,04% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v), por ejemplo, de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,3% (p/v). En una realización, la cantidad de componente terapéutico está en el intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v).

Las presentes composiciones incluyen además un componente portador, que preferiblemente es oftálmicamente aceptable.

Un componente portador no es "oftálmicamente aceptable" cuando es compatible con el tejido ocular. Esto es, no provoca ningún efecto perjudicial significativo o excesivo cuando se pone en contacto con tejido ocular. Preferiblemente, el material oftálmicamente aceptable también es compatible con otros componentes de las presentes composiciones. El componente portador puede incluir uno o más componentes que son eficaces para proporcionar tal aceptabilidad oftálmica y/o benefician de otro modo a la composición y/o al ojo al que se administra y/o al paciente cuyo ojo se está tratando. Ventajosamente, el componente portador se basa en agua, por ejemplo, comprendiendo una cantidad principal, esto es al menos aproximadamente 50% en peso, de agua.

Ejemplos de materiales adecuados útiles en los presentes componentes portadores incluyen uno o más de agua, mezclas de agua y disolventes miscibles con agua tales como alcanoles inferiores o aralcanoles, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etilcelulosa, oleato de etilo, polivinilpirrolidona, miristato de isopropilo, otros materiales farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente y similares.

El componente portador puede incluir una cantidad eficaz de un componente de ajuste de la tonicidad para proveer a la composición de la tonicidad deseada. Entre los componentes de ajuste de la tonicidad adecuados que se pueden emplear están los usados convencionalmente en composiciones oftálmicas, tales como una o más de diversas sales inorgánicas y similares. El cloruro sódico, el cloruro potásico, el manitol, la dextrosa, la glicerina, el propilenglicol y similares y mezclas de los mismos son componentes de ajuste de la tonicidad muy útiles.

El componente portador preferiblemente incluye un componente tamponador que está presente en una cantidad eficaz para mantener el pH de la composición en el intervalo deseado. Entre los componentes tamponadores o agentes tamponadores adecuados que se pueden emplear están los usados convencionalmente en composiciones oftálmicas. Las sales tamponadoras incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y/o amonio. También se pueden emplear tampones orgánicos convencionales, tales como tampón de Good y similares.

El componente portador también puede incluir sustancias auxiliares tales como emulsionantes, agentes humectantes, agentes de consistencia, ácidos y/o bases, agentes de viscosidad, componentes de lubricidad, componentes conservantes, otros materiales útiles en formulaciones oftálmicas y similares, incluyendo, pero no limitadas a, tales sustancias que se usan convencionalmente en composiciones oftálmicas.

El componente portador puede estar en diversas formas. En una realización, el componente portador comprende un líquido y la composición puede ser una solución o una suspensión. En cualquier situación, el portador simplemente puede contener agua y uno o más componentes auxiliares apuntados en cualquier parte en la presente memoria.

En una realización muy útil, el componente portador incluye al menos uno de los siguientes: una cantidad eficaz de un componente tamponador; una cantidad eficaz de un componente de tonicidad; una cantidad eficaz de un componente conservante; y agua.

Ejemplos de agentes de consistencia opcionalmente útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, diversos polietilenglicoles, carboceras y similares y mezclas de los mismos.

Ácidos opcionalmente útiles en las presentes composiciones incluyen ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido acético, otros ácidos que son oftálmicamente aceptables en las concentraciones usadas, y similares y mezclas de los mismos.

Bases que se pueden incluir en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos sódico y/o potásico, otros hidróxidos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, bases orgánicas, otras bases que son oftálmicamente aceptables en las concentraciones usadas, y similares y mezclas de los mismos.

El ácido/las bases/los tampones se pueden incluir, si es posible, para proporcionar y/o mantener las presentes composiciones a un pH en el intervalo fisiológicamente aceptable, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8,5, o en un intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, o en un intervalo de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 8.

Componentes conservantes opcionalmente útiles en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, BAK, compuestos organomercuriales, tales como timerosal y acetato y nitrato fenilmercúrico, compuestos de amonio cuaternario, metil- y propil-parabenos, alcohol bencílico, feniletanol y similares y mezclas de

los mismos. Debido a la actividad antimicrobiana de ciertos componentes terapéuticos de las presentes composiciones, la concentración del componente conservante, si está presente, en las presentes composiciones se puede reducir en al menos aproximadamente 10% o al menos aproximadamente 20%, con relación a la concentración del conservante necesaria en una composición similar sin un componente terapéutico.

- 5 Las presentes composiciones pueden incluir cantidades eficaces de componentes quelantes o secuestradores, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico, ácido tartárico y similares.

Otros excipientes opcionales útiles en las presentes composiciones incluyen agentes estabilizantes tales como antioxidantes, por ejemplo, metabisulfatos de metales alcalinos, ácido ascórbico y similares.

- 10 Estos componentes adicionales son preferiblemente oftálmicamente aceptables y se pueden elegir de materiales que se emplean convencionalmente en composiciones oftálmicas, por ejemplo, formulaciones de lágrima artificial y similares.

Las concentraciones eficaces aceptables para estos componentes adicionales en las composiciones de la invención son fácilmente evidentes para el profesional experto.

- 15 En una realización, es importante que el componente conservante permanezca sustancialmente inalterado por la presencia de otros componentes presentes en las composiciones. El componente conservante elegido depende de diversos factores, por ejemplo, los otros componentes presentes en la composición. Ejemplos de los componentes conservantes útiles incluyen, pero no se limitan a, persales, tales como perboratos, percarbonatos y similares; peróxidos, tales como muy bajas concentraciones, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 ppm (p/v), de peróxido de hidrógeno y similares; alcoholes, tales como alcohol bencílico, clorobutanol y similares; 20 ácido sórbico y sales oftálmicamente aceptables del mismo y mezclas de los mismos.

La cantidad de componente conservante incluida en las presentes composiciones que contienen tal componente varía a lo largo de un intervalo relativamente amplio dependiendo, por ejemplo, del componente conservante específico empleado. La cantidad de tal componente puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,00001% (p/v) a aproximadamente 0,05% (p/v) o más de la presente composición.

- 25 Una clase particularmente útil de componentes conservantes son precursores de dióxido de cloro. Ejemplos específicos de precursores de dióxido de cloro incluyen dióxido de cloro estabilizado (SCD), cloritos metálicos, tales como cloritos de metales alcalinos y alcalinotérreos, y similares y mezclas de los mismos. El clorito sódico de calidad técnica es un precursor de dióxido de cloro muy útil. Complejos que contienen dióxido de cloro, tales como complejos de dióxido de cloro con carbonato, dióxido de cloro con bicarbonato y mezclas de los mismos también se 30 incluyen como precursores de dióxido de cloro. La composición química exacta de muchos precursores de dióxido de cloro, por ejemplo, SCD y los complejos de dióxido de cloro, no se entiende completamente. La fabricación o la producción de ciertos precursores de dióxido de cloro se describe en la Patente de EE. UU. 3.278.447 de McNicholas. Ejemplos específicos de productos de SCD útiles incluyen los vendidos bajo la marca comercial Purite®, los vendidos bajo la marca comercial Dura Klor por Rio Linda Chemical Company, Inc., y los vendidos bajo 35 la marca comercial Antium Dioxide por International Dioxide, Inc.

Un precursor de dióxido de cloro se puede incluir en las presentes composiciones para conservar eficazmente las composiciones. Tales concentraciones conservantes eficaces pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,0002% (p/v) o aproximadamente 0,002% (p/v) a aproximadamente 0,02% (p/v) de las presentes composiciones.

- 40 En el caso de que los precursores de dióxido de cloro se empleen como componentes conservantes, las composiciones pueden tener una osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsmol/kg y se pueden tamponar para mantener el pH dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 o aproximadamente 10.

- 45 Las presentes composiciones pueden incluir una cantidad eficaz de un componente electrolítico, esto es uno o más electrolitos, por ejemplo, tal como el que se encuentra en lágrimas naturales y formulaciones de lágrima artificial. Ejemplos de electrolitos particularmente útiles para la inclusión en las presentes composiciones incluyen, sin limitación, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales inorgánicas de metales alcalinotérreos, y mezclas de las mismas, por ejemplo, sales cálcicas, sales magnésicas y mezclas de las mismas. Se obtienen resultados muy buenos usando un componente electrolítico seleccionado de cloruro cálcico, cloruro magnésico y mezclas de los mismos.

- 50 La cantidad o concentración de tal componente electrolítico en las presentes composiciones puede variar ampliamente y depende de diversos factores, por ejemplo, el componente electrolítico específico que se emplee, la composición específica en la que se va a incluir el electrolito y factores similares. En una realización útil, la cantidad de componente electrolítico se elige para que se asemeje al menos parcialmente, o incluso se asemeje sustancialmente, a la concentración de electrolito en lágrimas humanas naturales. La concentración del componente 55 electrolítico puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v) o aproximadamente 1% (p/v) de la presente composición.

Las presentes composiciones se pueden preparar usando procedimientos y técnicas convencionales. Por ejemplo, las presentes composiciones se pueden preparar la combinar los componentes entre sí, tal como en masa.

5 A modo de ilustración, en una realización, los componentes se combinan con agua purificada y se hace que se dispersen en el agua purificada, por ejemplo, mediante mezclado y/o agitación. La mezcla final se esteriliza, tal como se esteriliza al vapor de agua, por ejemplo, a temperaturas de al menos aproximadamente 100°C, tales como en un intervalo de aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C, durante un tiempo de al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos, tal como en un intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos. En una realización, el componente conservante se añade a la mezcla después de la esterilización. El producto final se puede filtrar, por ejemplo, a través de un filtro de cartucho esterilizado de 20 micras, tal como un cartucho filtrante clarificador de 20 micras, por ejemplo, vendido por Pall bajo el nombre comercial H.C. II, para proporcionar una solución uniforme transparente, que a continuación se carga asépticamente en recipientes, por ejemplo, recipientes de color verde azulado de polietileno de baja densidad.

10 Alternativamente, el componente de retención se puede mezclar con agua purificada. La solución mezclada se combina a continuación con los otros componentes, se esteriliza y se filtra en recipientes, según se apunta anteriormente.

15 En una realización particularmente útil, se obtiene una solución del componente de retención y agua purificada, según se apunta anteriormente. Esta solución se esteriliza a continuación, por ejemplo, como se apunta anteriormente. Separadamente, los otros componentes que se van a incluir en la composición final se solubilizan en agua purificada. Esta última solución se esteriliza por filtración, por ejemplo, a través de un filtro de 0,2 micras, tal como el vendido por Pall bajo el nombre comercial Suporflow. La solución esterilizada por filtración se añade a la solución que contiene el componente de retención para formar la solución final. La solución final se puede filtrar, por ejemplo, según se apunta anteriormente, para proporcionar una solución uniforme transparente que a continuación se carga asépticamente en recipientes, según se apunta anteriormente.

20 Las presentes composiciones se pueden usar eficazmente, según sea necesario, mediante métodos que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición a un ojo, por ejemplo, un ojo con una presión intraocular incrementada con relación a la presión intraocular de un ojo normal o a un ojo que tenga propensión a una presión intraocular incrementada. La etapa de administración se puede repetir según sea necesario para proporcionar un tratamiento eficaz para tal ojo. El modo de administración de la presente composición depende de la forma de la composición. Por ejemplo, si la composición es una solución, se pueden aplicar gotas de la composición al ojo, por ejemplo, a partir de un cuentagotas para ojos convencional. En general, las presentes composiciones se pueden aplicar a la superficie del ojo sustancialmente del mismo modo que se aplican las composiciones oftálmicas convencionales. Tal administración de las presentes composiciones proporciona beneficios sustanciales e inesperados, según se describe en otras partes en la presente memoria.

25 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran ciertos aspectos de la presente invención.

35 Ejemplos

Ejemplo 1

Una formulación oftálmica según la presente invención se prepara como sigue:

40 Una mezcla de brimonidina/agua purificada, carboximetilcelulosas sódicas de alto peso molecular (HCMC) y carboximetilcelulosas sódicas de peso molecular medio (MCMC) se produce al combinar los componentes junto con mezclado. La HCMC tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 700.000, mientras que la MCMC tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 250.000. Tanto la HCMC como la MCMC están disponibles comercialmente y son vendidas por Hercules bajo la marca comercial AQUALON®.

Varios otros materiales se combinan con esta mezcla para formar una solución que tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Concentración, % (p/v)
Tartrato de Brimonidina	0,10
HCMC	0,30
MCMC	0,70
Cloruro sódico	0,37
Ácido Bórico	0,60
Decahidrato de Borato Sódico	0,045

ES 2 593 113 T3

Cloruro Potásico	0,14
Dihidrato de Cloruro Cálcico	0,006
Hexahidrato de Cloruro Magnésico	0,006
Hidróxido Sódico 1 N	Ajústese el pH hasta 7,8
Ácido Clorhídrico 1 N	Ajústese el pH hasta 7,8
Agua Purificada	añádase c. s.

La viscosidad de esta solución, medida mediante un viscosímetro de Brookfield convencional, es 136 cps. A continuación, la solución se esteriliza en un autoclave cerrado, a 123°C durante 45 minutos.

5 A continuación, se añade una solución de Purite® estéril a la solución esterilizada a una concentración de 0,0075% (p/v). Purite® es una marca comercial registrada de Allergan, Inc. y la solución incluye dióxido de cloro estabilizado.

La viscosidad de la solución esterilizada medida mediante un viscosímetro de Brookfield convencional es 80 cps.

10 La solución esterilizada, en la forma de gotas oculares, se administra a los ojos de un paciente que tiene una presión intraocular elevada en comparación con la de un ojo normal. Tal administración es eficaz para tratar beneficiosamente los ojos del paciente. El tratamiento beneficioso incluye al menos reducir la presión intraocular de los ojos. Por otra parte, tal tratamiento proporciona eficazmente una administración facilitada de brimonidina a través de la córnea del paciente requiriendo menos administraciones por unidad de tiempo y/o una aplicación menor de la composición al ojo de lo que se requeriría para producir el mismo efecto beneficioso utilizando una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la HCMC.

15 Además, el paciente recupera una visión clara (esto es, una visión no borrosa) más rápidamente después de la administración de la composición con relación al tiempo requerido para recuperar una visión clara después de la administración de una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la MCMC.

Ejemplos 2 a 7

20 El Ejemplo 1 se repite seis (6) veces adicionales excepto que la MCMC se reemplaza por carboximetilcelulosa sódica de bajo peso molecular (LCMC), y se usan diversas relaciones diferentes de HCMC y LCMC. El peso molecular promedio en peso de la LCMC es 90.000. La LCMC está disponible comercialmente y es vendida por Hercules bajo la marca comercial AQUALON®.

Las cantidades de HCMC y LCMC en cada una de estas formulaciones y las viscosidades de cada una de estas formulaciones son como sigue:

	Ejemplo 2	Ejemplo	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
HCMC, % p/v	0,80	0,70	0,60	0,50	0,45	0,40
LCMC, % p/v	0,20	0,30	0,40	0,50	0,55	0,60

25

Viscosidad

Después de la Esterilización	248 cps	132 cps	94 cps	59 cps	63 cps	38 cps
------------------------------	---------	---------	--------	--------	--------	--------

30 Cada una de estas soluciones esterilizadas, en la forma de gotas oculares, se administra a los ojos de un paciente que tiene glaucoma. Cada una de tales administraciones es eficaz para disminuir la presión intraocular de los ojos del paciente. Por otra parte, ventajosamente, tales reducciones duran un período mayor por administración y/o se requiere menos composición por administración para alcanzar una reducción similar con relación a administrar una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin HCMC. Además, cada uno de los pacientes recupera una visión clara (esto es, una visión no borrosa) más rápidamente después de la administración de la solución esterilizada con relación al tiempo requerido para recuperar una visión clara después de la administración de una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la LCMC.

35

Las soluciones esterilizadas de los Ejemplos 2 a 7, cuando se administran a los ojos del paciente, proporcionan

eficazmente un alivio del glaucoma durante períodos relativamente prolongados.

Ejemplo 8

5 Se encuentra que cuando se aplica a un ojo una composición de alta tensión superficial, no humedece fácilmente la piel periocular y por lo tanto no avanzará sobre la superficie facial, por ejemplo, al fluir sobre el párpado inferior. En imágenes en sección transversal de la intersección de la córnea (1), el párpado inferior (2) y el menisco (3) de la lágrima, se puede observar el ángulo (4) de contacto de avance del fluido lagrimal mezclado con dos composiciones separadas (Fig. 1A y 1B). La Fig. 1A muestra el ángulo de contacto de fluido lagrimal con una composición del Ejemplo 1 que incluye HPMC en lugar de HPMC y MCMC. La Fig. 1B muestra el ángulo de contacto de fluido lagrimal mezclado con una composición del Ejemplo 1. El alto ángulo de contacto de avance mostrado en la Fig. 1B permite que un volumen total relativamente alto de composición permanezca en contacto con la superficie ocular.

Ejemplo 9

15 Se encuentra que la retención incrementada de una composición que comprende un componente terapéutico en la superficie ocular puede facilitar un aporte mejorado, incluso sustancialmente óptimo, del agente terapéutico al ojo. La retención se puede definir como o considerarse que es la proporción de composición añadida a un ojo que permanece sobre el ojo a lo largo del tiempo.

20 La Fig. 2 muestra la altura del menisco sobre los ojos a lo largo del tiempo de una composición que comprende 1% (p/v) de carboximetilcelulosa de peso molecular medio y peso molecular alto y una composición que comprende 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa de peso molecular bajo. El peso molecular promedio de la carboximetilcelulosa de peso molecular medio es aproximadamente 250.000. El peso molecular promedio de la carboximetilcelulosa de alto peso molecular es aproximadamente 700.000. El peso molecular promedio de la carboximetilcelulosa de bajo peso molecular es aproximadamente 90.000.

25 Se puede observar que una mayor altura del menisco para la composición que comprende la carboximetilcelulosa de alto peso molecular se retiene sobre el ojo con relación a la altura del menisco de la carboximetilcelulosa de bajo peso molecular al 0,5% (p/v). Esta mayor altura del menisco de la composición que incluye carboximetilcelulosa de alto peso molecular proporciona un mayor volumen de composición que se retiene sobre el ojo con relación a la altura del menisco de la composición que incluye 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa de bajo peso molecular.

Ejemplo 10

30 Se repite el Ejemplo 1, excepto que se usa un componente lipídico hipotensor, esto es un componente tal identificado como bimatoprost, en una concentración de 0,02% (p/v) en lugar del tartrato de brimonidina.

35 La solución esterilizada, en la forma de gotas oculares, se administra a los ojos de un paciente que tiene una presión intraocular elevada en comparación con la de un ojo normal. Tal administración es eficaz para tratar beneficiosamente los ojos del paciente. El tratamiento beneficioso incluye al menos reducir la presión intraocular de los ojos. Por otra parte, tal tratamiento proporciona eficazmente una administración facilitada de bimatoprost a través de la cornea de los ojos del paciente requiriendo menos administraciones por unidad de tiempo y/o una aplicación menor de la composición al ojo de lo que se requeriría para producir el mismo efecto beneficioso utilizando una a composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la HPMC.

40 Además, el paciente recupera una visión clara (esto es, no borrosa) más rápidamente después de la administración de la composición con relación al tiempo requerido para recuperar una visión clara después de la administración de una composición sustancialmente idéntica que incluye la misma cantidad total de carboximetilcelulosa sódica sin la MCMC.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para administrar un componente terapéutico a un ser humano o un animal a través de la córnea, comprendiendo la composición:

un componente portador oftálmicamente aceptable;

5 un componente terapéutico; y

un componente polianiónico que incluye una primera porción del componente polianiónico que es una carboximetilcelulosa que tiene un primer peso molecular y una segunda porción del componente polianiónico que es una carboximetilcelulosa que tiene un segundo peso molecular, siendo el primer peso molecular mayor que el segundo peso molecular

10 y estando la relación en peso de la primera porción del componente polianiónico y la segunda porción del componente polianiónico en el intervalo de 0,25 a 4.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que el componente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en antagonistas de NMDA, antibióticos de β -lactama, antihistamínicos, descongestionantes, prednisona, prednisolona, mióticos, anticolinérgicos, timolol, maleato de timolol, ketorolaco, lidocaína, EDTA, glicerina, dexametasona, latanoprost, bimatoprost, travoprost, quinolonas, antibacterianos, gatifloxacina, gentamicina, tobramicina, vancomicina, ampicilina, penicilina, testosterona, ciclosporina, agonistas α -adrenérgicos, antagonistas α -adrenérgicos, 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina y componentes lipídicos hipotensores.

15

3. Una composición según la reivindicación 1, en la que el componente terapéutico es ketorolaco.

4. Una composición según cualquier reivindicación precedente, en la que el componente portador se basa en agua.

20

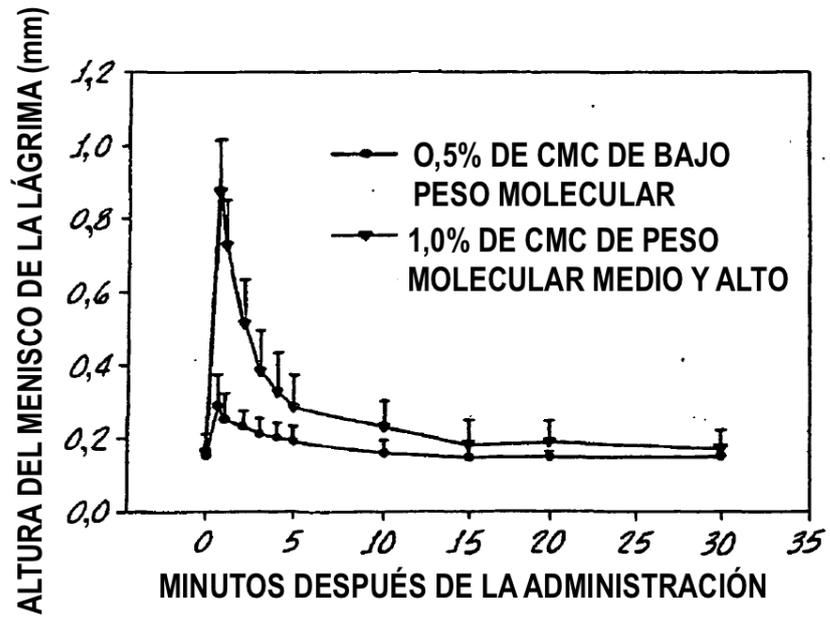
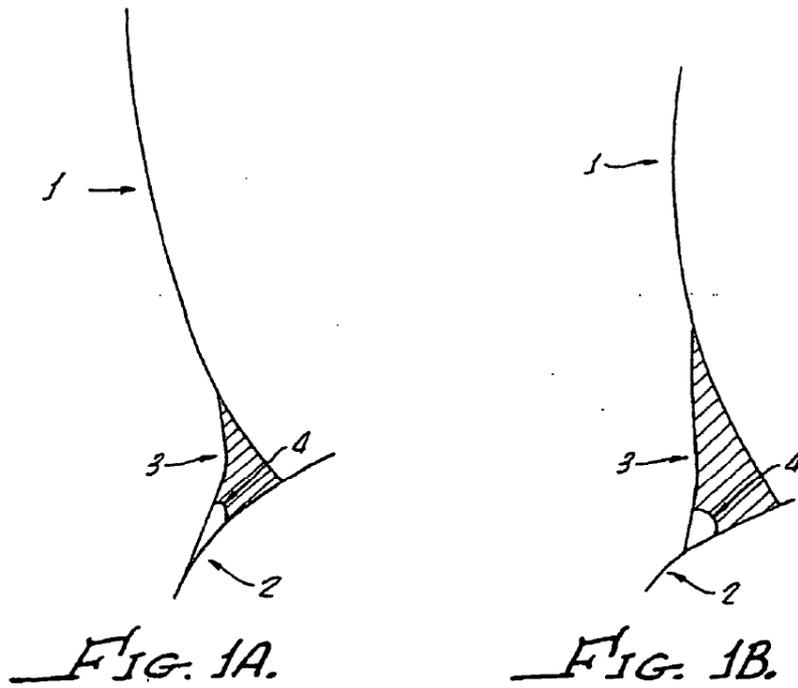


FIG. 2.