(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 664 053**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 31/196 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2013** **PCT/US2013/070510**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014** **WO14078766**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2013** **E 13799726 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 2919755**

(54) Título: **Composición líquida acuosa que contiene ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenil-láctico**

(30) Prioridad:

19.11.2012 US 201261727940 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2018

(73) Titular/es:

BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
1400 North Goodman Street
Rochester, NY 14609, US

(72) Inventor/es:

PADILLA, ANGELIQUEO, E. y
BAKLAYAN, GEORGE, A.

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 664 053 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

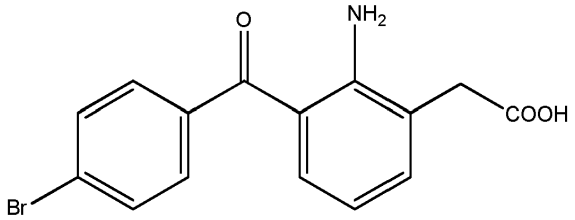
Composición líquida acuosa que contiene ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenil-láctico

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación líquida acuosa estable que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo. En particular, la presente invención se refiere a una preparación líquida acuosa estable que contiene ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a una preparación líquida acuosa que contiene ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo y un tensioactivo no iónico.

Técnica anterior

Los derivados del ácido benzoilfenilacético que incluyen bromfenaco (nombre genérico) de fórmula (I):



(I)

cuyo nombre químico es ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético son conocidos como se describe en el documento JP-A-23052/1977 y su correspondiente Patente de los Estados Unidos Núm. 4.045.576. El ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético, su sal farmacológicamente aceptable y un hidrato del mismo son conocidos como agentes antiinflamatorios no esteroideos, y son eficaces contra enfermedades inflamatorias del segmento anterior o posterior del ojo, tales como blefaritis, conjuntivitis, escleritis e inflamación postoperatoria en el campo de la oftalmología, y su sal de sodio se ha usado prácticamente en forma de gotas para los ojos ("New Drugs in Japan, 2001", edición de 2001, publicado por Yakuji Nippo Ltd., 11 de mayo de 2001, páginas 27-29).

Se sabía que el ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético era inestable en formulaciones acuosas. Por lo tanto, se realizaron esfuerzos para estabilizar la gota ocular mencionada anteriormente mediante la adición de un polímero soluble en agua (p. ej., polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), etc.) y un sulfito (p. ej., sulfito de sodio, sulfito de potasio, etc.) (Patente Japonesa núm. 2.683.676 y su correspondiente Patente de los Estados Unidos Núm. 4.910.225). Los datos se presentaron solo para polivinilpirrolidona y polisorbato 80. Parecía que las formulaciones eran estables cuando el pH era 8 o mayor. Sin embargo, incluso así, se observaron productos precipitados de color rojo con formulaciones que tenían polisorbato 80 después de 3 semanas.

Además, en cuanto a una gota para los ojos que no sea la mencionada anteriormente, la Patente Japonesa Núm. 2.954.356 (correspondiente a las Patentes de los Estados Unidos 5.603.929 y 5.653.972) describe una composición oftálmica que comprende la incorporación del polímero antibacteriano de amonio cuaternario Polyquad® (también conocido genéricamente como policuat-1) y ácido bórico a una formulación que contiene diclofenaco como agente oftálmico ácido. Se presentaron los datos para mostrar que la eficacia conservante de Polyquad® se mantenía en una formulación. Aunque se mencionó el bromfenaco entre los agentes oftálmicos, no se presentaron datos para ninguna formulación que contuviera ese compuesto. El titular de la patente habló de la estabilidad de las formulaciones en términos del mantenimiento de la eficacia conservante. No se reveló nada con respecto a la estabilidad física o química del compuesto activo.

En la Patente Japonesa Núm. 2.954.356, existe la siguiente descripción: - "El cloruro de benzalconio es un conservante ampliamente utilizado en soluciones oftálmicas. Sin embargo, el cloruro de benzalconio y otros compuestos de amonio cuaternario generalmente se consideran incompatibles con composiciones oftálmicas de fármacos con grupos ácidos, como fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Estos conservantes pierden su capacidad de funcionar ya que forman complejos con los compuestos del fármaco cargados".

En estas referencias, no hay descripción o sugerencia de, o de la manera de, mantener la eficacia conservante y la estabilidad del ingrediente activo farmacéutico.

Además, la Patente de los Estados Unidos 8 129 431 B2 se refiere a un líquido acuoso estable que contiene ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o su sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo, un polímero de tipo alquil aril poliéter alcohol tal como tiloxapol, o un éster de ácido graso de polietilenglicol tal como monoestearato

de polietilenglicol. La solicitud de patente internacional WO 98/52579 A1 se refiere a una composición oftálmica que contiene una sal divalente y un agente antiinflamatorio no esteroideo como producto precipitado.

Compendio

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición líquida acuosa que comprende: (a) ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; (b) un tensioactivo no iónico; (c) agua; y (d) un conservante oftálmicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en poliaminopropil biguanida ("PAPB"), policuaternio-1, perborato y mezclas de los mismos; en donde el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en Poloxámero 407, Octoxinol 40, aceite de ricino hidrogenado PEG40 y mezclas de los mismos; en donde al menos el 90 por ciento de la cantidad original de dicho ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo permanecen en la composición después del almacenamiento a 60°C, durante 4 semanas; y en donde la composición satisface los criterios de aceptación de eficacia conservante de la Farmacopea de los Estados Unidos 35 (2012).

En otro aspecto, la invención proporciona un método para inhibir la disminución de la eficacia conservante de un conservante oftálmicamente aceptable en una composición acuosa que comprende: (a) ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; y (b) un conservante oftálmicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en poliaminopropil biguanida ("PAPB"), policuaternio-1, perborato y mezclas de los mismos; cuyo método comprende incorporar un tensioactivo no iónico a la composición líquida acuosa; en donde el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en Poloxámero 407, Octoxinol 40, aceite de ricino hidrogenado PEG40 y mezclas de los mismos, y en donde la eficacia conservante satisface los criterios de aceptación de la eficacia conservante de la Farmacopea de los Estados Unidos 35 (2012).

Descripción detallada

Como resultado de diversos estudios, los autores de la presente invención han encontrado que, mediante la adición de cierto tensioactivo no iónico a una composición líquida acuosa que contiene un ingrediente activo farmacéutico ("API") de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, se inhibe la degradación de dicho API en dicha composición acuosa.

De acuerdo con la presente invención, al menos 90 por ciento (alternativamente, al menos 92 o al menos 94 por ciento) de la cantidad original de dicho API permanece en la composición después del almacenamiento a 60°C, durante 4 semanas. En una realización, dicho almacenamiento se lleva a cabo a la humedad ambiental.

Por ejemplo, una composición líquida acuosa puede comprender ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)-fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, un tensioactivo no iónico y agua. El tensioactivo no iónico se puede seleccionar del grupo que consiste en copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, polietilén glicol mono (alquilaril) éteres, triglicéridos polietoxilados, triglicéridos hidrogenados polietoxilados y mezclas de los mismos, y al menos 90 por ciento (alternativamente, al menos 92 o al menos 94 por ciento) de la cantidad original de dicho ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo permanece en la composición después del almacenamiento a 60°C, durante 4 semanas.

Semejante preparación líquida acuosa puede no incluir polisorbato 80.

Otra composición líquida acuosa ilustrativa comprende ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, un tensioactivo no iónico y agua, en donde el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, polietilén glicol mono (alquilaril) éteres, triglicéridos polietoxilados, triglicéridos hidrogenados polietoxilados y mezclas de los mismos.

Otra composición líquida acuosa ilustrativa más comprende ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, un tensioactivo no iónico, agua y un conservante oftálmicamente aceptable. El tensioactivo no iónico puede ser un poli (alquilaril) éter de polietilenglicol, y al menos 90 por ciento (alternativamente, al menos 92 o al menos 94 por ciento) de la cantidad original de dicho ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo permanece en la composición después del almacenamiento a 60°C, durante 4 semanas.

Un ejemplo adicional de dicha composición líquida acuosa puede comprender ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, un tensioactivo no iónico, agua y cloruro de benzalconio; en donde el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que

consiste en copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, mono (alquilaril) éteres de polietilenglicol, triglicéridos polietoxilados y mezclas de los mismos; y donde al menos 90 por ciento (alternativamente, al menos 92 o al menos 94 por ciento) de la cantidad original de dicho ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo permanece en la composición después del almacenamiento a 60°C, durante 4 semanas.

Otro ejemplo más puede ser una composición líquida acuosa de la presente invención que comprende ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, un tensioactivo no iónico, agua y un conservante oftálmicamente aceptable; en donde el tensioactivo no iónico es un polietilén glicol poli (alquilaril) éter; y en donde el conservante oftálmicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en clorhexidina, poliaminopropil biguanida ("PAPB"), policuaternio-1, policuaternio-42, perborato y mezclas de los mismos. El polietilén glicol poli (alquilaril) éter puede ser tiloxapol.

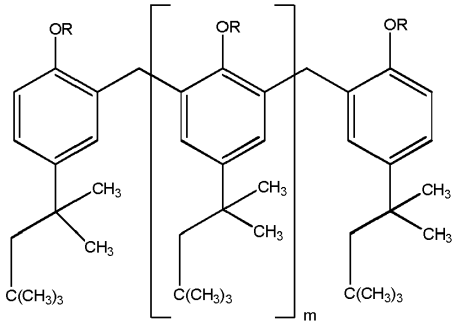
Los ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos del tipo de copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno son conocidos por sus nombres químicos de copolímero de bloques de α-hidro-ω-hidroxipoli(oxietileno)$_a$poli (oxipropileno)$_b$poli (oxietileno)$_a$ con fórmula de $HO(CH_2CH_2O)_a(CH_2CH_2CH_2O)_b(CH_2CH_2O)_aH$; en donde a está en el intervalo de 10-120, y b está en el intervalo de 20-60. Varios surfactantes de esta familia son conocidos bajo sus nombres comunes de poloxámero, como poloxámero 124, 188, 236, 338 y 407.

Poloxámero	*a*	*B*
124	12	20
188	80	27
237	64	37
338	141	44
407	101	56

Los ejemplos no limitantes de ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol incluyen ésteres de ácidos grasos que tienen 8-24 átomos de carbono (ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquíco, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico) y polietilenglicol que tienen 6-60 unidades repetitivas de $-CH_2CH_2O-$. Un monoéster de ácido graso de polietilenglicol es, por ejemplo, estearato de polioxilo 40.

Los ejemplos no limitantes de mono (alquilaril) éteres de polietilenglicol incluyen polietilén nonilfenil éteres (que tienen el nombre común de Nonoxynol o Nonoxinol, p. ej., Nonoxinol 9, 11 y 11) y polietilenglicol tetrametilbutilfenil éteres (que tienen el nombre común de Octoxynol u Octoxinol; p. ej., Octoxynol 9, 10, 16, 20, 30 y 40). Un polietilén glicol mono (alquilaril) éter es, por ejemplo, Octoxynol 40.

Un ejemplo no limitante de polietilén glicol poli (alquilaril) éter es tiloxapol, que tiene la Fórmula II.



(II)

$R = (CH_2CH_2O)_xH$
x = 8-10
m < 6

.

Los ejemplos no limitantes de triglicéridos polietoxilados y triglicéridos hidrogenados polietoxilados incluyen aceites de ricino N-polioxilados N (en donde N = 30-40, tal como aceite de ricino polioxilado 35 y aceite de ricino polioxilado 40) y aceites de ricino hidrogenados N-polioxilados (en donde N = 4-60, tal como aceite de ricino polioxilado 40 y

aceite de ricino polioxilado 60). Un tensioactivo no iónico es, por ejemplo, aceite de ricino polioxilado 40.

Como resultado de diversos estudios, los autores de la presente invención han descubierto que, mediante la adición de cierto tensioactivo no iónico tal como el descrito en la presente memoria, a una preparación líquida acuosa de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, la solución acuosa se vuelve estable dentro de un intervalo de pH, y puede inhibir el cambio en la cantidad del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético a lo largo del tiempo. Adicionalmente, cuando la solución acuosa contiene un conservante, el deterioro en el efecto conservante de dicho conservante se puede inhibir durante un período de tiempo significativo, tal como al menos 28 días. Además, la preparación de la invención puede reducir o evitar la irritación de los ojos.

A saber, la presente invención proporciona:

(1) Una composición líquida acuosa que comprende: (a) ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; (b) un tensioactivo no iónico; (c) agua; y (d) un conservante oftálmicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en poliaminopropil biguanida ("PAPB"), policuaternio-1, perborato y mezclas de los mismos; en donde el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en Poloxámero 407, Octoxinol 40, aceite de ricino hidrogenado PEG40 y mezclas de los mismos; en donde al menos el 90 por ciento de la cantidad original de dicho ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo permanece en la composición después del almacenamiento a 60°C, durante 4 semanas; y en donde la composición satisface los criterios de aceptación de eficacia conservante de la farmacopea de los Estados Unidos 35 (2012).

(2) La preparación líquida acuosa de acuerdo con el apartado (1), en donde la concentración del tensioactivo no iónico está en el intervalo de 0,005 % p/v a 0,12 % p/v.

(3) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (2) anteriores, en donde la concentración del tensioactivo no iónico está en el intervalo de 0,007 % p/v a 0,1 % p/v.

(4) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores, en donde la concentración del tensioactivo no iónico está en el intervalo de 0,01 % p/v a 0,07 % p/v.

(5) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (4) anteriores, en donde la concentración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo es de 0,01 a 0,5 % p/v.

(6) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (5) anteriores, en donde la concentración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo es de 0,01 a 0,2 % p/v.

(7) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (6) anteriores, en donde la concentración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo es de 0,01 a 0,1 % p/v.

(8) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (7) anteriores, en donde la concentración del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo es de 0,05 a 0,1 % p/v.

(9) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (8) anteriores, en donde la sal farmacológicamente aceptable de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético es una sal de sodio.

(10) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (9) anteriores, en donde el pH de la preparación líquida acuosa está dentro de un intervalo de 7 a 9.

(11) La preparación líquida acuosa de acuerdo con los apartados (1) a (10) anteriores, en donde el pH de la preparación líquida acuosa está dentro de un intervalo de 7,3 a 8,5.

(12) La preparación líquida acuosa de acuerdo con los apartados (1) a (11) anteriores, en donde el pH de la preparación líquida acuosa está dentro de un intervalo de 7,4 a 8,3.

(13) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12) anteriores, en donde la preparación líquida acuosa es una gota para los ojos.

(14) La preparación líquida acuosa de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (13) anteriores, en donde la preparación líquida acuosa es una gota nasal.

(15) Un método para inhibir la disminución de la eficacia conservante de un conservante oftálmicamente aceptable en una composición acuosa que comprende: (a) ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; y (b) un conservante oftálmicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en poliaminopropil biguanida ("PAPB"), policuaternio-1, perborato y mezclas de los mismos; cuyo método comprende incorporar un tensioactivo no iónico a la composición líquida acuosa; en donde el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en Poloxámero 407, Octoxinol 40, aceite de ricino hidrogenado PEG40 y mezclas de los mismos, y en donde la eficacia conservante satisface los criterios de aceptación de la eficacia conservante de la Farmacopea de los Estados Unidos 35 (2012).

(16) Una preparación líquida, como se describe en uno cualquiera de los apartados (1) a (14) anteriores, en donde la preparación, composición o formulación líquida no incluyen ningún poliol.

(17) La preparación líquida del apartado (16) anterior, en donde el poliol es manitol.

De acuerdo con la presente invención, se puede preparar una preparación líquida acuosa estable que contiene ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo incorporando un tensioactivo no iónico, elegido entre los descritos en la reivindicación 1, a una preparación líquida acuosa que contiene ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. Asimismo, una preparación líquida acuosa de la presente invención, en donde se incorpora un conservante como se define en la reivindicación 1 y tiene una eficacia conservante suficiente. De acuerdo con la presente invención, semejante eficacia conservante satisface los criterios de aceptación de la farmacopea de los Estados Unidos 35 (2012).

Por lo tanto, la preparación líquida acuosa de la presente invención se utiliza ventajosamente como una gota ocular para el tratamiento de, por ejemplo, blefaritis, conjuntivitis, escleritis e inflamación postoperatoria. Además, semejante preparación líquida acuosa se puede utilizar como una gota nasal para el tratamiento de, por ejemplo, rinitis alérgica y rinitis inflamatoria (p. ej., rinitis crónica, rinitis hipertrófica, pólipo nasal, etc.).

La sal farmacológicamente aceptable del ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético incluye, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio y potasio, y una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio y una sal de magnesio, entre las cuales especialmente preferible la sal de sodio.

El ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético y su sal farmacológicamente aceptable se pueden preparar de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-23052/1977 (correspondiente a la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.045.576) o mediante un método similar al mismo. Estos compuestos se pueden obtener en forma de su hidrato dependiendo de las condiciones de síntesis y las condiciones de recristalización. El hidrato incluye 1/2 hidrato, 1 hidrato y 3/2 hidrato, de los cuales es preferible el 3/2 hidrato.

En la preparación líquida acuosa de la presente invención, el contenido (intervalo de concentración) de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo es habitualmente de aproximadamente 0,01 a 0,5% p/v, o de aproximadamente 0,03 a 0,2 % p/v, o de aproximadamente 0,05 a 0,2 % p/v, o de aproximadamente 0,05 a 0,1 % p/v, o de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,1 % p/v. La concentración se puede variar apropiadamente para que tenga cualquier valor numérico en dichos intervalos, dependiendo del propósito de uso y del grado de la enfermedad a tratar.

Según se utiliza en la presente memoria, el grupo "alquilo" puede tener un número de carbonos en el intervalo de 1 a 18. Por ejemplo, el grupo alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-etilpropilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo, isoheptilo, octilo, isooctilo, nonilo, isononilo, decilo, isodecilo, undecilo, isoundecilo, dodecilo, isododecilo, tridecilo, isotridecilo, tetradecilo, isotetradecilo, pentadecilo, isopentadecilo, hexadecilo, isohexadecilo, heptadecilo, isoheptadecilo, octadecilo, isooctadecilo, e isómeros de los mismos. Por ejemplo, el grupo octilo incluye isooctilo, sec-octilo, 1-metilheptilo, 1-etilhexilo, 2-etilhexilo, 1-propilpentilo, 1,5-dimetilhexilo y 1,1,3,3-tetrametilbutilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el grupo "arilo" incluye uno o más anillos condensados o unidos por puentes que tienen un número total de carbonos de 5 a 14. Preferiblemente, el grupo arilo es el grupo fenilo.

El grupo polioxietileno se puede representar por la fórmula $O(CH_2CH_2O)_xH$ en la que x es un número entero de 5 a 100, inclusive; tal como 5 a 60, o 5 a 40, o 5 a 30.

El ácido graso de un éster de ácido graso de polietilenglicol puede ser un ácido graso que tiene un número de carbonos de 8 a 24. Los ejemplos no limitantes de tales ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol son monoestearato de polietilenglicol (p. ej., estearato de polioxilo 8, estearato de polioxilo 40, etc.), monolaurato de polietilenglicol, monooleato de polietilenglicol, diisoestearato de polietilenglicol, dilaurato de polietilenglicol, dioleato de polietilenglicol y similares. En algunas realizaciones, se utiliza estearato de polioxilo 40. El estearato de polioxilo 40 es un tensioactivo no iónico y es un éster de ácido monosteárico de un polímero condensado de óxido de etileno. Se puede ser representa por la fórmula $C_{17}H_{35}COO(CH_2CH_2O)_nH$, en donde n es aproximadamente 40.

Aunque el intervalo de concentración del tensioactivo no iónico en la preparación líquida acuosa de la presente invención depende del tipo de compuestos utilizados, la concentración mínima es de aproximadamente 0,01% p/v y la concentración máxima es de aproximadamente 0,5% p/v. Por ejemplo, el intervalo de concentración de un tensioactivo no iónico puede ser de 0,01 % p/v a 0,05 % p/v, de 0,01 % p/v a 0,07 p/v, de 0,01 % p/v a 0,1 % p/v, de 0,01 % p/v a 0,12 % p/v, de 0,02 % p/v a 0,05 % p/v, de 0,02 % p/v a 0,07 p/v, de 0,02 % p/v a 0,1 % p/v, de 0,02 % p/v a 0,12 % p/v, de 0,03 % p/v a 0,05 % p/v, de 0,03 % p/v a 0,07 p/v, de 0,03 % p/v a 0,1 % p/v, o de 0,03 % p/v a 0,12 % p/v.

La razón de incorporación de un tensioactivo no iónico a la preparación líquida acuosa de la invención está dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3, o de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5, partes en peso con respecto a 1 parte en peso de ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o su sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo.

En algunas realizaciones, cuando el conservante es policuaternio-1 (también conocido como Polyquad®), una preparación, composición o formulación de la presente invención excluye polioles. En un aspecto, semejante preparación, composición o formulación todavía pueden satisfacer los criterios de aceptación de eficacia conservante de la Farmacopea de los Estados Unidos 35 (2012).

Adicionalmente, siempre que se logre el propósito de la presente invención, se pueden agregar apropiadamente diversos aditivos convencionales tales como agentes de ajuste de la tonicidad, tampones, espesantes, estabilizadores, agentes quelantes, agentes de control del pH, perfumes y similares a la preparación líquida acuosa de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de agentes de ajuste de la tonicidad incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, monosacáridos (tales como glucosa) o disacáridos (tales como sacarosa). Los tampones incluyen, por ejemplo, tampón de fosfato, tampón de borato, tampón de citrato, tampón de tartrato, tampón de acetato, ácido bórico, bórax, aminoácidos y similares. Los espesantes incluyen polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, carboxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poli(acrilato de sodio) y similares. Los estabilizadores incluyen sulfitos tales como sulfito de sodio y similares. Los agentes quelantes incluyen edetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio y similares. Los agentes de control de pH incluyen ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido fosfórico, ácido acético y similares. Los perfumes incluyen 1-mentol, borneol, alcanfor, aceite de eucalipto y similares.

Con respecto a las concentraciones de los diversos aditivos anteriores en la preparación líquida acuosa de la presente invención, se puede incluir un agente de ajuste de la tonicidad para lograr una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 230 a 350 mOsmoles/kg (o de aproximadamente 270 a aproximadamente 320 mOsmoles/kg).

La concentración del agente tamponador se elige apropiadamente para que alcance el pH deseado, dependiendo del agente tamponador. Tal elección está dentro del conocimiento práctico de la técnica. Por ejemplo, la concentración del agente tamponador puede estar en el intervalo de 0,01 a 2% p/v.

La concentración del espesante que se va a agregar puede estar en el intervalo de 0,1 a 10% p/v, o de 0,1 a 3% p/v, o de 0,1 a 1 % p/v.

El pH de la preparación líquida acuosa de la presente invención se ajusta a aproximadamente 6 a 9, o aproximadamente 7 a 9, o aproximadamente 7,3 a 8,5, o aproximadamente 7,4 a 8,3.

Siempre que se logre el propósito de la presente invención, se pueden agregar de forma apropiada otros tipos de ingredientes farmacéuticos activos para tratar o mejorar afecciones o trastornos adicionales si dichos otros ingredientes farmacéuticos activos son compatibles con bromfenaco o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables (físicamente, químicamente y fisiológicamente).

La preparación líquida acuosa de la presente invención se puede preparar por medio de un método conocido per se o de acuerdo con el método descrito en la farmacopea Japonesa, 14ª Edición, General Rules for Preparations, Solutions or Ophthalmic solutions.

Por ejemplo, se pueden agregar todos los ingredientes deseados en cantidades apropiadas (para alcanzar las concentraciones finales) a un recipiente esterilizado, equipado con un control de temperatura, un control de la atmósfera interna, una purga y aperos de mezclado apropiados. Los ingredientes se pueden agregar secuencialmente o juntos. El contenido del recipiente se mezcla a fondo hasta que el contenido sea uniforme. El contenido se empaqueta en condiciones de esterilidad en unidades individuales.

La preparación líquida acuosa de la presente invención se puede aplicar a animales de sangre caliente tales como seres humanos, ratas, ratones, conejos, vacas, cerdos, perros, gatos y similares.

La preparación líquida acuosa de la presente invención se puede preparar fácilmente disolviendo los componentes mencionados anteriormente, por ejemplo, en agua destilada o agua purificada estéril. Por ejemplo, la preparación líquida acuosa en forma de gotas para los ojos se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en el segmento anterior o posterior del ojo tales como blefaritis, conjuntivitis, escleritis, inflamación postoperatoria y similares. La dosis de la preparación líquida acuosa que contiene 0,1% p/v de 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio hidratado se administra, por ejemplo, a un adulto de 3 a 6 veces al día en una

cantidad de 1 a 2 gotas una vez. Dependiendo del grado de la enfermedad, se controla adecuadamente la frecuencia de dosificación.

La presente invención se ilustra por medio de ejemplos no limitantes descritos a continuación.

Las tablas 1, 2, 3, 4, 5 y 6 presentan composiciones ejemplares no limitativas de la presente invención. Las tablas 1R, 2R, 3R, 4R, 5R y 6R presentan los resultados de los ensayos de estabilidad y eficacia conservante de estas composiciones.

Las tablas 1R, 2R, 3R, 4R y 5R muestran la cantidad restante de 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio después del almacenamiento a 60ºC durante 4 semanas como el porcentaje de la cantidad original de 2- amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio en el momento de la producción. También se tuvo en cuenta la corrección de la vaporización de humedad del contenedor. Como es evidente a partir de estas Tablas, la cantidad restante de 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacetato de sodio en estas composiciones indica que el bromfenaco es sorprendentemente estable en una amplia variedad de composiciones que comprenden diversos tensioactivos no iónicos y conservantes. Estos resultados indican que estas composiciones ilustrativas o algunas de sus variaciones tienen buena estabilidad para su uso como productos farmacéuticos, tales como gotas para los ojos.

El ensayo de eficacia conservante de estas composiciones se llevó a cabo frente a *Staphylococcus aureus* (denominado en lo sucesivo *S. Aureus*), *Escherichia coli* (denominado en lo sucesivo *E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (denominado en lo sucesivo *P. aeruginosa*), *Candida albicans* (denominado en lo sucesivo *C. albicans*) y *Aspergillus brasiliensis* (denominado en lo sucesivo *A. brasiliensis*).

Los resultados se muestran en las Tablas 1R, 2R, 3R, 4R, 5R y 6R.

Los criterios EP A y los criterios EP B para la eficacia conservante se dan a continuación.

Criterio EP A (2012):

Recuento de células viables de bacterias (*S. aureus, P. aeruginosa*) 6 horas, 24 horas y 28 días después de la inoculación disminuye a no más de 1/100, no más de 1/1000, e indetectable, respectivamente.

Recuento de células viables de hongos (*C. albicans, A. brasiliensis*) 7 días después de la inoculación disminuye a no más de 1/100, y después de eso, el recuento de células se estabiliza o disminuye.

Criterio EP B (2012):

Recuento de células viables de bacterias (*S. Aureus, P. aeruginosa*) a las 24 horas y 7 días después de la inoculación disminuye a no más de 1/10 y no más de 1/1000, respectivamente, y posteriormente, el recuento de células se estabiliza o disminuye.

Recuento de células viables de hongos (*C. albicans, A. brasiliensis*) a los 14 días después de la inoculación disminuye a no más de 1/10, y después de eso, el recuento de células mantiene el mismo nivel que el de 14 días después de la inoculación.

Los criterios de la USP (2012) para productos oftálmicos se proporcionan a continuación.

Recuento de células viables de bacterias (*E. coli, S. aureus, P. aeruginosa*) disminuye a no más de 1/10 (del recuento inicial) a los 7 días después de la inoculación inicial, no más de 1/1000 (del recuento inicial) a los 14 días después de la inoculación inicial, y a los 28 días no aumenta desde el recuento de células de 14 días.

Recuento de células viables de hongos (*C. albicans, A. brasiliensis*) no aumenta desde el recuento de células calculado inicial a los 7, 14 y 28 días después de la inoculación inicial.

Tabla 1. Preparaciones no limitantes de la presente invención que incluyen conservantes representativos

Ingrediente	NGB-1 (% p/v)	NGB-2 (% p/v)	NGB-3 (% p/v)	NGB-4 (% p/v)	NGB-5 (% p/v)	NGB-1 A (% p/v)
Bromfenaco	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Ácido bórico	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Borato de sodio	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Sulfito de sodio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

Ingrediente	NGB-1 (% p/v)	NGB-2 (% p/v)	NGB-3 (% p/v)	NGB-4 (% p/v)	NGB-5 (% p/v)	NGB-1 A (% p/v)
EDTA	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Povidona	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tiloxapol	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
NaOH 2N	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 8,3
Policuaternio-1	0,001	---	---	---	---	0,001
Policuaternio-42	---	0,003	---	---	---	---
Perborato de sodio	---	---	0,02		---	---
Dequest 2060[a]			0,005			
PAPB	---	---	---	0,0001	---	---
Clorhexidina	---	---	---	---	0,005	---
[a]Perborato genera una baja concentración de peróxido de hidrógeno que requiere fosfonatos para la estabilidad						

Tabla 1R. Resultados

Estabilidad Bromfenaco

		NGB-1 (Tiloxapol + PQ1)				NGB-2 (Tiloxapol + PQ-42)				NGB-3 (Tiloxapol + Perborato)				NGB-4 (Tiloxapol + PAPB)				NGB-5 (Tiloxapol + Clorhexidina)			
		(Inicial)		(1 Mes @60°C)		(Inicial)		(1 Mes @60°C)		(Inicial)		(1 Mes @60°C)		(Inicial)		(1 Mes @60°C)		(Inicial)		(1 Mes @60°C)	
Unidades	Nombre Componente	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2
% Declarado en la etiqueta	Bromfenaco	101	101	98	98	102	102	98	99	102	102	97	98	102	101	98	98	99	99	96	95
	Impurezas Totales (Excluyendo U-II)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Impurezas Totales	0,0	0,0	0,6	0,7	0,0	0,0	0,9	1,0	0,1	0,0	0,9	1,0	0,0	0,0	1,0	1,1	0,0	0,0	1,2	1,1
Dímero (Inspección Visual)		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado	

ND = No Detectado

<0,1% = Impureza Individual es menor de 0,1% declarado en la etiqueta y por debajo del límte de informe

Eficacia Conservante

NGB-1

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,32	~3,54	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	>4,13	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02
N/A = no disponible porque no hay ningún requisito en este punto de tiempo							

NGB-2

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,16	~3,28	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	>4,13	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-3

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,65	3,18	2,92
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,69	>4,53	>4,53
E. coli	0,79	N/A	2,46	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	-0,12	N/A	-0,03	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	0,12	N/A	2,06	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-4

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,68	2,73	~3,28
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~4,53	>4,53	>4,53
E. coli	~3,01	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,61	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	2,39	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-5

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,10	~4,10	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,54	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	~4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-1 A

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,73	~3,32	~3,88
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~4,53	>4,53	>4,53
E. coli	~3,01	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,61	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	2,39	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

El Bromfenaco es químicamente estable en las composiciones de la presente invención en presencia de una amplia variedad de conservantes.

La Tabla 1 muestra composiciones que comprenden el tensioactivo no iónico tiloxapol y conservantes ilustrativos distintos del cloruro de benzalconio ("BAK"): policuat-1, policuat-42, perborato/Dequest® 2060, poliaminopropil-biguanida y clorhexidina. La estabilidad química se evalúa a partir de la cantidad restante de bromfenaco en la formulación después del almacenamiento a 60°C durante 4 semanas (un ensayo de estabilidad agresivo) bajo la humedad ambiental. Los resultados de estabilidad se muestran en la Tabla 1R.

Los resultados muestran la estabilidad del bromfenaco para todos los conservantes sometidos a ensayo, al menos tan buenos como, si no mejores, que los de la formulación con BAK. Compárense con los datos descritos en la Patente de los Estados Unidos 8.129.431. Aquí, la pérdida de bromfenaco está en el intervalo de 3-5%, mostrando la clorhexidina la mayor cantidad de pérdida de bromfenaco (5%).

Las composiciones que incluyen policuatrenio-1 o policuaternio-42 satisfacen los tres criterios de eficacia conservante. La composición que incluye PAPB satisface los criterios de eficacia conservante de EP-B y USP. La composición que incluye perborato de sodio/Dequest 2060 satisface los criterios de eficacia conservante de la USP.

Tabla 2. Preparaciones no limitantes de la presente invención que incluyen tensioactivos representativos

Ingrediente	NGB-6 (% p/v)	NGB-7 (% p/v)	NGB-8 (% p/v)	NGB-9 (% p/v)
Bromfenaco	0,07	0,07	0,07	0,07
Ácido bórico	1,4	1,4	1,4	1,4
Borato de sodio	0,74	0,74	0,74	0,74
Sulfito de sodio	0,2	0,2	0,2	0,2
EDTA	0,02	0,02	0,02	0,02
Povidona	1,00	1,00	1,00	1,00
NaOH 2N	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8
BAK	0,005	0,005	0,005	0,005
Poloxámero 407	0,02	---	---	---
Estearato de polioxilado 40	---	0,15	---	---
Octoxinol 40	---	---	0,003	---
aceite de ricino hidrogenado PEG-40	---	---	---	0,02

Tabla 2R. Resultados

Estabilidad Bromfenaco																	
		NGB-6 (BAK + Poloxámero 407)				NGB-7 (BAK + Estearato polioxilado 40)				NGB-8 (BAK + Octoxinol 40)				NGB-9 (BAK + Aceite de ricino PEG-40)			
		(Inicial)		(1 @ Mes 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)	
Unidades	Nombre del componente	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2
% Declarado en la etiqueta	Bromfenaco	101	102	94	94	100	99	88	88	101	100	94	94	100	101	94	95
	Impurezas totales (Excluyendo U-II)	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
	Impurezas totales	0,0	0,0	2,2	2,2	0,0	0,0	3,7	4,3	0,0	0,0	2,4	2,4	0,0	0,0	2,3	2,3
Dímero (Inspección visual)		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado	
ND = No detectado <0,1% = La impureza individual es menos del 0,1% declarado en la etiqueta y por debajo del límite de informe.																	

Eficacia Conservante

NGB-6

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,10	>4,10	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	>4,13	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02
N/A = no disponible porque no hay ningún requisito en este punto de tiempo							

NGB-8

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,10	>4,10	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	>4,13	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-9

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,10	>4,10	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	~3,83	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

El Bromfenaco es químicamente estable en composiciones que comprenden una variedad de tensioactivos no iónicos.

La Tabla 2 muestra composiciones que comprenden una variedad de tensioactivos no iónicos ilustrativos distintos de tiloxapol: Poloxámero 407, estearato de polioxilo 40, Octoxinol 40 y aceite de ricino PEG-40. Los resultados de estabilidad se muestran en la Tabla 2R. Los resultados muestran la estabilidad del bromfenaco para estos tensioactivos, comparable a la de tiloxapol. Compárense con los datos sobre tiloxapol en la Patente de los Estados Unidos 8.129.431. Aquí, la pérdida de bromfenaco está en el intervalo de 5-6% con Poloxámero 407, Octoxinol 40 y aceite de ricino PEG-40. La pérdida de bromfenaco de 12% con estearato de polioxilo 40 se debió a una alta concentración de este agente tensioactivo, que se eligió para la formulación del ensayo. Sin embargo, se puede lograr una mejor estabilidad de bromfenaco (comparable a la de la formulación que contiene tiloxapol) con concentraciones más bajas de estearato de polioxilo 40. Las formulaciones NGB-6, NGB-8 y NGB-9 satisfacen los tres criterios de eficacia conservante.

Tabla 3. Composiciones no limitantes de la presente invención que incluyen combinaciones representativas de tensioactivos y conservantes

Ingrediente	NGB-10 (% p/v)	NGB-1 1 (% p/v)	NGB-12 (% p/v)	NGB-13 (% p/v)	NGB-14 (% p/v)	NGB-14A (% p/v)
Bromfenaco	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Ácido bórico	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Borato de sodio	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Sulfito de sodio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
EDTA	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Povidona	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
NaOH 2N	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 8,3
Policuaternio-1	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Poloxámero 407	0,02	---	---	---	---	---
Estearato de polioxilo 40	---	0,15	---	---	---	---
Octoxinol 40	---	---	0,003	---	---	---
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	---	---	---	0,02	---	---
Polisorbato 80	---	---	---	---	0,15	0,15

Tabla 3R. Resultados

Estabilidad Bromfenaco

		NGB-10 (PQ1 + Poloxámero 407)				NGB-11 (PQ1 + Estearato de Polioxilo 40)				NGB-12 (PQ1 + Octoxinol 40)				NGB-13 (PQ1 + Aceite de ricino PEG-40)				NGB-14 (PQ1 + Polisorbato 80)			
		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)	
Unidades	Nombre Componente	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2
% Declarado en la Etiqueta	Bromfenaco	101	101	95	95	98	99	86	87	101	100	93	93	100	101	93	93	100	99	86	86
	Impurezas Totales (Excluyendo U-II)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,6	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,4	0,6	0,8	0,9
	Impurezas Totales	0,0	0,0	1,7	1,9	0,0	0,0	5,3	5,9	0,0	0,0	3,2	3,1	0,0	0,0	2,7	3,1	0,4	0,6	6,9	7,3
Dímero (Inspección Visual)		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado	

ND = No Detectado

<0,1% = La impureza individual es menor de 0,1% de lo declarado en la etiqueta y por debajo del límite de informe

Eficacia Conservante

NGB-10

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,02	>4,10	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	*>4,45*	>4,45	>4,45
S. aureus	>4,13	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02
N/A = no disponible porque no hay ningún requisito en este punto de tiempo							

NGB-12

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,05	>4,10	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	>4,13	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-13

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	3,05	~3,80	2,92
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	>4,13	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-14

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,97	3,22	>4,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	>4,45	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	>4,13	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	>4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-14A

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	3,00	~3,24	~3,80
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~4,11	>4,53	>4,53
E. coli	~4,23	N/A	>4,45	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	~3,10	N/A	>4,13	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	~4,02	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

El Bromfenaco es químicamente estable en composiciones que comprenden una combinación de Polyquat-1 y tensioactivos seleccionados.

La Tabla 3 muestra composiciones dentro del alcance de la presente invención, que comprenden el conservante Policuat-1 (en lugar de BAK) y tensioactivos distintos de tiloxapol (Poloxámero 407, estearato de polioxilo 40, Octoxinol 40, aceite de ricino PEG-40 y polisorbato 80). Los resultados de estabilidad se muestran en la Tabla 3R. Los resultados muestran la estabilidad del bromfenaco en formulaciones que contienen Policuat-1 y Poloxámero 407, Octoxinol 40 o aceite de ricino PEG-40. La estabilidad para estas formulaciones es comparable a la de las que contienen BAK y tiloxapol. Compárense con los datos sobre tiloxapol en la Patente de los Estados Unidos 8.129.431. Aquí, la pérdida de bromfenaco está en el intervalo de 5-7% con Poloxámero 407, Octoxinol 40 y aceite de ricino PEG-40. La pérdida de bromfenaco de 13% con estearato de polioxilo 40 puede deberse a una alta concentración de este agente tensioactivo, que se eligió para la formulación de ensayo. Sin embargo, se puede lograr una mejor estabilidad del bromfenaco (comparable a la de la formulación que contiene tiloxapol) con concentraciones más bajas de estearato de polioxilo 40. Una mayor pérdida de bromfenaco con polisorbato 80 es compatible con los hallazgos previos descritos en la Patente '431.

Estos resultados muestran que las combinaciones de Policuat-1 y otros tensioactivos seleccionados son alternativas novedosas y no obvias a la combinación de BAK y tiloxapol. Es sorprendente que estas formulaciones, que no incluyen ningún poliol, satisfagan los tres criterios de eficacia conservante solo con el conservante policuaternio-1.

Tabla 4. Preparaciones adicionales no limitantes de la presente invención que incluyen combinaciones representativas de tensioactivos y conservantes

Ingrediente	NGB-15 (% p/v)	NGB-16 (% p/v)	NGB-1 7 (% p/v)	NGB-18 (% p/v)	NGB-19 (% p/v)
Bromfenaco	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Ácido bórico	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Borato de sodio	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Sulfito de sodio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
EDTA	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Povidona	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
NaOH 2N	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8
PAPB	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Poloxámero 407	0,02	---	---	---	---
Estearato de polioxilo 40	---	0,15	---	---	---
Octoxinol 40	---	---	0,003	---	---
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	---	---	---	0,02	---
Polisorbato 80	---	---	---	---	0,15

Tabla 4R. **Resultados**

Estabilidad Bromfenaco

		NGB-15 (PAPB + Poloxámero 407)				NGB-16 (PAPB + Estearato de Polioxilo 40)				NGB-17 (PAPB + Octoxinol 40)				NGB-18 (PAPB + Aceite de Ricino PEG-40)				NGB-19 (PAPB + Polisorbato 80)			
		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)		(Inicial)		(1 Mes @ 60°C)	
Unidades	Nombre Componente	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2
% Declarado en la Etiqueta	Bromfenaco	101	101	97	98	100	100	93	94	101	102	97	99	102	102	98	98	99	101	96	96
	Impurezas Totales (Excluyendo U-II)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	0,2	0,2
	Impurezas Totales	0,1	0,0	1,9	2,0	0,0	0,1	4,4	4,4	0,0	0,0	2,1	2,1	0,0	0,0	2,2	2,2	0,4	0,4	3,7	3,9
Dímero Inspección Visual)		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado		N/A		Precipitado Color Rojo Visible No Detectado	

ND = No Detectado

< 0,1% = La impureza individual es menor de 0,1% de lo declarado en la etiqueta y por debajo del límite de informe

Eficacia Conservante

NGB-15

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	1,88	3,20	2,94
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	0,65	N/A	2,52	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,52	N/A	0,60	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	0,24	N/A	2,06	N/A	>4,02	>4,02	>4,02
N/A = no disponible porque no hay ningún requisito en este punto de tiempo							

NGB-17

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,16	2,82	3,10
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	>4,53	>4,53	>4,53
E. coli	0,82	N/A	~4,33	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,06	N/A	0,19	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	0,39	N/A	>4,02	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-18

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,46	2,91	2,83
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,93	>4,53	>4,53
E. coli	0,69	N/A	1,80	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,17	N/A	0,14	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	0,18	N/A	1,37	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-19

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,58	2,65	~3,30
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,32	>4,53	>4,53
E. coli	0,83	N/A	2,03	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,19	N/A	0,15	N/A	>4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	0,25	N/A	1,61	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

El Bromfenaco es químicamente estable en una combinación de PAPB (Poliaminopropil Biguanida) y tensioactivos seleccionados.

La Tabla 4 muestra una formulación reivindicada con el conservante PAPB (en lugar de BAK) y tensioactivos distintos de tiloxapol (Poloxámero 407, estearato de polioxilo 40, Octoxinol 40, aceite de ricino PEG-40 y polisorbato 80). Los resultados de estabilidad se muestran en la Tabla 4R.

Sorprendentemente, los resultados muestran una estabilidad de buena a excelente de bromfenaco en formulaciones que contienen PAPB y estos tensioactivos, incluso para estearato de polioxilo 40 a alta concentración y polisorbato 80. Estos hallazgos no son obvios para los expertos en la técnica, ni patentables.

La estabilidad para estas formulaciones es mejor que para la formulación que contiene BAK y tiloxapol. Compárese con los datos sobre tiloxapol en la Patente de los Estados Unidos 8.129.431. Aquí, la pérdida de bromfenaco está en el intervalo de 2-4% con Poloxámero 407, Octoxinol 40, aceite de ricino PEG-40 y polisorbato 80. La pérdida de bromfenaco es más alta, 6-7% con estearato de polioxilo 40. Sin embargo, este resultado puede deberse a la alta concentración de estearato de polioxilo 40 utilizado en esta formulación. Se puede lograr una mejor estabilidad del bromfenaco (comparable a la de la formulación que contiene tiloxapol) con concentraciones más bajas de estearato de polioxilo 40.

Estos resultados muestran que las combinaciones del conservante PAPB y los tensioactivos no iónicos seleccionados son realizaciones nuevas y no obvias sobre la combinación de BAK y tiloxapol. A una concentración muy baja de PAPB de 0,0001% p/v, estas formulaciones pueden satisfacer los criterios de eficacia conservante de la USP.

Tabla 5. Preparaciones adicionales no limitantes de la presente invención que incluyen combinaciones representativas de tensioactivos y conservantes

Ingrediente	NGB-20 (% p/v)	NGB-21 (% p/v)	NGB-22 (% p/v)	NGB-23 (% p/v)	NGB-24 (% p/v)	NGB-25 (% p/v)
Bromfenaco	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Ácido bórico	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Borato de sodio	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74
Sulfito de sodio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
EDTA	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Povidona	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
NaOH 2N	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8	pH a 7,8
Sodio	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Perborato Dequest 2060[a]	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Poloxámero 407	0,02	---	---	---	---	---
Estearato de polioxilo 40	---	0,15	---	---	---	---
Octoxinol 40	---	---	0,003	---	---	---
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	---	---	---	0,02	---	---
Polisorbato 80	---	---	---	---	0,15	---
[a]Perborato genera una baja concentración de peróxido de hidrógeno que requiere fosfonatos para la estabilidad						

Eficacia Conservante

NGB-20

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,04	2,13	2,80
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,61	>4,53	>4,53
E. coli	0,74	N/A	2,56	N/A	~4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,11	N/A	0,20	N/A	~4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	0,47	N/A	2,10	N/A	~4,02	>4,02	>4,02
N/A = no disponible porque no hay ningún requisito en este punto de tiempo							

NGB-22

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,02	2,16	2,77
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,61	>4,53	>4,53
E. coli	0,71	N/A	2,62	N/A	~4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,13	N/A	>4,130,16	N/A	~4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	0,30	N/A	2,22	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-23

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,04	2,16	2,66
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,50	>4,53	>4,53
E. coli	0,79	N/A	2,56	N/A	>4,45	>4,45	>4,45
S. aureus	0,16	N/A	0,17	N/A	~4,13	>4,13	>4,13
P. aeruginosa	0,36	N/A	2,10	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

NGB-25

Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	N/A	N/A	N/A/	N/A	2,10	2,63	2,89
C. Albicans	N/A	N/A	N/A/	N/A	~3,58	>4,53	>4,53
E. coli	0,78	N/A	2,56	N/A	~4,33	>4,45	>4,45
S. aureus	0,12	N/A	0,23	N/A	~3,70	>4,1 3	>4,13
P. aeruginosa	0,44	N/A	2,14	N/A	>4,02	>4,02	>4,02

El Bromfenaco es químicamente estable en una combinación de perborato, un agente quelante y tensioactivos seleccionados.

La Tabla 5 muestra una formulación reivindicada con la combinación conservante de perborato (en lugar de BAK) y el agente quelante Dequest® 2060, y tensioactivos distintos de tiloxapol (Poloxámero 407, estearato de polioxilo 40, Octoxinol 40, aceite de ricino PEG-40 y polisorbato 80).

Los resultados de estabilidad se muestran en la Tabla 5R.

La estabilidad del bromfenaco en las formulaciones que contienen perborato/Dequest® 2060 y Poloxámero 407, Octoxinol 40 o aceite de ricino PEG-40 es incluso algo mejor que para la formulación que contiene BAK y tiloxapol. Compárese con los datos sobre tiloxapol en la Patente de los Estados Unidos 8.129.431. Aquí, la pérdida de bromfenaco está en el intervalo de 4-8% con Poloxámero 407, Octoxinol 40 y aceite de ricino PEG-40. La pérdida de bromfenaco es mayor de 14-15% con estearato de polioxilo 40. Sin embargo, este resultado se puede deber a la alta concentración de estearato de polioxilo 40 utilizado en esta formulación. Se puede lograr una mejor estabilidad del bromfenaco (comparable a la de la formulación que contiene tiloxapol) con concentraciones más bajas de estearato de polioxilo 40.

La pérdida de bromfenaco es de 13-14% con polisorbato 80. Esto es compatible con los resultados del cloruro de benzalconio ("BAK")/polisorbato 80 descritos en la patente '431. Además, se sospecha que el polisorbato 80 (que tiene un radical sacárido) puede ser degradado fácilmente por un agente oxidante como el perborato.

La Tabla 5R (experimento NGB-25) muestra que sin polisorbato 80, la estabilidad de bromfenaco en la formulación que contiene perborato (pérdida de bromfenaco de 5-6%) es sorprendentemente incluso algo mejor que la de la formulación que contiene BAK/tiloxapol.

Estos resultados muestran que las combinaciones del conservante perborato/agente quelante (tal como Dequest® 2060) y Poloxámero 407, Octoxinol 40 o aceite de ricino PEG-40 son novedosas y no obvias con la combinación de BAK y tiloxapol. A una baja concentración de perborato de sodio al 0,02% p/v, estas formulaciones pueden satisfacer los criterios de eficacia conservante de la USP.

Tabla 6. Estudio del efecto del manitol (un poliol) o el Tiloxapol (un poliéter) sobre la eficacia de Policuaternio-1 (un conservante) en una composición que comprende diclofenaco y ácido bórico

Ingrediente	DBP-1 (% p/v)	DBP-2 (% p/v)	DBP-3 (% p/v)	DBP-4 (% p/v)	DBP-5 (% p/v)	DBP-6 (% p/v)
Diclofenaco de sodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
HPMC (E4M)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Trometamina	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Ácido bórico	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Vitamina E TPGS	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Manitol	3,5	3,5	---	---	---	---
Policuaternio-1	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Tiloxapol	---	---	---	---	0,02	0,02
HCl/NaOH	pH a 7,4	pH a 7,8	pH a 7,4	pH a 7,8	pH a 7,4	pH a 7,8
Agua purificada	cs hasta 100%	cs hasta 100%	cs hasta 100%	cs hasta 100%	cs hasta 100%	cs hasta 100%
* Ensayo solo para la efectividad antimicrobiana de USP y EP						

Tabla 6R. Eficacia Conservante

DBP-1: Diclofenaco + Manitol + PQ-1 pH 7,4							
Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	0,02	0,06	2,12	2,99	3,10	~3,79	~3,42
C. Albicans	1,01	2,99	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51
E. coli	2,65	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24
S. aureus	~3,43	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49
P. aeruginosa	>4,6 4	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64

DBP-2: Diclofenaco + Manitol + PQ-1 pH 7,8							
Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	0,05	0,09	1,35	2,82	2,28	2,39	2,59
C. Albicans	0,83	3,06	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51
E. coli	3,06	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24
S. aureus	~3,52	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49
P. aeruginosa	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64

DBP-3: Diclofenaco + PQ-1, pH 7,4 (sin Manitol)							
Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	0,03	0,34	2,01	~4,01	3,05	2,95	2,61
C. Albicans	~3,48	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51
E. coli	~3,11	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24
S. aureus	~3,37	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49
P. aeruginosa	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64
DBP-4: Diclofenaco + PQ-1 pH 7,8 (sin Manitol)							
Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	0,01	0,93	2,04	3,04	2,12	1,90	0,97
C. Albicans	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51
E. coli	~3,31	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24
S. aureus	~3,79	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49
P. aeruginosa	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64
DBP-5: Diclofenaco + Tiloxapol + PQ-1 pH 7,4							
Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	0,06	1,19	2,21	2,96	3,06	2,93	1,08
C. Albicans	~3,32	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51
E. coli	2,73	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24
S. aureus	3,40	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49
P. aeruginosa	~4,16	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64
DBP-6: Diclofenaco + Tiloxapol + PQ-1 pH 7,8							
Organismo	Intervalos de tiempo						
	0 hr	6 hr	24 hr	48 hr	7 días	14 días	28 días
A. brasiliensis	0,01	1,03	2,70	2,98	2,05	1,95	1,34
C. Albicans	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51	>4,51
E. coli	~3,43	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24	>4,24
S. aureus	~3,69	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49	>4,49
P. aeruginosa	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64	>4,64

La Tabla 6 muestra algunas formulaciones que comprenden diclofenaco (un agente antiinflamatorio no esteroideo) y policuaternio-1 dentro del alcance de la presente invención y compara estas formulaciones con las mostradas en la Patente de los Estados Unidos 5.603.929 (expedida a Desai). La Tabla 6R muestra los resultados de eficacia conservante de las formulaciones mostradas en la Tabla 6. La Tabla 6R muestra la reducción logarítmica en los recuentos de los microorganismos en comparación con los recuentos iniciales.

La siguiente tabla (de Desai, Patente de los Estados Unidos 5.603.929) muestra los criterios para pasar el ensayo de eficacia conservante de la Farmacopea de los Estados Unidos XXII ("USP XXII"), la Farmacopea Europea A ("EP-A") y la Farmacopea Europea B ("EP-B") que existían en el momento de la descripción de Desai. La EP-A tiene los criterios más estrictos.

Reducción logarítmica de la población de organismos			
Límite de tiempo	USP	*Ph. Eur.* A (Diana)	*Ph. Eur.* B (Min)
Para Bacterias:			
6 horas	-	2	-
24 horas	-	3	1
7 días	-	-	3
14 días	3	-	-
28 días	NI	NR	NI
Para hongos:			
7 días	-	2	-
14 días	NI	-	1
28 días	NI	NI	NI

NR = no se recuperaron organismos
NI = sin aumento en comparación con el recuento anterior
- = no requerido en este momento designado

DBP-1 es la formulación B o C de Desai con diclofenaco como ingrediente activo. La concentración de policuat-1 de 0,005% es la que se utiliza típicamente con este conservante. Obsérvese que la Formulación A tiene una concentración mucho mayor de 4% de policuat-1, un nivel de más de 1000 veces el utilizado normalmente en productos oftálmicos comerciales. Los experimentos con policuat-1 al 0,005% muestran la importancia del manitol para lograr el objetivo de Desai.

DBP-2 es lo mismo que DBP-1, excepto el pH de 7,8, para discernir cualquier efecto del pH.

DBP-3 y DBP-4 corresponden a DBP-1 y DBP-2, respectivamente, sin manitol. Los resultados para estas formulaciones pretenden mostrar el requerimiento de manitol en la formulación de Desai.

DBP-5 y DBP-6 corresponden a DBP-1 y DBP-2, respectivamente, sin manitol, pero con tiloxapol. El Tiloxapol no es un poliol (en cambio, es un poliéter que tiene la Fórmula II mostrada anteriormente y está dentro del alcance de la presente invención).

Conclusión:

En general, todo lo demás se mantiene constante, un pH inferior de 7,4 es más eficaz que un pH de 7,8. Sin embargo, el hecho de que una formulación cumpla con los criterios de eficacia conservante indicados no depende del pH en el intervalo de 7,4-7,8.

Solamente las formulaciones que contienen policuat-1, ácido bórico y manitol (DBP-1 y DBP-2) cumplen los tres criterios de eficacia conservante, tal como existían en el momento de la descripción de Desai.

Ninguna de las formulaciones sin manitol (DBP-3 a DBP-6) cumple con ningún criterio de eficacia conservante, tal como existía en el momento de la descripción de Desai porque la población del hongo *A. brasiliensis* muestra un aumento desde el punto temporal anterior. Específicamente, estas formulaciones no cumplen los criterios de la USP XXII y EP-B porque la población de *A. brasiliensis* a los 28 días es mayor que eso a los 14 días. No cumplen los criterios de la EP-A porque la población de *A. brasiliensis* a los 28 días es mayor que a los 7 días. En otras palabras, excluir el manitol de las formulaciones de Desai hace que este último sea inadecuado para su propósito; es decir, satisfacer los criterios de eficacia conservante tanto de la USP XXII como de la EP.

Nada en la descripción de Desai sugiere que una composición con policuat-1 y sin un poliol, tal como manitol que esté dentro del alcance de la presente invención, cumpliría al menos los criterios de eficacia conservante de la USP en el momento de la presente invención.

Por lo tanto, las composiciones dentro del alcance de la presente invención son novedosas y creativas con respecto a la composición de Desai.

Aplicabilidad industrial

Las preparaciones líquidas acuosas de la presente invención en forma de colirios son útiles para el tratamiento de la inflamación ocular que tiene una etiología diversa, incluyendo blefaritis, conjuntivitis, escleritis e inflamación postoperatoria. Tales preparaciones también son útiles como gota nasal para el tratamiento, por ejemplo, de la rinitis alérgica y rinitis inflamatoria (p. ej., rinitis crónica, rinitis hipertrófica, pólipo nasal, etc.).

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida acuosa que comprende: (a) ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; (b) un tensioactivo no iónico; (c) agua; y (d) un conservante oftálmicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en poliaminopropil biguanida ("PAPB"), policuaternio-1, perborato y mezclas de los mismos; en donde el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en Poloxámero 407, Octoxinol 40, aceite de ricino hidrogenado PEG40 y mezclas de los mismos; en donde al menos 90 por ciento de la cantidad original de dicho ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo permanece en la composición después del almacenamiento a 60°C, durante 4 semanas; y en donde la composición satisface los criterios de aceptación de eficacia conservante de la Farmacopea de los Estados Unidos 35 (2012).

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración del tensioactivo no iónico está en el intervalo de 0,005 % p/v a 0,12 % p/v.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el pH de la preparación líquida acuosa está dentro de un intervalo de 7,3 a 8,5.

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición no incluye ningún poliol.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde el poliol es manitol.

6. Un método para inhibir la disminución de la eficacia conservante de un conservante oftálmicamente aceptable en una composición acuosa que comprende: (a) ácido 2-amino-3-(4-bromobenzoil)fenilacético o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo; y (b) un conservante oftálmicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en poliaminopropil biguanida ("PAPB"), policuaternio-1, perborato y mezclas de los mismos; cuyo método comprende incorporar un tensioactivo no iónico a la composición líquida acuosa; en donde el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en Poloxámero 407, Octoxinol 40, aceite de ricino hidrogenado PEG40 y mezclas de los mismos, y en donde la eficacia conservante satisface los criterios de aceptación de la eficacia conservante de la Farmacopea de los Estados Unidos 35 (2012).

7. El método de la reivindicación 6, en donde el tensioactivo no iónico está presente en la preparación a una concentración en el intervalo de 0,005 % p/v a 0,12 % p/v.