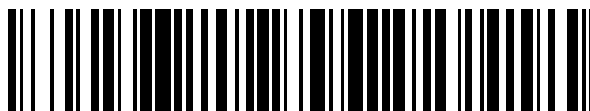


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 845**

51 Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2011 PCT/US2011/031453**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11127196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011 E 11715353 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2555770**

54 Título: **Composiciones de ketorolaco para la cicatrización de heridas corneales**

30 Prioridad:

11.06.2010 US 353723 P

30.04.2010 US 329992 P

09.04.2010 US 322628 P

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

07.03.2018

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)

2525 Dupont Drive

Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

GRAHAM, RICHARD, S.;

HOLLANDER, DAVID;

VILLANUEVA, LINDA;

FARNES, ELDON, QUINN;

ATTAR, MAYSSA;

SCHIFFMAN, RHETT, M.;

CHANG, CHIN-MING y

WELTY, DEVIN, F.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 657 845 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 de ketorolaco para la cicatrización de heridas corneales

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en un método para promover la cicatrización de heridas corneales en un paciente. Más particularmente, esta invención se refiere a soluciones oftálmicas tópicas de acuerdo con las reivindicaciones que comprenden trometamina del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico, también conocida como ketorolaco trometamina, para su uso en un método para promover la cicatrización de heridas corneales y la reparación corneal en un paciente.

Antecedentes de la técnica relacionada

15 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Los AINE actúan principalmente como inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) y limitan la producción de prostaglandinas endógenas (PG) en la cascada del ácido araquidónico. Los AINE tópicos se usan comúnmente en oftalmología para controlar la inflamación posoperatoria, reducir el dolor después de la cirugía refractiva, inhibir la miosis intraoperatoria y tratar la conjuntivitis alérgica. Los AINE tópicos disponibles en el mercado pueden diferir en el tipo y la concentración del agente activo, la concentración de conservante, el pH o los tensioactivos adicionales.

20 Los AINE tópicos se han asociado con complicaciones corneales que incluyen queratopatía punteada superficial, infiltrados subepiteliales, defectos epiteliales, cicatrización epitelial retardada, anestesia corneal, ulceración y perforación. Aunque la toxicidad epitelial corneal se ha atribuido tanto a los agentes activos como a los conservantes dentro de las formulaciones tópicas, así como a afecciones sistémicas preexistentes, se han notificado queratitis, ulceración corneal y perforación en pacientes que usan formulaciones sin conservantes. Los estudios en animales han sugerido que la toxicidad corneal de los AINE tópicos puede ser el resultado de una regulación al alza de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y de las endopeptidasas implicadas en la remodelación de la matriz extracelular corneal.

30 Dado que los AINE tópicos se usan comúnmente en el entorno perioperatorio, es crítico desarrollar formulaciones que no inhiban la cicatrización epitelial pero de hecho mejoren la cicatrización de heridas epiteliales. El ketorolaco tópico, introducido por primera vez en 1993, sigue siendo el AINE oftálmico más comúnmente utilizado. La solución oftálmica de ketorolaco al 0,45% (Acuvail®, Allergan, Inc, Irvine, CA, EE.UU.) se desarrolló para mantener la eficacia de las formulaciones anteriores de ketorolaco a la vez que se mejora la tolerabilidad y se reduce el régimen de dosificación. Los cambios en la nueva formulación, ketorolaco al 0,45%, incluyen la eliminación del conservante (BAK) y el tensioactivo (octoxinol 40) y la adición de carboximetilcelulosa (CMC) que prolonga la retención de fármaco en el ojo, protege la superficie ocular y también puede promover la reepitelización corneal.

40 En *Advances in Therapy*, 2007, Jul-Aug, 24(4):852-62, Donnenfeld et al analizaron un estudio a doble ciego de los efectos de nepafenaco al 0,1% y ketorolaco al 0,4% sobre cicatrización de heridas del epitelio corneal y el dolor después de la queratectomía fotorrefractiva. En este estudio, se compararon nepafenaco al 0,1% y ketorolaco trometamina al 0,4% en términos de sus efectos sobre la reepitelización corneal y el dolor después de la queratectomía fotorrefractiva (PRK) en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de ojo contralateral. Un total de 40 pacientes adultos sanos que se sometieron a PRK bilateral secuencial recibieron nepafenaco al 0,1% y ketorolaco al 0,4% en el ojo contralateral, 1 gota 3 veces al día durante 3 d después de la inserción de la lente de contacto de vendaje. Los pacientes fueron evaluados los días postoperatorios 1, 3, 4, 5 y 7. En cada visita, los pacientes proporcionaron una calificación general de dolor. Cada paciente evaluó también la sensación de cada colirio después de la instilación (dolor posterior a la gota, irritación, quemazón/escozor y comodidad general). A partir del día 3, se evaluó el tamaño del defecto epitelial. El tamaño medio del defecto epitelial fue similar entre los tratamientos en cada visita posoperatoria ($p > 0,05$). El tiempo promedio para la cicatrización fue de 4,18 d para nepafenaco al 0,1% y 4,00 d para ketorolaco al 0,4% ($p = 0,3134$). No se observó diferencia estadística entre nepafenaco al 0,1% y ketorolaco al 0,4% en las puntuaciones medias de dolor posoperatorio ($p > 0,05$). El día 3, el grupo de nepafenaco al 0,1% tuvo puntuaciones de sensación promedio significativamente inferiores que el grupo de ketorolaco al 0,4% para dolor posterior a la gota ($p = 0,0090$), irritación ($p = 0,0007$) y quemazón/escozor ($p = 0,0003$). La puntuación media de comodidad general también fue significativamente mejor para nepafenaco al 0,1% el día 3 (7,43 frente a 6,41; $p < 0,0001$). Los autores concluyeron que el nepafenaco al 0,1% y el ketorolaco al 0,4% proporcionan alivio del dolor postoperatorio después de la cirugía PRK sin efectos adversos asociados en la cicatrización del epitelio corneal, e indicaron que el tratamiento con nepafenaco al 0,1% puede ofrecer mayor comodidad en la instilación en pacientes sometidos a PRK.

Resumen de la invención

5 La presente invención proporciona una formulación oftálmica acuosa de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en un método para promover la cicatrización de heridas corneales en un paciente que comprende una cantidad eficaz de ketorolaco trometamina pero que tiene una concentración optimizada de ketorolaco en comparación con otros productos de ketorolaco disponibles en el mercado. La solución oftálmica acuosa para su uso en la presente invención comprende carboximetilcelulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, que tiene un pH dentro del intervalo de 6,8 a 7,4, que es confortable cuando se aplica por vía tópica en el ojo de un paciente, en la que la concentración de carboximetilcelulosa y, preferiblemente, el pH, se selecciona para proporcionar una mayor absorción del ketorolaco en el ojo de un paciente en comparación con una solución comparativa de ketorolaco que difiere total o parcialmente al no incluir la carboximetilcelulosa. Es decir, la absorción de ketorolaco puede ser un 130% o mayor que la absorción de una solución oftálmica acuosa de ketorolaco comparativa que tiene la misma o mayor concentración de ketorolaco. La solución oftálmica acuosa para su uso en la presente invención no contiene conservante.

Más preferiblemente, la solución oftálmica acuosa para su uso en esta invención tiene un pH dentro del intervalo de 6,8 a 7,4, particularmente 6,8.

20 Más preferiblemente, la solución oftálmica acuosa para su uso en la presente invención tiene una concentración de carboximetilcelulosa del 0,1 al 2 por ciento en peso, incluso más preferiblemente del 0,5 al 1,5 por ciento en peso, y mucho más preferiblemente del 0,5% en peso/v.

25 Incluso más preferiblemente, la solución oftálmica acuosa para su uso en la presente invención comprende una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y alta viscosidad.

La solución oftálmica acuosa para su uso en la invención comprende una cantidad eficaz de ketorolaco del 0,45 por ciento en peso.

30 Más preferiblemente, la solución oftálmica acuosa para su uso en la invención tiene una viscosidad de 5 a 50 cps, preferiblemente de 10 a 30 cps.

35 Sorprendentemente, se ha descubierto que la optimización de la concentración de ketorolaco trometamina reduce la aparición de eventos adversos mientras se mantiene la eficacia clínica. Además, se ha descubierto que la concentración optimizada de ketorolaco trometamina junto con carboximetilcelulosa ofrece beneficios sorprendentes y evidentes en términos de formulación, ya que no se requieren conservantes, agentes quelantes ni tensioactivos para la formulación. Por lo tanto, encontrar una manera de aumentar la absorción de ketorolaco beneficia al paciente que puede usar una solución que tiene una concentración optimizada de ketorolaco y obtener resultados similares en términos de eficacia en comparación con una solución de ketorolaco que tiene una concentración más alta de ketorolaco.

40 Por lo tanto, esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa para su uso en un método para promover la cicatrización de heridas corneales en un paciente que comprende ketorolaco trometamina al 0,45% en peso/volumen. La composición para su uso en la presente invención también contiene del 0,2 al 2 por ciento en peso/volumen, más preferiblemente del 0,5 al 1,5 por ciento en peso/volumen, y mucho más preferiblemente del 0,5 por ciento en peso/volumen de mezclas de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio y alto. Otro aspecto de esta invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratar o prevenir el dolor ocular en una persona mientras promueve la cicatrización de heridas epiteliales antes y/o después de la cirugía o una herida corneal que comprende administrar por vía tópica (qd, bid, tid, qid) a un paciente una composición estéril que comprende ketorolaco trometamina al 0,45% p/v junto con carboximetilcelulosa sódica del 0,2 al 2 por ciento en peso/volumen, preferiblemente del 0,5 al 1,5 por ciento en peso/volumen, y mucho más preferiblemente del 0,5% en peso/volumen, y mezclas de los mismos.

45 De interés particular en relación con esta invención son las composiciones oftálmicas tópicas acuosas de ketorolaco trometamina al 0,45% (p/v) para su uso en el tratamiento del dolor ocular postoperatorio en pacientes con cirugía de queratectomía fotorrefractiva (PRK), y en pacientes con cirugía de cataratas, que mejora la cicatrización de heridas corneales. Es sorprendente que la menor concentración de ketorolaco en comparación con el producto Acular®, analizado en el presente documento, disminuya la incidencia de eventos adversos y mejore la comodidad mientras se mantiene la eficacia clínica. Dos gotas (0,1ml) de solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,5% infundida en los ojos de los pacientes 12 horas y 1 hora antes de la extracción de las cataratas lograron niveles medibles en

los ojos de 8 de 9 pacientes (concentración de ketorolaco media 95 ng/ml de humor acuoso, intervalo 40 a 170 ng/ml). La administración ocular de ketorolaco trometamina reduce los niveles de prostaglandina E₂ (PGE₂) en el humor acuoso. La concentración media de PGE₂ fue de 80 pg/ml en el humor acuoso de los ojos que recibieron vehículo y de 28 pg/ml en los ojos que recibieron una solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,5%.

5 La administración oral de una solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,45% p/v aumenta la biodisponibilidad relativa del ketorolaco en el humor acuoso de conejos a más del 200 %, y en el iris-cuerpo ciliar a casi el 300 %, en comparación con una solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,5%. Esta mejor biodisponibilidad de ketorolaco permite una reducción en la frecuencia de dosificación de QID con una solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,5% a BID con una solución de ketorolaco al 0,45%. Los datos preclínicos indican que los niveles de exposición sistémica al ketorolaco alcanzados tras la administración ocular de una solución de ketorolaco al 0,45% son comparables con los niveles alcanzados con una solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,5%.

15 Algunas realizaciones de la invención son como se indican a continuación:

1. Una composición para su uso en la promoción de la cicatrización de heridas corneales en un paciente que comprende una solución acuosa de ketorolaco trometamina al 0,45% p/v, en la que la composición comprende además carboximetilcelulosa y en la que la composición no contiene conservante.
- 20 2. La solución oftálmica acuosa tópica para su uso del párrafo 1, en la que la carboximetilcelulosa es una combinación de carboximetilcelulosa de viscosidad media y alta.
3. La solución oftálmica acuosa tópica para su uso del párrafo 2 que tiene un pH entre 6,8 y 7,4.
4. La solución oftálmica acuosa tópica para su uso de los párrafos 2 y 3, en la que la concentración de carboximetilcelulosa es del 0,2 al 2 por ciento en peso.
- 25 5. La solución oftálmica acuosa tópica para su uso del párrafo 3 que tiene un pH de aproximadamente 6,8.
6. La solución acuosa tópica para su uso de los párrafos 1 a 5, en la que la solución no tiene tensioactivo, conservante ni quelante.
7. La solución acuosa tópica para su uso de los párrafos 2, 5 y 6 que comprende además una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de media y alta viscosidad, cloruro sódico, citrato sódico dihidrato, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.
- 30 8) La solución acuosa tópica para su uso del párrafo 7, en la que la combinación de carboximetilcelulosa y ketorolaco aumenta la absorción de ketorolaco en el ojo de un paciente más que una solución de ketorolaco en solitario sin carboximetilcelulosa.
- 9) La solución acuosa tópica para su uso de los párrafos 1 a 3 y 6 a 8, en la que ketorolaco trometamina está presente como una mezcla racémica de R-(+) y S-(-)-ketorolaco trometamina.
- 35 10) La solución acuosa tópica para su uso de los párrafos 1 a 3 y 6 a 9, en la que ketorolaco trometamina está presente en una mezcla de formas cristalinas.
- 11) La solución acuosa tópica para su uso del párrafo 2, en la que la viscosidad es de 10 a 30 cps.
- 12) La solución acuosa tópica para su uso de los párrafos 1, 2, 4 y 6, en la que la carboximetilcelulosa está presente en la cantidad del 0,5% por ciento en peso.
- 40 13) La solución acuosa tópica para su uso de los párrafos 2 y 7, en la que la solución se puede administrar al menos una vez al día antes o después de la cirugía ocular para promover la cicatrización del crecimiento celular epitelial de la córnea.
- 14) La solución acuosa tópica para su uso de los párrafos 1, 2, 7, 8 y 11, en la que la administración de la solución al ojo acelera la cicatrización de la herida corneal del ojo después de la cirugía en mayor grado que las soluciones de ketorolaco que no contienen carboximetilcelulosa.
- 45 15) Una composición para su uso en un método para acelerar la cicatrización de los tejidos del epitelio corneal en un paciente después de una cirugía ocular administrando la composición, que comprende ketorolaco trometamina al 0,45% p/v y carboximetilcelulosa y ningún conservante en la que la cicatrización de tejidos del epitelio corneal en el paciente progresa más rápidamente de lo que lo haría sin la administración de una composición de ketorolaco y carboximetilcelulosa.
- 50 16) La composición para su uso de acuerdo con el párrafo 15, en la que la composición es una solución acuosa tópica, y en la que la solución acuosa tópica se instila al menos dos veces al día en los ojos del paciente.
- 17) La composición para su uso de acuerdo con el párrafo 15, en la que la carboximetilcelulosa es una combinación de carboximetilcelulosa de viscosidad media y alta.
- 55 18) La composición para su uso de acuerdo con el párrafo 15, en la que la cirugía ocular se selecciona del grupo que incluye cirugía ocular con láser, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma, cirugía refractiva, cirugía corneal, cirugía vitreoretiniana, cirugía de los músculos oculares, cirugía oculoplástica, cirugía que involucra al aparato lagrimal y cirugía fotorrefractiva.
- 60 19) La composición para su uso de acuerdo con el párrafo 15, que comprende además una mezcla de

carboximetilcelulosa sódica de media y alta viscosidad, cloruro sódico, citrato sódico dihidrato, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 muestra la farmacocinética ocular de los resultados en el Ejemplo 7 de la exposición aumentada y prolongada al ketorolaco en el humor acuoso de la solución de ketorolaco al 0,45% p/v en comparación con ACULAR LS®;
- 10 la Figura 2 muestra los resultados de la Figura 1 en forma de tabla de C_{máx}, AUC y porcentaje de biodisponibilidad relativa de la farmacocinética ocular en el ejemplo 7 de la biodisponibilidad relativa del humor acuoso de la solución de ketorolaco al 0,45% p/v en comparación con ACULAR LS®;
- 15 la Figura 3 muestra la farmacocinética ocular de los resultados en el Ejemplo 7 de la exposición aumentada y prolongada al ketorolaco en el iris-cuerpo ciliar de la solución de ketorolaco al 0,45% p/v en comparación con ACULAR LS®;
- la Figura 4 muestra los resultados de la Figura 3 en forma de tabla de C_{máx}, AUC y porcentaje de biodisponibilidad relativa de la exposición aumentada y prolongada en el iris-cuerpo ciliar de la solución de ketorolaco al 0,45% p/v en comparación con ACULAR LS®;
- 20 la Figura 5 muestra una simulación de dosis múltiple del Ejemplo 7 de ketorolaco al 0,45% BID en comparación con ACULAR LS® QID en el iris-cuerpo ciliar;
- la Figura 6 muestra los resultados de seguridad y tolerabilidad en ensayos clínicos en seres humanos de una solución de ketorolaco al 0,45% p/v frente a ACULAR LS;
- 25 la Figura 7 muestra imágenes representativas de córneas con la herida original y éstas después del tratamiento con Triton X-100 al 1%;
- la Figura 8 muestra imágenes representativas de córneas tratadas con ketorolaco al 0,5%, 0,4% y al 0,45% (a) y se muestra la intensidad correspondiente de la tinción de la zona de la herida (b); y
- 30 la Figura 9 muestra la zona de herida epitelial restante en córneas tratadas con nepafenaco al 0,1%, bromfenaco al 0,09%, y ketorolaco al 0,45%.

Descripción detallada de la invención

- 30 Durante la reformulación del producto Acular LS® comercializado por Allergan (ketorolaco al 0,40% p/v) se encontró sorprendentemente que una formulación de ensayo que contenía ketorolaco trometamina al 0,45% y carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) presentaba una absorción ocular significativamente mejor en conejos que el producto comercializado actualmente, es decir, Acular LS®. También se ha descubierto sorprendentemente que
- 35 ciertas formulaciones de ketorolaco ayudan a la cicatrización de heridas del epitelio corneal.

- Dado que las viscosidades de las dos soluciones de ensayo eran virtualmente idénticas, el mecanismo para lograr una mayor penetración ocular en comparación con la formulación de control no puede explicarse solo por la viscosidad de las soluciones de ensayo. De hecho, una comparación de dos soluciones idénticas que contienen
- 40 carboximetilcelulosa que difieren solamente en que tienen una viscosidad de 11 y 22 cps, muestra una absorción similar de ketorolaco en el humor acuoso. Sin desear que quede relacionado a ninguna teoría, se cree que existe una relación funcional entre la carboximetilcelulosa sódica y el ketorolaco o algún componente de la superficie ocular que facilita la absorción de ketorolaco.

- 45 Todas las soluciones oftálmicas tópicas acuosas de esta descripción se contemplan para su uso en el tratamiento o prevención del dolor ocular. Preferiblemente, todas las soluciones de esta descripción se contemplan para su uso cuando dicho dolor ocular es el resultado de una cirugía de queratectomía fotorrefractiva (PRK) o cirugía de cataratas. La solución oftálmica acuosa se usa en un método para promover la cicatrización de heridas corneales en un paciente de acuerdo con la presente invención.
- 50

- Un aspecto importante de esta descripción es que las soluciones de la presente descripción tienen una concentración de ketorolaco trometamina que se optimiza para reducir los efectos secundarios, al tiempo que se mantiene la eficacia clínica en el tratamiento del dolor ocular. Como tal, la concentración de ketorolaco trometamina en composiciones para su uso en esta invención es de ketorolaco trometamina al 0,45% en peso/volumen.
- 55

- La carboximetilcelulosa (CMC) es un derivado de carboximetilo de celulosa formado por la reacción de celulosa con un álcali y ácido cloroacético. Como resultado de dicha reacción, los grupos carboximetilo se unen a algunos de los grupos hidroxilo de las unidades de glucopiranosas que constituyen la cadena principal de la celulosa. El grado de sustitución de carboximetilo varía de 0,6 a 0,95 por unidad de glucopiranosas. La CMC se usa en soluciones acuosas
- 60 usualmente como la sal sódica para aumentar la viscosidad.

5 La carboximetilcelulosa está disponible en diversos pesos moleculares. La carboximetilcelulosa de bajo peso molecular tiene un Pm promedio de 90.000, y una solución al 2% de la misma tendrá una viscosidad de 1,1 cP a 25 °C. La carboximetilcelulosa de peso medio tiene un Pm promedio de 250.000. La carboximetilcelulosa de alto peso molecular tiene un Pm promedio de 700.000, y una solución al 2% tendrá una viscosidad de 12 cP a 25 °C.

10 Para el propósito de la presente invención, es deseable usar una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio y alto. Por ejemplo, de 25/75 a 75/25 de carboximetilcelulosa, preferiblemente de 30/70 a 70/30, y mucho más preferiblemente 35/65 de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio/alto.

15 El hecho de que la concentración de ketorolaco trometamina en las composiciones para su uso en esta invención logre una absorción mayor o igual de ketorolaco en el humor acuoso del ojo e incluya carboximetilcelulosa, permite que las soluciones para su uso en la presente invención se preparen con sin conservante, tensioactivo y agente quelante. Esta es una ventaja significativa sobre las formulaciones de ketorolaco de la técnica anterior ya que los conservantes, tensioactivos y agentes quelantes pueden provocar irritación ocular, lo que da como resultado un menor cumplimiento del paciente y una menor eficacia de las formulaciones de ketorolaco de la técnica anterior.

20 El término conservante tiene el significado comúnmente entendido en la técnica oftálmica. Los conservantes se usan para prevenir la contaminación bacteriana en preparaciones oftálmicas de uso múltiple y, aunque no pretenden ser limitantes, los ejemplos incluyen cloruro de benzalconio, complejos de oxicluro estabilizados (también conocidos como Purite®), acetato fenilmercurio, clorobutanol, alcohol bencilico, parabenos y timerosal. La solución de ketorolaco para su uso en la presente invención no contiene conservantes.

25 El término tensioactivo utilizado en esta invención tiene el significado comúnmente entendido en la técnica. Los tensioactivos se usan para ayudar a solubilizar el agente terapéuticamente activo u otros componentes insolubles de la composición. Pueden usarse en esta invención tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfotéricos, zwitteriónicos y no iónicos. Si se incluye un tensioactivo en las soluciones para su uso en la invención, preferiblemente, se usa un tensioactivo no iónico. Algunos ejemplos de tensioactivos no iónicos útiles son polisorbatos, poloxámeros, alcoholes etoxilados, copolímeros de bloques de etilenglicol-propilenglicol, amidas de ácidos grasos, y alquilfenoletoxilatos y fosfolípidos. Mucho más preferiblemente, el tensioactivo es un etoxilato de octilfenol con un promedio de 40 grupos etoxilato. Este tipo de tensioactivo, también conocido como octoxinol-40 o Igepal CA-897®, se puede comprar con el nombre comercial Igepal CA-897® de Rhône-Poulenc. Preferiblemente, la solución de ketorolaco para su uso en la presente invención no tiene tensioactivo.

35 El término agente quelante se refiere a un compuesto que es capaz de formar un complejo con un metal, como se entiende por los expertos en la técnica química. Los agentes quelantes se usan en composiciones oftálmicas para mejorar la eficacia del conservante. Sin pretender ser limitantes, algunos agentes quelantes útiles para los fines de esta invención son las sales de edetato como edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato sódico, edetato trisódico y edetato dipotásico. Preferiblemente, la solución de ketorolaco para su uso en la presente invención no tiene quelante.

40 Además de tensioactivos, conservantes y agentes quelantes, a menudo se usan agentes de tonicidad y otros excipientes en las composiciones oftálmicas. Los agentes de tonicidad se usan a menudo en composiciones oftálmicas para ajustar la concentración de material disuelto en el intervalo isotónico deseado. Los agentes de tonicidad son conocidos por los expertos en la técnica oftálmica y, aunque no tienen la intención de ser limitantes, algunos ejemplos incluyen glicerina, manitol, sorbitol, cloruro sódico, y otros electrolitos. Preferiblemente, el agente de tonicidad es cloruro sódico.

45 La realización más preferida de esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa para su uso en un método para promover la cicatrización de heridas corneales en un paciente que consiste en ketorolaco trometamina al 0,45% (p/v), carboximetilcelulosa sódica al 0,5% p/v, por ejemplo, una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y alta, cloruro sódico, citrato sódico deshidratado, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua purificada.

55 **Ejemplo 1**

60 El Ejemplo 1 no forma parte de la invención y se proporciona solo con fines de información. A menos que se especifique lo contrario, todas las etapas de este procedimiento se realizaron a temperatura ambiente. Se siguió el siguiente procedimiento de acuerdo con las cantidades enumeradas en la Tabla 1 a continuación. Se cargó agua purificada en el recipiente de lote principal. La mezcla se inició para producir un vórtice suficiente para dispersar y/o

5 disolver todos los ingredientes del producto sin excesiva aireación o formación de espuma. Los siguientes
 componentes se añadieron directamente en el vórtice en orden, permitiendo que cada uno se disolviera antes de
 añadir el siguiente: cloruro sódico, cloruro de calcio, cloruro de magnesio dihidrato, hexahidrato, ácido bórico, borato
 10 sódico, carboximetilcelulosa sódica como un porcentaje de solución acuosa que comprendía incluir una mezcla de
 carboximetilcelulosa de peso molecular medio al 65% y de alto peso molecular al 35%. La solución se mezcló
 durante no más de 15 minutos. A continuación, se añadió una cantidad específica de hidróxido sódico 1 N. Se
 comprobó el pH y, si fue necesario, se ajustó a 7,3 con hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N. Después, se
 añadió ketorolaco trometamina según el ensayo "tal cual" y se mezcló hasta que se disolvió por completo basándose
 en la inspección visual. Una vez disuelto, se verificó de nuevo el pH de la solución y, si era necesario, se ajustó a pH
 7,3 - 7,5 (el pH objetivo final es 7,4) con hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N. Después, se añadió agua
 purificada para llevar la solución de volumen a un volumen final y se dejó mezclar durante al menos 15 minutos para
 asegurar la uniformidad. Después, la solución se filtró en condiciones estériles para su uso.

Tabla 1. Solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,4%

Ketorolaco trometamina	0,4%
CMC, Visc. Med.	0,65%
CMC Baja Visc.	0,35%
Cloruro potásico	0,14%
Cloruro cálcico, dihidrato	0,060%
Cloruro de magnesio, hexahidrato	0,060%
Ácido bórico	0,060%
Borato sódico	0,1225%

Ejemplo 2

15 El Ejemplo 2 no forma parte de la invención y se proporciona solo con fines de información. A menos que se
 especifique lo contrario, todas las etapas de este procedimiento se realizaron a temperatura ambiente. Se siguió el
 20 siguiente procedimiento de acuerdo con las cantidades enumeradas en la Tabla 2 a continuación. Se cargó agua
 purificada al 90% del tamaño del lote en el recipiente del lote principal. La mezcla se inició para producir un vórtice
 suficiente para dispersar y/o disolver todos los ingredientes del producto sin excesiva aireación o formación de
 espuma. Los siguientes componentes se añadieron directamente al vórtice en orden, permitiendo que cada uno se
 25 disolviera antes de añadir el siguiente: cloruro sódico, edetato disódico, octoxinol-40 (como una solución madre al
 70%) y cloruro de benzalconio (como una solución madre al 10%). La cantidad de cloruro de benzalconio añadido
 tuvo en cuenta el ensayo de la solución madre utilizada. La solución se mezcló durante no más de 15 minutos.
 Después, se añadió una cantidad específica de hidróxido sódico 1 N, 1,85 ml por litro de producto final a granel. Se
 verificó el pH y, de ser necesario, se ajustó a 10,7 - 11,0 con hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N. Después,
 30 se añadió ketorolaco trometamina según el ensayo "tal cual" y se mezcló hasta que se disolvió por completo
 basándose en la inspección visual. Una vez disuelto, se verificó de nuevo el pH de la solución y, si era necesario, se
 ajustó a pH 7,3 - 7,5 (el pH objetivo final es 7,4) con hidróxido sódico 1 N o ácido clorhídrico 1 N. Después, se añadió
 agua purificada para llevar la solución de volumen a un volumen final y se dejó mezclar durante al menos 15 minutos
 para asegurar la uniformidad. Después, la solución se filtró en condiciones estériles para su uso.

Tabla 2. Solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,4% (comparativa)

Ketorolaco trometamina	0,4%
Edetato disódico	0,015%
NaCl	0,79%
Cloruro de benzalconio	0,006%
Octoxinol-40	0,003%
pH	7,4

Ejemplo 3

40 El Ejemplo 3 no forma parte de la invención y se proporciona solo con fines de información. Este ejemplo se preparó
 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se usó hidroxipropilcelulosa en lugar de la
 carboximetilcelulosa sódica en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad equivalente a la viscosidad
 de la composición del Ejemplo 1.

Ejemplo 4

La siguiente composición se fabricó en una base de volumen a temperatura ambiente a partir de dos partes principales. Cada parte se fabrica por separado y luego se combina bajo secuencias controladas para formar un producto estéril a granel: la primera parte (Parte 1) implica la disolución de carboximetilcelulosa sódica en agua seguida de esterilización térmica a granel, y la segunda parte (Parte 2) implica la disolución de ketorolaco trometamina y las sales en la filtración estéril en agua a través de una membrana de 0,2 micrómetros en un recipiente a presión estéril. La solución a granel estéril se filtra entonces para que sea transparente a través de un filtro de membrana de polipropileno de 20 micrómetros en el depósito de la máquina de llenado.

Después, la solución filtrada ya transparente y estéril se llena a continuación mediante una máquina de llenado UD mediante un proceso de soplado, llenado y sellado en viales UD usando resina de LDPE virgen sin colorante. El llenado se realiza en un entorno ISO de Clase 5. El llenado nominal es de 0,4 ml en viales de 0,9 ml de capacidad.

Tabla 3: Solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,45% p/v

Ingrediente	Función	Concentración (% p/v)
Ketorolaco trometamina	Activo	0,45%
Carboximetilcelulosa sódica (Viscosidad media)	Agente espesante	0,325%
Carboximetilcelulosa sódica (Alta viscosidad)	Agente espesante	0,175%
NaCl	Agente de tonicidad	0,7%
Citrato sódico dihidrato	Tampón	0,2%
Hidróxido sódico (1 N)	Ajuste del pH	Ajustar a pH 6,8
Ácido clorhídrico (1 N)	Ajuste del pH	Ajustar a pH 6,8
Agua purificada	Vehículo	C.S.

Ejemplo 5

Comparación de la farmacocinética de ketorolaco en humor acuoso después de una instilación ocular única de formulaciones de ketorolaco trometamina al 0,45% con pH variable con respecto a Acular LS® en conejos de Nueva Zelanda blancos.

Objetivos del estudio:

- 1) Comparar la farmacocinética de ketorolaco en el humor acuoso después de una instilación ocular única de formulaciones de ketorolaco trometamina al 0,45% con pH variable y Acular LS® en conejos de Nueva Zelanda blancos;
- 2) Este Ejemplo se diseñó para determinar si la disminución del pH de la composición aumentaba la absorción de ketorolaco en el ojo; y,
- 3) Además, un grupo de este estudio se diseñó para probar el efecto de la disminución de la viscosidad de la composición de 22 cps a 11 cps.

Los detalles de este estudio son los siguientes:

Concentraciones de ketorolaco en humor acuoso de conejo después de la administración de tres formulaciones de ketorolaco trometamina al 0,45% y Acular LS

Tabla 4

• Grupos de tratamiento	▪ Ketorolaco trometamina al 0,45% 22 cps pH = 7,4
	▪ Ketorolaco trometamina al 0,45% 22 cps pH = 7,2
	▪ Ketorolaco trometamina al 0,45% 22 cps pH = 7,0
	▪ Ketorolaco trometamina al 0,45% 11 cps pH = 7,0
	▪ Ketorolaco trometamina al 0,45% 22 cps pH = 6,8
	▪ Acular LS pH = 7,4
• Ruta de dosificación:	Tópica ocular
• Género del animal:	Conejos NZW/Hembra
• Régimen de dosificación	Dosis única, bilateral
• Puntos temporales:	1, 2 y 4 h después de la dosis
• N.º de conejos:	3 conejos/punto temporal + blanco de 1 conejo

	Total = 39 conejos
• Tejidos/Matrices:	Humor acuoso
• Bioanálisis:	LC-MS/MS
• Análisis de datos:	AUC _{0-t} , C _{máx}

Los resultados del estudio se indican en la Tabla 5, a continuación.

Tabla 5

Parámetros de FC			
Formulación	AUC ₀₋₄ ± SE (ng·h/ml)	C _{máx} ± DE (ng/ml)	% relativo de F*
CMC al 0,45% 22 cps pH 7,4 sin "valor atípico"	627 ± 51	265 ± 71	135
CMC al 0,45% 22 cps pH 7,4	713 ± 96	322 ± 153	153
CMC al 0,45% 22 cps pH 7,2	620 ± 50	240 ± 84	133
CMC al 0,45% 22 cps pH 7,0	658 ± 73	268 ± 125	142
CMC al 0,45% 22 cps pH 6,8	939 ± 163	389 ± 258	202
CMC al 0,45% 11 cps pH 7,0	649 ± 74	347 ± 218	139
Acular LS®	465 ± 65	211 ± 106	100

5

Resumen de los resultados:

Las formulaciones que contienen carboximetilcelulosa tienen mejor rendimiento que Acular LS® con una biodisponibilidad relativa que varía del 133% (Keto al 0,45% 22 cps pH 7,2) al 202% (Keto al 0,45% 22 cps pH 6,8). Sin embargo, no hay un claro efecto del pH, porque el Keto al 0,45% 22 cps pH 7,4 tiene una biodisponibilidad relativa del 153%, aunque un resultado anómalo puede conducir a esta observación. Sin embargo, la solución que tiene un pH de 6,8 muestra la mejor biodisponibilidad.

10

Ejemplo 6

15

El Ejemplo 6 no forma parte de la invención y se proporciona solo con fines de información. Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, usando las formulaciones de ketorolaco trometamina al 0,4% de los Ejemplos 1 y 3. Los sujetos del estudio consistieron en 157 pacientes (78-79/grupo) sometidos a cirugía PRK unilateral. Los criterios clave de inclusión para el estudio son que cada sujeto a) es candidato para cirugía de queratectomía fotorrefractiva unilateral (PRK) en los 7 días posteriores a la visita inicial, b) tiene una agudeza visual ETDRS mejor corregida de 20/100 o mejor, y c) es capaz de llevar una lente de contacto blanda de vendaje. Los criterios clave de exclusión son un historial de cirugía ocular refractiva y alergia a la medicación del estudio o su vehículo, Tylenol #3® u Ocuflor®. Los datos demográficos de los pacientes se muestran en la Tabla 6. Se incluyeron un total de 157 pacientes con un rango de edad de 20-66 años. No hay diferencias demográficas significativas entre los grupos de tratamiento.

20

25

Tabla 6: Datos demográficos de los pacientes

	n	%
Sexo		
Mujer	91	58
Hombre	66	42
Edad, media ± DE	39 ± 10	
Raza		
Caucásica	148	94
Negra	5	3
Hispana	2	1
Asiática	1	1
Otra	1	1

30

Cada sujeto recibe el Ocuflor® 5 minutos antes de la medicación del estudio. Los sujetos del estudio reciben a continuación una solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,4% del Ejemplo 1 o Ejemplo 3, 1 gota QID durante hasta 4 días. Después, se instruye a todos los sujetos para que tomen Tylenol #3® según sea necesario para el dolor intolerable (medicamento de escape). Los pacientes usan diarios electrónicos con sello de fecha y hora

para registrar el dolor ocular que experimentan como uno de los siguientes: sin dolor, leve, moderado, grave, intolerable.

5 La intensidad del dolor es menor para los sujetos que reciben la solución del Ejemplo 1 durante las primeras 12 horas después de la PRK en comparación con aquellos que reciben la solución del Ejemplo 3. En particular, durante las primeras 12 horas posteriores a la PRK, el grupo que recibió la solución del Ejemplo 1 tuvo menos pacientes con dolor grave o intolerable en comparación con el receptor de la solución del Ejemplo 3. En particular, la mediana de la intensidad del dolor informada por el grupo que recibió la solución del Ejemplo 1 fue 1 grado menor que la del grupo que recibió la solución del Ejemplo 3 (moderado frente a grave en una escala de 5 puntos de 0 = sin dolor a 4 = dolor intolerable). Adicionalmente, la intensidad del dolor también es menor para el grupo que recibe en comparación con el grupo que recibe la solución del Ejemplo 3.

15 Este estudio clínico muestra que la solución del ejemplo 1 proporciona un mayor grado de absorción de ketorolaco en comparación con la solución sin carboximetilcelulosa sódica a pesar del hecho de que las soluciones tienen la misma concentración de ketorolaco y tienen la misma viscosidad.

20 En resumen, la formulación de ketorolaco al 0,4% es clínicamente eficaz en el tratamiento del dolor ocular después de la PRK. En pacientes tratados con ketorolaco trometamina 0,4, los pacientes tratados con la solución que comprende carboximetilcelulosa sódica experimentaron un alivio del dolor significativamente mayor y más rápido, y usaron menos medicación de escape, en comparación con los pacientes tratados con la solución que comprende hidroxipropilcelulosa.

Ejemplo 7

25 Evaluación farmacocinética ocular en conejos de ketorolaco trometamina al 0,45%
Conejos NZW/Hembra

Régimen de dosificación:	Dosis ocular única, bilateral
Puntos temporales:	0,5, 1, 2, 4, 8, 10 y 24 h después de la dosificación
Tejidos/Matrices:	Humor acuoso e iris-cuerpo ciliar
Bioanálisis:	LC-MS/MS
Análisis de datos:	Análisis farmacocinéticos y simulación

Conclusiones:

- 30
- 1) Aumento de la biodisponibilidad relativa de ketorolaco en comparación con Acular LS®;
 - 2) El aumento de las concentraciones de ketorolaco se mantiene más tiempo después de la dosis; y
 - 3) En conjunto, estos datos apoyan una reducción en la frecuencia de dosificación de 4 veces/día a 2 veces/día.

35 **Tabla 12: Resultados de seguridad y tolerabilidad**

Variable	Ketorolaco al 0,45%	ACULAR LS al 0,40%
Efectos adversos oculares-Irritación	10,0% (2/20)	15,4% (6/39)
Síntomas-Quemazón-escozor (≥ 1 grado de aumento)	10,0% (2/20)	12,8% (5/39)
Hiperemia bulbar (≥trazas)	10,0% (2/20)	23,1% (9/39)
Comodidad ocular (≥confortable)	90-100%	84-100%

Conclusiones:

40 Acular al 0,45% es seguro y bien tolerado cuando se administra 5 veces durante medio día y se compara muy favorablemente con ACULAR LS.

Ejemplo 8

Cicatrización de heridas corneales

45 Los estudios han indicado que la toxicidad corneal de los AINE tópicos puede ser el resultado de una regulación al alza de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), las endopeptidasas implicadas en la remodelación de la matriz

extracelular corneal. La adición de ketorolaco tópico, así como de muchos otros AINE tópicos, se ha demostrado en modelos animales que estimula la producción de MMP-1 (colagenasa), MMP-2 (gelatinasa) y MMP-8 (colagenasa) en córneas tanto intactas como desbridadas de epitelio. Dado que los AINE tópicos se usan comúnmente en el entorno perioperatorio, es crítico desarrollar formulaciones que no inhiban la cicatrización epitelial.

El bromfenaco oftálmico al 0,09% (Xibrom®; ISTA Pharmaceuticals, Irvine, CA., EE.UU.)⁶ y el nepafenaco al 0,01% (Nevanac®; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX. EE.UU.)⁷ son otros AINE tópicos conservados. Se formuló la hipótesis de que la adición de CMC y la eliminación de BAK en la formulación de ketorolaco al 0,45% conducirían a una mejor cicatrización del epitelio corneal en comparación con las formulaciones anteriores de ketorolaco y en comparación con bromfenaco y nepafenaco. Esta hipótesis se ensayó usando un modelo de cultivo de órganos corneales derivados de porcino.

Se desarrolló un modelo corneal porcino de cicatrización que se ha usado previamente para evaluar el papel de los factores de crecimiento en la reepitelización corneal. Teniendo en cuenta los cambios en la formulación de ketorolaco, el presente estudio se diseñó para comparar el impacto sobre la cicatrización de la nueva formulación de ketorolaco al 0,45% con las generaciones anteriores de ketorolaco (0,4% y 0,5%), así como con bromfenaco al 0,09% y nepafenaco al 0,1%.

Formulaciones de fármacos para estudios oftálmicos

Principio activo Marca comercial	Ketorolaco al 0,45% ³ Acuvail	Ketorolaco al 0,5% ⁴ Acular	Ketorolaco al 0,4% ⁵ Acular LS	Bromfenaco al 0,09% ⁶ Xibrom	Nepafenaco al 0,1% ⁷ Nevanac
Principios activos	CMC, Citrato Na	EDTA, octoxinol	EDTA, octoxinol	EDTA, ácido bórico, borato Na, sulfito Na, povidona, polisorbato 80	EDTA, manitol, carbómero 947P, NaCl, tiloxapol
Conservantes	Sin conservante	BAK (0,01%)	BAK (0,006%)	BAK (0,005%)	BAK (0,005%)
pH	6,8	7,4	7,4	8,3	7,4
CMC = carboximetilcelulosa. BAK = cloruro de benzalconio. EDTA = ácido de etilendiaminatetracético (edetato sódico).					

En este Ejemplo, las córneas porcinas desbridadas de epitelio se expusieron a diferentes formulaciones de la molécula de ketorolaco, concretamente ketorolaco al 0,45% (Acuvail®, Allergan, Inc), ketorolaco al 0,4% (Acular LS®; Allergan, Inc.) y ketorolaco al 0,5% (Acular®, Allergan, Inc). En resumen, los ojos porcinos se obtuvieron de un matadero local, se transportaron al laboratorio en hielo en una cámara húmeda, y se procesaron para realizar el cultivo de córnea el mismo día. Se realizó una herida epitelial demarcando un área de la córnea central con una trefina de 5 mm y luego retirando el epitelio dentro del círculo con un pequeño bisturí, dejando una membrana basal intacta. Se extirparon los bordes corneales-esclerales, con aproximadamente 4 mm de la conjuntiva límbica presente, y se aclararon en solución salina tamponada con fosfato estéril. Las córneas extirpadas se pusieron con el lado epitelial hacia abajo en un cubilete estéril.

La concavidad endotelial de la córnea se llenó entonces con medio esencial mínimo (MEM) que contenía agarosa al 1% y 1 mg/ml de colágeno de tendón de cola de rata mantenido a 42 °C. Esta mezcla se dejó gelificar. La córnea, junto con su gel de soporte, se invirtió (lado endotelial hacia abajo) y luego se transfirió a una placa de 35 mm. Se añadió el medio de cultivo (~2 ml) gota a gota a la superficie de la córnea central hasta que se cubrió la conjuntiva límbica, dejando el epitelio expuesto al aire. A continuación, se cultivaron las córneas en una incubadora humidificada de CO₂ al 5% a 37 °C en MEM durante 24 horas para asegurar la recuperación inicial de la herida. Las etapas básicas se realizaron como se indica a continuación:

- Se hizo una herida epitelial central de 5 mm en la córnea porcina recién aislada con una trefina.
- Después de 24 horas, las córneas se incubaron durante 10 minutos en:
 - 50 µl de medio esencial mínimo (MEM) (control negativo)
 - Triton X-100 (control positivo)
 - AINE (ketorolaco al 0,45%, ketorolaco al 0,4% o ketorolaco al 0,5%)
- Las córneas se aclararon dos veces con 3 ml de PBS y se añadieron 2 ml de MEM fresco.

- Las córneas se dejaron cicatrizar durante 24 horas más antes de teñirse con las soluciones de tinción de Richardson.

5 • La zona de herida restante se fotografió y la intensidad de la tinción se cuantificó utilizando Adobe® Photoshop® y se expresó como área en píxeles.

10 Después de 24 horas, se aplicó un volumen de 50 µl de MEM, Triton X-100 (1%; Dow Chemical Company, Midland, MI, EE.UU.), o fármacos del estudio (ketorolaco al 0,45%, ketorolaco al 0,4%, ketorolaco al 0,5%, nepafenaco al 0,01%, o bromfenaco al 0,09%) a la superficie de la herida epitelial durante 10 minutos. Se usó MEM solo como control negativo, y se usó Triton X-100 como control positivo. Las córneas se aclararon dos veces con 3 ml de solución salina tamponada con fosfato, y se incubaron en 2 ml de MEM fresco durante 24 horas adicionales antes de la tinción. La zona de herida restante se tiñó con solución de tinción de Richardson y se fotografió.²⁰ El área de tinción se cuantificó (en píxeles) usando Adobe Photoshop® (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA, EE.UU.) como se ha descrito previamente. Se utilizó un total de cinco córneas en cada grupo de tratamiento.

15 Los datos se presentaron como la media de la zona de herida restante ± desviación estándar (DE). Se utilizó el análisis de varianza unidireccional (ANOVA) con una prueba posterior de Newman-Keuls para la comparación estadística entre grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de $<0,05$.

20 La zona de herida original media (DE) inducida por la trefina de 5 mm fue de 200.506 ± 4.363 píxeles. A las 48 horas, las córneas tratadas con Triton X-100 al 1% tenían una zona de herida restante media (DE) de 59.509 ± 4.850 píxeles (Figura 7). Las zonas de herida restantes promedio (DE) a las 48 horas después del tratamiento con control MEM, ketorolaco al 0,45%, ketorolaco al 0,4% y ketorolaco al 0,5% fueron 2.969 ± 1633 píxeles, 586 ± 299 píxeles, 10.228 ± 7.541 píxeles y 50.674 ± 33.409 píxeles, respectivamente (Figura 8). Las córneas tratadas con ketorolaco al 0,45% tuvieron una zona de herida media significativamente menor que las córneas tratadas con control MEM, ketorolaco al 0,4% y ketorolaco al 0,5% ($P < 0,05$). Por el contrario, la zona de herida media de las córneas tratadas con ketorolaco al 0,5% no fue estadísticamente diferente de las tratadas con Triton X-100 al 1%.

30 Los resultados, como se muestran en las Figuras 7 y 8, demuestran que las córneas tratadas con ketorolaco al 0,45% demostraron un cierre de la herida superior al control negativo de MEM (sin fármaco) ($P < 0,05$). Las córneas tratadas con ketorolaco al 0,45% mostraron un cierre de la herida mayor que el control positivo de Triton X-100 y las formulaciones de ketorolaco anteriores (Acular®, Acular LS®) ($P < 0,05$).

35 La Figura 8 muestra que la zona de herida de la córnea se redujo significativamente en el grupo de ketorolaco al 0,45% en comparación con los ojos que no recibieron fármaco ($P < 0,05$).

La zona de herida también se redujo significativamente en el grupo de ketorolaco al 0,45% en comparación con las formulaciones anteriores ($P < 0,05$).

40 Ejemplo 9

40 Cicatrización de heridas corneales

45 En este ejemplo, se realizaron dos estudios de comparación de grupos paralelos en serie para evaluar el cierre de heridas epiteliales en córneas porcinas ex vivo tratadas con ketorolaco al 0,45% no conservado en comparación con ketorolaco al 0,4% conservado y ketorolaco al 0,5% y ketorolaco al 0,45% en comparación con bromfenaco al 0,09% y nepafenaco al 0,1%. Las etapas básicas se realizaron como se indica a continuación:

- Se realizó una herida epitelial central de 5 mm demarcando un área en córneas porcinas centrales recién aisladas con una trefina ($n = 3-5$ por grupo).
- Las córneas se incubaron en Medio Esencial Mínimo (MEM) en un formato levantado por aire durante 24 horas para asegurar la recuperación inicial de la herida.
- Se aplicó un volumen de 50 µl de MEM, detergente Triton™ X-100 o fármaco de estudio a la superficie de la herida epitelial durante 10 minutos. Se usó MEM solo como control negativo, y se usó Triton X-100 como control positivo.
- Las córneas se aclararon dos veces con 3 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron en 2 ml de MEM fresco durante 24 horas adicionales antes de la tinción.
- La zona de herida restante se tiñó entonces con solución de tinción de Richardson y se fotografió.
- La intensidad de la tinción se cuantificó utilizando Adobe Photoshop® (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA, EE.UU.) y se expresó como área en píxeles.

60

Los resultados demuestran que ketorolaco al 0,45% conduce a una cicatrización más rápida que las formulaciones anteriores de ketorolaco y tanto bromfenaco como nepafenaco en un modelo animal. Las córneas tratadas con ketorolaco al 0,45% tuvieron un cierre de la herida similar o significativamente mayor que el control negativo de MEM (sin fármaco). En este modelo, el mejor cierre de la herida en las córneas expuestas al ketorolaco al 0,45% en comparación con otros agentes se puede atribuir a la adición de carboximetilcelulosa ("CMC") y la ausencia de BAK en su formulación. CMC es un agente potenciador de la viscosidad comúnmente utilizado. En el cultivo celular, la CMC aumenta la migración de células epiteliales y la proliferación celular.

En el Ejemplo 9, las córneas tratadas con control MEM, ketorolaco al 0,45%, bromfenaco al 0,09% y nepafenaco al 0,1% tenían áreas de herida restante promedio (DE) a las 48 horas de 565 ± 1.263 píxeles, 322 ± 229 píxeles, 29.093 ± 14.295 píxeles, y 47.322 ± 13.736 píxeles, respectivamente (Figura 9). Las zonas de herida restante fueron significativamente menores en las córneas tratadas con ketorolaco al 0,45% en comparación con las tratadas con bromfenaco al 0,09% o con nepafenaco al 0,1% ($p < 0,01$). Las córneas tratadas con nepafenaco al 0,1% tenían una zona de herida restante media significativamente mayor que las tratadas con bromfenaco al 0,09% ($p < 0,01$). La zona de herida restante media de las córneas tratadas con nepafenaco al 0,1% no fue estadísticamente diferente de la de las córneas tratadas con Triton X-100 al 1%.

Como se muestra en la Figura 9, la zona de herida restante media se redujo significativamente en las córneas expuestas a ketorolaco al 0,45% en comparación con las córneas expuestas a bromfenaco, nepafenaco o Triton X-100 ($p < 0,01$). En comparación con el control MEM (sin fármaco), la zona de herida restante en las córneas tratadas con bromfenaco, nepafenaco y Triton X-100 fue significativamente mayor ($p < 0,001$). La zona de herida restante en las córneas expuestas al bromfenaco en comparación con las córneas expuestas a nepafenaco y Triton X-100 se redujo significativamente ($p < 0,01$). No se detectó una diferencia estadística entre las zonas de herida restantes de los ojos tratados con nepafenaco y Triton X-100.

CONCLUSIÓN

En comparación con otros AINE y formulaciones anteriores de ketorolaco, el ketorolaco al 0,45% proporcionó una cicatrización de heridas epiteliales más rápida en un modelo animal. Las diferencias en la cicatrización pueden deberse a la presencia de CMC y/o ausencia de BAK en ketorolaco al 0,45%. Los resultados demuestran que ketorolaco al 0,45% condujo a una cicatrización más rápida que las formulaciones anteriores de ketorolaco en un modelo animal. La adición de CMC al agente activo condujo a una cicatrización más rápida que el medio de cultivo tisular en solitario. Se observó una recuperación epitelial más rápida en las córneas tratadas con ketorolaco al 0,45% que en las tratadas con ketorolaco al 0,4%.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en un método para promover la cicatrización de heridas corneales en un paciente, donde la composición comprende:
5 una solución acuosa de ketorolaco trometamina al 0,45% p/v; y
carboximetil celulosa;
donde la composición no contiene conservante.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición comprende:
10 ketorolaco trometamina al 0,45% p/v;
carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media al 0,325% p/v;
carboximetilcelulosa sódica de alta viscosidad al 0,175% p/v;
NaCl al 0,7% p/v; y
15 citrato sódico dihidrato al 0,2% p/v.

FIG. 1

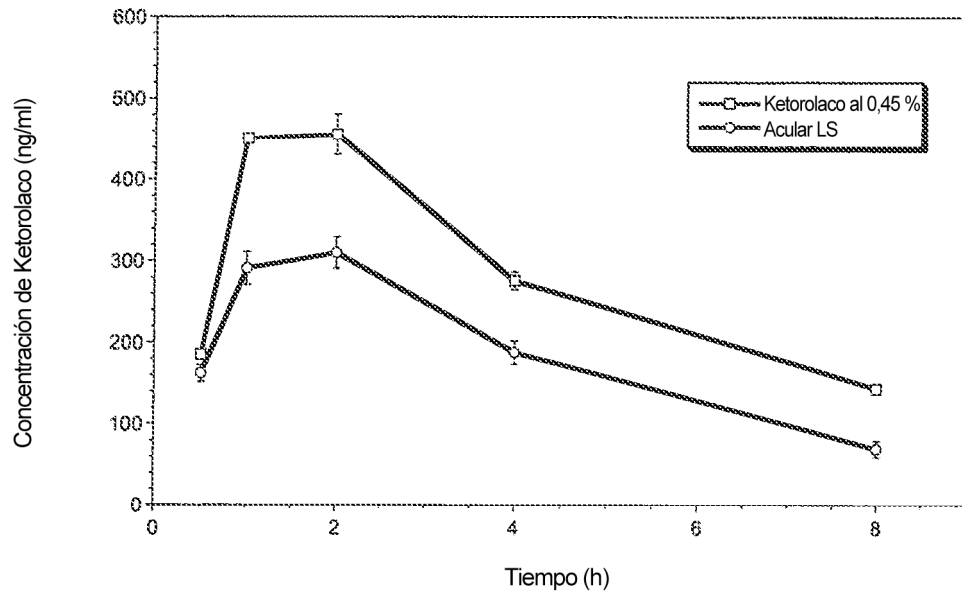


FIG. 2

	Ketorolaco al 0,45 %	Acular LS®
C_{máx} (ng/ml)	456	310
AUC_{0-τ} (ng·h/ml)	2230	1467
% de biodisponibilidad relativa	178	100

FIG. 3:

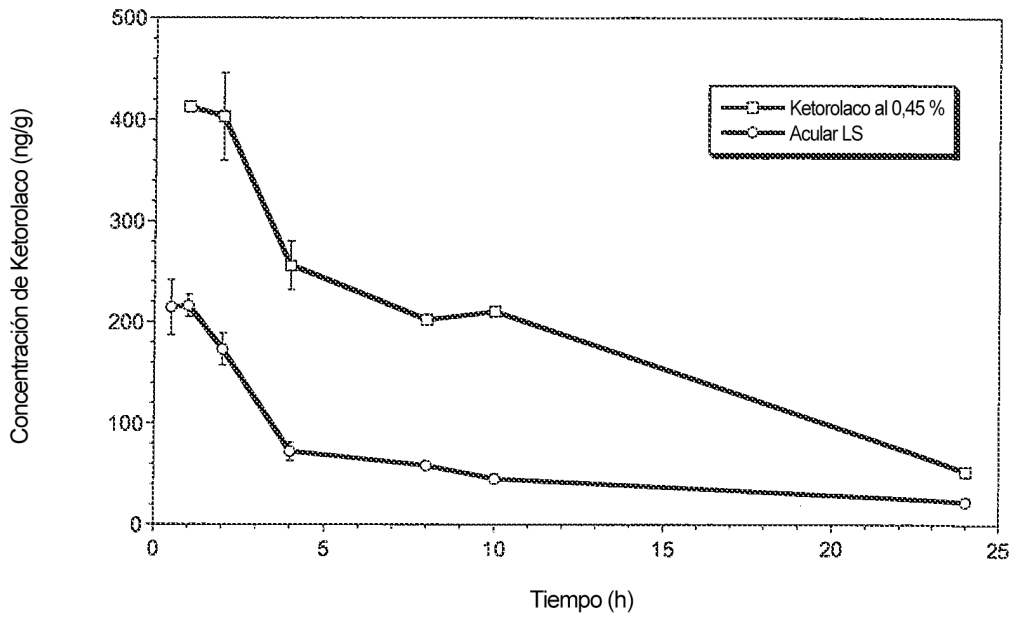
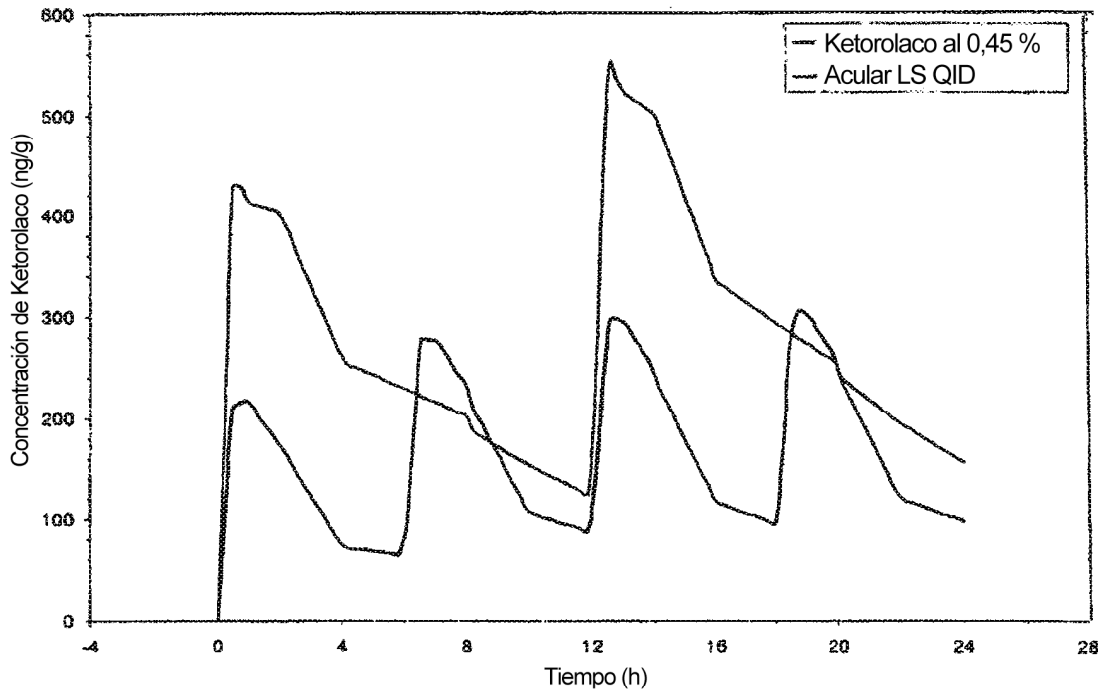


FIG 4

	Ketorolaco al 0,45 %	Acular LS®
C_{máx} (ng/ml)	429	216
AUC_{0-∞} (ng•h/ml)	5090	1860
% de biodisponibilidad relativa	285	100

FIG. 5



	Ketorolaco BID al 0,45 %	Acular LS® QID
AUC _{0-τ} (ng·h/g)	2910	725

FIG. 6

Variable	Ketorolaco al 0,45 %	ACULAR LS al 0,40 %
Efectos adversos oculares	10,0% (2/20)	15,4% (6/39)
Síntomas-Quemazón/Escozor (≥1 grado de aumento)	10,0% (2/20)	12,8% (5/39)
Hiperemia bulbar (≥traza)	10,0% (2/20)	23,1% (9/39)
Confort ocular (≥confortable)	90-100%	84-100%

Figura 7

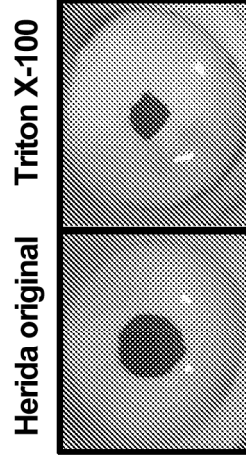


Figura 8

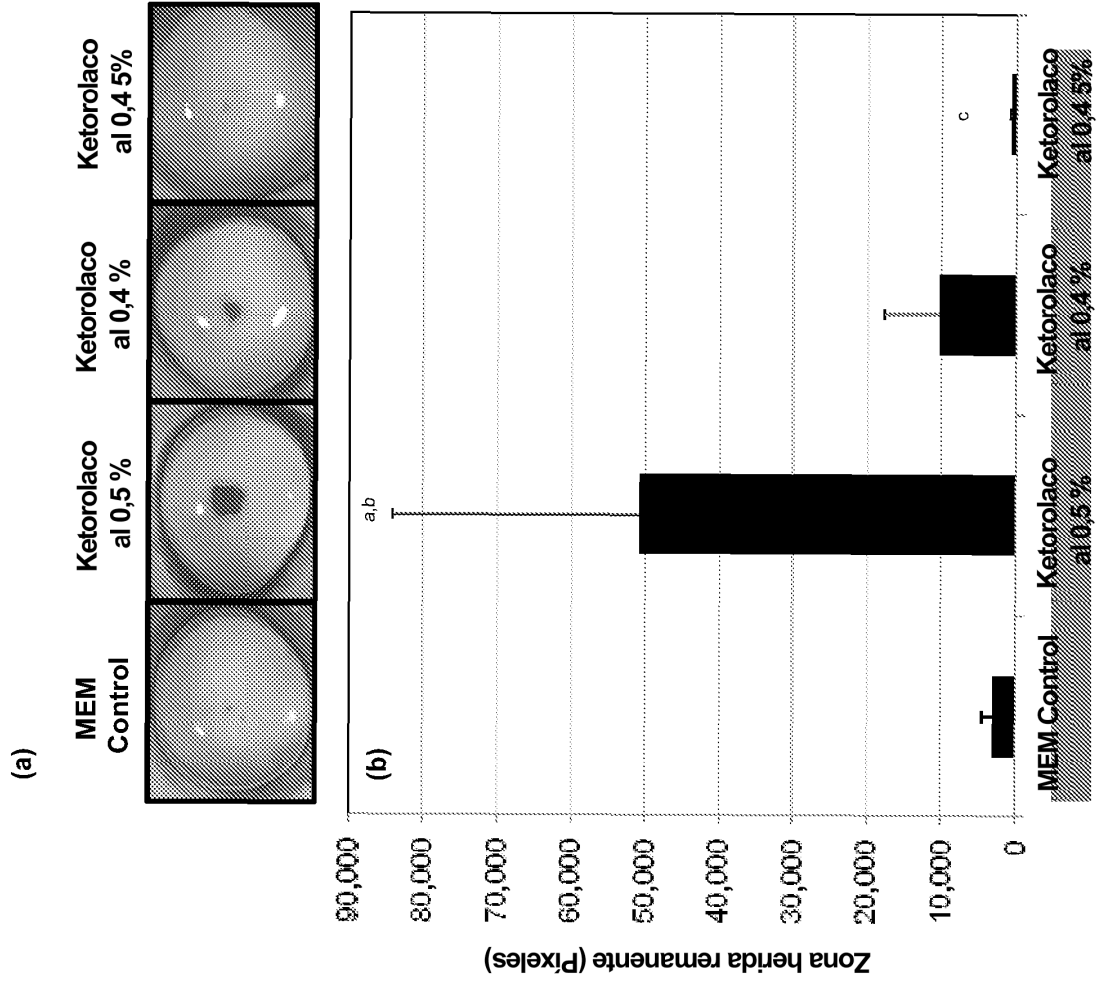


Figura 9

