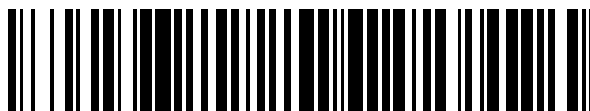


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 775**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2010** **PCT/US2010/030979**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2010** **WO10120841**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2010** **E 10715409 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 2419081**

54 Título: **Composiciones oftálmicas acuosas que contienen agentes terapéuticos aniónicos**

30 Prioridad:

17.04.2009 US 170397 P

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

19.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KABRA, BHAGWATI P.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 700 775 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones oftálmicas acuosas que contienen agentes terapéuticos aniónicos

DescripciónCampo técnico de la invención.

5 La presente invención se refiere a una composición oftálmica acuosa que incluye un agente terapéutico aniónico y muestra claridad, estabilidad física, eficacia de conservación, osmolalidad deseada, pH deseado o cualquier combinación de los anteriores. Más específicamente, la presente invención se refiere a una solución oftálmica acuosa que incluye un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa aniónica (PDE-4), tal como cilomilast, y que muestra claridad, estabilidad, eficacia de conservación, osmolalidad deseada, pH deseado o cualquier combinación de los anteriores.

10 Antecedentes de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones oftálmicas que incluyen un fármaco aniónico. Las composiciones oftálmicas están formuladas de manera de tener suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer los requisitos de eficacia de conservación de la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP") y/o guías análogas en otros países. Además de la eficacia de conservación, las composiciones típicamente exhibirán uno o más atributos deseables adicionales tales como estabilidad, pH deseado, claridad, osmolalidad deseada, combinaciones de los anteriores o similares atributos. La capacidad para lograr la conservación y cualquier otro atributo deseado se sustenta en una combinación única de ingredientes de formulación que permiten la presencia de una mayor cantidad de agente mejorador de la osmolalidad o tonicidad, y/o de una menor cantidad de conservante o auxiliar de conservante en la composición, mientras aún se mantiene la eficacia de la conservación.

20 Las composiciones oftálmicas que son utilizadas varias veces por un paciente a menudo se denominan de naturaleza "multidosis". Dichas composiciones pueden fabricarse en condiciones estériles mediante procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, una vez que se abre el empaque de un producto, de manera que la composición contenida adentro se expone a la atmósfera y otras fuentes de contaminación microbiana potencial (por ejemplo, las manos de un paciente humano), la esterilidad del producto puede verse comprometida.

25 Debido a la exposición frecuente y repetida de los productos de multidosis al riesgo de contaminación microbiana, es necesario emplear un medio para evitar que ocurra tal contaminación. Los medios empleados pueden ser: (i) un agente químico que evita la proliferación de microbios en una composición, que se denomina aquí un "conservante antimicrobiano"; o (ii) un sistema de empaque que evita o reduce el riesgo de que los microbios lleguen a una composición farmacéutica dentro de un recipiente.

30 Las composiciones oftálmicas de multidosis anteriores han contenido generalmente uno o más conservantes antimicrobianos para prevenir la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Dichas composiciones pueden entrar en contacto con la córnea directa o indirectamente. La córnea es particularmente sensible a agentes químicos exógenos. En consecuencia, a fin de minimizar el potencial de efectos nocivos en la córnea, es preferible usar conservantes antimicrobianos que sean relativamente no tóxicos para la córnea, y usar dichos conservantes en concentraciones relativamente bajas.

35 Un equilibrio deseado entre la eficacia antimicrobiana y los efectos toxicológicos potenciales de los conservantes antimicrobianos es a menudo difícil de lograr. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesaria para la preservación de formulaciones oftálmicas contra la contaminación microbiana puede crear el potencial de efectos toxicológicos en la córnea y/u otros tejidos oftálmicos. El uso de concentraciones más bajas de los agentes antimicrobianos generalmente ayuda a reducir el potencial de dichos efectos toxicológicos, pero las menores concentraciones pueden ser insuficientes para lograr el nivel requerido de eficacia biocida (es decir, preservación antimicrobiana).

40 El uso de un nivel inadecuado de preservación antimicrobiana puede crear el potencial de contaminación microbiana. Tal contaminación es típicamente indeseable para la mayoría de los sistemas biológicos, y es particularmente indeseable para el ojo humano.

45 Este equilibrio se complica aún más en situaciones en las que es deseable administrar un agente terapéutico aniónico utilizando una composición oftálmica multidosis. Los agentes de conservación comúnmente usados para composiciones oftálmicas a menudo se cargan positivamente dentro de la composición, particularmente cuando dicha composición es una solución acuosa. A su vez, estos agentes a menudo interactúan con fármacos aniónicos de una manera indeseable, lo que puede producir la inestabilidad de la composición, falta de eficacia de conservación, falta de eficacia terapéutica, combinaciones de los factores anteriores o similares.

El documento WO 98/52579 divulga composiciones oftálmicas que contienen una sal divalente y un agente antiinflamatorio no esteroide como precipitado.

Los intentos anteriores para abordar estas interacciones indeseables típicamente implicaban la adición de un tensioactivo a la composición (ver la Patente de los Estados Unidos Nro. 5.110.493). Sin embargo, la adición de tensioactivo a una composición oftálmica a menudo es indeseable. Los tensioactivos pueden agregar un gasto significativo a la composición. Además, como regla general, a menudo es indeseable agregar ingredientes adicionales a una composición oftálmica en la que la adición de dichos ingredientes pueda ser potencialmente evitada.

Por lo tanto, existe una necesidad de formular composiciones oftálmicas que incluyan fármacos aniónicos y que aún muestren atributos deseables tales como eficacia de conservación, estabilidad, pH deseado, claridad, osmolalidad deseada, combinaciones de los mismos o similares atributos. Además, sería deseable evitar el uso de tensioactivos, o por lo menos, cantidades inferiores de tensioactivos en la composición.

Síntesis de la invención.

Una composición oftálmica acuosa, que comprende: un agente terapéutico aniónico; manitol, en una concentración que es por lo menos 0,05% p/v, pero no es mayor que 1,5% p/v; borato en una concentración que es por lo menos 0,1% p/v, pero no es mayor que 0,5% p/v; agente mejorador de la osmolalidad, donde el agente mejorador de la osmolalidad eleva la osmolalidad de la composición oftálmica por lo menos 160 mOsm/kg con respecto a una composición de control que incluye exactamente los mismos ingredientes que la composición oftálmica, excepto que el agente mejorador de la osmolalidad es reemplazado con agua, y el pH se lleva al mismo valor que aquel de la composición oftálmica usando hidróxido de sodio o cloruro de hidrógeno si es necesario, y donde el agente mejorador de la osmolalidad está presente en la composición en una concentración que es por lo menos 90 mmol, y donde el agente mejorador de la osmolalidad también mejora la estabilidad física o la claridad de la composición; un compuesto de amonio cuaternario polimérico como agente antimicrobiano positivamente cargado; y agua, donde la osmolalidad de la composición oftálmica está en el rango de 240 a 360 mOsm/kg.

Breve descripción de los dibujos.

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran aspectos de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

La Figura 1 es un cuadro que muestra el nivel de turbidez para la composición oftálmica que incluye diversas cantidades de cloruro de sodio en presencia de 0,22% p/v de cilomilast, 0,3% p/v de ácido bórico, 0,1% p/v de manitol, 0,0006% p/v o 0,0012% p/v de policuaternio-1, con pH ajustado a 7,6 con hidróxido de sodio.

La Fig. 2 es un cuadro que muestra el nivel de turbidez para la composición oftálmica que incluye diversas cantidades de agente antimicrobiano y diversas cantidades de agente terapéutico en presencia de 0,7% p/v de NaCl, 0,3% p/v de ácido bórico, 0,1% p/v de manitol, con pH ajustado a 7,6 con trometamina.

Descripción detallada de la invención.

La presente invención se sustenta en la provisión de una composición oftálmica, particularmente una solución oftálmica acuosa, que incluye un agente terapéutico aniónico, así como un vehículo acuoso que es particularmente adecuado para el suministro de dicho agente. La composición oftálmica exhibe estabilidad, claridad, eficacia de conservación, osmolalidad deseada, pH deseado o cualquier combinación de los anteriores. Dichas características se logran dentro de la solución a través de una combinación cuidadosamente equilibrada de tres, cuatro, cinco o todos, de un agente mejorador de la osmolalidad, borato, poliol, conservante, agente de ajuste del pH y agente terapéutico en agua.

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

La composición incluye por lo menos uno y potencialmente múltiples agentes terapéuticos aniónicos. Como se usa en este documento, un agente terapéutico aniónico es cualquier agente terapéutico que incluye un grupo ácido y muestra una carga negativa en solución a un pH de alrededor de 5 a alrededor de 9, y más preferiblemente de alrededor de 6 a alrededor de 8. En una forma de realización preferida, el agente terapéutico aniónico incluye uno o más grupos ácido carboxílico para exhibir la carga negativa. Los ejemplos de agentes terapéuticos aniónicos adecuados incluyen, sin limitación, inhibidores aniónicos de PDE-4, suprofeno, diclofenac, cetorolac, combinaciones de los anteriores o similares. Un agente terapéutico aniónico particularmente preferido para el cual el vehículo de la presente invención es particularmente deseable es cilomilast.

La presente invención puede dirigirse a la provisión de composiciones oftálmicas de multidosis en relación con el tratamiento de afecciones en las que la córnea o los tejidos oculares adyacentes están irritados, o afecciones que requieren la aplicación frecuente de una composición, tal como en el tratamiento de pacientes de ojo seco. Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles en el campo de las lágrimas artificiales, lubricantes oculares y otras composiciones usadas para tratar afecciones del ojo seco, así como otras afecciones que implican inflamación ocular o molestias oculares. Un agente terapéutico aniónico particular, cilomilast, ha mostrado una eficacia deseable en el tratamiento del ojo seco. Por lo tanto, la composición de la presente invención, particularmente cuando incluye cilomilast, se puede administrar, por ejemplo, en gotas, al ojo humano como tratamiento para el ojo seco. La composición de la presente invención también se puede usar para tratar alergias oculares. El uso del vehículo de la presente invención para soluciones que contienen cilomilast es particularmente conveniente, ya que cilomilast puede ser particularmente difícil de estabilizar en solución.

La composición de la presente invención incluye típicamente por lo menos alrededor de 0,001% p/v, y más típicamente, por lo menos alrededor de 0,01% p/v de agente terapéutico aniónico. La composición también incluye típicamente no más de alrededor de 1,0% p/v, y más típicamente, no más de alrededor de 0,5% p/v de agente terapéutico aniónico. Cuando se incluye cilomilast en la composición, típicamente será por lo menos 0,01% p/v, e incluso más típicamente, por lo menos 0,05% p/v de la composición, y típicamente, no será más que 0,4% p/v, e incluso más típicamente, no más que 0,3% p/v, e incluso posiblemente, no más que alrededor de 0,22% p/v de la composición.

La composición de la presente invención también puede incluir potencialmente uno o más agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse junto con el uno o más agentes terapéuticos aniónicos. En general, y sin limitación, tales agentes terapéuticos adicionales adecuados para la composición incluyen: agentes contra el glaucoma, agentes antiangiogénicos; agentes antiinfecciosos; agentes antiinflamatorios; factores de crecimiento; agentes inmunosupresores; y agentes antialérgicos. Los agentes contra el glaucoma incluyen beta-bloqueadores, como el betaxolol y el levobetaxolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como dorzolamida; prostaglandinas, tales como travoprost, bimatoprost y latanoprost; agentes serotoninérgicos; agentes muscarínicos; agonistas dopaminérgicos. Los agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de la tirosina quinasa de receptor. Los factores de crecimiento incluyen EGF (factor de crecimiento endotelial, conforme a sus siglas en inglés) o VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular, conforme a sus siglas en inglés). Los agentes antialérgicos incluyen olopatadina, emadestina, cetirizina, cetotifeno y epinastina. Los agentes antiinfecciosos incluyen moxifloxacina y gatifloxacina.

El fármaco oftálmico puede presentarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

La composición oftálmica también incluye un agente mejorador de la osmolalidad. El agente mejorador de la osmolalidad puede estar compuesto por sales, bases débiles, combinaciones de estas o similares. El agente mejorador de la osmolalidad contribuye por lo menos 160 mOsm/kg, e incluso más típicamente, por lo menos 180 mOsm/kg, a la osmolalidad general de la composición oftálmica. En tales formas de realización, la composición oftálmica tendrá típicamente una osmolalidad que es por lo menos 140 mOsm/kg, más típicamente por lo menos 160 mOsm/kg, e incluso más típicamente por lo menos 180 mOsm/kg mayor que una osmolalidad de una composición de control que incluye exactamente los mismos ingredientes que la composición oftálmica, excepto que el agente mejorador de la osmolalidad es reemplazado con agua, y el pH se lleva al mismo valor que el de la composición oftálmica utilizando hidróxido de sodio o cloruro de hidrógeno, si es necesario. En una forma de realización preferida, el agente mejorador de la osmolalidad comprende, consiste esencialmente en o consiste en citrato de sodio, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, trometamina o cualquiera de sus combinaciones. En una forma de realización altamente preferida, el agente mejorador de la osmolalidad comprende, consiste esencialmente en o consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, trometamina o cualquiera de sus combinaciones. En una forma de realización particularmente preferida, el agente mejorador de la osmolalidad es sustancialmente completamente (es decir, por lo menos 70% en peso), o completamente, cloruro de sodio.

La composición de la presente invención incluye típicamente por lo menos 90 mmol, e incluso posiblemente, por lo menos alrededor de 110 mmol de agente mejorador de la osmolalidad. La composición incluye típicamente no más de alrededor de 250 mmol, y más típicamente, no más de alrededor de 200 mmol, y aún más típicamente, no más de alrededor de 180 mmol, de agente mejorador de la osmolalidad. Cuando el agente mejorador de la osmolalidad es sustancialmente completamente (es decir, por lo menos 70% en peso) o completamente cloruro de sodio, la composición incluirá típicamente por lo menos 50 mmol, e incluso más típicamente por lo menos 85 mmol de cloruro de sodio, e incluso posiblemente por lo menos alrededor de 100 mmol de cloruro de sodio. La composición incluirá típicamente no más de 250 mmol, e incluso más típicamente, no más de 200 mmol, y aún más típicamente, no más de 180 mmol de cloruro de sodio.

La composición de la presente invención incluye borato y el poliol manitol. Como se usa en el presente documento, el término "borato" se referirá a ácido bórico, sales de ácido bórico, derivados de borato y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los anteriores. Los más adecuados son: ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso y otras sales de borato similares. Tal como se usa en el presente documento, el término "poliol" incluye cualquier compuesto que tenga por lo menos un grupo hidroxilo en cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans entre

sí. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o sus mezclas, siempre que el complejo resultante sea soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcares, ácidos de azúcares y ácidos urónicos. Los polioles preferidos son azúcares, alcoholes de azúcares y ácidos de azúcares, que incluyen, entre otros, manitol, glicerol, xilitol, sorbitol y propilenglicol. El manitol es un poliol esencial como se ilustra en los ejemplos incluidos aquí. De este modo, en una forma de realización preferida, el poliol de la composición es completamente o sustancialmente completamente (es decir, por lo menos 70% en peso), manitol.

Como se sabe, el borato interactúa con los polioles, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos de borato poliol. El tipo y la relación de tales complejos dependen del número de grupos OH de un poliol en átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans entre sí. Se entenderá que los porcentajes en peso/volumen de los ingredientes poliol y borato incluyen dichas cantidades, o bien como parte de un complejo, o no.

El poliol es típicamente por lo menos 0,005% p/v, más típicamente por lo menos 0,05% p/v, e incluso posiblemente por lo menos 0,09% p/v de la composición. El poliol típicamente no es más que 2,0% p/v, más típicamente, no más que 1,0% p/v, e incluso posiblemente no más que 0,2% p/v de la composición. En una forma de realización preferida, el poliol incluye o es completamente o sustancialmente completamente manitol, y la cantidad de manitol es por lo menos 0,03% p/v, más típicamente por lo menos 0,07% p/v e incluso posiblemente por lo menos 0,09% p/v de la composición, y típicamente no es mayor que 1,5% p/v, más típicamente no mayor que 1,0% p/v e incluso posiblemente no mayor que 0,13% p/v de la composición.

El borato, particularmente cuando el borato es completamente o sustancialmente completamente ácido bórico, es típicamente por lo menos 0,05% p/v, más típicamente por lo menos 0,18% p/v e incluso posiblemente por lo menos 0,27% p/v de la composición, y típicamente, no es más que 1,0% p/v, más típicamente no más que 0,5% p/v, aún más típicamente no más que 0,4% p/v e incluso posiblemente no más que 0,35% p/v o 0,33% p/v de la composición.

Las composiciones de la presente invención incluyen típicamente un conservante. Los conservantes potenciales incluyen, sin limitación, peróxido de hidrógeno, conservantes que contienen cloro, tales como cloruro de benzalconio u otros. Sin embargo, de acuerdo con un aspecto preferido, la composición oftálmica de la presente invención está sustancialmente libre de cualquier conservante que contenga cloruro y, en particular, está sustancialmente libre de cloruro de benzalconio. Los conservantes más preferidos incluidos en la composición oftálmica son compuestos poliméricos de amonio cuaternario.

Como se usa en el presente documento, la frase "sustancialmente libre de", referida a un ingrediente de la composición oftálmica, significa que se contempla que la solución oftálmica pueda estar completamente desprovista de ese ingrediente particular, o incluya solo una cantidad nominal de ese ingrediente particular.

Los compuestos de amonio cuaternario poliméricos útiles en las composiciones de la presente invención son aquellos que tienen un efecto antimicrobiano y que son oftálmicamente aceptables. Los compuestos preferidos de este tipo se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nros. 3.931.319; 4.027.020; 4.407.791; 4.525.346; 4.836.986; 5.037.647 y 5.300.287; y la Solicitud PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.). El compuesto de amonio polimérico más preferido es el policuaturnio 1, también conocido como POLYQUAD.RTM, u ONAMERM.RTM, con un peso molecular promedio en número entre 2000 y 30.000. Preferiblemente, el peso molecular promedio en número está entre 3000 y 14.000.

Los compuestos de amonio cuaternario poliméricos se usan generalmente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es mayor que alrededor de 0,00001% p/v, más típicamente, mayor que alrededor de 0,0003% p/v, e incluso posiblemente mayor que alrededor de 0,0004% p/v, o incluso 0,0007% p/v de la composición oftálmica. Además, los compuestos de amonio cuaternario poliméricos se usan generalmente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menos que alrededor de 0,01% p/v, más típicamente menos que alrededor de 0,003% p/v, incluso más típicamente menos que alrededor de 0,0015% p/v e incluso posiblemente menos que alrededor de 0,0007% p/v de la composición oftálmica.

Además de lo anterior, las composiciones de la presente invención también pueden contener diversos tipos de excipientes farmacéuticos, tales como tensioactivos, agentes modificadores de la viscosidad (por ejemplo, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC) o una de sus combinaciones) y demás. Sin embargo, también puede ser una ventaja deseable de la composición de la presente invención el evitar uno o todos los excipientes adicionales mencionados anteriormente. En una forma de realización preferida, la composición de la presente invención está sustancialmente libre de cualquier agente tensioactivo (es decir, incluye menos de 0,05% p/v, y más preferiblemente, menos de 0,01% p/v de tensioactivo) o está completamente libre de cualquier agente tensioactivo.

Convenientemente, la composición de la presente invención puede exhibir uno o una combinación de múltiples atributos deseables. La composición puede emplear combinaciones de poliol (p. ej., manitol), conservante (p. ej.,

policuaturnio-1) y/o borato (p. ej., ácido bórico) en concentraciones relativamente bajas, y al mismo tiempo, lograr un alto grado de eficacia de conservación. A su vez, la composición de la presente invención exhibe típicamente una mayor compatibilidad biológica con el ojo humano luego de la instilación. Además, tales concentraciones relativamente bajas de poliol, conservante y/o borato a menudo pueden permitir la presencia de mayores concentraciones de agentes mejoradores de la osmolalidad dentro de la composición, y dichos agentes mejoradores de la osmolalidad, en particular el cloruro de sodio, pueden proporcionar la claridad y estabilidad física deseadas y/o necesarias para composiciones que contienen fármacos aniónicos. En formas de realización particulares, estas combinaciones pueden evitar la turbidez que de otro modo podría presentarse en composiciones similares. Preferiblemente, la turbidez de la composición es menos que 3 NTU (unidades de turbidez nefelométrica, conforme a sus siglas en inglés), más típicamente, menos que 2 NTU, e incluso posiblemente, menos que 1,5 NTU.

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

Los estándares de eficacia conservante para soluciones oftálmicas de multidosis en los Estados Unidos y otros países o regiones se establecen en la siguiente tabla:

Criterios de prueba de eficacia conservante ("PET", conforme a sus siglas en inglés) (Reducción de orden log del inóculo microbiano a lo largo del tiempo)

	Bacterias	Hongos
USP 31	Una reducción de 1 log (90%), al día 7; 3 logs (99,9%) al día 14; y sin aumento después del día 14	Las composiciones deben demostrar durante todo el período de prueba, lo que significa que no hay aumentos de 0,5 logs o más, en relación con el inóculo inicial.
Japón	3 logs luego de 14 días; y sin aumento desde el día 14 hasta el día 28	Sin aumento desde el recuento inicial a los 14 y 28 días
Ph. Eur. A ¹	Una reducción de 2 logs (99%) a las 6 horas; 3 logs, a las 24 horas; y sin recuperación después de 28 días	Una reducción de 2 logs (99%) a los 7 días, y sin aumento en adelante
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log a las 24 horas; 3 logs, al día 7; y sin aumento en adelante	Una reducción de 1 log (90%) al día 14, y sin aumento en adelante
¹ Hay dos estándares de eficacia conservante en la Farmacopea Europea, "A" y "B".		

Los estándares identificados anteriormente para la USP 27 son sustancialmente idénticos a los requisitos establecidos en ediciones anteriores de la USP.

Las composiciones de la presente invención se formularán generalmente como soluciones acuosas estériles. Las composiciones de la presente invención también se formulan para ser compatibles con el ojo y/u otros tejidos por ser tratados con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas a la aplicación directa en el ojo se formularán de manera de tener un pH y una tonicidad compatibles con el ojo. También se contempla que las composiciones puedan ser suspensiones u otros tipos de soluciones.

Las composiciones tendrán típicamente un pH en el rango de 4 a 9, preferiblemente, de 5,5 a 8,5, y con mayor preferencia, de 5,5 a 8,0. Los rangos de pH particularmente deseados son de 6,0 a 8,0, y más específicamente, de 6,4 a 7,8. Cuando se incluye cilomilast como el fármaco aniónico, el pH está preferiblemente en el rango de 6,8 a 8,0, más preferiblemente de 6,8 a 7,9, y aún más preferiblemente, de 7,2 a 7,9. Las composiciones tendrán típicamente una osmolalidad que es por lo menos 200 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg), más típicamente por lo menos 240 mOsm/kg, e incluso más típicamente, por lo menos 260 mOsm/kg. Las composiciones tendrán típicamente una osmolalidad que no es mayor que 380 mOsm/kg, más típicamente, no mayor que 360 mOsm/kg, e incluso más típicamente no mayor que 330 mOsm/kg.

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

TABLA A

Ingrediente	Porcentaje p/v
Agente terapéutico (p. ej., Cilomilast)	0,2
Cloruro de sodio	0,7
Ácido bórico	0,3
Manitol	0,1
compuesto de amonio cuaternario polimérico	0,0005
NaOH/HCl	suficiente para lograr pH = 7,3
agua purificada	C. S. 100

Se entiende que los porcentajes en peso/volumen en la tabla A se pueden variar en $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ de dichos porcentajes en peso/volumen o más, y que esas variaciones pueden usarse específicamente para crear rangos para los ingredientes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje en peso/volumen de ingrediente de 10% con una variación de $\pm 20\%$ significa que el ingrediente puede tener un rango de porcentaje en peso/volumen de 8 a 12% p/v.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente formas de realización seleccionadas de la presente invención. Las formulaciones mostradas en los ejemplos se prepararon utilizando procedimientos que son bien conocidos para las personas expertas en el campo de las composiciones farmacéuticas oftálmicas.

EJEMPLOS

Las formulaciones de los Ejemplos A, E–G, I, J, O, T–Y se proporcionan como una ilustración de la conveniencia de la presente invención. Los ejemplos ilustran la actividad antimicrobiana y/o la eficacia conservante de las composiciones oftálmicas de la presente invención, así como otros atributos deseables de las mismas. Los porcentajes de ingredientes en los Ejemplos A–Y son porcentajes en peso/volumen.

Ejemplos A a D

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

TABLA B

Muestras	A	B	C	D
Cilomilast	0,2	0,2	0,0	0,05
Cloruro de sodio	0,7	0,7	0,72	0,72
Manitol	0,1	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Sorbitol	Ninguno	0,1	0,15	0,15
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3
Policuaternio–1	0,0005	0,0005	0,001	0,001
Hidróxido de Sodio/HCl	Ninguno	Ninguno	pH 7,0	pH 7,0
Trometamina*/HCl	pH 7,3	pH 7,3	Ninguno	Ninguno
Agua purificada	CS 100%	CS 100%	CS 100%	CS 100%
A. Niger 7 Días	1,6	1,9	0,9	0,8
14 Días	1,9	0,9	0,9	0,9
28 Día,	1,7	0,9	0,7	0,6

Candida A. 7 Días	1,7	1,3	2,0	2,3
14 Días	2,0	2,5	2,7	2,5
28 Días,	2,5	3,7	4,3	3,0
S. Aureus	5,0	5,0	2,2	2,4
24 Horas	5,0	5,0	3,1	4,0
7 Días	5,0	5,0	5,0	5,0
14 Días	5,0	5,0	5,0	5,0
28 Días	5,0	5,0	5,0	5,0
Psed. A 24 Horas	5,0	5,0	5,0	3,0
7 Días	5,0	5,0	5,0	4,0
14 Días	5,0	5,0	5,0	5,0
28 Días	5,0	5,0	5,0	5,0
E. Coli 24 Horas	4,9	4,9	3,7	4,2
7 Días	4,9	4,9	5,1	5,1
14 Días	4,9	4,9	5,1	5,1
28 Días	4,9	4,9	5,1	5,1
<i>*Se usa por lo menos 0,2% trometamina para ajustar el pH de los Ejemplos A y B</i>				

El Ejemplo A ilustra la eficacia de conservación de una composición ejemplar de la presente invención. Los Ejemplos B–D se presentan solo con propósitos de referencia. Los ejemplos ilustran particularmente la eficacia de conservación del manitol como se usa en la composición de la presente invención. Como puede observarse, la composición que contiene manitol cumplió con los criterios de la Ph. Eur. B. para A. Niger.

Ejemplos E–J

La Tabla C proporciona las composiciones E a J, y datos relacionados con estas formulaciones.

TABLA C

Ejemplos	E	F	G	H	I	J
Cilomilast	0,2	0.2	0.2	Ninguno	0.2	0.2
Cloruro de sodio	0,7	0.7	0.7	0.74	0.7	0.7
Manitol	0,1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Ácido bórico	0,3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Policuaturnio–1	0,0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005
Hidróxido de sodio/HCl	pH 7,6	pH 7.6	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Trometamina*/HCl	Ninguno	Ninguno	pH 7.6	pH 7.6	pH 7.6*	pH 7.3
Agua purificada	CS 100%	CS 100%	CS 100%	CS ⁹ 100%	CS 100%	CS 100%
A. Niger 7 Días	2,4	2.3	2.1	2.0	1.7	1.6
14 Días	2,1	2.6	2.2	2.1	2.0	1.9
28 Días	2,1	2.1	1.7	1.8	1.9	1.7
Candida A. 7 Días	1,9	2.1	2.0	2.1	2.0	1.7
14 Días	2,7	3.1	2.1	3.1	2.5	2.0
28 Días	5,0	5.0	3.0	4.7	4.3	2.5

S. Aureus	4,8	5.0	4.9	2.4	5.0	5.0
24 Horas	4,9	5.0	4.9	3.1	5.0	5.0
7 Días	4,9	5.0	4.9	4.9	5.0	5.0
14 Días	4,9	5.0	4.9	4.9	5.0	5.0
Psed. A 24 Horas	3,5	5.0	4.9	4.9	5.0	5.0
7 Días	5,0	5.0	4.9	4.9	5.0	5.0
14 Días	5,0	5.0	4.9	4.9	5.0	5.0
28 Días	5,0	5.0	4.9	4.9	5.0	5.0
E. Coli 24 Horas	4,9	4.9	4.8	4.3	4.9	4.9
7 Días	4,9	4.9	4.8	4.8	4.9	4.9
14 Días	4,9	4.9	4.8	4.8	4.9	4.9
28 Días	4,9	4.9	4.8	4.8	4.9	4.9
* Se usa por lo menos 0,28, 0,14, 0,28 y 0,2% trometamina para el ajuste del pH de los Ejemplos G, H y J, respectivamente.						

Los ejemplos E–G, I, J ilustran el alto grado de eficacia de conservación de las composiciones de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. El Ejemplo H se presenta solo con propósitos de referencia. Cada una de las composiciones de los Ejemplos E a J satisface los criterios de la Ph. Eur. B.

- 5 Con referencia a la Fig. 1 de la presente invención, se muestra cómo las composiciones de la presente invención que incluyen una concentración de cloruro de sodio del 0,4% (68 mmol) o superior evitan unidades nefelométricas de turbidez que de otro modo podrían asociarse con tales composiciones que contienen cilomilast. El gráfico de la Fig. 2 muestra que el uso de concentraciones más bajas de policuaturnio–1 en combinación con cilomilast produce menos turbidez a una concentración fija de cloruro de sodio.

10 Ejemplos K–O

La Tabla D proporciona las composiciones K a O y los datos relacionados con estas composiciones.

TABLA D

Ejemplo	K	L	M	N	O
Cilomilast	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Cloruro de sodio	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Manitol	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	0,1
Sorbitol	Ninguno	Ninguno	Ninguno	0,1	Ninguno
Propilenglicol	Ninguno	Ninguno	0,1	Ninguno	Ninguno
Glicerol	Ninguno	0,1	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Policuaturnio–1	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Trometamina*/H Cl	pH 7,3	pH 7,3	pH 7,3	pH 7,3	pH 7,3
Agua purificada	CS 100%	CS 100%	CS 100%	CS 100%	CS 100%
A. Niger 7 Días	1,4	1,8	1,6	1,9	1,6
14 Días	1,1	1,5	1,2	0,9	1,9
28 Días	0,9	0,8	0,9	0,9	1,7
* Se usa por lo menos 0,2% trometamina para el ajuste del pH de los Ejemplos K a O.					

El Ejemplo O ilustra la superioridad de manitol cuando se usa como el poliol en la presente invención como una mejora para la conservación contra A. Niger. Los Ejemplos K–N se presentan solo con propósitos de referencia.

Ejemplos P–T

La Tabla E proporciona las composiciones P a T y datos relacionados con dichas composiciones.

5

TABLA E

Ejemplos	P	Q	R	S	T
Cilomilast	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Cloruro de sodio	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Manitol	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	0,1
Sorbitol	Ninguno	Ninguno	Ninguno	0,1	Ninguno
Propilenglicol	Ninguno	Ninguno	0,1	Ninguno	Ninguno
Glicerol	Ninguno	0,1	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Policuaturnio–1	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Trometamina*/HCl	pH 7,6	pH 7,6	pH 7,6	pH 7,6	pH 7,6
Agua purificada	CS 100%	CS 100%	CS 100%	CS 100%	CS 100%
A. Niger 7 Días	1,7	2,0	1,6	1,6	2,2
14 Días	1,7	1,7	1,5	1,7	2,5
28 Días	1,7	1,6	0,9	1,6	1,4
A. Niger 7 Días	1,1	1,5	1,5	1,7	1,9
14 Días	1,0	1,4	1,6	1,6	1,9
28 Días	1,0	1,1	1,5	1,5	1,9
A. Niger 7 Días	1,4	1,5	1,6	1,4	1,8
14 Días	1,0	1,1	1,5	1,0	2,1
28 Días	1,0	1,5	1,5	1,2	1,8
* Se usa por lo menos 0,28% trometamina para el ajuste del pH de los Ejemplos P a T					

El Ejemplos T ilustra nuevamente la superioridad del manitol cuando se usa como el poliol en la presente invención, como mejora para la conservación contra A. Niger. Los Ejemplos P–S se incluyen solo con propósitos de referencia.

Ejemplos U–X

10 La Tabla F proporciona las composiciones U a X y los datos relacionados con dichas composiciones. Estas composiciones tienen una osmolalidad de alrededor de 290 mOsm/kg.

TABLA F

Ejemplos	U	V	W	X
Cilomilast	0,2	0,2	0,2	0,2
Cloruro de sodio	0,7	0,7	0,7	0,7
Manitol	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3
Policuaturnio–1	0,0003	0,0004	0,0005	0,0006
Hidróxido de sodio/HCl	pH 7,6	pH 7,6	pH 7,6	pH 7,6

Agua purificada	CS 100%	CS 100%	CS 100%	CS 100%
A. Niger 7 Días	2,2	2,2	2,2	2,2
14 Días	1,9	1,9	1,6	1,8
28 Días	1,8	1,8	1,8	1,8
Candida A. 7 Días	1,6	1,2	1,6	1,3
14 Días	2,1	2,3	2,8	2,7
28 Días	4,2	4,4	4,9	4,9
S. Aureus 6 Horas	5,1	5,1	5,1	5,1
24 Horas	5,1	5,1	5,1	5,1
7 Días	5,1	5,1	5,1	5,1
14 Días	5,1	5,1	5,1	5,1
28 Días	5,1	5,1	5,1	5,1
Psed. A 6 Horas	4,4	5,0	4,6	4,6
24 Horas	5,0	5,0	5,0	5,0
7 Días	5,0	5,0	5,0	5,0
14 Días	5,0	5,0	5,0	5,0
28 Días	5,0	5,0	5,0	5,0
E. Coli 6 Horas	5,1	5,1	5,1	5,1
24 Horas	5,1	5,1	5,1	5,1
7 Días	5,1	5,1	5,1	5,1
14 Días	5,1	5,1	5,1	5,1
28 Días	5,1	5,1	5,1	5,1

Los cinco ejemplos U a X ilustran la capacidad de las composiciones de la presente invención para exhibir la eficacia de conservación deseada con concentraciones más bajas de policuaturnio-1.

Ejemplo Y

- 5 La Tabla G proporciona la composición Y y los datos relacionados con dicha composición.

TABLA G

Composición	Y
Cilomilast	0,2
Cloruro de sodio	0,55
Manitol	0,1
Ácido bórico	0,3
Citrato de sodio dihidrato	0,5
Policuaturnio-1	0,0005
Hidróxido de sodio/HCl	pH 7,6
Trometamina/HCl	Ninguno
Agua purificada	CS 100%
A. Niger 7 Días	2,7
14 Días	2,5
28 Días	1,9

Candida A. 7 Días	0,4
14 Días	0,8
28 Días	<0,8
S. Aureus 6 Horas	3,6
24 Horas	5,0
7 Días	5,0
14 Días	5,0
28 Días	5,0
Psed. A 6 Horas	4,8
24 Horas	4,8
7 Días	4,8
14 Días	4,8
28 Días	4,8
E. Coli 6 Horas	4,8
24 Horas	4,8
7 Días	4,8
14 Días	4,8
28 Días	4,8

Aunque las composiciones de la presente invención pueden beneficiarse de la osmolalidad proporcionada por el citrato de sodio (por ejemplo, citrato de sodio dehidrato), como se muestra en la Tabla G, el citrato de sodio también puede tener algunos efectos indeseables sobre la eficacia de conservación en ciertas formulaciones.

- 5 La Tabla H a continuación muestra los efectos de diversos excipientes sobre la turbidez de las composiciones acuosas que incluyen 0,3% p/v de Cilomilast y 0,001% p/v de policuaternio-1.

TABLA H

Componente de muestra	Turbidez (NTU)	Observación visual
0,3% Cilomilast / 0,001% policuaternio-1	24	turbia
Adición de lo siguiente:		
0,35% NaCl	6,2	turbia
0,7% NaCl	0,90	clara
0,4% KCl	14	turbia
0,6% KCl	2,8	clara
0,8% KCl	1,8	clara
0,1% citrato de sodio	5,6	turbia
0,2% citrato de sodio	2,6	clara
0,4% citrato de sodio	2,2	clara
0,8% citrato de sodio	1,9	clara
0,2% sulfato de sodio	7,2	turbia
0,4% sulfato de sodio	1,9	clara

ES 2 700 775 T3

0,8% sulfato de sodio	2,0	clara
0,8% Trometamina	1,2	clara
0,8% MgCl ₂	70	turbia
0,4% propionato de sodio	32	turbia
0,8% propionato de sodio	25	turbia
0,8% fosfato disódico	6,3	turbia
0,6% Ácido bórico	24	turbia
1,2% Ácido bórico	13	turbia
0,45% Ácido bórico, 1,5% Sorbitol	19	turbia
0,6% Ácido bórico, 2% Sorbitol	18	turbia
0,3% Cilomilast / 0,00025% policuaturnio-1	8,7	turbia
4% Sorbitol	10	turbia

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica acuosa, que comprende:

un agente terapéutico aniónico;

manitol, en una concentración que es por lo menos de 0,05% p/v pero no es superior a 1,5% p/v;

5 borato, en una concentración que es por lo menos 0,1% p/v pero no es superior a 0,5% p/v;

agente mejorador de la osmolalidad, donde el agente mejorador de la osmolalidad eleva la osmolalidad de la composición oftálmica por lo menos 160 mOsm/kg con respecto a una composición de control que incluye exactamente los mismos ingredientes que la composición oftálmica, excepto que el agente mejorador de la osmolalidad es reemplazado con agua, y el pH se lleva al mismo valor que el de la composición oftálmica usando hidróxido de sodio o cloruro de hidrógeno si es necesario, y donde el agente mejorador de la osmolalidad se presenta en la composición en una concentración de por lo menos 90 mmol, y donde el agente mejorador de la osmolalidad también aumenta la estabilidad física o la claridad de la composición; y

un compuesto de amonio cuaternario polimérico como agente antimicrobiano positivamente cargado; y

agua, donde la osmolalidad de la composición oftálmica está en el rango de 240 a 360 mOsm/kg.

15 2. Una composición oftálmica acuosa como en la reivindicación 1, donde el agente terapéutico aniónico incluye un grupo ácido carboxílico cargado negativamente a un pH que es de 5 a 9.

3. Una composición oftálmica acuosa como en la reivindicación 1 o 2, donde el agente terapéutico es un inhibidor de PDE-4.

4. Una composición oftálmica acuosa como en la reivindicación 1, 2 o 3, donde el agente terapéutico es cilomilast.

20 5. Una composición oftálmica acuosa como en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el manitol se presenta en una concentración que es por lo menos 0,08% p/v, pero no es superior a 0,12% p/v.

6. Una composición oftálmica acuosa como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente mejorador de la osmolalidad es cloruro de sodio, trometamina o una de sus combinaciones.

25 7. Una composición oftálmica acuosa como en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agente antimicrobiano cargado positivamente está presente en la composición en una concentración que es por lo menos 0,0001% p/v pero que no es superior a 0,0012% p/v.

8. Una composición oftálmica acuosa como en la reivindicación 7, donde el agente antimicrobiano es policuaternio-1.

9. Una composición oftálmica acuosa como en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el pH de la composición oftálmica es 6 a 8.

30 10. Una composición oftálmica acuosa como en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el agente mejorador de la osmolalidad es cloruro de sodio.

11. Una composición oftálmica acuosa como en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la concentración de borato no es mayor que 0,4% p/v, y la concentración de manitol no es mayor que 0,2% p/v.

35 12. Una composición oftálmica acuosa como en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la composición está sustancialmente libre de cualquier tensioactivo, o completamente libre de cualquier tensioactivo.

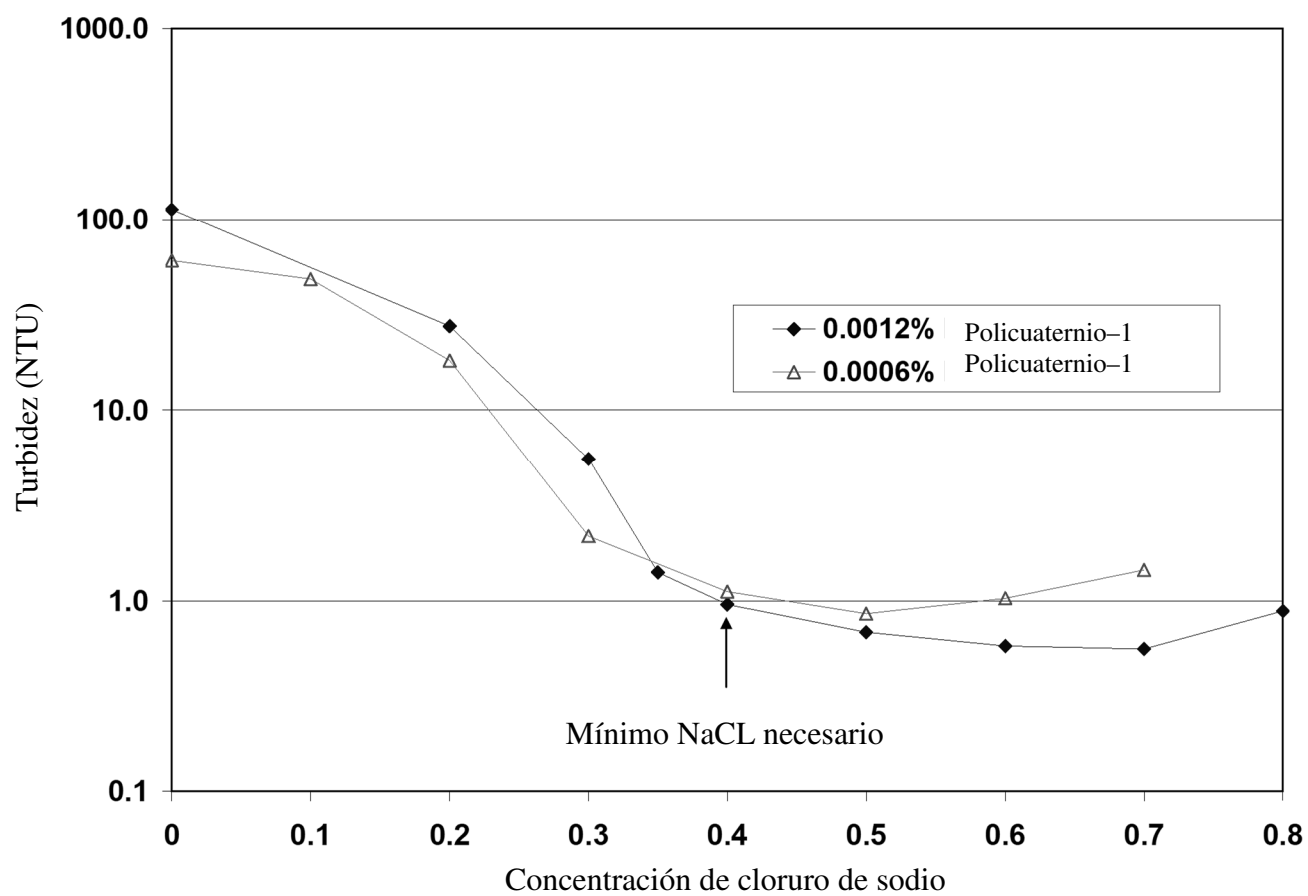
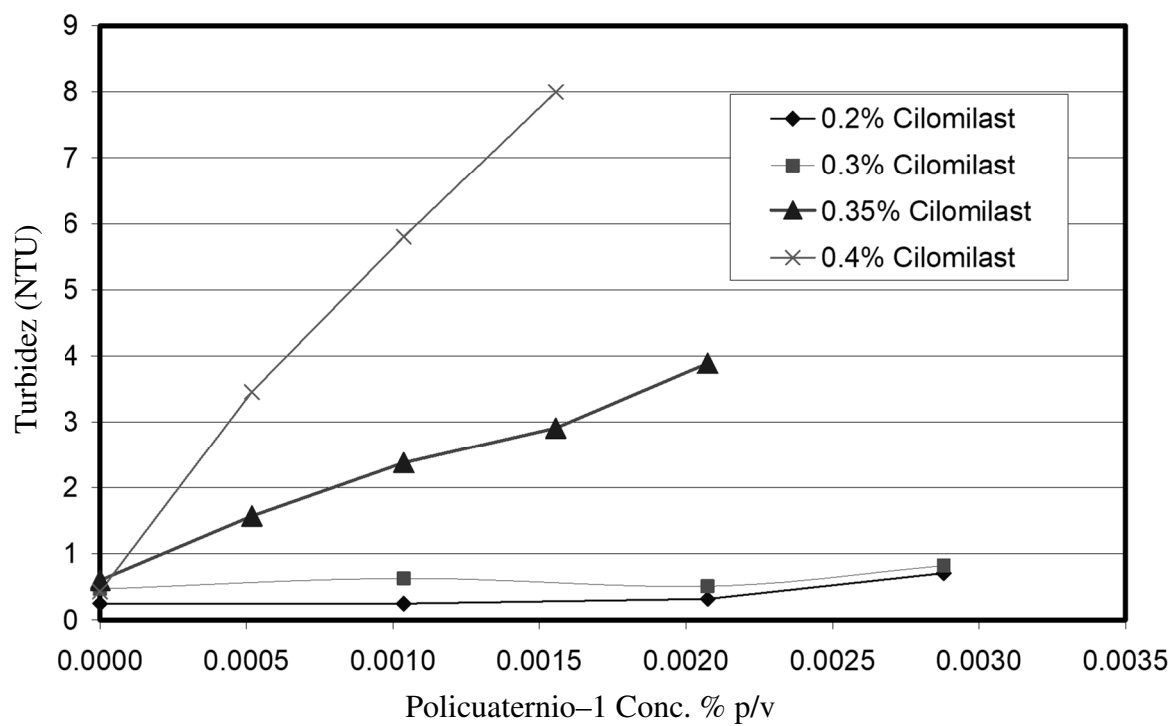


FIG. 1

**FIG. 2**