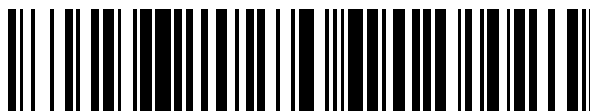


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 621**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012** **PCT/US2012/069939**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013** **WO13090842**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012** **E 12808637 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** **EP 2790673**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que comprenden copolímeros de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (SOLUPLUS)**

30 Prioridad:

16.12.2011 US 201161576453 P

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

10.11.2017

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

GORE, ANURADHA V.;
PUJARA, CHETAN P.;
GRAHAM, RICHARD S.;
GULMEZIAN, MELISSA;
PRINN, KRISTIN y
SRIKUMAR, RAMAKRISHNAN

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 641 621 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones oftálmicas que comprenden copolímeros de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (SOLUPLUS)

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 61/576.453, presentada el 16 de diciembre de 2011.

ANTECEDENTES

Las formulaciones aplicadas por vía tópica, tales como las aplicadas a la córnea, la conjuntiva, el borde del párpado, etc., se usan frecuentemente en oftalmología para tratar afecciones agudas y crónicas porque pueden ser más seguras que las formulaciones administradas sistemáticamente. Sin embargo, algunos agentes terapéuticamente activos pueden tener una baja solubilidad en soluciones acuosas, lo que puede limitar el uso tópico oftálmico. La solubilidad puede mejorarse para algunos agentes terapéuticamente activos usando un tensioactivo no iónico, pero puede ser necesaria una mejora adicional.

La bibliografía no perteneciente a patente 1 y el documento WO 2013/013143 A1 describen una composición que comprende soluplus para estabilizar o solubilizar agentes activos. Los documentos WO 2010/102078 A1, US 2005/276967 A1, US 2003/199507 A1 y la bibliografía no perteneciente a patente 2 se refieren a composiciones oftálmicas que contienen bimatoprost y/o brimonidina y excipientes oftálmicos adicionales. El documento EP 2 572 731 A1 describe el uso de copolímeros de injerto de polivinil lactama-acetato de polivinilo-poli(alquilenglicol) para estabilizar fármacos amorfos.

Bibliografía no perteneciente a patente 1: S. Yashchuk et al., "Assessment of Cellular Irritation Potential of Soluplus", 2012, págs. 1-2, AAPS.

Bibliografía no perteneciente a patente 2: P. Netland et al., "Brimonidine Purite and bimatoprost compared with timolol and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension", Advances in Therapy, Health Communications, 2003, vol. 20, n.º 1, páginas 20-30.

RESUMEN

Algunas realizaciones incluyen una composición oftálmica tópica que comprende un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PCA-PVA-PEG). Algunas realizaciones incluyen un método para solubilizar un agente terapéuticamente activo que comprende proporcionar una composición que incluye el agente terapéuticamente activo y un PCA-PVA-PEG. En algunas realizaciones, el agente terapéuticamente activo puede no ser completamente soluble en la composición a temperatura ambiente sin el PCA-PVA-PEG.

Algunas realizaciones incluyen un método para estabilizar un agente terapéuticamente activo que comprende combinar el agente terapéuticamente activo con un PCA-PVA-PEG para mejorar así la estabilidad del agente terapéuticamente activo.

Algunas realizaciones incluyen un método de solubilización de un agente terapéuticamente activo que comprende mezclar el agente terapéuticamente activo y un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol de manera que se forme una composición descrita en el presente documento.

Algunas realizaciones incluyen un método para estabilizar un agente terapéuticamente activo que comprende combinar el agente terapéuticamente activo y un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol de manera que se forme una composición descrita en el presente documento.

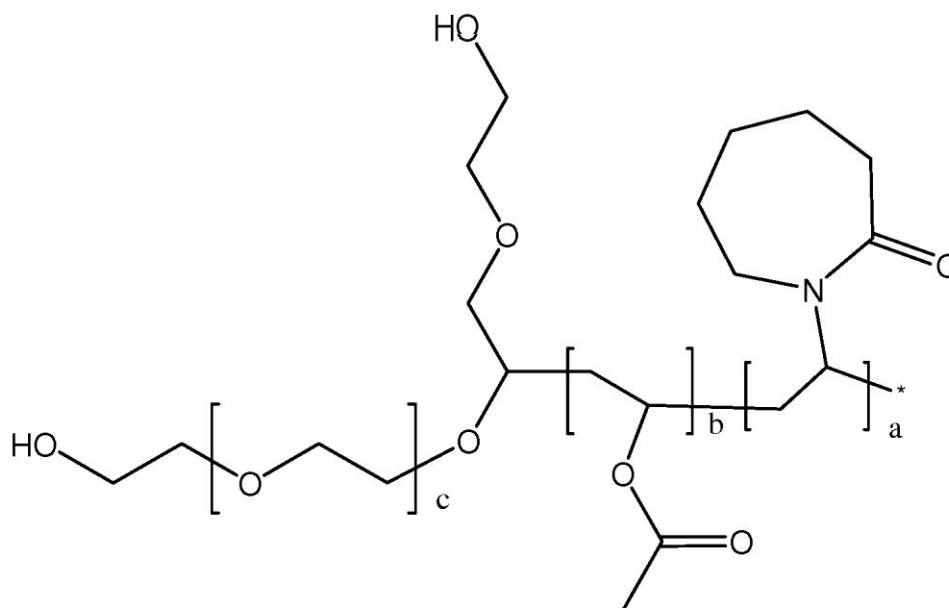
Algunas realizaciones incluyen un método para tratar una enfermedad que afecta a un ojo, que comprende administrar una composición descrita en el presente documento a un ojo que lo necesita. Las realizaciones de la invención se exponen en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los tensioactivos polioxiethylados, tales como el polisorbato 80, el polisorbato 20 y el estearato de polioxilo 40 pueden sufrir desventajas, tales como degradación oxidativa de agentes terapéuticamente activos en una composición, degradación del tensioactivo, reducción de la eficacia del conservante y reducción de la permeabilidad de la biodisponibilidad del agente terapéuticamente activo a través de membranas biológicas. El uso de un PCA-PVA-PEG puede ayudar a reducir o prevenir estos resultados no deseables.

Un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PCA-PVA-PEG) incluye un polímero que comprende al menos un bloque de caprolactama, al menos un bloque de acetato de polivinilo, y al

menos un bloque de polietilenglicol, en el que al menos un bloque se ramifica a partir de otro tipo de bloques. Por ejemplo, algunos PCA-PVA-PEG pueden estar representados por la siguiente estructura.



5 En la estructura anterior, a puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000, de aproximadamente 100 a aproximadamente 900, de aproximadamente 100 a aproximadamente 500, o de aproximadamente 500 a aproximadamente 900.

10 En la estructura anterior, b puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 20.000, de aproximadamente 150 a aproximadamente 1.500, de aproximadamente 200 a aproximadamente 800, o de aproximadamente 800 a aproximadamente 1.500.

15 En la estructura anterior, c puede ser de aproximadamente 30 a aproximadamente 30.000, de aproximadamente 300 a aproximadamente 3.000, de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.000, de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 2.000, o de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 3.000.

20 En algunas realizaciones, un PCA-PVA-PEG puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 1.000 g/mol a aproximadamente 5.000.000 g/mol, de aproximadamente 10.000 g/mol a aproximadamente 500.000 g/mol, o de aproximadamente 90.000 g/mol a aproximadamente 140.000 g/mol.

En algunas realizaciones, un PCA-PVA-PEG puede ser un polímero representado por el n.º CAS 402932-23-4, tal como SOLUPLUS®, disponible en BASF.

25 El uso de un PCA-PVA-PEG puede mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de un agente terapéuticamente activo, incluyendo cualquiera de los enumerados a continuación. Un PCA-PVA-PEG también puede tener una interferencia mínima con conservantes y, por lo tanto, en algunas composiciones, puede permitir que se use menos conservante. Además, un PCA-PVA-PEG puede tener propiedades antimicrobianas en algunas composiciones y, por lo tanto, puede incluirse en una composición autoconservada que puede que no necesite un conservante tradicional. Un
30 PCA-PVA-PEG también puede ser sinérgico con algunos conservantes, tales como complejos de oxígeno estabilizados.

Un agente terapéuticamente activo incluye cualquier compuesto o sustancia reconocida en la Farmacopea oficial de Estados Unidos, la Farmacopea Homeopática oficial de Estados Unidos, o el Formulario Nacional oficial, o cualquier
35 suplemento de cualquiera de ellos; y cualquier compuesto o sustancia destinada a usarse en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad en seres humanos u otros animales; y cualquier otra sustancia que no sea comida o agua, destinada a afectar a la estructura o cualquier función del cuerpo de seres humanos u otros animales.

40 Algunos agentes terapéuticamente activos pueden incluir antihistamínicos, antibióticos, betabloqueantes, esteroides, agentes antineoplásicos, agentes inmunosupresores, agentes antivíricos, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de antihistamínicos pueden incluir, pero sin limitación, loratadina, hidroxizina, difenidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, ciproheptadina, terfenadina, clemastina, triprolidina, carbinoxamina, difenilpiralina,

fenindamina, azatadina, tripeleennamina, dexchlorfeniramina, dexbromfeniramina, metdilazina y trimprazina doxilamina, feniramina, pirilamina, quiorciclizina, tiozilamina, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de antibióticos pueden incluir, sin limitación, cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetano, ceftoxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicida, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ciclosporina, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potásica, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloranfenicol, clorhidrato de ciprofloxacina, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentina, sulfametoxazol, trimetoprima, gatifloxacina, ofloxacina, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de betabloqueantes pueden incluir acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol, timolol y derivados de los mismos.

Los ejemplos de esteroides pueden incluir corticoesteroides, tales como cortisona, prednisolona, fluometolona, dexametasona, medrisona, loteprednol, fluazacort, hidrocortisona, prednisona, betametasona, prednisona, metilprednisolona, hexacatonida de riamcinolona, acetato de parametasona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, triamcinolona, derivados de los mismos y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes antineoplásicos pueden incluir adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, duanorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, fluorouracilo, carboplatino, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatino, etopósido, interferones, camptotecina y derivados de los mismos, fenesterina, taxol y derivados de los mismos, taxotera y derivados del mismo, vinblastina, vincristina, tamoxifeno, etopósido, piposulfan, ciclofosfamida y flutamida, y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes inmunosupresores pueden incluir ciclosporina, azatioprina, tacrolimus y derivados de los mismos.

Los ejemplos de agentes antivíricos pueden incluir interferón gamma, zidovudina, clorhidrato de amantadina, ribavirina, aciclovir, valciclovir, didesoxicitidina, ácido fosfonofórmico, ganciclovir y derivados de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente terapéuticamente activo puede comprender un inmunosupresor, un antagonista alfa-adrenérgico, un esteroide, un agonista EP2 de prostaglandina, un muscarínico, una prostaglandina, un agonista alfa, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un betabloqueante, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un agente terapéuticamente activo puede comprender ciclosporina A, un análogo de ciclosporina, fentolamina, testosterona, dexametasona, prednisolona, bimatoprost, latanoprost, Compuestos A, B, C, D, E, F, G y H de la Tabla 8, pilocarpina, brimonidina, gatifloxacina, ketorolac, un esteroide, timolol, o una combinación de los mismos.

Un líquido o solución oftálmicamente aceptable debe ser tolerable para un paciente para su uso tópico oftálmico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable puede ser envasado para un solo uso, o contener un conservante para prevenir la contaminación en usos múltiples.

Para la aplicación oftálmica, se pueden preparar soluciones o medicamentos usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas pueden mantenerse a un pH cómodo con un sistema tampón adecuado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

Un líquido oftálmicamente aceptable puede incluir un tampón. El tampón puede variar y puede incluir cualquier par ácido-base conjugado débil adecuado para mantener un intervalo de pH deseable. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, tampones de borato, tampones de lactato, tampones de NaOH/trolamina, o una combinación de los mismos, tales como fosfato y citrato o borato y citrato. Pueden usarse ácidos o bases, tales como HCl y NaOH, para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario. La cantidad de tampón usado puede variar. En algunas realizaciones, el tampón puede tener una concentración en un intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 mM.

Un líquido oftálmicamente aceptable puede incluir un conservante. El conservante puede variar, y puede incluir cualquier compuesto o sustancia adecuada para reducir o prevenir la contaminación microbiana en un líquido oftálmico sometido a múltiples usos del mismo recipiente. Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, conservantes catiónicos, tales como compuestos de amonio cuaternario que incluyen cloruro de benzalconio, poliquad y similares; conservantes a base de guanidina que incluyen PHMB, clorhexidina y similares; clorobutanol; conservantes de mercurio, tales como timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico; conservantes de oxidación tales como complejos de oxícloro estabilizados (por ejemplo, PURITE®); y otros conservantes, tales como alcohol bencílico. En algunas realizaciones, un conservante puede comprender cloruro de benzalconio, un complejo oxícloro estabilizado, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, un conservante puede tener una concentración de

aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 200 ppm, de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 300 ppm, o de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 150 ppm.

Un líquido oftálmicamente aceptable puede incluir un cosolubilizante, tal como un tensioactivo. El tensioactivo puede variar, y puede incluir cualquier compuesto que sea activo en la superficie o pueda formar micelas. Se puede usar un tensioactivo para ayudar a disolver un excipiente o un agente activo, dispersar un sólido o líquido en una composición, mejorar la humectación, modificar el tamaño de gota, estabilizar una emulsión, o una serie de fines diferentes. Los ejemplos de tensioactivos pueden incluir, pero sin limitación, tensioactivos de las clases siguientes: alcoholes; óxidos de amina; polímeros de bloques; alcohol carboxilado o etoxilados de alquilfenol; ácidos carboxílicos/ácidos grasos; alcoholes etoxilados; alquilfenoles etoxilados; aril-fenoles etoxilados; ácidos grasos etoxilados; etoxilado; ésteres grasos o aceites (animales y vegetales); ésteres grasos; etoxilados de éster metílico de ácidos grasos; ésteres de glicerol; ésteres de glicol; derivados a base de lanolina; lecitina y derivados de lecitina; lignina y derivados de lignina; ésteres metílicos; monoglicéridos y derivados; polietilenglicoles; tensioactivos poliméricos; ácidos grasos propoxilados y etoxilados, alcoholes o alquil fenoles; tensioactivos a base de proteínas; derivados de sarcosina; derivados de sorbitán; sacarosa y ésteres y derivados de glucosa. En algunas realizaciones, el tensioactivo puede incluir (15)-hidroxiestearato de polietilenglicol (n.º CAS 70142-34-6, disponible como SOLUTOL HS 15® de BASF), un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (n.º CAS 9003-11-6, disponible como PLURONIC® F-68 de BASF), estearato de polioxietileno 40 (estearato de POE40), polisorbato 80 o monooleato de polioxietileno (80) sorbitán (n.º CAS 9005-65-6), monoestearato de sorbitán (n.º CAS 1338-41-6, disponible como SPAN™ 60 de Croda International PLC), o triricinoleato de polioxietilenglicerol 35 (n.º CAS 61791-12-6, disponible como CREMOPHOR EL® de BASF), aceite de ricino etoxilado, tal como Cremophor EL (CAS Número 61791-12-6). La cantidad de tensioactivo puede variar. En algunas realizaciones, la cantidad de cualquier tensioactivo, tal como los enumerados anteriormente, puede ser de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 %, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 %.

Pueden usarse otros compuestos, tales como una ciclodextrina, como cosolubilizante. Los ejemplos de ciclodextrinas pueden incluir α -ciclodextrina; β -ciclodextrina; γ -ciclodextrina; derivados de ciclodextrina; tales como derivados de éter y éter mixto y aquellos derivados que llevan residuos de azúcar, tales como hidroxietilo, hidroxipropilo (incluyendo 2- y 3-hidroxipropilo) y dihidroxipropil éteres, sus éteres mixtos correspondientes y éteres mixtos adicionales con grupos metilo o etilo, tales como metil-hidroxietilo, etil-hidroxietilo y etil-hidroxipropil éteres de α , β y γ -ciclodextrina; derivados de maltosilo, glucosilo y maltotriosilo de β y γ -ciclodextrina, que pueden contener uno o más residuos de azúcar, por ejemplo, glucosilo o diglucosilo, maltosilo o dimaltosilo, así como diversas mezclas de los mismos, por ejemplo, una mezcla de derivados de maltosilo y dimaltosilo; derivados de ciclodextrina que comprenden grupos funcionales aniónicos, tales como derivados de sulfobutil éter, sulfonatos, fosfatos, y similares, tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, y sulfobutiléter- γ -ciclodextrina, así como hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxietil- γ -ciclodextrina, dihidroxipropil- β -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, diglucosil- β -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, maltosil- γ -ciclodextrina, maltotriosil- β -ciclodextrina, maltotriosil- γ -ciclodextrina y dimaltosil- β -ciclodextrina, y mezclas de las mismas, tales como maltosil- β -ciclodextrina/dimaltosil- β -ciclodextrina. Las ciclodextrinas pueden estar presentes en una concentración de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %.

En algunas realizaciones, un cosolubilizante puede comprender monoestearato de sorbitán, un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, polioxietilengliceroltriricinoleato 35, una ciclodextrina, o una combinación de los mismos. Un líquido oftálmicamente aceptable puede incluir un vehículo. Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, y acrilatos (por ejemplo, Pemulen®).

Un líquido oftálmicamente aceptable puede incluir un agente de osmolalidad. El agente de osmolalidad puede variar, y puede incluir cualquier compuesto o sustancia útil para ajustar la osmolalidad de un líquido oftálmico. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sales, particularmente cloruro sódico o cloruro potásico, compuestos orgánicos, tales como propilenglicol, manitol, o glicerina, o cualquier otro ajustador de la osmolalidad oftálmicamente aceptable adecuado. En algunas realizaciones, un agente de osmolalidad puede comprender propilenglicol, glicerina, manitol, cloruro sódico o una combinación de los mismos.

La cantidad de agente de osmolalidad puede variar dependiendo de si se desea un líquido isotónico, hipertónico o hipotónico. En algunas realizaciones, la cantidad de un agente de osmolalidad, tal como los enumerados anteriormente, puede ser de al menos aproximadamente el 0,0001 % hasta aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, o aproximadamente el 5 %.

Un líquido oftálmicamente aceptable puede incluir un antioxidante. El antioxidante puede variar y puede incluir cualquier compuesto o sustancia que sea útil para reducir la oxidación de cualquier compuesto presente en un líquido oftálmicamente aceptable. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Un líquido oftálmicamente aceptable puede incluir un agente quelante. El agente quelante puede variar, y puede

incluir cualquier compuesto o sustancia que sea capaz de quelar un metal. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en su lugar o junto con este.

Las composiciones pueden ser soluciones acuosas o emulsiones, o alguna otra forma líquida aceptable. Para una emulsión, se pueden usar uno o más aceites para formar la emulsión. Los aceites adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de ricino, aceite de clavo, aceite de cáscara, aceite de canela, aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de alcaravea, aceite de romero, aceite de menta, aceite de girasol, aceite de eucalipto, aceite de sésamo y similares.

Algunas composiciones oftálmicamente aceptables pueden comprender una pomada o un vehículo en crema que puede incluir un espesante polimérico, agua, conservantes, tensioactivos o emulsionantes activos, antioxidantes y un disolvente o sistema disolvente mixto.

Se pueden usar cualesquiera espesantes poliméricos adecuados para aplicación oftálmica, tales como espesantes hidrófilos utilizados frecuentemente en las industrias farmacéuticas. Por ejemplo, un espesante hidrófilo puede comprender un ácido acrílico o un polímero de acrilato, reticulado o no reticulado, tal como un CARBOPOL® (Goodrich, Cleveland, OH), incluyendo CARBOPOL 980®. Estos polímeros pueden disolverse en agua y pueden formar un gel transparente o ligeramente turbio tras la neutralización con una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietanolamina u otras bases de amina. Otros espesantes disponibles en el mercado pueden incluir HYPAN® (Kingston Technologies, Dayton, NJ), NATROSOL® (Aqualon, Wilmington, DE), KLUCEL® (Aqualon, Wilmington, DE) o STABILEZE® (ISP Technologies, Wayne, NJ). KLUCEL® es un polímero de celulosa que puede dispersarse en agua y puede formar un gel uniforme tras la hidratación completa. Otros polímeros gelificantes útiles pueden incluir hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma de celulosa, copolímeros MVA/MA, polímero cruzado de decadieno MVE/MA, copolímero PVM/MA, etc.

Puede usarse cualquier cantidad eficaz de espesante polimérico, tal como de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 4 % en peso/peso de la composición. Un intervalo de porcentaje de peso/peso útil para CARBOPOL® puede ser de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2 %, un intervalo de porcentaje en peso/peso útil para NATROSOL® y KLUCEL® puede ser de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4 %, y un intervalo de porcentaje de peso/peso útil para HYPAN® o STABILEZE® puede ser de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4 %.

Los conservantes usados en una pomada o crema oftálmica pueden comprender de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,05 % al 0,5 %, o de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,1 % en peso/peso de la composición total. El uso de conservantes puede ayudar a reducir o prevenir el crecimiento de microorganismos. Algunos conservantes útiles pueden incluir alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, cloroxilenol, benzoato sódico, DMDM hidantoína, carbamato de 3-yodo-2-propilbutilo, sorbato de potasio, digluconato de clorhexidina, etc.

Una composición oftálmica puede aplicarse en una crema tópica. Las cremas tópicas pueden ser emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite. Una fase oleosa puede incluir, pero sin limitación, alcoholes, ácidos o ésteres grasos tales como miristato de isopropilo, palmitato de cetilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, ácido esteárico, estearato de isopropilo, estearato de glicerol, aceite mineral, vaselina blanca u otros aceites solos o en combinación. Una fase oleosa puede ser de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 % en peso/peso.

Una composición oftálmica, tal como las descritas en el presente documento, puede ser útil para tratar o prevenir enfermedades o afecciones oftálmicas, tal como una de las siguientes:

MACULOPATÍAS/DEGENERACIÓN DE LA RETINA: degeneración macular asociada a la edad no exudativa (DMAE), degeneración macular asociada a la edad exudativa (DMAE), neovascularización coroidal, retinopatía diabética, neurorretinopatía macular aguda, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoideo, edema macular diabético.

UVEÍTIS/RETINITIS/COROIDITIS: epitelopatía pigmentaria placode multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, enfermedades infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpenosa, fibrosis subretiniana y síndrome uveítico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

ENFERMEDADES VASCULARES/ENFERMEDADES EXUDATIVAS: enfermedad oclusiva arterial retiniana, obstrucción de la vena central de la retina, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la rama venosa

retiniana, cambios de fondo de ojo con hipertensión, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemiretiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la rama arterial retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angitis helada de la rama, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, vetas angioides,

TRAUMÁTICA/QUIRÚRGICA: oftalmia simpática, enfermedad de la retina uveítica, desprendimiento de retina, trauma, láser, TFD, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, retinopatía de trasplante de médula ósea.

TRASTORNOS PROLIFERATIVOS: retinopatía vítrea proliferativa y membranas epirretinianas, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía del prematuro (fibroplástico retrolental).

TRASTORNOS INFECCIOSOS: histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, presunto síndrome de histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades de la retina asociadas a la infección por VIH, enfermedad coroidal asociada a la infección por VIH, enfermedad uveítica asociada a la infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas,

TRASTORNOS GENÉTICOS: retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias asociadas a la retina, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias de conos, *fundus flavimaculatus*, enfermedad de Best, distrofia patrón del epitelio pigmentado retiniano, retinosquiasis ligada a X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, pseudoxantoma elástico, síndrome de Osler Weber.

DESGARROS/AGUJEROS RETINIANOS: desprendimiento de retina, agujero macular, desgarro gigante de retina.

TUMORES: enfermedad retiniana asociada a tumores, tumores sólidos, metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neurofibromas, tracomias, y granulomas piógenos, hipertrofia congénita del RPE, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de retina y epitelio pigmentado retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano, tumores linfoides intraoculares.

VARIOS: corioidopatía punctata interna, epiteliopatía pigmentaria placóide aguda posterior multifocal, degeneración retiniana miópica, epitelitis pigmentaria de la retina aguda, trastornos inflamatorios e inmunes oculares, disfunciones vasculares oculares, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular y similares.

Ejemplo 1

La Tabla 1 resume la solubilidad de bimatoprost en vehículos con 5 solubilizantes diferentes a lo largo de un intervalo de temperaturas. La solubilidad del bimatoprost en el vehículo que contiene PCA-PVA-PEG es mayor que otros solubilizantes a temperatura ambiente (TA) y temperaturas elevadas.

Tabla 1: solubilidad de Bimatoprost en cinco vehículos de formulación diferentes a diferentes temperaturas. A temperatura ambiente y temperaturas elevadas, el PCA-PVA-PEG muestra la solubilización más alta para bimatoprost

Solubilizante utilizado (la conc. de solubilizante es del 1 %)	Temperatura (°C)	Solubilidad (mg/ml)
SOLUPLUS® (PCA-PVA-PEG)	5	0,427*
	25	3,513*
	40	4,751*
SOLUTOL® HS 15	5	1,502**
	25	1,320**
	40	1,237**
Polisorbato 20	5	1,242**
	25	1,178**
	40	1,050**
POE 40 Estearato	5	1,268**
	25	1,213**
	40	1,149**
Polisorbato 80	5	1,678**
	25	1,524**
	40	1,457**
* Medido en 1 semana solamente; ** Medido en 8 semanas		

Ejemplo 2

Datos en apoyo de la eficacia mejorada de BAK

Se realizaron estudios de titulación conservante para comparar la eficacia de BAK en formulaciones usando

diferentes solubilizantes. Típicamente, se observa que, en presencia de tensioactivos, la eficacia conservante de BAK se reduce significativamente. Como resultado, pueden requerirse niveles más altos de BAK para cumplir con los criterios de conservación para productos oftálmicos según se define en los capítulos USP <51> y Farmacopeas Europeas 5.1.3. Se observó que, cuando se usó PCA-PVA-PEG como solubilizante, se cumplieron los criterios de conservación a niveles más bajos de BAK, en comparación con todos los demás tensioactivos sometidos a ensayo como se resume en la Tabla 2. De hecho, las formulaciones que contenían PCA-PVA-PEG cumplían los criterios de la PhEurA con tan sólo 50 ppm de BAK, que es similar a las formulaciones que no contienen solubilizantes.

Tabla 2: resumen de los resultados de titulación de conservante con respecto a los resultados no válidos para formulaciones que contienen diferentes solubilizantes.

BAK (ppm)	Criterios de APET cumplidos ¹				
	SOLUPLUS® al 1 %	Serie en solución de PS80 F1 al 1 %	Serie en solución de SOLUTOL® F2 al 1 %	Serie en solución de PS20 F3 al 1 %	Serie en solución de POE40 F4 al 1 %
50	Ph Eur-A	USP	Ph Eur-B	USP	USP
75	No ensayado	Ph Eur-B	Ph Eur-B	Ph Eur-B	USP
100	Ph Eur-A	Ph Eur-B	Ph Eur-A	Ph Eur-B	Ph Eur-B
120	Ph Eur-A	Ph Eur-B	Ph Eur-A	Ph Eur-B	Ph Eur-B
140	Ph Eur-A	Ph Eur-A	Ph Eur-A	Ph Eur-A	Ph Eur-B
160	Ph Eur-A	Ph Eur-A	Ph Eur-A	Ph Eur-A	Ph Eur-B
Expt. n.º	22.955	22.358	22.839	22.861	22.861

¹Criterios APET, según se define en USP <51> y la Farmacopea Europea (Ph Eur) 5.1.3.

Ejemplo 3: uso de PCA-PVA-PEG en un sistema autoconservado

Las formulaciones que contienen PCA-PVA-PEG demuestran actividad antimicrobiana incluso sin uso de ningún conservante. Las formulaciones evaluadas se enumeran en la Tabla 3, junto con los resultados del ensayo APET. Se encontró que las formulaciones que contenían el 1% de PCA-PVA-PEG y tampón de fosfato-citrato (formulación 1) cumplían los criterios USP para todos los organismos. El reemplazo del tampón de fosfato con tampón de borato y la retirada de EDTA permite que las formulaciones cumplan los criterios de la PhEurB para todos los organismos a concentraciones de PCA-PVA-PEG del 0,5 % - 1 % (formulaciones 3-5).

Tabla 3: efecto del nivel de PCA-PVA-PEG y del tampón de ácido bórico en ensayos APET

		Concentración (% p/v)						
Formulación		1	2	3	4	5	6	7
SOLUPLUS® (PCA-PVA-PEG)		1,0	1,0	1,0	0,75	0,5	0,25	0,1
Edetato disódico		0,01	0,01	0	0	0	0	0
Ácido bórico		0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Fosfato sódico dibásico heptahidrato		0,268	0	0	0	0	0	0
Ácido cítrico monohidrato		0,014	0	0	0	0	0	0
Glicerina		1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Manitol		2,0	0	0	0	0	0	0
NaOH 1 N/HCl 1 N		7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua purificada		CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS
Resultados APET (Expt. n.º 22.994)								
PhEurA	Suspenso	Suspenso	Suspenso	Suspenso	Suspenso	Suspenso	Suspenso	Suspenso
PhEurB	Suspenso	Suspenso	Superado	Superado	Superado	Suspenso	Suspenso	Suspenso
USP	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado

Ejemplo 4: efecto sinérgico de PCA-PVA-PEG sobre la eficacia antimicrobiana de Purite como conservante

Las formulaciones conservadas con Purite típicamente cumplen los criterios de la PhEurB para APET debido a la falta de suficiente eliminación de bacterias en el punto de tiempo de 6 horas y de moho en el punto de tiempo de 7 días. La combinación de Purite con PCA-PVA-PEG (SOLUPLUS®), se observó que estas formulaciones cumplían los criterios de la PhEurA (Tabla 4). Se observó que una combinación del 0,5 % de SOLUPLUS® con 100 ppm de Purite era suficiente para cumplir con los criterios de la PhEurA para APET (Tabla 5). Más importante aún, se observaron excelentes relaciones de eliminación logarítmica para todos los organismos sometidos a ensayo en el punto de tiempo de 6 horas (para bacterias) y el punto de tiempo de 7 días (para hongos).

La combinación de Purite, ácido bórico y PCA-PVA-PEG será de utilidad en productos de venta libre (OTC). La adición de PCA-PVA-PEG al 0,5 % en productos Allergan, tales como REFRESH®, REFRESH PLUS®, REFRESH

DRY EYE®, OPTIVE® y Next Generation Emulsion permitirá que estos productos cumplan los criterios de la PhEurA para ensayos APET. De manera similar, para productos farmacológicos, tales como ALPHAGAN P®, la adición de PCA-PVA-PEG y el cumplimiento de los criterios PhEurA harán que este producto sea adecuado para ser presentado en la UE.

5

Tabla 4: efecto de PCA-PVA-PEG y ácido bórico en combinación con Purite en APET

Formulación		Concentración (% p/v)					
		Control	1	2	3	4	5
SOLUPLUS® (Copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol)		1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Purite		0	0,002	0,004	0,006	0,008	0,010
Ácido bórico		0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Glicerina		1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
NaOH 1 N/HCl 1 N		7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua purificada		CS	CS	CS	CS	CS	CS
Resultados APET (Expt. n.º 22.994)							
PhEurA	Suspensio	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado
PhEurB	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado
USP	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado

Tabla 5: efecto de diferentes niveles de PCA-PVA-PEG con Purite en APET

Formulación		Concentración (% p/v)					
		1	2	3	4	5	6
SOLUPLUS® (Copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol)		1,0	0,75	0,5	0,25	0,1	0
Purite		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Ácido bórico		0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Glicerina		1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
NaOH 1 N/HCl 1 N		7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua purificada		CS	CS	CS	CS	CS	CS
Resultados APET día 14 (Expt. n.º 23.017)							
PhEurA	Superado	Superado	Superado	Suspensio	Suspensio	Suspensio	Suspensio
PhEurB	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado
USP	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado	Superado

10 **Ejemplo 5: ensayos de citotoxicidad de las formulaciones PCA-PVA-PEG**

Las formulaciones que contenían PCA-PVA-PEG que varían de una concentración del 0,25 % al 2 %, se evaluaron *in vitro* en células epiteliales corneales humanas. Las células se incubaron con las formulaciones durante 16 horas a 37 °C y se midió la viabilidad celular. Se encontró que todas las formulaciones PCA-PVA-PEG no eran citotóxicas.

15 La viabilidad de las células tratadas con formulaciones que contienen PCA-PVA-PEG fue comparable a aquellas sin PCA-PVA-PEG o con Polisorbato 80.

Tabla 6: ensayos de citotoxicidad de formulaciones que contienen PCA-PVA-PEG

Formulación		Concentración (% p/v)						
		1	2	3	4	5	6	7
Solubilizante: SOLUPLUS®		1,0	0,75	0,5	0,25	0,1	0,0	0,0
Copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol								
Polisorbato 80		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Ácido bórico		0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Glicerina		1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Manitol		0	0	0	0	0	0	0
NaOH 1 N/HCl 1 N		7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua purificada		CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS
Resultados para citotoxicidad <i>in vitro</i>								
% de viabilidad en comparación con solución salina normal		84±3	83±3	92±3	89±6	90±2	92±1	90±4

Ejemplo 6: datos que muestran una estabilidad mejorada de sustancias farmacológicas en formulaciones que contienen PCA-PVA-PEG

La estabilidad de los análogos de ciclosporina se evaluó en formulaciones usando Polisorbato 80 (PS80) o PCA-PVA-PEG como solubilizante. Se observó una estabilidad mejorada de los compuestos cuando se usó PCA-PVA-PEG o Solutol® como solubilizante. Un ejemplo para el Compuesto H se muestra en la Tabla 8. Las formulaciones se prepararon en un vehículo que contenía un tampón citrato-fosfato a pH 7,2 y utilizando PS80, Solutol® o PCA-PVA-PEG a una concentración del 1 % como solubilizante. Las muestras se almacenaron a 40 °C y se analizaron después de 4 semanas. Con Solutol® o PCA-PVA-PEG, la recuperación del fármaco fue dos veces mayor que la de PS80. El compuesto H es susceptible de degradación por oxidación. Se cree que Solutol® y PCA-PVA-PEG pueden mejorar la estabilidad para estos tipos de compuestos reduciendo la oxidación.

Tabla 7: estabilidad del compuesto H al 0,01 % en botellas de MP500 a 40 °C

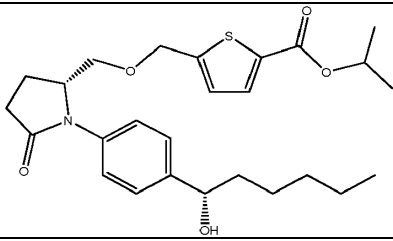
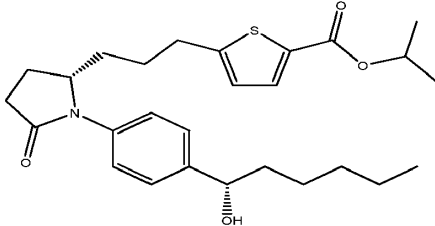
Vehículo	% de recuperación en 4 semanas a 40 °C
PS80 al 1 %	33,9
Solutol® al 1 %	72,3
SOLUPLUS® al 1 %	69,6

Otros componentes del vehículo: tampón de citrato/fosfato y NaCl a pH ~ 7,2

Ejemplo 7: ejemplos de clases de API y formulaciones que pueden formularse con PCA-PVA-PEG para su uso oftálmico

Puede usarse PCA-PVA-PEG como un solubilizante o un aditivo para formulaciones con una gran diversidad de principios activos. Estos incluyen, pero sin limitación, los ejemplos enumerados en la Tabla 8. La Tabla 9 enumera los ejemplos de formulaciones en solución que pueden prepararse con PCA-PVA-PEG. También se puede usar en formulaciones distintas de la solución acuosa. Estos incluyen, pero sin limitación, los ejemplos enumerados en la Tabla 10.

Tabla 8: ejemplos de API que pueden formularse usando PCA-PVA-PEG

Clase de fármaco	Ejemplos	Intervalo de concentración típica en productos oftálmicos
Inmunosupresor	Ciclosporina A, análogos de ciclosporina	0.001-0.4 %
Antagonista alfa-adrenérgico	Fentolamina	0.001-2 %
Esteroides	Testosterona, Dexametasona, Prednisolona	0.001-5 %
	Compuesto A (a continuación)	0.001-0.1 %
Agonistas EP-2	Compuesto B (a continuación)	0.0002-0.05 %
	Compuesto E (a continuación)	0.001-0.1 %
Muscarínicos	Pilocarpina	0,1-6,0 %
Prostaglandinas	Bimatoprost, Latanoprost	0,001-0,1 %
Alfa-agonistas	Brimonidina, Compuestos C, D, E y F (a continuación)	0,001-1 %
Antibióticos/antiinfecciosos	Gatifloxicina	0,1-1 %
Antiinflamatorio	Esteroides de ketorolac	0,01-1 %
Betabloqueantes	Timolol	0,05-0,5 %
Compuesto A		Nombre IUPAC: 5-(((R)-1-(4-((S)-1-hidroxihexil)fenil)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)metil)tiofen-2-carboxilato de isopropilo
Compuesto B		Nombre IUPAC: 5-(3-((S)-1-(4-((S)-1-hidroxihexil)fenil)-5-oxopirrolidin-2-il)propil)tiofen-2-carboxilato de isopropilo

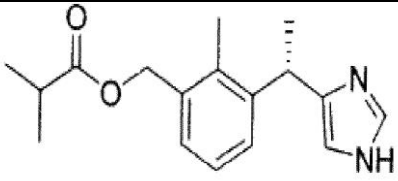
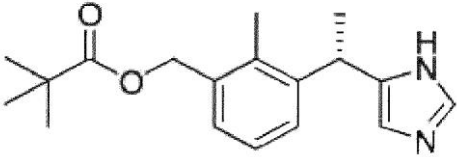
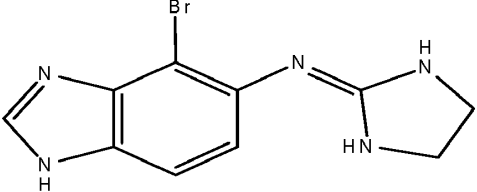
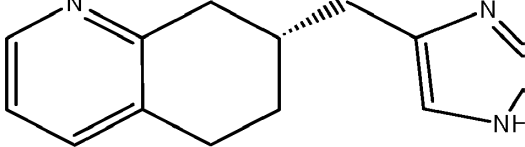
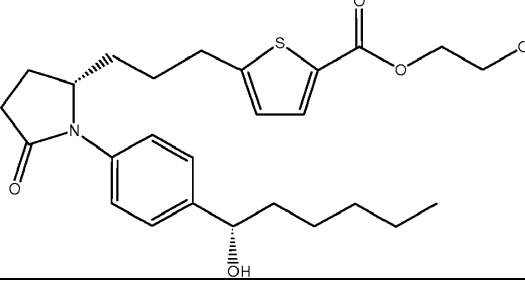
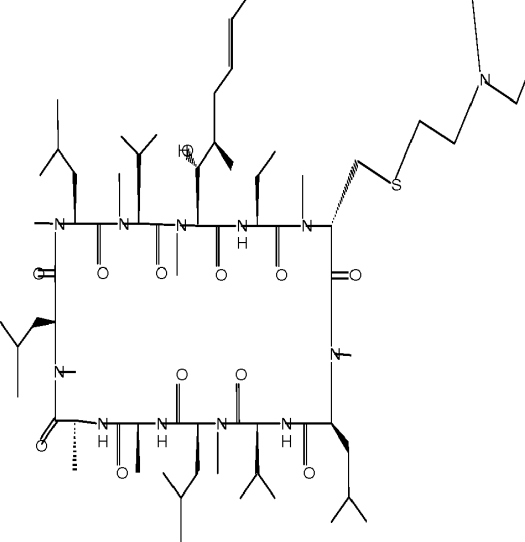
Compuesto C		Nombre IUPAC: 2-metilpropanoato de 3-[(1S)-1-(1H-imidazol-4-yl)etil]-2-metilbencilo
Compuesto D		Nombre IUPAC: Pivalato de 3-[(1S)-1-(1H-imidazol-4-yl)etil]-2-metilbencilo
Compuesto E		Nombre IUPAC: 4-bromo-N-imidazolidin-2-iliden-1H-benzimidazol-5-amina
Compuesto F		Nombre IUPAC: (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina
Compuesto G		Nombre IUPAC: 5-(3-{(2S)-1-[4-(1-hidroxihexil)fenil]-5-oxopirrolidin-2-il}propil)tiofen-2-carboxilato de 2-hidroxietilo
Compuesto H		Análogo de ciclosporina

Tabla 9: ejemplos de formulaciones en solución usando PCA-PVA-PEG

Tipo de ingrediente	Ingrediente	Ejemplos de intervalo de conc. típica
		% (p/p)
Principios activos	Una cualquiera o más de las sustancias farmacológicas enumeradas en la Tabla 8	Cualquier concentración de sustancias farmacológicas en los intervalos enumerados en la Tabla 8
Solubilizante/conservante/coconservante	PCA-PVA-PEG	0,001-5 %
Solubilizante/cosolubilizante secundario (puede requerirse o no)	SPAN™ 60	0-1 %
	Pluronic F68	0-5 %
	POE40Stearate	0-1 %
	CREMOPHOR EL®	0-1 %
	Ciclodextrinas	0-10 %
Agentes de osmolalidad (uno cualquiera o dos o más en combinaciones)	Propilenglicol	0-2 %
	Glicerina	0-2,5 %
	Manitol	0-5 %
	Cloruro sódico	0-1 %
Tampones (uno cualquiera de los tampones enumerados)	Tampón fosfato	1-100 mM
	Tampón fosfato citrato	1-100 mM
	NaOH/Trolamina	1-100 mM
	Tampón lactato	1-100 mM
	Tampón borato	1-100 mM
	Tampón citrato	1-100 mM
	NaOH o HCl para ajuste del pH	C.S.
Conservantes (uno cualquier o en combinación)	Ninguno - No conservado	ND
	BAK	10-200 ppm
	Purite	10-300 ppm
	Agua	CS

Tabla 10: ejemplos de formulaciones que contienen PCA-PVA-PEG con componentes no acuosos

	Ejemplos en pomada	Ejemplos en crema		Microemulsión
Principios activos	% (p/p)			
Una cualquiera o más de las sustancias farmacológicas enumeradas en la Tabla 8	Cualquier concentración de sustancias farmacológicas en los intervalos enumerados en la Tabla 8			
Excipientes	% (p/p)			
SOLUPLUS®	0,1-5	0,1-3	0,1-3	0,67
Agua	CS AD	CS AD	CS AD	cs al 100%
Polietilenglicol	10-15	5-20	-	2
Glicerina	-	-	8-12	
Alcohol bencílico (conservante)	1-5	-	-	
Miristato de isopropilo	-	10-25	-	
Carbopol 980	-	0,1-2 %	0,1-2	
NaOH/Trolamina	-	CS pH 5,5-6,0	CS pH 5,5-6,0	
SPAN™ 60	1-5	-	-	
Vaselina	20-30	-	-	
Alcohol estearílico	10-30	-	1-3	
Pluronic F68	-	0,1-2	-	
Ácido esteárico	-	-	10-15	
Alcohol cetílico	-	-	1-3	
Metil/Propilparabenos	-	-	PP 0,05 MP 0,1	
Capmul				0,67
CREMOPHOR EL®				0,67

Tabla 10: ejemplos de formulaciones que contienen PCA-PVA-PEG con componentes no acuosos (continuación)

	Nanopartícula lipídica	Emulsión
Ingredientes	% (p/p)	
Principios activos Una cualquiera o más de las sustancias farmacológicas enumeradas en la Tabla 8	Cualquier concentración de sustancias farmacológicas en los intervalos enumerados en la Tabla 8	
Excipientes	% (p/p)	
Triglicérido de cadena media	10-40	-
Ácido oleico	0-0,5 %	-
Agua	CS	-
Aceite de ricino	-	1,25
SOLUPLUS®	0,01-5	0,01-2
Glicerina	-	2
Carbopol 980	0,1-1 %	0,1-1
Trolamina	Cs ad	Cs ad

Los ejemplos de composiciones de vehículos de formulación con Soluplus® se encuentran en las Tablas 11 - 17.

5 Todas las formulaciones divulgadas en las Tablas 11 - 17 pueden incluir un agente activo de la Tabla 8.

Tabla 11: vehículos de formulación que contienen Soluplus® con tampón de ácido bórico (sin conservantes)

Ingredientes	Intervalo	Concentración (% p/v)							
		Ejemplos							
Soluplus® (copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol)	0,1-10	10,0	2,0	1,0	1,0	0,75	0,5	0,25	0,1
Ácido bórico	0,1 - 1.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Glicerina	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
NaOH 1 N/HCl 1 N Cs con respecto al pH	5,0-8,2	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS

Tabla 12: vehículos de formulación que contienen Soluplus® con tampón de ácido bórico y Purite® como conservante

Ingredientes	Intervalo	Concentración (% p/v)							
		Ejemplos							
Soluplus® (copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol)	0,1-10	10,0	2,0	1,0	1,0	0,75	0,5	0,25	0,1
Ácido bórico	0,1 - 1.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Glicerina	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Purite®	0,002-0,02	50	50	100	100	100	100	100	100
NaOH 1 N/HCl 1 N Cs con respecto al pH	pH 5,0-8,2	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS

Tabla 13: vehículos de formulación que contienen Soluplus® con tampón citrato-fosfato (sin conservante)

Ingredientes	Intervalo	Concentración (% p/v)							
		Ejemplos							
Soluplus® (copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol)	0,1-10	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	5,0	0,5	0,5
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	0,03-3	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268
Ácido cítrico monohidrato	0,001-0,15	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014
Glicerina	0-3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2

Manitol	0-5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
NaOH 1 N/HCl 1 N Cs con respecto al pH	5,0-8,2	7,3	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua		CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS

Tabla 14: vehículos de formulación que contienen Soluplus® con tampón citrato-fosfato y cloruro de benzalconio (BAK) como conservante

Ingredientes	Intervalo	Concentración (% p/v)							
		Ejemplos							
Soluplus® (copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol)	0,1-10	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	5,0	0,5	0,5
Cloruro de benzalconio	0,003-0,02	0,005	0,010	0,020	0,012	0,014	0,016	0,01	0,020
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	0,03-3	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268
Ácido cítrico monohidrato	0,001-0,15	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014
Glicerina	0-3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Manitol	0-5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
NaOH 1 N/HCl 1 N Cs con respecto al pH	5,0-8,2	7,3	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua		CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS

5

Tabla 15: vehículos de formulación que contienen Soluplus® con tampón citrato-fosfato, cloruro de benzalconio (BAK) como conservante y EDTA

Ingredientes	Intervalo	Concentración (% p/v)							
		Ejemplos							
Soluplus® (copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol)	0,1-10	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	5,0	0,5	0,5
Cloruro de benzalconio	0,003-0,02	0,005	0,010	0,020	0,012	0,014	0,016	0,01	0,020
Edetato disódico	0-0,05	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,005	0,005
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	0,03-3	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268	0,268
Ácido cítrico monohidrato	0,001-0,15	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014
Glicerina	0-3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Manitol	0-5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
NaOH 1 N/HCl 1 N Cs con respecto al pH	5,0-8,2	7,3	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Agua		CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS	CS

Tabla 16: ejemplos de vehículos en emulsión con Soluplus (sin conservante)

Ingredientes	Intervalo	Concentración (% p/v o % p/p)									
		Ejemplos									
Aceite de ricino	0,1-10	0,25	0,5	1,25	1,25	0,25	0,5	1,25	0,25	0,5	1,25
Polisorbato 80	0-2	0	0	0	0	0,25	0,5	0,5	0	0	0
Solutol®	0-5	0	0,5	0,5	1	0,25	0,5	0,5	0	0	0
Estearato de polioxietileno 40	0-5	0,25	0,5	0,5	1	0	0	0	0,5	1	2
Soluplus® (copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol)	0,01-2	0,25	0,5	2	2	0,5	0,5	1,0	1	2	2
Glicerina	0,5-3	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Carbopol 980	0,1-1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Trolamina o NaOH	CS	CS con respecto a pH 6 a 8									
Agua CS al 100 %	CS	CS	CS	CS		CS	CS	CS	CS	CS	CS

Tabla 17: ejemplos de vehículos en emulsión con Soluplus (conservados con Purite, cloruro de benzalconio o una combinación). Cualquiera de los vehículos en la Tabla 6 con los siguientes ingredientes como conservantes

Ingredientes	Intervalo	Concentración									
		Ejemplos									
Purite	50-200 ppm	50	100	200	50	50	100	100	0	0	0
Cloruro de benzalconio	10-200 ppm	0	0	0	20	50	20	200	50	100	200
Cualquiera de los vehículos de la Tabla 6	CS al 100 % p/v o % p/p										

Ejemplo 8

Algunas composiciones oftálmicas tópicas comprenden un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol.

Ejemplo 9

En algunas composiciones del Ejemplo 8, el copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol tiene un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 g/mol a aproximadamente 500.000 g/mol.

Ejemplo 10

Algunas composiciones del Ejemplo 8 o 9 comprenden además un agente terapéuticamente activo.

Ejemplo 11

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un inmunosupresor.

Ejemplo 12

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un antagonista alfa-adrenérgico.

Ejemplo 13

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un agonista de prostaglandina EP2.

Ejemplo 14

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un ácido muscarínico.

Ejemplo 15

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende una prostaglandina.

Ejemplo 16

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un agonista alfa.

Ejemplo 17

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un antibiótico.

Ejemplo 18

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un agente antiinfeccioso.

Ejemplo 19

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un antiinflamatorio.

5 **Ejemplo 20**

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un betabloqueante.

Ejemplo 21

10 En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende ciclosporina A.

Ejemplo 22

15 En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un análogo de ciclosporina.

Ejemplo 23

20 En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende fentolamina.

Ejemplo 24

25 En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende testosterona.

Ejemplo 25

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende dexametasona.

30 **Ejemplo 26**

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende prednisolona.

Ejemplo 27

35 En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende bimatoprost.

Ejemplo 28

40 En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende latanoprost.

Ejemplo 29

45 En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende los Compuestos A o B de la Tabla 8.

Ejemplo 30

50 En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende pilocarpina.

Ejemplo 31

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende brimonidina.

55 **Ejemplo 32**

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende el Compuesto C de la Tabla 8.

60 **Ejemplo 33**

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende el Compuesto D de la Tabla 8.

Ejemplo 34

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende el Compuesto E de la Tabla 8.

Ejemplo 35

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende el Compuesto F o G de la Tabla 8.

Ejemplo 36

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende gatifloxacina.

Ejemplo 37

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende ketorolac.

Ejemplo 38

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende un esteroide.

Ejemplo 39

En algunas composiciones del Ejemplo 10, el agente terapéuticamente activo comprende timolol.

Ejemplo 40

En algunas composiciones del Ejemplo 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, o 39, la composición es una solución.

Ejemplo 41

Algunas composiciones del Ejemplo 40 comprenden además un cosolubilizante.

Ejemplo 42

En algunas composiciones del Ejemplo 41, el cosolubilizante comprende monoestearato de sorbitán.

Ejemplo 43

En algunas composiciones del Ejemplo 41, el cosolubilizante comprende un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno.

Ejemplo 44

En algunas composiciones del Ejemplo 41, el cosolubilizante comprende polioxietilengliceroltriricinoleato 35.

Ejemplo 45

En algunas composiciones del Ejemplo 41, el cosolubilizante comprende una ciclodextrina.

Ejemplo 46

Algunas composiciones del Ejemplo 40, 41, 42, 43, 44 o 45 comprenden además un agente de osmolalidad.

Ejemplo 47

En algunas composiciones del Ejemplo 46, el agente de osmolalidad comprende propilenglicol.

Ejemplo 48

En algunas composiciones del Ejemplo 46, el agente de osmolalidad comprende glicerina.

Ejemplo 49

En algunas composiciones del Ejemplo 46, el agente de osmolalidad comprende manitol.

5 **Ejemplo 50**

En algunas composiciones del Ejemplo 46, el agente de osmolalidad comprende cloruro de sodio.

Ejemplo 51

10 Algunas composiciones del Ejemplo 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 comprenden además un tampón.

Ejemplo 52

15 En algunas composiciones del Ejemplo 51, el tampón comprende fosfato.

Ejemplo 53

20 En algunas composiciones del Ejemplo 51, el tampón comprende fosfato y citrato.

Ejemplo 54

En algunas composiciones del Ejemplo 51, el tampón comprende trolamina.

25 **Ejemplo 55**

En algunas composiciones del Ejemplo 51, el tampón comprende lactato.

Ejemplo 56

30 En algunas composiciones del Ejemplo 51, el tampón comprende borato.

Ejemplo 57

35 En algunas composiciones del Ejemplo 51, el tampón comprende borato y citrato.

Ejemplo 58

40 Algunas composiciones del Ejemplo 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, o 57 comprenden además un conservante.

Ejemplo 59

45 En algunas composiciones del Ejemplo 58, el conservante comprende cloruro de benzalconio.

Ejemplo 60

En algunas composiciones del Ejemplo 58, el conservante comprende un complejo oxiclora estabilizado.

50 **Ejemplo 61**

Un método para solubilizar un agente terapéuticamente activo que comprende mezclar el agente terapéuticamente activo y un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol de manera que se forme una composición según cualquiera de los Ejemplos 10-60.

55 **Ejemplo 62**

Un método para estabilizar un agente terapéuticamente activo que comprende combinar el agente terapéuticamente activo con un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol para mejorar así la estabilidad del agente terapéuticamente activo.

60 **Ejemplo 63**

Un método para estabilizar un agente terapéuticamente activo que comprende combinar el agente terapéuticamente activo y un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol de manera que se forme una composición según cualquiera de los Ejemplos 10-60.

65

Ejemplo 64

Un método para tratar una enfermedad que afecta a un ojo, que comprende administrar una composición según cualquiera de los Ejemplos 8-60 a un ojo que lo necesite.

Ejemplo 65

Un varón caucásico de 65 años de edad que padece presión intraocular elevada se aplica una gota por día de la Fórmula 2 de la Tabla 18 en cada ojo durante un periodo de 60 días. El paciente experimenta una caída significativa en la IOP casi inmediatamente que persiste durante los 60 días completos de tratamiento en la que sus niveles de presión intraocular caen a niveles aceptables.

Tabla 18

Formulación n.º	1	2	8
Ingrediente (% p/v)			
Bimatoprost	0,01	0,01	0,01
Brimonidina (190342-LF)	0,1	0,1	0,1
Soluplus	1	1	1
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	0,268		0,268
Ácido cítrico monohidrato	0,014		0,014
Borato sódico decahidrato		0,095	
Ácido bórico		0,229	
NaCl			0,8
Glicerina	2,3	2,3	
BAK	0,005		0,01
Purite		0,01	
pH diana	pH 7,7 ± 0,3		
Agua purificada	C.S. al 100		
Criterios de APET cumplidos			
USP	Superado	Superado	Superado
Ph Eur B	Superado	Superado	Superado
Ph Eur A	Superado	Suspenso	Superado

Ejemplo 66

Una mujer afroamericana de 71 años que padece presión intraocular elevada y glaucoma de ángulo abierto se aplica una gota diaria en cada ojo de la Fórmula 4 de la Tabla 19. Después de 30 días, sus síntomas de glaucoma mejoran significativamente y su presión intraocular disminuye a niveles normales y sin efectos secundarios significativos mientras continúa la aplicación diaria de la Fórmula 4 de la Tabla 19.

Tabla 19

Formulación activa n.º			1	2	3	4	5	6
Ingrediente (% p/v)								
Compuesto D de la Tabla 8			0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Soluplus			1	1	1	1	1	2
BAK			0	0,005	0,010	0,015	0,020	0,020
Edetato disódico			0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Ácido cítrico monohidrato			0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13
Fosfato sódico dibásico heptahidrato			0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Glicerina			2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
pH diana			pH 5,4					
Agua purificada			C.S. al 100					
Criterios de APET cumplidos								
USP	Superado	Superado	Superado	Superado		Superado	Superado	
Ph Eur B	Superado	Superado	Superado	Superado		Superado	Superado	
Ph Eur A	Suspenso	Suspenso	Suspenso	Suspenso		Superado	Superado	

Una mujer caucásica de 41 años que padece síntomas de ojo seco se aplica dos veces al día la Formulación 2 de la Tabla 20 en cada ojo. Después de dos días de aplicación, los síntomas del ojo seco mejoran significativamente.

Tabla 20

Formulación n.º	1	2
Ingrediente (% p/v)		
Soluplus	2	5
Ácido bórico	0,6	0,6
Glicerina	2	2
pH diana	pH 7,4	
Agua purificada	C.S. al 100	
Criterios de APET cumplidos		
USP	Superado	Superado
Ph Eur B	Superado	Superado
Ph Eur A	Suspenso	Suspenso

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería al menos interpretarse a la luz del número de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias.

Los términos "un", "una", "el/la" y otros referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse para incluir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que de otro modo se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o un lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento pretende ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de ninguna reivindicación. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicador de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica tópica que comprende un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol.
5
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol tiene un peso molecular medio de 10.000 g/mol a 500.000 g/mol.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, que comprende además un agente terapéuticamente activo.
10
4. La composición de la reivindicación 3, en la que el agente terapéuticamente activo comprende un inmunosupresor, un antagonista alfa-adrenérgico, un esteroide, un agonista EP2 de prostaglandina, un muscarínico, una prostaglandina, un agonista alfa, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un betabloqueante, o una combinación de los mismos.
15
5. La composición de la reivindicación 3, en la que el agente terapéuticamente activo comprende uno seleccionado del grupo que consiste en ciclosporina A, un análogo de ciclosporina, fentolamina, testosterona, dexametasona, prednisolona, bimatoprost, latanoprost, Compuestos A, B, C, D, E, F, G o H de la Tabla 8, pilocarpina, brimonidina, gatifloxacina, ketorolac, un esteroide, timolol, o una combinación de los mismos.
20
6. La composición de la reivindicación 5, en la que la composición es una solución.
7. La composición de la reivindicación 6, que comprende además un cosolubilizante.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que el cosolubilizante comprende monoestearato de sorbitán, un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, polioxietilengliceroltriricinoleato 35, una ciclodextrina, o una combinación de los mismos.
25
9. La composición de la reivindicación 6, que comprende además un agente de osmolalidad.
30
10. La composición de la reivindicación 9, en la que el agente de osmolalidad comprende propilenglicol, glicerina, manitol, cloruro sódico o una combinación de los mismos.
11. La composición de la reivindicación 10, que comprende además un tampón que comprende preferiblemente fosfato, fosfato y citrato, trolamina, lactato, borato, borato y citrato, o una combinación de los mismos.
35
12. La composición de la reivindicación 10, que comprende además un conservante, preferiblemente en la que el conservante comprende cloruro de benzalconio, un complejo oxiclono estabilizado, o una combinación de los mismos.
40
13. La composición de la reivindicación 12, en la que el conservante es cloruro de benzalconio.
14. La composición de la reivindicación 13, en la que el cloruro de benzalconio está presente en una concentración de 10 ppm a 200 ppm, de 10 ppm a 300 ppm, o de 50 ppm a 150 ppm.
45
15. Una composición para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que afecta a un ojo, en la que la composición es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.