

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 771**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61K 31/5575** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2009 E 10196245 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2308466**

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

30 Prioridad:

**17.03.2008 US 37137 P**

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

**24.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KABRA, BHAGWATI P. y  
JANI, RAJNI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 638 771 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones farmacéuticas acuosas que contienen complejos de borato-poliol

Referencia cruzada a solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica prioridad con base en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. 61/037,137 presentada el 17 de marzo de 2008.

**Campo técnico de la invención**

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen complejos borato-poliol para una mejor conservación de las composiciones. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas de dosis múltiple acuosas que contienen dos o más polioles diferentes en conjunción con borato, un conservante o ambos.

**Antecedentes de la invención**

15 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas formuladas de manera que tengan suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer los requisitos de eficacia de conservación de la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP") y pautas análogas en otros países. La capacidad para conseguir la conservación se basa en una combinación única de componentes de formulación y particularmente el uso de dos o más polioles diferentes en combinación con borato.

20 Se requiere que muchas composiciones farmacéuticas sean estériles (es decir, sustancialmente libres de bacterias, hongos y otros microorganismos patógenos). Ejemplos de tales composiciones incluyen: soluciones y suspensiones que se inyectan en los cuerpos de seres humanos u otros mamíferos; cremas, lociones, soluciones u otras preparaciones que se aplican tópicamente a heridas, abrasiones, quemaduras, erupciones cutáneas, incisiones quirúrgicas u otras condiciones en las que la piel no está intacta; y diversos tipos de composiciones que se aplican directamente al ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales, soluciones de irrigación y productos farmacológicos), o se aplican a dispositivos que entrarán en contacto con el ojo (por ejemplo, lentes de contacto).

25 Los tipos de composiciones anteriores pueden fabricarse bajo condiciones estériles a través de procedimientos que son bien conocidos por los experimentados en la técnica. Sin embargo, una vez que se abre el envase para un producto, de manera que la composición contenida en él se expone a la atmósfera y a otras fuentes de contaminación microbiana potencial (por ejemplo, las manos de un paciente humano), la esterilidad del producto puede verse comprometida. Típicamente, estos productos son utilizados múltiples veces por el paciente y, por lo tanto, frecuentemente se les conoce por ser de naturaleza "de dosis múltiple".

30 Debido a la exposición frecuente y repetida de productos de dosis múltiple al riesgo de contaminación microbiana, es necesario emplear un medio para evitar que se produzca tal contaminación. Los medios empleados pueden ser: (i) un agente químico que evita la proliferación de microbios en una composición, a la que se hace referencia aquí como un "conservante antimicrobiano"; o (ii) un sistema de envasado que previene o reduce el riesgo de que los microbios alcancen una composición farmacéutica dentro de un recipiente.

35 Las anteriores composiciones oftálmicas de dosis múltiples han contenido generalmente uno o más conservantes antimicrobianos con el fin de prevenir la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Dichas composiciones pueden entrar en contacto con la córnea directa o indirectamente. La córnea es particularmente sensible a los agentes químicos exógenos. Por consiguiente, con el fin de minimizar el potencial de efectos dañinos sobre la córnea, es preferible usar conservantes antimicrobianos que sean relativamente no tóxicos para la córnea, y usar tales conservantes a concentraciones relativamente bajas.

40 A veces es difícil lograr un equilibrio entre la eficacia antimicrobiana y los posibles efectos toxicológicos de los conservantes antimicrobianos. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesario para la conservación de formulaciones oftálmicas de contaminación microbiana puede crear el potencial de efectos toxicológicos sobre la córnea y/u otros tejidos oftálmicos. El uso de concentraciones más bajas de los agentes antimicrobianos generalmente ayuda a reducir el potencial de tales efectos toxicológicos, pero las concentraciones más bajas pueden ser insuficientes para alcanzar el nivel requerido de eficacia biocida (es decir, la conservación antimicrobiana).

50 El uso de un nivel inadecuado de conservación antimicrobiana puede crear el potencial para la contaminación microbiana. Esta contaminación es típicamente indeseable para la mayoría de los sistemas biológicos y particularmente indeseables para el ojo humano.

Por lo tanto, existe la necesidad de un medio para aumentar la actividad de agentes antimicrobianos de modo que se puedan utilizar bajas concentraciones de los agentes sin aumentar el potencial de efectos toxicológicos o someter a los pacientes a riesgos indeseables de contaminación microbiana e infecciones oftálmicas resultantes.

Las composiciones oftálmicas se formulan generalmente como soluciones reguladas, isotónicas. Las composiciones oftálmicas particularmente deseables son aquellas que contienen complejos de borato o borato-poliol. Ejemplos de tales composiciones se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,503,497; 6,011,062; 6,849,253; 5,603,929; 5,653,972; 5,849,792; y 5,631,287.

5 Se sabe generalmente que los complejos borato-poliol pueden usarse en composiciones oftálmicas para aumentar la actividad antimicrobiana en presencia de un conservante tal como un amonio cuaternario polimérico; véase las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,505,953; 5,811,466; 6,143,799; y 6,365,636. También se ha demostrado que el aumento en las cantidades de polioliol tal como sorbitol o manitol puede aumentar significativamente la actividad antimicrobiana incluso cuando se emplean cantidades relativamente bajas de borato. Sin embargo, el manitol y el sorbitol también pueden afectar la resistencia a la normalización del pH lagrimal después de la instilación de las composiciones en el ojo.

10 Generalmente, el componente de borato (por ejemplo, ácido bórico) de estos complejos puede proporcionar a la composición oftálmica una resistencia significativa a la normalización del pH lagrimal. En general, es deseable que estas composiciones oftálmicas exhiban al menos algún grado de regulación de manera que el pH natural de las composiciones no cambie significativamente con el tiempo. Sin embargo, también es posible que las composiciones muestren un grado indeseablemente alto de regulación tal que, cuando se apliquen, pueden causar lagrimeo del ojo y molestia al ojo cuando el ojo intenta mantener su propio pH. Por lo tanto, es deseable minimizar la resistencia de las composiciones a la normalización del pH del lagrimal después de la aplicación. Los polioles anteriormente mencionados, particularmente manitol, sorbitol o ambos, pueden aumentar significativamente la resistencia a la normalización del pH lagrimal del componente de borato. Por lo tanto, con el fin de mantener los niveles deseados de regulación, es típicamente deseable mantener concentraciones relativamente bajas de estos polioles en presencia de borato. Sin embargo, tales concentraciones más bajas pueden limitar o disminuir la actividad antimicrobiana de las composiciones oftálmicas.

15 La Patente de los Estados Unidos No. 6,743,439 describe composiciones farmacéuticas de soluciones acuosas conservadas con un conservante catiónico y que comprenden un fármaco catiónico y un copolímero de estireno sulfonado/anhidrido maleico. Se dice que las composiciones son particularmente adecuadas para el uso tópico oftálmico. La publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2005/0239900 describe el uso de aminoalcoholes de bajo peso molecular en composiciones oftálmicas. La formulación de travoprost TRAVATAN-Z® fue aprobada por la FDA en septiembre de 2006. TRAVATAN-Z® no contiene cloruro de benzalconio.

20 En vista de lo anterior, sería particularmente deseable proporcionar una composición oftálmica, que incluya complejo de borato-poliol y que exhiba una mejor regulación, actividad antimicrobiana, eficacia conservante o cualquier combinación de las mismas.

### Resumen de la invención

25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica de dosis múltiples que comprende travoprost. La composición incluye dos o más polioles diferentes que incluyen primer polioliol y segundo polioliol. El primer polioliol es manitol en una cantidad de al menos 0,25 pero menos de 1,5% p/v de la composición y el segundo polioliol es propilenglicol en una cantidad de al menos 0,1 pero menos de 5% p/v de la composición. La composición también incluye una cantidad eficaz de borato, siendo la cantidad eficaz al menos 0,25% p/v pero menos de aproximadamente 0,5% p/v de la composición total. La composición es acuosa y satisface preferiblemente la Ph. Eur. A o la Ph. Eur. B. La composición también incluye un compuesto polimérico de amonio cuaternario como conservante antimicrobiano en una cantidad de al menos 0,0003 pero menos de 0,003% p/v de la composición.

### Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se basa en la provisión de dos o más polioles diferentes en la presencia de borato para proporcionar una composición farmacéutica y particularmente una composición oftálmica que exhibe el amortiguamiento deseado y la actividad antimicrobiana deseada. De este modo, la composición oftálmica incluye un primer polioliol, un segundo polioliol diferente del primer polioliol y borato. La composición oftálmica también incluye un conservante y puede incluir también otros ingredientes múltiples. La composición oftálmica es una composición oftálmica de dosis múltiple que contiene travoprost como agente terapéutico y está configurada para aplicación tópica en el ojo (por ejemplo, como gotas directamente al ojo).

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

45 Tal como se utiliza aquí, el término "borato" se refiere a ácido bórico, sales de ácido bórico, derivados de borato y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos. Los más adecuados son: ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso y otras tales sales de borato. El borato interactúa con polioles, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos de polioles de borato. El tipo y proporción de tales complejos depende del número de grupos OH de un polioliol en átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans uno con respecto al otro. Se entenderá

que los porcentajes en peso/volumen de los ingredientes poliol y borato incluyen aquellas cantidades, ya sea como parte de un complejo o no.

5 Como se usa aquí, el término "poliol" incluye cualquier compuesto que tiene al menos un grupo hidroxilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans uno con respecto al otro. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o mezclas de los mismos, siempre que el complejo resultante sea soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcar, ácidos de azúcares y ácidos urónicos. Los polioles preferidos son azúcares, alcoholes de azúcar y ácidos de azúcar, incluyendo, pero sin limitarse a: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol.

10 Tal como se utiliza aquí, la frase "menor que" con relación a una concentración especificada (por ejemplo, 1% p/v) significa que el componente especificado (por ejemplo, conservante antimicrobiano) no está presente en la composición o está presente en una concentración menor que el límite especificado (por ejemplo, 1% p/v). Tal como se utiliza aquí, la frase "una cantidad eficaz de" significa que un componente especificado está presente en la composición en una cantidad suficiente para tener un impacto sobre la capacidad terapéutica, la capacidad de regulación, la capacidad conservante y/o la capacidad antimicrobiana de la composición.

15 Las composiciones de la presente invención incluyen un conservante. Los conservantes potenciales incluyen, sin limitación, peróxido de hidrógeno, conservantes que contienen cloro tales como cloruro de benzalconio u otros. Sin embargo, de acuerdo con un aspecto preferido, la composición oftálmica de la presente invención está sustancialmente exenta de cualquier conservante que contiene cloruro y, en particular, está sustancialmente exenta de cloruro de benzalconio. Un conservante incluido en la composición oftálmica es un compuesto polimérico de amonio cuaternario.

Tal como se utiliza aquí, la frase "sustancialmente libre de" como se refiere a un ingrediente de la composición oftálmica significa que se contempla que la solución oftálmica puede estar completamente desprovista de ese ingrediente particular o incluir sólo una cantidad nominal de ese ingrediente particular.

25 Los compuestos poliméricos de amonio cuaternario útiles en las composiciones de la presente invención son aquellos que tienen un efecto antimicrobiano y que son oftálmicamente aceptables. Los compuestos preferidos de este tipo se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,931,319; 4,027,020; 4,407,791; 4,525,346; 4,836,986; 5,037,647 y 5,300,287; y la solicitud PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.). El compuesto polimérico de amonio más preferido es policuaternio 1, también conocido como POLYQUAD.RTM. o ONAMERM.RTM. con un peso molecular medio numérico entre 2.000 y 30.000. Preferiblemente, el peso molecular medio numérico está entre 3.000 y 14.000.

30 Los compuestos poliméricos de amonio cuaternario se usan en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es al menos 0,0003% p/v y más típicamente mayor que aproximadamente 0,0007% p/v de la composición oftálmica. Además, los compuestos poliméricos de amonio cuaternario se usan en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menor que aproximadamente 0,003% p/v y más típicamente menor que aproximadamente 0,0015% p/v de la composición oftálmica.

35 Como se sugirió anteriormente, la composición oftálmica incluirá una combinación de dos o más polioles con el primer poliol que es diferente del segundo poliol. El primer poliol es preferiblemente uno que mejora significativamente la resistencia del componente de borato a la normalización del pH lagrimal tras la instilación de la composición oftálmica en el ojo. En contraste, el segundo poliol es preferiblemente uno que no mejora o mejora de manera mínima la resistencia del componente de borato de la composición oftálmica.

El primer poliol es manitol ((2R,3R,4R,5R)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol). En una realización preferida, el primer poliol es completamente o de manera sustancial completamente (es decir, al menos 95% en peso) de manitol. De estos, se prefiere típicamente que el primer poliol sea de manera sustancial completamente manitol.

45 Tal como se usa aquí, el término "de manera sustancial completamente", cuando se usa para describir qué ingrediente o ingredientes son parte de un componente de la composición oftálmica, significa que se contempla que el componente esté formado completamente de uno o más ingredientes particulares o se forma de manera sustancial completamente de aquellos uno o más ingredientes particulares con sólo una cantidad nominal del componente que está formado de otros que aquellos uno o más ingredientes particulares.

50 El primer poliol es al menos aproximadamente 0,25% p/v de la composición oftálmica. El primer poliol es también menor que 1,5% p/v y más típicamente menos que aproximadamente 0,5% p/v de la composición oftálmica.

El segundo poliol es propilenglicol (propano-1,2-diol). En una realización preferida, el segundo poliol está enteramente o de manera sustancial completamente (es decir, al menos 95% en peso) de propilenglicol. De estos, se prefiere típicamente que el segundo poliol sea de manera sustancial completamente propilenglicol.

55 El segundo poliol es al menos aproximadamente 0,1% p/v, más típicamente al menos aproximadamente 0,2% p/v e incluso más típicamente al menos aproximadamente 0,3% p/v de la composición oftálmica. El primer poliol es

también menos que aproximadamente 5% p/v, más típicamente menos que aproximadamente 1,8% p/v e incluso más típicamente menos que aproximadamente 1,2% p/v de la composición oftálmica.

5 Generalmente, se contempla que se pueden incluir diversas cantidades de borato en las composiciones oftálmicas de la presente invención. Sin embargo, se ha encontrado que concentraciones más bajas de borato, cuando se usan en combinación con los dos o más polioles diferentes, pueden producir una actividad antimicrobiana inesperadamente superior, eficacia de conservación, regulación deseada o una combinación de los mismos. Para la presente invención, el borato es al menos aproximadamente 0,25% p/v de la composición oftálmica. Además, el borato es menos que aproximadamente 0,5% p/v, más típicamente menos que aproximadamente 0,4% p/v e incluso, posiblemente, menos de aproximadamente 0,35% p/v de la composición oftálmica. Este es particularmente el caso en el que la combinación de polioles y el borato se emplean en presencia de un compuesto polimérico de amonio cuaternario (por ejemplo, policuaternio-1) como conservante.

15 La resistencia a la normalización del pH lagrimal de la composición oftálmica dentro del ojo está típicamente dentro de un intervalo deseado. Dicha resistencia se puede cuantificar en términos de la cantidad o volumen de base o ácido por cantidad o volumen de composición oftálmica utilizada para cambiar el pH de la composición a un pH predeterminado. La cantidad de base o ácido requerida por volumen de cantidad de composición oftálmica para cambiar el pH natural de la composición al pH lagrimal (7.5) puede ser significativa ya que puede representar la resistencia que proporcionará la composición para normalizar al pH lagrimal después de la instilación de la composición en el ojo. En particular, para la presente invención, se puede cuantificar la resistencia a la normalización al pH de la lágrima como el volumen de 1 N NaOH (1 NaOH normal) o 1 N HCl (1 HCl normal) requerido por volumen de composición oftálmica para cambiar el pH natural de la composición a un pH de 7,5. Por ejemplo, la adición de 10 microlitros (µl) de 1 N NaOH puede mover el pH de un mililitro (ml) de la composición oftálmica de su pH natural (por ejemplo, pH menor que 7,0) a un pH de 7,5. La composición oftálmica de la presente invención puede no necesitar nada de NaOH o HCl para alcanzar un pH de 7,5. Las composiciones oftálmicas típicas de la presente invención necesitan típicamente al menos 0,5 µl, más típicamente al menos 1,0 µl y todavía más típicamente al menos 2,0 µl de 1 N NaOH para llevar un (1) ml de la composición oftálmica a un pH de 7,5. Es también típico que menos de 20 µl, más típicamente menos de 15 µl, aún más típicamente menos de 10 µl e incluso posiblemente menos de 6,0 µl de 1 N NaOH, puede llevar un (1) ml de la composición oftálmica a un pH de 7,5. A continuación se proporcionan varios ejemplos en los que se ha dado la resistencia a la normalización al pH de la lágrima como microlitros de 1 N NaOH para llevar un (1) ml de la composición oftálmica a un pH de 7,5.

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

35 Los estándares de eficacia de conservantes para soluciones oftálmicas de dosis múltiples en los Estados Unidos y otros países/regiones se exponen en la siguiente tabla:

Criterios de la Prueba de la Eficacia de Conservantes ("PET") (Reducción Log del Orden del Inóculo Microbiano con el Tiempo)

	Bacteria	Hongo
USP 27	Una reducción de 1 log (90%), para el día 7; 3 logs (99,9%) para el día 14; y no hay aumento después del día 14	Las composiciones deben demostrar durante todo el periodo de prueba, lo que significa que no hay incrementos de 0,5 logs o más, con respecto al inóculo inicial.
Japón	3 logs para el día 14; y no hay aumento desde el día 14 hasta el día 28.	No hay aumento desde la cuenta inicial a los 14 y 28 días
Ph. Eur. A <sup>1</sup>	Una reducción de 2 logs (99%) para las 6 horas; 3 logs para las 24 horas; y no hay recuperación después de 28 días	Una reducción de 2 logs (99%) para el día 7, y no hay aumento de ahí en adelante
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log para las 24 horas; 3 logs para el día 7; y no hay aumento de ahí en adelante	Una reducción de 1 log (90%) para el día 14, y no hay aumento de ahí en adelante
FDA/ISO 14730	Una reducción de 3 logs desde el estímulo inicial al día 14; y una reducción de 3 logs desde la reestimulación	Ningún aumento mayor que el valor inicial al día 14, y ningún aumento mayor que el conteo de reestímulo del día 14 hasta el día 28.

<p>En la Farmacopea Europea existen dos estándares de eficacia de conservación "A" y "B".</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------

Los estándares identificados anteriormente para la USP 27 son sustancialmente idénticos a los requisitos establecidos en ediciones anteriores de la USP, particularmente la USP 24, USP 25 y USP 26.

5 Los sistemas de borato/poliol descritos en el presente documento pueden incluirse en diversos tipos de composiciones farmacéuticas para aumentar la actividad antimicrobiana y la conservación de las composiciones, tales como composiciones oftálmicas, óticas, nasales y dermatológicas, pero es particularmente útil en composiciones oftálmicas. Ejemplos de tales composiciones incluyen composiciones farmacéuticas oftálmicas, tales como composiciones tópicas usadas en el tratamiento de glaucoma, infecciones, alergias o inflamación. Las composiciones pueden ser acuosas o no acuosas, pero generalmente serán acuosas.

10 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de agentes terapéuticos. La invención puede incluir agentes terapéuticos que son no iónicos. También se pueden utilizar agentes terapéuticos catiónicos en las composiciones, en particular si el agente se incluye en las composiciones en forma de base libre o en forma de una sal con un anión monovalente, tal como una sal de clorhidrato.

15 Ejemplos de agentes terapéuticos que pueden estar contenidos en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen análogos de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost, travoprost y unoprostone), lípidos hipotensores (por ejemplo, bimatoprost) y glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona y lotopredonol). Ejemplos, que pueden ser adicionales o alternativos a los antes mencionados, incluyen, sin limitación, timolol (por ejemplo, maleato de timolol), olopatadina (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina), brinzolamida, dorzolomida, brimonidina, emadastina, tandospirona, roscovitina, nepafenaco, bradiquinina, inhibidor de PDE4, combinaciones de los mismos o similares. Las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen travoprost.

20 La presente invención se puede dirigir a la provisión de composiciones oftálmicas de dosis múltiples en conexión con el tratamiento de afecciones en los que la córnea o tejidos oculares adyacentes están irritados o condiciones que requieren una aplicación frecuente de una composición, tal como en el tratamiento de pacientes con ojo seco.

25 Las composiciones también pueden ser particularmente útiles para tratar el glaucoma.

Las composiciones de la presente invención generalmente se formularán como soluciones acuosas estériles. Las composiciones de la presente invención también se formulan de manera que sean compatibles con el ojo y/u otros tejidos a tratar con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas a la aplicación directa al ojo se formularán de manera que tengan un pH y una tonicidad que sean compatibles con el ojo. También se contempla que las composiciones pueden ser suspensiones u otros tipos de soluciones.

30 Las composiciones tendrán un pH en el intervalo de 6,4 a 7,2. Las composiciones tendrán una osmolalidad de 200 a 400 o 450 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg), más preferiblemente de 240 a 360 mOsm/kg.

35 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de excipientes farmacéuticos, tales como tensioactivos, agentes modificadores de la viscosidad (por ejemplo, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una combinación de los mismos) y así sucesivamente. Un tensioactivo es típicamente deseable, aunque no se requiere a menos que se indique lo contrario. Preferiblemente, cuando se usa, el tensioactivo para la presente invención es un tensioactivo no iónico derivado de aceite vegetal. Son particularmente preferidos los aceites vegetales, aceites de semillas y/o nueces que han sido hidrogenados, etoxilados o una combinación de los mismos. Tales tensioactivos derivados del aceite vegetal, de semillas y/o

40 nueces incluyen, pero no se limitan a, aceite de babasú, aceite de almendra, aceite de maíz, aceite de nuez de palma, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de semilla de algodón, aceite de jojoba, aceite de linaza, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de germen de trigo, sus derivados hidrogenados o etoxilados o combinaciones de los mismos. Los aceites preferidos son aceite de ricino, aceite de babasú, aceite de almendra, aceite de maíz y aceite de nuez de palma,

45 más preferiblemente aceite de ricino y aceite de babasú, tales como los aceites de Crovol obtenidos de Croda Oleochemicals, Inglaterra. Por ejemplo, el tensioactivo no iónico, polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado puede usarse para la solubilización o estabilización de fármacos, tales como travoprost.

Los tensioactivos particularmente preferidos incluyen polioxietileno (POE) (40) aceite de ricino hidrogenado (o PEG (40) aceite de ricino hidrogenado) (HCO-40), POE (60) aceite de ricino hidrogenado (HCO-60) y POE (200) aceite de ricino hidrogenado (HCO-200).

50 Cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro se da como un intervalo, un intervalo preferido o una lista de valores superiores preferibles y valores inferiores preferibles, esto debe entenderse como que describe específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite superior de intervalo o valor preferido y cualquier límite inferior de intervalo o valor preferido, independientemente de que los intervalos se describan separadamente. Cuando se recita aquí un intervalo de valores numéricos, a menos que se indique lo contrario, se pretende que el intervalo incluya los extremos de los mismos y todos los números enteros y fracciones

dentro del intervalo. No se pretende que el alcance de la invención se limite a los valores específicos citados al definir un intervalo.

Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes para los experimentados en la técnica a partir de la consideración de la presente descripción y práctica de la presente invención descrita aquí.

- 5 La Tabla A a continuación proporciona una lista de ingredientes ejemplares adecuados para una formulación preferida ejemplar de la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje de peso/volumen deseado para dichos ingredientes.

TABLA A

Ingrediente	Porcentaje p/v
travoprost	0,004
POE 40 aceite de ricino hidrogenado (HCO-40)	0,5 o 0,1
Ácido Bórico	0,3
Propilenglicol	0,75
Manitol	0,3
Cloruro de Sodio	0,35
compuesto polimérico de amonio cuaternario	0,001
NaOH	suficiente para lograr un pH = 6.8
Agua purificada	Q.S. 100

- 10 Se entiende que los porcentajes de peso/volumen en la tabla A pueden variarse en  $\pm 10\%$ ,  $\pm 20\%$ ,  $\pm 30\%$ , de esos porcentajes de peso/volumen o más y que esas varianzas pueden ser utilizadas específicamente para crear intervalos para los ingredientes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje de 10% peso/volumen de un ingrediente con una varianza de  $\pm 20\%$  significa que el ingrediente puede tener un intervalo de porcentaje peso/volumen de 8 a 12% p/v.

- 15 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente realizaciones seleccionadas de la presente invención. Las formulaciones mostradas en los ejemplos se prepararon usando procedimientos que son bien conocidos por personas de experiencia ordinaria en el campo de composiciones farmacéuticas oftálmicas.

- 20 Se determinó la eficacia del conservante antimicrobiano como se expone en los ejemplos infra, usando una prueba de exposición de organismos según los métodos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos 24 (USP) para los productos de la categoría 1A. Las muestras se inocularon con niveles conocidos de uno o más de los siguientes: bacterias vegetativas gram positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), bacterias vegetativas gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 y *Escherichia coli* ATCC 8739), levadura (*Candida albicans* ATCC 10231) y moho (*Aspergillus niger* ATCC 16404). Las muestras se extrajeron a intervalos especificados para determinar si el sistema conservante antimicrobiano era capaz de destruir o inhibir la propagación de organismos introducidos a propósito en la formulación. La tasa o el nivel de actividad antimicrobiana determina el cumplimiento de los estándares de eficacia de conservantes USP para las categorías de preparaciones citadas.
- 25

Tabla B

Estándares de conservantes para productos de la categoría 1A de los Estados Unidos presentado como una reducción en Log de la población del organismo					
Tiempo de extracción	6 horas	24 horas	7 días	14 días	28 días
Para Bacteria ( <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , y <i>E. coli</i> )					
Ph. Eur. A	2,0	3,0	NA	NA	NR
Ph. Eur. B	NA	1,0	3,0	NI	NI

USP	NA	NA	1,0	3,0	NI
Para hongos (C. albicans y A. niger)					
Ph. Eur. A	NA	NA	2,0	NA	NI
Ph. Eur. B	NA	NA	NA	1,0	NI
USP	NA	NA	NI	NI	NI
NI = no hay aumento en este o ninguno de los siguientes tiempos de extracción					
NA = punto de tiempo no es requerido para el estándar que se aplica (por ejemplo, USP, Ph. Eur. B)					
NR = no se recuperaron organismos					

5 Como se muestra en la Tabla B, la Prueba de Eficacia Antimicrobiana USP 27 requiere que las composiciones que contengan productos de la Categoría 1A tengan suficiente actividad antibacteriana para reducir un inóculo inicial de aproximadamente  $10^5$  a  $10^6$  bacterias por un log (es decir, una reducción del 90% en la población de microorganismos) durante un período de siete (7) días y por tres logs (es decir, una reducción del 99,9% en la población de microorganismos) durante un período de catorce (14) días, y requiere que no pueda haber un aumento en la población de microorganismos después de finalizar el período de catorce días. En relación con los hongos, los criterios de la USP requieren que las composiciones mantengan estasis (es decir, sin crecimiento) con respecto a la población del inóculo inicial durante todo el periodo de prueba de 28 días. Un producto de la categoría 1A es una inyección, u otro producto parenteral que incluye emulsiones, óticas, productos nasales estériles y productos oftálmicos hechos con bases acuosas o vehículos.

10 El margen de error en el cálculo de las poblaciones de microorganismos se acepta generalmente como de +/- 0,5 logs. Por consiguiente, el término "estasis", tal como se utiliza aquí en relación con los criterios de la USP antes mencionados, significa que la población inicial no puede aumentar en más de 0,5 órdenes de log, con relación a la población inicial.

### Ejemplos

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

### Ejemplos A a D

La Tabla C proporciona las formulaciones A a D y los datos relacionados con dichas formulaciones.

TABLA C

Ejemplos		A	B	C	D
Travoprost	Ph. Eur	0,004	0,004	0,004	0,004
HCO40	A	0,5	0,5	0,5	0,5
Cloruro de Sodio	requisitos	0,72	0,69	0,66	Ninguno
Propilenglicol		Ninguno	Ninguno	Ninguno	1,8
Manitol		0,1	0,3	0,9	0,3
Ácido Bórico		0,3	0,3	0,3	0,3
Policuaternio-1		0,001	0,001	0,001	0,001
Hidróxido de Sodio, ácido clorhídrico		modificar pH a 6,5			
Agua Purificada		QS 100%	QS 100%	QS 100%	QS 100%

Resistencia a la normalización del pH lagrimal µl/ml			3,6	7,2	13	7,6
S. Aureus	6 Horas	2,0	1,4	1,8	2,1	5,1
	24 Horas	3,0	1,9	2,7	3,0	5,1
	7 Días		5,1	5,1	5,1	5,1
	14 Días		5,1	5,1	5,1	5,1
	28 Días	todos	5,1	5,1	5,1	5,1
A Pseudomonas	6 Horas	2,0	3,4	3,3	2,8	5,1
	24 Horas	3,0	3,6	4,4	3,8	5,1
	7 Días		5,1	5,1	5,1	5,1
	14 Días		5,1	5,1	5,1	5,1
	28 Días.	todos	5,1	5,1	5,1	5,1
E. Coli	6 Horas	2,0	2,5	4,5	2,4	5,1
	24 Horas	3,0	5,1	5,1	4,9	5,1
	7 Días		5,1	5,1	5,1	5,1
	14 Días		5,1	5,1	5,1	5,1
	28 Días.	todos	5,1	5,1	5,1	5,1
Candida A.	7 Días	2,0	1,0	1,3	1,4	4,9
	14 Días	NI	1,5	1,9	1,9	4,9
	28 Días.	NI	1,9	2,3	2,5	4,9
A. Niger	7 Días	2,0	3,0	3,0	3,7	3,5
	14 Días	NI	3,5	3,7	3,6	3,7
	28 Días.	NI	3,7	3,9	3,8	3,9

5 Los cuatro ejemplos A a D contienen Policuaturnio-1 al 0,001% y ácido bórico al 0,3%. Los Ejemplos A a C contienen sólo un poliol, manitol, a una concentración desde 0,1%, 0,3% o 0,9%. Estas tres formulaciones sólo satisfacen criterios de la Ph. Eur. B. Todos ellos fallan con el cumplimiento con los criterios de la Ph. Eur. A para Candia Albican. Además, los Ejemplos A y B no cumplen con los criterios de la Ph. Eur. A para Staph Aureus. El Ejemplo D que contiene una combinación de dos polioles, manitol al 0,3% y propilenglicol al 1,8%, cumple los criterios de la Ph. Eur. A.

**Ejemplos E-L**

Las Tablas D y E proporcionan las formulaciones E a L y los datos relacionados con dichas formulaciones.

10

TABLA D

Ejemplos		E	F	G	H
Travoprost		0,004	0,004	0,004	0,004
HCO40		0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro de Sodio		0,35	0,35	0,35	0,35
Propilenglicol		0,75	0,75	0,75	0,75

ES 2 638 771 T3

Ejemplos		E	F	G	H
Manitol		0,3	0,3	0,3	Ninguno
Ácido Bórico		0,3	0,3	Ninguno	0,3
Policuaternio-1		0,001	Ninguno	0,001	0,001
Hidróxido de Sodio, ácido clorhídrico		modificar pH a 6,8			
Agua Purificada		QS 100%	QS 100%	QS 100%	QS 100%
Resistencia a la normalización del pH lagrimal µl/ml		5,6	-	0,9	1,6
S. Aureus 6 Horas	2,0	4,0	0,0	1,8	3,6
24 Horas	3,0	4,9	0,0	2,0	5,0
7 Días		4,9	0,5	5,0	5,0
14 Días		4,9	2,1	5,0	5,0
28 Días	todos	4,9	4,4	5,0	5,0
Pseudomonas A 6 Horas	2,0	5,0	0,2	2,6	4,9
24 Horas	3,0	5,0	0,3	4,5	4,9
7 Días		5,0	0,6	4,9	4,9
14 Días		5,0	0,9	4,9	4,9
28 Días.	todos	5,0	1,2	4,9	4,9
E. Coli 6 Horas	2,0	5,0	0,1	3,3	5,0
24 Horas	3,0	5,0	0,0	5,0	5,0
7 Días		5,0	0,0	5,0	5,0
14 Días		5,0	0,0	5,0	5,0
28 Días.	todos	5,0	0,4	5,0	5,0
Candida A. 7 Días	2,0	4,6	0,3	2,9	4,9
14 Días	NI	4,9	0,3	4,3	4,9
28 Días.	NI	4,9	0,7	4,9	4,9
A. Niger 7 Días	2,0	3,0	3,0	0,1	1,1
14 Días	NI	3,6	3,6	0,6	1,1
28 Días.	NI	3,6	2,9	0,6	1,0

TABLA E

Ejemplos		I	J	K	L
Travoprost		0,004	0,004	0,004	0,004
HCO40		0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro de Sodio		0,35	0,66	Ninguno	Ninguno

ES 2 638 771 T3

Propilenglicol		Ninguno	Ninguno	Ninguno	0,75
Manitol		2,3	0,3	4,6	2,3
Ácido Bórico		0,3	0,3	0,3	0,3
Policuaternio-1		0,001	0,001	0,001	0,001
Hidróxido de Sodio, ácido clorhídrico		modificar pH a 6,8			
Agua Purificada		QS 100%	QS 100%	QS 100%	QS 100%
Resistencia a la normalización del pH lagrimal µl/ml		-	6,2	2,5	8,7
S. Aureus 6 Horas	2,0	2,7	2,0	4,9	4,9
24 Horas	3,0	3,9	2,9	4,9	4,9
7 Días		4,9	4,9	4,9	4,9
14 Días		4,9	4,9	4,9	4,9
28 Días	Todos	4,9	4,9	4,9	4,9
Pseudomonas A 6 Horas	2,0	3,7	2,5	4,8	4,8
24 Horas	3,0	4,8	4,3	4,8	4,8
7 Días		4,8	5,0	4,8	4,8
14 Días		4,8	5,0	4,8	4,8
28 Días.	todos	4,8	5,0	4,8	4,8
E. Coli 6 Horas	2,0	4,1	3,1	4,2	4,8
24 Horas	3,0	4,8	4,9	4,8	4,8
7 Días		4,8	4,9	4,8	4,8
14 Días		4,8	4,9	4,8	4,8
28 Días.	todos	4,8	4,9	4,8	4,8
Candida A. 7 Días	2,0	3,3	1,0	4,2	5,0
14 Días	NI	3,5	1,3	5,0	5,0
28 Días.	NI	4,6	3,0	5,0	5,0
A. Niger 7 Días	2,0	1,8	3,6	0,1	2,0
14 Días	NI	2,7	3,7	0,9	2,6
28 Días.	NI	2,9	3,6	0,9	3,0

El ejemplo E es un ejemplo representativo de esta invención. Contiene menores concentraciones de ácido bórico (0,3%) y manitol (0,3%). Tiene una concentración preferida de propilenglicol (0,75%). Esta formulación también es isotónica y cumple con la conservación de la pH. Eur A.

- 5 El Ejemplo F tiene la misma composición que el Ejemplo E excepto que no contiene Policuaternio-1 y está sustancialmente sin ningún conservante convencional y más bien la actividad antimicrobiana es proporcionada por un sistema que consiste o consiste esencialmente en borato y una combinación de polioles. Fracasa en la conservación de la USP, Ph. Eur B y Ph. Eur. A, sin embargo, tiene buena actividad contra A. Niger. Por lo tanto, el Policuaternio-1 es típicamente deseable para la presente invención.

El ejemplo G tiene la misma composición que el ejemplo E, excepto que no contiene ácido bórico. Cumple con los criterios de conservación de la USP, pero no cumple con los criterios de la Ph. Eur B y Ph. Eur. A de conservación. Esta eliminación del ácido bórico afecta significativamente la actividad microbiana contra A. Niger. También reduce la actividad contra S. Aureus. Por lo tanto, el ácido bórico es deseable para la composición oftálmica de la presente invención.

El ejemplo H tiene la misma composición que el ejemplo E excepto que no contiene manitol. Cumple con los criterios de conservación de la USP y la Ph. Eur B pero no cumple con los criterios de conservación de la Ph. Eur. A. La eliminación de manitol afecta significativamente la actividad microbiana contra A. Niger. Se cree que el propio manitol no tiene ninguna actividad contra A. Niger como se muestra en el ejemplo G. Sin embargo, a una concentración inferior, su complejo con ácido bórico tiene una actividad muy significativa contra A. Niger. Por lo tanto, es deseable que la composición oftálmica de la presente invención tenga al menos una concentración baja de manitol.

Los Ejemplos I, J y K no contienen propilenglicol. En el ejemplo I, el propilenglicol se sustituyó por manitol adicional. El aumento de la proporción de manitol a ácido bórico aumenta significativamente la formación de complejos y la ionización del ácido bórico. Sin embargo, se cree que la actividad del complejo de ácido bórico-poliol frente a A. Niger aumenta con un nivel más bajo de ionización/formación de complejos de ácido bórico y que la actividad comienza a disminuir a medida que aumenta aún más la formación de complejos/ionización del ácido bórico. Como resultado, la actividad microbiana del Ejemplo J frente a A. Niger es mayor que la actividad del Ejemplo H, pero es menor que la actividad del Ejemplo E. La composición del Ejemplo I no cumple con los criterios de la Ph. Eur. A PET. Además, este aumento en la ionización del ácido bórico aumenta la resistencia a la normalización del pH lagrimal y, por lo tanto, no es deseable más allá de un punto. Por lo tanto, para la presente invención, se prefiere generalmente mantener la concentración de manitol por debajo de aproximadamente el 1,5%. Típicamente no son deseables concentraciones más altas de manitol.

En el ejemplo J, el propilenglicol ha sido sustituido por una cantidad adicional de cloruro de sodio. Para este ejemplo, la eliminación de propilenglicol afecta a Candida albicans y Staph Aureus. Sin embargo, la actividad de A. Niger no se ve afectada significativamente. La formulación cumple con los criterios de la USP y la Ph. Eur. B pero falla los criterios de la Ph. Eur. A.

En el ejemplo K, tanto el propilenglicol como el cloruro de sodio se sustituyen por manitol. Por lo tanto, la formulación tiene una alta concentración de manitol (4,6%). Una concentración tan alta de manitol en ácido bórico al 0,3% proporciona una actividad significativamente aumentada de Policuaturnio-1 contra candida albicans y staph aureus, sin embargo tiene una actividad relativamente pobre contra A. Niger. Por lo tanto, una alta concentración de manitol por si solo no es típicamente suficiente para proporcionar conservación de la Ph. Eur A o incluso la Ph. Eur. B.

En el ejemplo L, el cloruro de sodio se reemplaza con manitol adicional. Por lo tanto, la concentración de manitol es del 2,3%. La formulación también tiene propilenglicol al 0,75%. Cumple con la conservación de la Ph. Eur. A. Sin embargo, su actividad contra A. Niger es ligeramente menor que la de los Ejemplos E con ácido bórico al 0,3%. Por lo tanto, se cree que la actividad contra A. Niger disminuye más allá de una cierta concentración de manitol en cuanto una mayor cantidad de ácido bórico forma un complejo. Por lo tanto, típicamente se prefiere mantener la concentración de manitol por debajo de 1,5% p/v.

Con referencia al ejemplo D anterior, hay propilenglicol adicional en lugar de cloruro de sodio. Esta formulación pasa la Ph. Eur A. y tiene buena actividad contra A. Niger. Por lo tanto, a diferencia del manitol, se cree que una mayor concentración de propilenglicol no reduce típicamente la actividad microbiana ya que no forma complejos con ácido bórico en la misma forma.

**Ejemplos M-P**

La Tabla F proporciona las formulaciones M a P y los datos relacionados con esas formulaciones.

TABLA F

Ejemplos	M	N	O	P
Travoprost	0,002	0,002	0,004	0,002
HCO40	0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro de Sodio	0,66	0,60	0,46	0,35
Propilenglicol	Ninguno	0,25	0,5	0,75
Manitol	0,3	0,3	0,3	0,3

ES 2 638 771 T3

Ácido Bórico			0,3	0,3	0,3	0,3
Policuaternio-1			0,001	0,001	0,001	0,001
Hidróxido de Sodio, ácido clorhídrico			modificar pH a 6,8			
Agua Purificada			QS 100%	QS 100%	QS 100%	QS 100%
Resistencia a la normalización del pH lagrimal µl/ml			7,4	-	-	6,8
S. Aureus	6 Horas	2,0	2,0	1,8	3,0	3,2
	24 Horas	3,0	3,0	3,0	4,2	4,9
	7 Días		4,9	4,9	4,9	4,9
	14 Días		4,9	4,9	4,9	4,9
	28 Días	todos	4,9	4,9	4,9	4,9
	Pseudomonas A	6 Horas	2,0	5,0	4,8	3,5
	24 Horas	3,0	5,0	5,0	4,8	5,0
	7 Días		5,0	5,0	4,8	5,0
	14 Días		5,0	5,0	4,8	5,0
28 Días.	todos		5,0	5,0	4,8	5,0
E. Coli	6 Horas	2,0	2,3	2,8	4,4	4,5
	24 horas	3,0	4,6	4,9	4,8	4,9
	7 Días		4,9	4,9	4,8	4,9
	14 Días		4,9	4,9	4,8	4,9
	28 Días.	todos	4,9	4,9	4,8	4,9
Candida A.	7 Días	2,0	1,3	2,4	5,0	5,0
	14 Días	NI	1,5	2,3	5,0	5,0
	28 Días	NI	2,6	2,4	5,0	5,0
A. Niger	7 Días	2,0	3,1	3,7	3,0	3,7
	14 Días	NI	3,7	3,7	3,1	3,7
	28 Días.	NI	3,1	3,7	3,1	3,6

5 Los Ejemplos M a P muestran el efecto de la concentración de propilenglicol. Los resultados muestran que propilenglicol al 0,25% mejora significativamente la conservación contra *Candida albicans*. Propilenglicol al 0,5% mejora adicionalmente la conservación contra *Staph Aureus* y *Candida Albicans*. Por lo tanto, típicamente se necesitan concentraciones de propilenglicol de 0,3% y superiores para producir los resultados deseados y se prefieren típicamente concentraciones de propilenglicol de 0,5% y superiores.

**Ejemplo Q**

La Tabla G proporciona la formulación Q y los datos relacionados con esa formulación.

TABLA G

Examples			Q
Travoprost			0,004
HCO40			0,1
Cloruro de Sodio			0,35
Propilenglicol			0,75
Manitol			0,3
Ácido Bórico			0,3
Policuaternio-1			0,001
Hidróxido de Sodio, ácido clorhídrico			modificar pH a 7,4
Agua Purificada			QS 100%
S. Aureus	6 Horas	2,0	4,9
	24 Horas	3,0	4,9
	7 Días		4,9
	14 Días		4,9
	28 Días todos		4,9
Pseudomonas A	6 Horas	2,0	5,0
	24 Horas	3,0	5,0
	7 Días		5,0
	14 Días		5,0
	28 Días. Todos		5,0
E. Coli	6 Horas	2,0	5,0
	24 Horas	3,0	5,0
	7 Días		5,0
	14 Días		5,0
	28 Días. todos		5,0
Candida A.	7 Días	2,0	4,9
	14 Días	NI	4,9
	28 Días.	NI	4,9
A. Niger	7 Días	2,0	2,8

14 Días	NI	3,4
28 Días	NI	2,8

5 Como se mencionó anteriormente, el Ejemplo E de la tabla D es un ejemplo representativo de esta invención. Contiene menores concentraciones de ácido bórico (0,3%) y manitol (0,3%). Tiene la concentración preferida de propilenglicol (0,75%). El ejemplo Q tiene la misma composición, excepto que tiene un pH de 7,4 en lugar de pH de 6,8. La formulación Q también cumple con la conservación de la Ph. Eur A.

**Ejemplos R-U**

La Tabla H proporciona las formulaciones R-U y los datos relacionados con esas formulaciones.

TABLA H

Ejemplos			R	S	T	U
Travoprost		Requisitos de la Ph. Eur. A.	0,004	0,004	0,004	0,004
Maleato de Timolol			0,5	0,5	0,68	0,68
HCO40			0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro de Sodio			0,25	0,25	0,25	0,25
Propilenglicol			0,75	0,75	0,75	0,75
Manitol			0,3	0,3	0,3	0,3
Ácido Bórico			0,3	0,3	0,3	0,3
Policuaternio-1			0,001	0,001	0,001	0,001
Hidróxido de Sodio, ácido clorhídrico			Ajustar pH a 6,2	Ajustar pH a 6,5	Ajustar pH a 6,8	Ajustar pH a 7,4
Agua Purificada			QS 100%	QS 100%	QS 100%	QS 100%
Resistencia a la normalización del pH lagrimal µl/ml				-	-	7,2
S. Aureus	6 Horas	2,0	1,5	2,0	2,8	3,7
	24 Horas	3,0	2,4	3,0	4,2	5,0
	7 Días		5,0	5,0	5,0	5,0
	14 Días		5,0	5,0	5,0	5,0
	28 Días	todos	4,9	4,9	5,0	5,0
Pseudomonas A	6 Horas	2,0	3,9	4,9	5,0	5,0
	24 Horas	3,0	4,9	4,9	5,0	5,0
	7 Días		4,9	4,9	5,0	5,0
	14 Días		4,9	4,9	5,0	5,0
	28 Días.	todos	4,9	4,9	5,0	5,0
E. Coli	6 Horas	2,0	3,3	3,2	3,9	4,4

ES 2 638 771 T3

Ejemplos			R	S	T	U
	24 Horas	3,0	4,0	4,9	5,0	5,0
	7 Días		4,9	4,9	5,0	5,0
	14 Días		4,9	4,9	5,0	5,0
	28 Días.	todos	4,9	4,9	5,0	5,0
Candida A.	7 Días	2,0	4,8	4,8	3,8	4,4
	14 Días	NI	4,8	4,8	5,0	5,0
	28 Días	NI	4,8	4,8	5,0	5,0
A. Niger	7 Días	2,0	3,6	2,9	2,1	1,1
	14 Días	NI	3,1	3,1	2,0	1,7
	28 Días	NI	3,0	3,0	2,8	2,0

El ejemplo T es similar al ejemplo E excepto que contiene maleato de timolol y una menor concentración de cloruro de sodio. La adición de maleato de timolol, que tiene iones maleato multivalentes, tiene un efecto ligeramente adverso sobre el rendimiento del conservante. Sin embargo, cumple con la actividad de la Ph. Eur. A. Sin embargo, las formulaciones (R y U) a pHs extremos de 6,2 y 7,4 cumplen con los criterios de la Ph. Eur. B, pero fallan los criterios de la Ph. Eur A para staph aureus y Aspergillus niger, respectivamente.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición oftálmica de dosis múltiple, que comprende:  
primer poliol, siendo el primer poliol manitol, en el que el primer poliol es al menos 0,25 pero menos de 1,5% p/v de la composición;
- 5   segundo poliol, siendo el segundo poliol propilenglicol en el que el segundo poliol es al menos 0,1 pero menos de 5% p/v de la composición;
- borato, en el que el borato es al menos 0,25% p/v de la composición pero menos de 0,5% p/v de la composición;
- conservante antimicrobiano en el que el conservante es al menos 0,0003 pero inferior a 0,003% p/v de la composición y en el que el conservante es un compuesto polimérico de amonio cuaternario;
- 10   travoprost; y
- agua;
- en el que el pH de la composición es desde 6,4 a 7,2.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que la composición satisface la Ph. Eur. A, la Ph. Eur. B o ambas.
- 15   3. Una composición como en la reivindicación 1 o 2, en la que el conservante incluye policuaternio-1.
4. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición está sustancialmente libre de cualquier agente que contenga cloro.
5. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición está sustancialmente libre de cualquier cloruro de benzalconio.
- 20   6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además un tensioactivo.
7. Una composición como en la reivindicación 6, en la que el tensioactivo es HCO-40.
8. Una composición como en la reivindicación 6, en la que el HCO-40 es al menos 0,03 pero menos de 0,5% p/v de la composición.
- 25   9. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la resistencia proporcionada por la composición a la normalización del pH lagrimal después de la instilación en el ojo es inferior a 15  $\mu$ l de 1M de NaOH/mL de composición, preferiblemente menos de 10  $\mu$ l de 1 M de NaOH/mL de composición.
10. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el segundo poliol es al menos 0,5 pero menos de 5% p/v de la composición.