

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 550**

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)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2009** **E 11184501 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017** **EP 2420223**

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:

29.11.2017

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 2 644 550 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 la prioridad basada en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Acta N.º 61/037.137, presentada el 17 de marzo de 2008.

Campo técnico de la invención

- 10 La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen complejos de borato–poliol para la preservación mejorada de las composiciones. Más específicamente, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que contienen dos o más polioles diferentes junto con borato y un conservante.

Antecedentes de la invención

- 15 La presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas formuladas con suficiente actividad antimicrobiana como para satisfacer los requerimientos de eficacia de preservación de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) y lineamientos análogos de otros países. La capacidad de lograr la preservación se basa en una combinación única de componentes de formulación y, particularmente, en el uso de dos o más polioles diferentes en combinación con borato.

- 20 Muchas composiciones farmacéuticas deben ser estériles (es decir, sustancialmente libres de bacterias, hongos y otros microorganismos patógenos). Ejemplos de tales composiciones incluyen: soluciones y suspensiones que se inyectan en el organismo de humanos u otros mamíferos; cremas, lociones, soluciones u otras preparaciones que se aplican tópicamente en heridas, abrasiones, quemaduras, salpullidos, incisiones quirúrgicas u otras condiciones en las que la piel no se encuentra intacta; y varios tipos de composiciones que se aplican directamente al ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales, soluciones para irrigar y productos farmacológicos) o se aplican a dispositivos que estarán en contacto con el ojo (por ejemplo, lentes de contacto).

- 25 Los tipos de composiciones mencionados pueden elaborarse en condiciones de esterilidad a través de procedimientos que son bien conocidos por las personas capacitadas en la técnica. Sin embargo, una vez abierto el envase del producto, de modo tal que la composición contenida en él queda expuesta a la atmósfera y otras fuentes potenciales de contaminación microbiana (por ejemplo, las manos del paciente humano), la esterilidad del producto puede quedar comprometida. Tales productos suelen ser utilizados varias veces por el paciente, y, por consiguiente, se dice de ellos que son de naturaleza “multidosis”.

- 30 Debido a la frecuente exposición repetida de los productos multidosis al peligro de la contaminación microbiana, es necesario emplear un medio para prevenir que dicha contaminación tenga lugar. El medio empleado puede ser: (i) un agente químico que previene la proliferación de microbios en una composición, que en la presente se denomina “conservante antimicrobiano”; o (ii) un sistema de envasado que previene o reduce el riesgo de que los microbios lleguen a la composición farmacéutica dentro de un recipiente.

- 35 Hasta ahora, las composiciones oftálmicas multidosis contenían en general uno o varios conservantes antimicrobianos, a fin de prevenir la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Dichas composiciones pueden entrar en contacto con la córnea directamente o indirectamente. La córnea es particularmente sensible a los agentes químicos exógenos. En consecuencia, para minimizar los efectos perniciosos potenciales en la córnea, es preferible usar conservantes antimicrobianos que son relativamente atóxicos para la córnea, y emplear dichos conservantes en concentraciones relativamente bajas.

- 40 Compensar la eficacia antimicrobiana y los potenciales efectos toxicológicos de los conservantes antimicrobianos es difícil de conseguir a veces. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesario para preservar las formulaciones oftálmicas de la contaminación microbiana puede crear el potencial para los efectos toxicológicos sobre la córnea y/u otros tejidos oftálmicos. El uso de concentraciones más bajas de los agentes antimicrobianos ayuda en general a reducir la potencialidad de dichos efectos toxicológicos, pero las concentraciones más bajas pueden ser insuficientes para lograr el nivel requerido de eficacia biocida (es decir, preservación antimicrobiana).

- 50 El uso de un nivel inadecuado de preservación antimicrobiana puede dar lugar a la potencial contaminación microbiana. Tal contaminación es típicamente inconveniente para la mayoría de los sistemas biológicos y particularmente inconveniente para el ojo humano.

De esta manera, hay una necesidad de disponer de un medio que mejore la actividad de los agentes antimicrobianos, de modo tal que se puedan utilizar bajas concentraciones de los agentes, sin incrementar la potencialidad de los efectos toxicológicos o tener que someter a los pacientes a riesgos inconvenientes de contaminación microbiana y las infecciones oftálmicas resultantes.

5 Las composiciones oftálmicas se formulan en general como soluciones tamponadas isotónicas. Las composiciones oftálmicas particularmente deseables son aquellas que contienen borato o complejos de borato–poliol. Ejemplos de tales composiciones están reveladas en las Patentes de Estados Unidos N.^{os} 6.503.497, 6.011.062, 6.849.253, 5.603.929, 5.653.972, 5.849.792 y 5.631.287.

10 Se sabe en general que los complejos de borato–poliol pueden ser utilizados en las composiciones oftálmicas para mejorar la actividad antimicrobiana en presencia de un conservante tal como un amonio cuaternario polimérico; véanse las Patentes de Estados Unidos N.^{os} 5.505.953, 5.811.466, 6.143.799 y 6.365.636. Asimismo, se ha demostrado que el aumento de las cantidades de poliol, tal como sorbitol o manitol, puede incrementar considerablemente la actividad antimicrobiana, incluso si se emplean cantidades relativamente bajas de borato. Sin embargo, el manitol y el sorbitol también pueden afectar la resistencia a la normalización del pH de las lágrimas después de la instilación de las composiciones en el ojo.

15 En general, el componente de borato (por ejemplo, ácido bórico) de estos complejos puede proveer a la composición oftálmica de una significativa resistencia a la normalización del pH de las lágrimas. En general es deseable que estas composiciones oftálmicas exhiban por lo menos algún grado de tamponamiento, de manera que el pH natural de las composiciones no se altere de modo relevante con transcurso del tiempo. Sin embargo, también es posible que las composiciones exhiban un grado indeseablemente alto de tamponamiento, de manera tal que, cuando son aplicadas, pueden llegar a provocar el lagrimeo del ojo y su incomodidad, puesto que el ojo tratará de mantener su propio pH. En consecuencia, es deseable minimizar la resistencia de las composiciones a la normalización del pH de las lágrimas luego de la aplicación. Los polioles mencionados, particularmente manitol, sorbitol o ambos, pueden mejorar notablemente la resistencia a la normalización del pH de las lágrimas del componente de borato. Por ende, al efecto de mantener los niveles deseados de tamponamiento, típicamente es conveniente mantener concentraciones relativamente bajas de estos polioles en presencia de borato. Sin embargo, estas concentraciones más bajas pueden limitar o disminuir la actividad antimicrobiana de las composiciones oftálmicas.

20 La Patente de Estados Unidos N.^o 6.743.439 revela composiciones de soluciones farmacéuticas acuosas preservadas con un conservante catiónico y que comprenden un fármaco catiónico y un copolímero de estireno sulfonado/anhídrido maleico. Se establece allí que las composiciones se adaptan particularmente bien para el uso tópico oftálmico. La Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicación N.^o 2005/0239900 revela el uso de amino alcoholes de bajo peso molecular en composiciones oftálmicas. La formulación de travoprost TRAVATAN-Z® fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) en septiembre de 2006. TRAVATAN-Z® no contiene cloruro de benzalconio.

35 En vista de lo anterior, resultaría particularmente deseable proporcionar una composición oftálmica que incluye complejo de borato–poliol y que exhibe mejor tamponamiento, actividad antimicrobiana, eficacia preservativa o cualquier combinación de estos.

Síntesis de la invención

40 La presente invención está dirigida a una composición oftálmica multidosis como se define en la reivindicación 1 más adelante. La composición es acuosa y preferiblemente satisface las farmacopeas europeas Ph. Eur. A o Ph. Eur. B.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención está dirigida a la provisión de dos o más polioles diferentes en presencia de borato para proporcionar una composición farmacéutica, y particularmente una composición oftálmica, que exhibe tamponamiento y actividad antimicrobiana deseados. Por ende, la composición oftálmica incluye un primer poliol, un segundo poliol diferente del primer poliol y borato. La composición oftálmica incluye además un conservante y puede incluir otros múltiples ingredientes, también. La composición oftálmica es una composición oftálmica multidosis que contiene travoprost como agente terapéutico y está configurada para la aplicación tópica en gotas directamente al ojo.

50 Excepto que se indique otra cosa, los porcentajes indicados para los ingredientes de la composición oftálmica de la presente invención son porcentajes en peso/volumen (p/v).

Conforme a su uso en este contexto, el término "borato" alude a ácido bórico, sales de ácido bórico, derivados de borato y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de estos. Sumamente adecuados son: ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso y otras sales

de borato por el estilo. El borato interactúa con los polioles, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos de borato-poliol. El tipo y proporción de dichos complejos dependerá del número de grupos OH de un polioliol en átomos de carbono adyacentes que no están en configuración *trans* entre sí. Se entiende que los porcentajes en peso/volumen de los ingredientes polioliol y borato incluyen aquellas cantidades, sean parte de un complejo o no.

Conforme a su uso en este contexto, el término "polioliol" incluye cualquier compuesto que tiene por lo 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 estos, siempre que el complejo resultante sea hidrosoluble y farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcar, ácidos de azúcar y ácidos urónicos. Los polioles preferidos son los azúcares, alcoholes de azúcar y ácidos de azúcar, incluidos, sin limitación: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol.

Conforme a su uso en este contexto, la expresión "menos de" con respecto a una concentración específica (por ejemplo, 1% p/v) significa que el componente especificado (por ejemplo, conservante antimicrobiano) no está presente en la composición en absoluto o que está presente a una concentración menor al límite especificado (por ejemplo, 1% p/v). Conforme a su uso en este contexto, la expresión "una cantidad efectiva de" significa que un componente especificado está presente en la composición en una cantidad suficiente como para tener un impacto en la capacidad terapéutica, la capacidad de tamponamiento, la capacidad de preservación y/o la capacidad antimicrobiana de la composición.

Las composiciones de la presente invención típicamente incluyen un conservante. Los conservantes potenciales incluyen, sin limitación, peróxido de hidrógeno, conservantes que contienen cloro tales como, sin ser excluyente, cloruro de benzalconio. De acuerdo con un aspecto preferido, sin embargo, la composición oftálmica de la presente invención está sustancialmente libre de todo conservante que contenga cloruro. La composición oftálmica multidosis de la presente invención está libre de cloruro de benzalconio. Un conservante incluido en la composición oftálmica es un compuesto de amonio cuaternario polimérico.

Conforme a su uso en este contexto, la expresión "sustancialmente libre de" referida a un ingrediente de la composición oftálmica significa que se considera que la solución oftálmica puede carecer totalmente de dicho ingrediente particular o incluir solamente una cantidad nominal de ese ingrediente particular.

Los compuestos de amonio cuaternario polimérico útiles en las composiciones de la presente invención son aquellos que poseen un efecto antimicrobiano y que son oftálmicamente aceptables. Compuestos preferidos de este tipo están descritos en las Patentes de Estados Unidos N.ºs 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 de amonio polimérico más preferido es el policuaternario 1, conocido también como POLYQUAD.RTM. u ONAMERM.RTM. con un peso molecular promedio en número entre 2000 y 30.000. Preferiblemente, el peso molecular promedio en número es entre 3000 y 14.000.

Los compuestos de amonio cuaternario polimérico se usan en general en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es por lo menos 0,0003% p/v y más típicamente más de aproximadamente 0,0007% p/v de la composición oftálmica. Por otra parte, los compuestos de amonio cuaternario polimérico se usan en general en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es de menos de aproximadamente 0,003% p/v y más típicamente menos de aproximadamente 0,0015% p/v de la composición oftálmica.

Como se ha sugerido aquí, la composición oftálmica incluye una combinación de dos o más polioles con un primer polioliol diferente del segundo polioliol. El primer polioliol es preferiblemente uno que mejora significativamente la resistencia del componente de borato a la normalización del pH de las lágrimas tras la instilación de la composición oftálmica en el ojo. Por el contrario, el segundo polioliol es preferiblemente uno que no mejora o que mejora sólo mínimamente esa resistencia del componente de borato de la composición oftálmica.

El primer polioliol es manitol ((2R,3R,4R,5R)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol). En una forma de realización preferida, el primer polioliol es totalmente o sustancialmente totalmente (es decir, por lo menos 95% en peso) manitol. De estos, típicamente se prefiere que el primer polioliol sea sustancialmente totalmente manitol.

Conforme a su uso en este contexto, el término "sustancialmente totalmente", cuando está empleado para describir qué ingrediente(s) forma(n) parte de un componente de la composición oftálmica, significa que se considera que el componente está formado totalmente de uno o varios ingrediente(s) particular(es) o está formado sustancialmente totalmente de tales uno o varios ingrediente(s) particular(es) con apenas una cantidad nominal del componente que esté formado de otros ingredientes particulares diferentes de aquellos uno o varios ingredientes particulares.

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

5 El segundo poliol también puede ser un poliol simple o grupo de polioles. Los polioles para el segundo poliol incluyen glicerol (propano-1,2,3-triol), propilenglicol (propano-1,2-diol), o combinaciones de estos. En una forma de realización preferida, el segundo poliol es totalmente o sustancialmente totalmente (es decir, por lo menos 95% por peso) glicerol o propilenglicol o ambos. De estos, típicamente se prefiere que el segundo poliol sea sustancialmente totalmente propilenglicol.

10 El segundo poliol es por lo menos aproximadamente 0,1% p/v, más típicamente por lo menos aproximadamente 0,2% p/v e incluso más típicamente por lo menos aproximadamente 0,3% p/v de la composición oftálmica. El primer poliol también es menos de aproximadamente 5% p/v, más típicamente menos de aproximadamente 1,8% p/v e incluso más típicamente menos de aproximadamente 1,2% p/v de la composición oftálmica.

15 En general, se considera posible la inclusión de cantidades diversas de borato en las composiciones oftálmicas de la presente invención. Sin embargo, se ha descubierto que concentraciones más bajas de borato, usadas en combinación con los dos o más polioles diferentes, pueden producir actividad antimicrobiana, eficacia de preservación, tamponamiento deseado, o una combinación de estos, sorprendentemente superiores. Para la presente invención, el borato es por lo menos aproximadamente 0,25% p/v de la composición oftálmica. Asimismo, el borato es menos de aproximadamente 0,5% p/v, más típicamente menos de aproximadamente 0,4% p/v, e incluso posiblemente menos de aproximadamente 0,35% p/v de la composición oftálmica. Este es particularmente el caso cuando se emplea la combinación de polioles y el borato en presencia de un compuesto de amonio cuaternario polimérico (por ejemplo, policuaternio-1) como conservante.

25 La resistencia a la normalización del pH de las lágrimas de la composición oftálmica dentro del ojo se encuentra típicamente dentro de un intervalo deseado. Dicha resistencia puede cuantificarse en términos de la cantidad o volumen de base o ácido por cantidad o volumen de composición oftálmica que se usa para modificar el pH de la composición hacia un pH predeterminado. La cantidad de base o ácido requerida por cantidad en volumen de composición oftálmica para modificar el pH natural de la composición y llevarlo al pH de las lágrimas (7,5) puede ser significativa, dado que puede representar la resistencia que la composición proveerá para normalizar el pH de las lágrimas después de la instilación de la composición en el ojo. En particular, para la presente invención, la resistencia a la normalización hacia el pH de las lágrimas puede cuantificarse como el volumen de NaOH 1 N (NaOH 30 1 normal) o HCl 1 N (HCl 1 normal) requerido por volumen de composición oftálmica para modificar el pH natural de la composición hasta pH de 7,5. Por ejemplo, la adición de 10 microlitros (µl) de NaOH 1 N puede mover el pH de un (1) mililitro (ml) de la composición oftálmica de su pH natural (por ejemplo, pH de menos de 7,0) a un pH de 7,5. La composición oftálmica de la presente invención puede no necesitar ni NaOH ni HCl para alcanzar un pH de 7,5. Las composiciones oftálmicas típicas de la presente invención típicamente necesitan por lo menos 0,5 µl, más 35 típicamente por lo menos 1,0 µl, y todavía más típicamente por lo menos 2,0 µl de NaOH 1 N para llevar un (1) ml de la composición oftálmica a un pH de 7,5. Asimismo, es típico que menos de 20 µl, más típicamente menos de 15 µl, todavía más típicamente menos de 10 µl e incluso posiblemente menos de 6,0 µl de NaOH 1 N pueden llevar un (1) ml de la composición oftálmica a un pH de 7,5. Seguidamente se proporcionan varios ejemplos donde la resistencia a la normalización al pH de las lágrimas ha sido indicada en microlitros de NaOH 1 N para llevar un (1) ml de la 40 composición oftálmica a un pH de 7,5.

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

45 Los estándares de eficacia preservativa para soluciones oftálmicas multidosis en los Estados Unidos y en otros países o regiones están señalados en la siguiente tabla:

Criterios de Evaluación de la Eficacia Preservativa (PET, por sus siglas en inglés)

(Reducción de Inóculo Microbiano en Función del Tiempo en el Orden de Logs)

50

	Bacterias	Hongos
USP 27	Reducción de 1 log (90%), para el 7. ^o día; 3 logs (99,9%) para el 14. ^o día; y sin incremento después del 14. ^o día.	Las composiciones deben demostrar durante todo el periodo de prueba, lo que significa sin incrementos de 0,5 logs o más, con respecto al inóculo inicial.

	Bacterias	Hongos
Japón	3 logs a los 14 días; y sin incremento del 14.º día al 28.º día.	Sin incremento desde el recuento inicial al 14.º día y 28.º día.
Ph. Eur. A ¹	Reducción de 2 logs (99%) a las 6 horas; 3 logs a las 24 horas; y sin recuperación después de 28 días.	Reducción de 2 logs (99%) a los 7 días y sin incremento a partir de entonces.
Ph. Eur. B	Reducción de 1 log a las 24 horas; 3 logs para el 7.º día; y sin incremento a partir de entonces.	Reducción de 1 log (90%) para el 14.º día, y sin incremento a partir de entonces.
FDA/ISO 14730	Reducción de 3 logs a partir del desafío inicial el 14.º día; y reducción de 3 logs a partir del nuevo desafío.	Sin incremento mayor al valor inicial el 14.º día, y sin incremento mayor hasta el 28.º día al recuento del nuevo desafío del 14.º día.

¹ Existen dos estándares de eficacia preservativa en la Farmacopea Europea: "A" y "B".

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

- 5 Los sistemas de borato/poliol que se describen en la presente pueden incluirse en diversos tipos de composiciones farmacéuticas para mejorar la actividad antimicrobiana y la preservación de las composiciones, por ejemplo, composiciones oftálmicas, óticas, nasales y dermatológicas, pero son particularmente útiles en las composiciones oftálmicas. Ejemplos de estas composiciones incluyen composiciones farmacéuticas oftálmicas, tales como las composiciones tópicas que se utilizan en el tratamiento de glaucoma, infecciones, alergias o inflamación. Las composiciones pueden ser acuosas o no acuosas, pero en general son acuosas.

Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de agentes terapéuticos. La invención puede incluir agentes terapéuticos no iónicos. En las composiciones también pueden usarse agentes terapéuticos catiónicos, particularmente si el agente está incluido 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 contenerse en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen análogos de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost, travoprost y unoprostone), lípidos hipotensivos (por ejemplo, bimatoprost) y glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona y lotoprednol). Ejemplos, que pueden ser adicionales o alternativos a los mencionados anteriormente, incluyen, sin limitación, timolol (por ejemplo, maleato de timolol), olopatadina (por ejemplo, olopatadina clorhidrato), brinzolamida, dorzolomida, brimonidina, emadastina, tandospirona, roscovitina, nepafenac, bradiquinina, inhibidor de PDE4, combinaciones de estos, o lo similar. Las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen travoprost.

- 25 La presente invención puede referirse a la provisión de composiciones oftálmicas multidosis en conexión con el tratamiento de condiciones en donde la córnea o los tejidos oculares adyacentes están irritados, o condiciones que requieren la aplicación frecuente de una composición, tal como en el tratamiento de pacientes con ojo seco. Asimismo, las composiciones pueden resultar particularmente útiles para el tratamiento de glaucoma.

- 30 Las composiciones de la presente invención serán formuladas, en general, en forma de soluciones acuosas estériles. Las composiciones de la presente invención también se formulan para resultar compatibles con el ojo y/u otros tejidos a tratar con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas a ser aplicadas directamente en el ojo serán formuladas para tener un pH y una tonicidad que sean compatibles con el ojo. Además, se contempla que las composiciones pueden ser suspensiones u otros tipos de soluciones.

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

- 35 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de excipientes farmacéuticos, tales como surfactantes, agentes modificadores de la viscosidad (por ejemplo, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una combinación de estas, etc. Es necesario un surfactante. El surfactante para la presente invención es el aceite de ricino hidrogenado de polioxi-etileno (POE) (40) (o PEG (aceite de ricino hidrogenado 40) (HCO-40)).

ES 2 644 550 T3

Cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro está dado como un intervalo, intervalo preferido o lista de valores superiores preferidos y valores inferiores preferidos, se entiende que estos revelan específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite de intervalo o valor preferido superior y cualquier límite de intervalo o valor preferido inferior, independientemente de que los intervalos estén revelados por separado.

- 5 Cuando en la presente se recita un intervalo de valores numéricos, a menos que se indique otra cosa, el intervalo pretende incluir sus puntos extremos y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el alcance de la invención quede limitado a los valores específicos recitados al definir un intervalo.

Otras formas de realización de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la técnica, a la luz de la presente memoria descriptiva y la práctica de la presente invención revelada aquí.

- 10 La Tabla A que sigue proporciona una enumeración de ingredientes ejemplares para una formulación ejemplar preferida de la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje en peso/volumen deseado para esos ingredientes.

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje p/v</u>
Travoprost	0,004
Aceite de ricino hidrogenado POE 40 (HCO-40)	0,5 ó 0,1
Ácido bórico	0,3
Propilenglicol	0,75
Manitol	0,3
Cloruro de sodio	0,35
Compuesto de amonio cuaternario polimérico	0,001
NaOH	suficiente para alcanzar pH = 6,8
Agua purificada	C. S. 100

TABLA A

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

- 20 Los siguientes ejemplos se presentan para mejor ilustrar las formas de realización seleccionadas de la presente invención. Las formulaciones ilustradas en los ejemplos fueron preparadas utilizando procedimientos bien conocidos por las personas con capacitación ordinaria en el terreno de las composiciones farmacéuticas oftálmicas.

- 25 La eficacia preservativa antimicrobiana que establecen los ejemplos que siguen fue determinada empleando una prueba de desafío de organismos de acuerdo con los métodos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos 24 (USP) para los productos de categoría 1A. Las muestras fueron inoculadas con niveles conocidos de una o varias de las 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). Luego, las muestras fueron extraídas a intervalos específicos para determinar si el sistema conservante antimicrobiano había sido capaz de aniquilar o inhibir la propagación de los organismos introducidos intencionalmente en la formulación. La tasa o nivel de actividad antimicrobiana determina el cumplimiento con los estándares de eficacia preservativa de la USP para las categorías de preparaciones citadas.
- 30

Tabla B

Estándares de Preservación para Productos de Categoría 1A de los Estados Unidos, presentados como Reducción de Población de Organismos en Logs

Extracciones en el tiempo	6 horas	24 horas	7 días	14 días	28 días
Para bacterias (<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>E. coli</i>)					
Ph. Eur. A	2,0	3,0	NA	NA	NR
Ph. Eur. B	NA	1,0	3,0	NI	NI
USP	NA	NA	1,0	3,0	NI
Para hongos (<i>C. albicans</i> y <i>A. niger</i>)					
Ph. Eur. A	NA	NA	2,0	NA	NI
Ph. Eur. B	NA	NA	NA	1,0	NI
USP	NA	NA	NI	NI	NI

5 NI = Sin incremento en esta extracción en el tiempo ni en los siguientes

NA = Punto de tiempo no requerido para el estándar de aplicación (por ejemplo, USP, Ph. Eur. B)

NR = Sin organismos recuperados

10 Como se muestra en la Tabla B, la Prueba de Eficacia Antimicrobiana de la USP 27 requiere que las composiciones que contienen productos de Categoría 1A tengan suficiente actividad antibacteriana para reducir un inóculo inicial de aproximadamente 10^5 a 10^6 bacterias por un log (es decir, una reducción del 90% de la población de organismos) en un periodo de siete (7) días y por tres logs (es decir, una reducción del 99,9% de la población de organismos) en un periodo de catorce (14) días, y requiere que no puede haber ningún incremento en la población de organismos al concluir el periodo de 14 días. Con respecto a los hongos, los estándares de la USP exigen que las composiciones mantengan la estasis (es decir, que no haya crecimiento) con respecto a la población del inóculo inicial a lo largo de todo el periodo de prueba de 28 días. Un producto de categoría 1A es una inyección, u otro producto parenteral que incluye emulsiones, productos óticos, nasales estériles y productos oftálmicos elaborados con bases o vehículos acuosos.

20 El margen de error en el cálculo de las poblaciones de microorganismos está aceptado en general en $\pm 0,5$ logs. Por consiguiente, el término "estasis", conforme a su uso en este contexto respecto de los estándares de USP analizados anteriormente, significa que la población inicial no puede aumentar en órdenes de más de 0,5 log, respecto de la población inicial.

EJEMPLOS

25 Las formulaciones de los Ejemplos A–U se brindan a manera de ilustración de la conveniencia de la presente invención. Los ejemplos ilustran la actividad antimicrobiana y/o la eficacia preservativa 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 en peso/volumen.

Ejemplos A a D

La Tabla C proporciona las formulaciones A a D y datos relativos a estas formulaciones.

ES 2 644 550 T3

Ejemplos			A	B	C	D
Travoprost		Requi-	0,004	0,004	0,004	0,004
HCO40		sitos	0,5	0,5	0,5	0,5
Cloruro de sodio		Ph. Eur	0,72	0,69	0,66	Nada
Propilenglicol		A	Nada	Nada	Nada	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			Ajustar pH a 6,5	Ajustar pH a 6,5	Ajustar pH a 6,5	Ajustar pH a 6,5
Agua purificada			C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%
Resistencia a la normalización del pH de las lágrimas 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
Pseudomonas a.	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

ES 2 644 550 T3

Ejemplos			A	B	C	D
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

TABLA C

5 Cada uno de los cuatro Ejemplos A a D contienen 0,001% de Policuaternio-1 y 0,3% de ácido bórico. Los Ejemplos A a C contienen solamente un poliol, manitol, a una concentración de 0,1%, 0,3% o 0,9%. Estas tres formulaciones solo satisfacen los criterios de la Ph. Eur. B. Ninguna de ellas satisface los criterios de la Ph. Eur. A para *Candida albicans*. Por otra parte, ninguno de los Ejemplos A y B satisface los criterios de la Ph. Eur. A para *Staphylococcus aureus*. El Ejemplo D que contiene una combinación de dos polioles, 0,3% de manitol y 1,8% de propilenglicol, satisface los criterios de la Ph. Eur. A.

10 **Ejemplos E-L**

Las Tablas D y E proporcionan las formulaciones E a L y datos relativos a estas formulaciones.

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
Manitol		0,3	0,3	0,3	Nada
Ácido bórico		0,3	0,3	Nada	0,3
Policuaternio-1		0,001	Nada	0,001	0,001
Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico		Ajustar pH a 6,8	Ajustar pH a 6,8	Ajustar pH a 6,8	Ajustar pH a 6,8
Agua purificada		C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%
Resistencia a la normalización del pH de las lágrimas µl/ml		5,6	-	0,9	1,6

ES 2 644 550 T3

Ejemplos			E	F	G	H
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 D

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	Nada	Nada
Propilenglicol		Nada	Nada	Nada	0,75
Manitol		2,3	0,3	4,6	2,3

ES 2 644 550 T3

Ejemplos			I	J	K	L
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 6,8	Ajustar pH a 6,8	Ajustar pH a 6,8	Ajustar pH a 6,8
Agua purificada			C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%
Resistencia a la normalización del pH de las lágrimas 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

TABLA E

El Ejemplo E es un ejemplo representativo de esta invención. Contiene concentraciones más bajas de ácido bórico (0,3%) y manitol (0,3%). Tiene una concentración preferida de propilenglicol de (0,75%). Esta formulación también es isotónica y satisface la preservación que exige la Ph. Eur. A.

5 El Ejemplo F tiene la misma composición que el Ejemplo E, excepto que no contiene Policuaternio-1 y carece sustancialmente de todo conservante convencional y la actividad antimicrobiana es provista, en cambio, por un sistema que consiste, o consiste esencialmente, en borato y una combinación de polioles. No satisface la preservación que exige la USP, ni la Ph. Eur. B, ni la Ph. Eur. A. Sin embargo, tiene buena actividad contra *A. niger*. Por ende, Policuaternio-1 es típicamente deseable para la presente invención.

10 El Ejemplo G tiene la misma composición que el Ejemplo E, excepto que no contiene ácido bórico. Satisface los criterios de preservación de la USP, pero no cumple los criterios de preservación de la Ph. Eur. B ni de la Ph. Eur. A. Esta remoción del ácido bórico afecta significativamente la actividad microbiana contra *A. niger*. Asimismo, reduce la actividad contra *S. aureus*. Por lo tanto, el ácido bórico es deseable para la composición oftálmica de la presente invención.

15 El Ejemplo H tiene la misma composición que el Ejemplo E, excepto que no contiene manitol. Satisface los criterios de preservación de la USP y la Ph. Eur. B, pero no cumple con los criterios de preservación de la Ph. Eur. A. La remoción del manitol afecta significativamente la actividad microbiana contra *A. niger*. Se considera que el manitol por sí mismo no tiene actividad contra *A. niger* como se demuestra en el Ejemplo G. Sin embargo, a una concentración más baja, 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 por lo menos una baja concentración de manitol.

20 Los Ejemplos I, J y K no contienen propilenglicol. En el Ejemplo I, el propilenglicol fue reemplazado por más manitol. El aumento de la proporción manitol a ácido bórico incrementa considerablemente la complejización y ionización del ácido bórico. Sin embargo, se considera que la actividad del complejo ácido bórico-poliol contra *A. niger* aumenta con un nivel más bajo de ionización/complejización del ácido bórico y que la actividad comienza a disminuir a medida que aumenta más la complejización/ionización del ácido bórico. Como resultado, la actividad microbiana del Ejemplo J contra *A. niger* es más alta que la del Ejemplo H, pero es más baja que la del Ejemplo E. La composición del Ejemplo I no cumple los criterios para PET de la Ph. Eur. A. Asimismo, este incremento de la ionización del ácido bórico aumenta la resistencia a la normalización del pH de las lágrimas y, por esto, no es conveniente más allá de determinado punto. Por consiguiente, para la presente invención, en general se prefiere mantener la concentración de manitol por debajo de aproximadamente 1,5%. Típicamente, no son deseables las concentraciones de manitol más altas.

30 En el Ejemplo J, el propilenglicol fue reemplazado por más cantidad de cloruro de sodio. Para este ejemplo, la remoción del propilenglicol afecta a *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, la actividad de *A. niger* no resulta afectada de manera significativa. La formulación satisface los criterios de la USP y la Ph. Eur. B, pero no los criterios de la Ph. Eur. A.

35 En el Ejemplo K, tanto el propilenglicol como el cloruro de sodio son reemplazados con manitol. Por lo tanto, la formulación tiene una alta concentración de manitol (4,6%). Una concentración tan alta de manitol de 0,3% de ácido bórico proporciona actividad de Poliquaternio-1 significativamente mejorada contra *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*; sin embargo, tiene una actividad relativamente pobre contra *A. niger*. Por ello, una concentración elevada de manitol solo no es típicamente suficiente para brindar la preservación que exige la Ph. Eur. A o incluso la Ph. Eur. B.

40 En el Ejemplo L, el cloruro de sodio es reemplazado con más manitol. Por ello, la concentración de manitol es 2,3%. La formulación también tiene 0,75% de propilenglicol. Cumple con la preservación exigida por la Ph. Eur. A. Sin embargo, su actividad contra *A. niger* es ligeramente menor que la de los Ejemplos E con 0,3% de ácido bórico. Por ello, se cree que la actividad contra *A. niger* disminuye más allá de una determinada concentración de manitol al complejizarse una mayor cantidad de ácido bórico. Por ello, típicamente se prefiere mantener la concentración de manitol por debajo de 1,5% p/v.

45 Con referencia al Ejemplo D anterior, hay más propilenglicol en lugar de cloruro de sodio. Esta formulación satisface la Ph. Eur. A. y tiene buena actividad contra *A. niger*. Por ello, a diferencia del manitol, se considera que una concentración mayor de propilenglicol típicamente no reduce la actividad microbiana, ya que no se complejiza con ácido bórico al mismo punto.

Ejemplos M-P

La Tabla F proporciona las formulaciones M a P y datos relativos a estas formulaciones.

ES 2 644 550 T3

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			Nada	0,25	0,5	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 6,8	Ajustar pH a 6,8	Ajustar pH a 6,8	Ajustar pH a 6,8
Agua purificada			C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%
Resistencia a la normalización del pH de las lágrimas 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	5,0
	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

ES 2 644 550 T3

Ejemplos			M	N	O	P
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

TABLA F

- 5 Los Ejemplos M a P muestran el efecto de la concentración de propilenglicol. Los resultados muestran que el 0,25% de propilenglicol mejora significativamente la preservación contra *Candida albicans*. El 0,5% de propilenglicol mejora además la preservación contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*. Por ello, típicamente se necesitan concentraciones de propilenglicol del 0,3% y más altas para obtener los resultados deseados y típicamente se prefieren concentraciones de propilenglicol del 0,5% y más altas.

Ejemplo Q

- 10 La Tabla G proporciona la formulación Q y datos relacionados a dicha formulación.

Ejemplos		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		Ajustar pH a 7,4
Agua purificada		C. S. 100%

5

10

15

20

Ejemplos			Q
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

25

TABLA G

Como ya se mencionó, el Ejemplo E de la Tabla D es un ejemplo representativo de esta invención. Contiene concentraciones más bajas 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 porque tiene un pH de 7,4 en lugar de pH 6,8. La formulación Q también satisface la preservación de la Ph. Eur. A.

30

Ejemplos R–U

La Tabla H proporciona las formulaciones R–U y datos relativos a estas formulaciones.

ES 2 644 550 T3

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			C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%	C. S. 100%
Resistencia a la normalización del pH de las lágrimas 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
	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

ES 2 644 550 T3

Ejemplos			R	S	T	U
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

TABLA H

5 El Ejemplo T es similar al Ejemplo E, excepto porque contiene maleato de timolol y una concentración más baja de cloruro de sodio. La adición de maleato de timolol, que tiene iones de maleato multivalentes, tiene efecto ligeramente adverso en el desempeño del conservante. Sin embargo, igual satisface la actividad de la Ph. Eur. A. Sin embargo, las formulaciones (R y U) en los pH extremos de 6,2 y 7,4 satisfacen los criterios de la Ph. Eur. B, pero no cumplen los criterios de la Ph. Eur. A para *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus niger*, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica multidosis configurada para la aplicación tópica en gotas directamente al ojo, que comprende:
- 5 primer polioliol, el primer polioliol es manitol, en donde el primer polioliol es por lo menos 0,25, pero menos de 1,5% p/v de la composición;
- segundo polioliol, el segundo polioliol se selecciona de propilenglicol, glicerina o una combinación de estos, en donde el segundo polioliol es por lo menos 0,1 pero menos de 5% p/v de la composición;
- borato, en donde el borato es por lo menos 0,25% p/v de la composición, pero menos de 0,5% p/v de la composición;
- 10 conservante antimicrobiano, en donde el conservante es por lo menos 0,0003, pero menos de 0,003% p/v de la composición y en donde el conservante es un compuesto de amonio cuaternario polimérico;
- travoprost;
- aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40), en donde el aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) es por lo menos 0,03, pero menos de 0,5% p/v de la composición; y
- 15 agua,
- en donde el pH de la composición es de 6,4 a 7,3; y
- en donde la composición está sustancialmente libre de cloruro de benzalconio.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición satisface las farmacopeas Ph. Eur. A, Ph. Eur. B o ambas.
- 20 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el conservante incluye policuaternio-1.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la composición está sustancialmente libre de todo agente que contenga cloro.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la resistencia provista por la composición para la normalización del pH de las lágrimas después de la instilación en el ojo es menos de 15 µl de 1 M NaOH/ml de composición, preferiblemente menos de 10 µl de 1 M NaOH/ml de composición.
- 25 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el segundo polioliol es propilenglicol.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que además comprende cloruro de sodio.