

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 153**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/42** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/417** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2014 PCT/US2014/014067**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14121027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014 E 14746208 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2950648**

54 Título: **Soluciones oftálmicas acuosas de fentolamina y usos médicos de las mismas**

30 Prioridad:

**01.02.2013 US 201361759530 P**

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

**22.05.2020**

73 Titular/es:

**OCUPHIRE PHARMA, INC. (100.0%)  
6894 Lakemont Circle  
West Bloomfield, MI 48323, US**

72 Inventor/es:

**MEYER, ALAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 762 153 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**

Soluciones oftálmicas acuosas de fentolamina y usos médicos de las mismas

**Campo**

5 La presente descripción se refiere a soluciones oftálmicas acuosas de fentolamina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, kits médicos y métodos para usar tales soluciones para mejorar el rendimiento visual en un paciente.

**Antecedentes**

10 El rendimiento visual deficiente puede tener un impacto negativo significativo en la calidad de vida de un paciente, afectando, por ejemplo, la capacidad de realizar tareas diarias normales, rendir en la escuela y rendir en el trabajo. Un tipo de problema de visión experimentado por un número considerable de pacientes es la visión nocturna deficiente. La incapacidad de ver claramente en condiciones de poca luz puede dificultar y/o hacer peligroso para un paciente el manejar un vehículo motorizado durante la noche. Los pacientes que tienen más probabilidades de experimentar problemas de visión nocturna incluyen aquellos que sufren de miopía nocturna, aquellos con una catarata cortical ecuatorial y aquellos que se han sometido a una cirugía para insertar un lente intraocular y/o se  
15 sometieron a una cirugía LASIK. Los síntomas ejemplares de visión nocturna deficiente incluyen deslumbramiento, halos, explosión de estrellas, patrones de efecto fantasma y/o mala percepción de profundidad.

20 Se han descrito ciertas terapias para mejorar el rendimiento visual. Por ejemplo, el Centro Bernstein para el Rendimiento Visual ofrece programas que utilizan ayudas visuales, tales como rompecabezas, estereoscopios y anteojos, diseñados para mejorar el rendimiento visual. Las Patentes de EE.UU. Nos. 6.730.065; 6.515.006; 6.420.407; y 6.291.498 describen el uso de fentolamina para, por ejemplo, optimizar el tamaño de la pupila en un paciente. Sin embargo, existe la necesidad de composiciones y métodos adicionales que proporcionen una mejora en el rendimiento visual.

25 A pesar de esta necesidad, es difícil preparar formulaciones acuosas estables de formas salinas de fentolamina sin el uso de un agente quelante, tal como el ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA). La Patente de Estados Unidos No. 7.229.630 describe los resultados de prueba de diversas formulaciones acuosas que contienen mesilato de fentolamina y establece, por ejemplo, que se cree que la presencia de un quelante de metal es necesaria para mantener la estabilidad de la formulación.

30 En vista de la necesidad de mejores formulaciones para administrar la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma al ojo de un paciente, se ha realizado una investigación y la presente solicitud de patente describe el sorprendente descubrimiento de soluciones oftálmicas acuosas estables libres de un agente quelante. Las soluciones oftálmicas acuosas libres de un agente quelante pueden usarse para administrar mesilato de fentolamina al ojo de un paciente, y las soluciones oftálmicas acuosas han demostrado una buena estabilidad durante el almacenamiento.

35 Por consiguiente, la presente invención aborda la necesidad antes mencionada de formulaciones mejoradas que puedan administrarse al ojo de un paciente para mejorar el rendimiento visual, y la invención proporciona otras ventajas relacionadas.

Los documentos WO 2011/050018 y US 2011/178147 describen composiciones para controlar la dilatación de la pupila que comprenden fentolamina.

**Compendio**

40 Según la presente invención, se proporciona una solución oftálmica acuosa como se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención también proporciona dicha solución para usar en métodos para mejorar el rendimiento visual, reducir el diámetro de la pupila o reducir un foco aberrante de rayos de luz dispersa en el ojo de un paciente.

45 Más en general, la presente descripción proporciona soluciones oftálmicas acuosas de fentolamina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, kits médicos y métodos para usar dichas soluciones para mejorar el rendimiento visual en un paciente. Uno de los beneficios de las soluciones oftálmicas acuosas es que se ha encontrado sorprendentemente que son estables en almacenamiento prolongado, a pesar de que no tienen un agente quelante. Otro beneficio de las soluciones oftálmicas acuosas es que son muy adecuadas para la administración al ojo de un paciente en forma de colirio. Por ejemplo, las soluciones oftálmicas acuosas evitan o minimizan cualquier sensación de ardor o escozor a menudo asociada con ciertas soluciones de mesilato de fentolamina descritas en la bibliografía. Varios aspectos y realizaciones de la presente descripción se describen con más detalle a continuación.  
50

Por consiguiente, un aspecto de la presente descripción proporciona una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante, que comprende: (a) aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 4% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (b) aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 6% (p/v) de al menos un compuesto de poliol que tiene un peso molecular menor que 250 g/mol; (c) aproximadamente 0,1 mM a

aproximadamente 10 mM de al menos un tampón; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,0 a 7,5 y no contiene un agente quelante.

5 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para mejorar el rendimiento visual en un paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de una solución oftálmica acuosa descrita en la presente memoria para mejorar el rendimiento visual en el paciente. En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual es una agudeza visual mejorada, tal como una mejora en la agudeza visual en condiciones escotópicas, condiciones mesópicas y/o condiciones fotópicas.

10 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para reducir el diámetro de la pupila en un paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de una solución oftálmica acuosa descrita en la presente memoria para reducir el diámetro de la pupila en un paciente. En ciertas realizaciones, la reducción en el diámetro de la pupila en condiciones mesópicas es al menos del 5% en comparación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido dicha solución oftálmica acuosa.

15 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un método para reducir un foco aberrante de rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de una solución oftálmica acuosa descrita en la presente memoria para reducir el foco aberrante de rayos de luz dispersos en el ojo del paciente.

### Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1A es un gráfico lineal del porcentaje de la concentración inicial de mesilato de fentolamina restante frente al tiempo para soluciones almacenadas, por ejemplo, a 2-8°C, 25°C y 40°C.

La Figura 1B es un gráfico lineal del porcentaje de área del mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas, por ejemplo, a 2-8°C, 25°C y 40°C.

La Figura 1C es un gráfico lineal del pH de las soluciones de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a, por ejemplo, 2-8°C, 25°C y 40°C.

25 La Figura 2A es un gráfico lineal del porcentaje de la concentración inicial de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones que contienen 0,01% en p/v de mesilato de fentolamina y soluciones que contienen 2% en p/v de mesilato de fentolamina almacenado a 25°C o 40°C.

30 La Figura 2B es un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones que contienen 0,01% en p/v de mesilato de fentolamina y soluciones que contienen 2% en p/v de mesilato de fentolamina almacenado a 25°C o 40°C.

La Figura 2C es un gráfico lineal del pH de las soluciones de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones que contienen 0,01% en p/v de mesilato de fentolamina y soluciones que contienen 2% de mesilato de fentolamina almacenadas a 25°C o 40°C.

35 La Figura 3A es un gráfico lineal del porcentaje de concentración inicial de mesilato de fentolamina restante frente al tiempo para soluciones almacenadas a 25°C que contienen (i) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); y (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

40 La Figura 3B es un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a 25°C que contienen (i) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); o (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

45 La Figura 3C es un gráfico lineal del pH de la solución de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a 25°C y que contienen (1) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); o (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

50 La Figura 3D es un gráfico lineal del porcentaje de la concentración inicial de mesilato de fentolamina restante frente al tiempo para soluciones almacenadas a 40°C que contienen (1) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); o (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

La Figura 3E es un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a 40°C que contienen (1) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de

fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); o (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

5 La Figura 3F es un gráfico lineal del pH de la solución de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a 40°C que contienen (1) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); o (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

10 La Figura 3G es un gráfico lineal del porcentaje de la concentración inicial de mesilato de fentolamina restante frente al tiempo para soluciones almacenadas a 2-8°C que contienen (1) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); o (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

15 La Figura 3H es un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a 2-8°C que contienen (1) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); o (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

20 La Figura 3I es un gráfico lineal del pH de la solución de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a 2-8°C que contienen (1) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); o (4) la Formulación Nova (identificada como "Nova" en la leyenda de la figura).

### Descripción detallada

25 La presente descripción proporciona soluciones oftálmicas acuosas de fentolamina o sus sales farmacéuticamente aceptables, kits médicos y métodos para usar dichas soluciones para mejorar el rendimiento visual en un paciente. Sorprendentemente, se ha encontrado que las soluciones oftálmicas acuosas son estables para almacenamiento prolongado, a pesar de que no tienen un agente quelante. Las soluciones oftálmicas acuosas descritas en la presente memoria ofrecen el beneficio adicional de que son muy adecuadas para la administración al ojo de un paciente en forma de colirio. Por ejemplo, las soluciones oftálmicas acuosas evitan o minimizan cualquier sensación de ardor o escozor a menudo asociada con ciertas soluciones de mesilato de fentolamina descritas en la bibliografía. La práctica de la presente descripción emplea, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de química orgánica y farmacología. Varios aspectos de la presente descripción se exponen a continuación en secciones; sin embargo, los aspectos descritos en una sección en particular no van a estar limitados a ninguna sección en particular.

#### 35 I. Definiciones

Para facilitar una comprensión de la presente descripción, a continuación se definen un número de términos y frases.

Los términos "un" y "una" como se usan en la presente descripción significan "uno o más" e incluyen el plural a menos que el contexto sea inapropiado.

40 El término "alquilo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10 o 1-6 átomos de carbono, denominado en la presente memoria como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, respectivamente. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

El término "Dextrano 70" está reconocido en la técnica y se refiere a dextrano que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 70.000 g/mol.

La abreviatura "q.s." está reconocida en la técnica y se refiere a "cantidad suficiente", que significa la cantidad de material necesaria para llevar la solución al volumen total.

50 Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros" cuando se usa en la presente memoria consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente descripción abarca varios estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y

diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros se pueden designar "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente.

5 Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente descripción pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido por métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también pueden resolverse en sus estereoisómeros componentes mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Los estereoisómeros también se pueden obtener a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereoselectivamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos bien conocidos.

15 Los isómeros geométricos también pueden existir en los compuestos de la presente descripción. La presente descripción abarca los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como que están en la configuración "Z" o "E" en la que los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con los estándares IUPAC.

20 La descripción también abarca compuestos de la descripción marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en la presente memoria, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

25 Ciertos compuestos descritos marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución de tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y carbono-14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan en una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o necesidades de dosificación reducidas) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

30 Como se usa en la presente memoria, los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a organismos a tratar por los métodos de la presente descripción. Dichos organismos son preferiblemente mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares), y más preferiblemente humanos.

35 Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto o solución oftálmica acuosa suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende que esté limitada a una formulación o ruta de administración particular. Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares, o mejorar un síntoma del mismo.

40 Como se usa en la presente memoria, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, haciendo a la composición especialmente adecuada para el uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

45 Como se usa en la presente memoria, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tal como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite), y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para ejemplos de vehículos, estabilizantes y adyuvantes, véase Martin en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

50 Como se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido o base) de un compuesto de la presente descripción que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de esta descripción o un metabolito activo o residuo del mismo. Como saben los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente descripción pueden derivarse de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, aunque no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, bencenosulfónico y similares. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la descripción y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amoníaco y compuestos de fórmula  $NW_4^+$ , en donde W es alquilo  $C_{1-4}$ , y similares.

5 Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato (es decir, mesilato), 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente descripción compuestos con un catión adecuado tal como  $Na^+$ ,  $NH_4^+$  y  $NW_4^+$  (en donde W es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ), y similares.

15 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente descripción se considera que son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente memoria significa que la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente descripción que es efectiva para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

20 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

25 El término "aproximadamente" se refiere, por ejemplo, al 10% del valor establecido. Por ejemplo, aproximadamente 10 mg de material se refiere a 9-11 mg de material.

30 A lo largo de la descripción, cuando se describen composiciones y kits como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o donde los procesos y métodos se describen como que tienen, incluyen o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, hay composiciones y kits de la presente descripción que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes enumerados, y que hay procesos y métodos de acuerdo con la presente descripción que consisten esencialmente en, o consisten en, los pasos de procesamiento enumerados.

Como cuestión general, las composiciones que especifican un porcentaje son en peso a menos que se especifique lo contrario. Además, si una variable no está acompañada de una definición, entonces la definición anterior de la variable controla.

35 II. Soluciones oftálmicas acuosas de fentolamina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

40 Un aspecto de la descripción proporciona soluciones oftálmicas acuosas libres de un agente quelante. Las soluciones oftálmicas acuosas comprenden (a) fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (b) al menos un compuesto de poliol, tal como un compuesto de poliol que tiene un peso molecular menor que 250 g/mol; (c) al menos un tampón; y (d) agua; en donde la solución no contiene un agente quelante. Uno de los beneficios de las soluciones oftálmicas acuosas es que sorprendentemente se ha encontrado que son estables al almacenamiento prolongado, a pesar de que no tienen un agente quelante. Además, otro beneficio de las soluciones oftálmicas acuosas es que evitan o minimizan cualquier sensación de ardor o escozor a menudo asociada con ciertas soluciones de mesilato de fentolamina descritas en la bibliografía. La cantidad de ingredientes en las soluciones oftálmicas acuosas puede seleccionarse para lograr propiedades de rendimiento particulares, tales como estabilidad al almacenamiento, minimizar la irritación en el ojo de un paciente y mejorar la penetración de fentolamina en el ojo de un paciente.

50 Una solución preferida ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 4% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (b) aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 6% (p/v) de al menos un compuesto de poliol que tiene un peso molecular menor que 250 g/mol; (c) aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 10 mM de al menos un tampón; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,0 a 7,5 y no contiene un agente quelante.

Los componentes y características ejemplares de la solución oftálmica acuosa se describen con más detalle a continuación.

Fentolamina y sales farmacéuticamente aceptables

55 La solución oftálmica acuosa comprende fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de fentolamina. Las

sales farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen, por ejemplo, la sal de ácido clorhídrico y la sal de mesilato. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la solución comprende fentolamina (es decir, como la base libre). En ciertas otras realizaciones, la solución comprende hidrocloreuro de fentolamina. En ciertas otras realizaciones más, la solución comprende mesilato de fentolamina.

- 5 La cantidad de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la solución oftálmica acuosa se puede ajustar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas. Por ejemplo, cuando se desea proporcionar una mayor cantidad de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) al paciente en una sola administración de la solución oftálmica acuosa, la concentración de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) se incrementa en la solución oftálmica acuosa. La administración única de soluciones oftálmicas acuosas que tienen una concentración más alta de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) puede proporcionar al paciente un rendimiento visual mejorado durante un período de tiempo más largo porque se administra más fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) al paciente.

- 10 Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende aproximadamente 1% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 4% (p/v) de mesilato de fentolamina. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende aproximadamente 0,25% (p/v) o aproximadamente 0,5% (p/v) de mesilato de fentolamina.

#### Compuestos de poliol

- 15 La solución oftálmica acuosa comprende uno o más compuestos de poliol. El compuesto de poliol es un compuesto orgánico que tiene al menos dos grupos hidroxilo (por ejemplo, de 2 a aproximadamente 6 grupos hidroxilo). El compuesto de poliol es beneficioso para la solución oftálmica acuosa porque, por ejemplo, puede aumentar la estabilidad de la solución oftálmica acuosa para el almacenamiento y/o modificar la tonicidad de la solución oftálmica acuosa. Los compuestos de poliol ejemplares incluyen, por ejemplo, manitol, glicerol, propilenglicol, etilenglicol, sorbitol y xilitol.

- 20 La solución oftálmica acuosa puede contener un único compuesto de poliol o una mezcla de uno o más compuestos de poliol. En otras palabras, la solución oftálmica acuosa comprende al menos un compuesto de poliol. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende al menos un compuesto de poliol que es manitol, glicerol, propilenglicol, etilenglicol, sorbitol o xilitol. En ciertas otras realizaciones, el al menos un compuesto de poliol es manitol. En ciertas otras realizaciones, el al menos un compuesto de poliol es glicerol. En ciertas otras realizaciones, el al menos un compuesto de poliol es propilenglicol. En ciertas otras realizaciones, el al menos un compuesto de poliol es manitol, y la solución comprende además glicerol. En ciertas otras realizaciones, el al menos un compuesto de poliol es manitol, y la solución comprende además propilenglicol. En ciertas otras realizaciones, el al menos un compuesto de poliol es glicerol, y la solución comprende además propilenglicol. En ciertas otras realizaciones, el manitol descrito en las realizaciones anteriores es D-manitol.

- 25 La cantidad del al menos un compuesto de poliol en la solución oftálmica acuosa se puede seleccionar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución. El compuesto de poliol puede, por ejemplo, aumentar la estabilidad de la solución al almacenamiento y/o modificar la tonicidad de la solución para hacerla más adecuada para la administración al ojo de un paciente. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 2% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v) del al menos un compuesto de poliol. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 3,5% (p/v) a aproximadamente 4,5% (p/v) del al menos un compuesto de poliol. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende aproximadamente 4% (p/v) del al menos un compuesto de poliol. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 2% (p/v) a aproximadamente 3% (p/v) de manitol, y aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 1,5% (p/v) de glicerina. En ciertas otras realizaciones, el manitol descrito en las realizaciones anteriores es D-manitol.

- 30 En ciertas realizaciones, la cantidad de poliol puede seleccionarse en base a la cantidad de fentolamina (o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma), de modo que hay una relación inversa entre la cantidad de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y el poliol para lograr la isotonicidad con el ojo. Por ejemplo, en realizaciones donde la solución oftálmica acuosa contiene aproximadamente 2% (p/v) de fentolamina, el manitol está presente en la solución a una concentración de aproximadamente 3% (p/v). En las realizaciones donde la solución oftálmica acuosa contiene aproximadamente 1% (p/v) de fentolamina, el manitol está presente en la solución a una concentración de aproximadamente 4% (p/v). Para ilustrar más este principio, en realizaciones donde la solución oftálmica acuosa contiene aproximadamente 0,5% (p/v) de fentolamina, el manitol puede estar presente en la solución a una concentración de aproximadamente 4,5% (p/v). En ciertas realizaciones, el manitol descrito en las realizaciones anteriores es D-manitol.

Se aprecia que la solución oftálmica acuosa puede contener ingredientes adicionales descritos en la presente memoria, tales como diversos materiales poliméricos. Una de dichas realizaciones es una solución oftálmica acuosa que comprende, por ejemplo, al menos un compuesto de poliol que es propilenglicol, y que además comprende polipropilenglicol, tal como polipropilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 5.000 g/mol a aproximadamente 100.000 g/mol.

Polímero de poli(alquilen C<sub>2-4</sub>)glicol

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente un polímero poli(alquilen C<sub>2-4</sub>)glicol. Un polímero de poli(alquilen C<sub>2-4</sub>)glicol ejemplar es polipropilenglicol, tal como un polipropilenglicol que tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 5.000 g/mol a aproximadamente 100.000 g/mol, aproximadamente 10.000 g/mol a aproximadamente 50.000 g/mol, o aproximadamente 50.000 g/mol a aproximadamente 100.000 g/mol.

Dextrano

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente dextrano. El dextrano es un polisacárido ramificado comercialmente disponible que comprende moléculas de glucosa. La cantidad de dextrano en la solución oftálmica acuosa se puede seleccionar para lograr ciertas propiedades de rendimiento. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de dextrano. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de dextrano.

El dextrano puede caracterizarse adicionalmente de acuerdo con su peso molecular promedio en peso. En ciertas realizaciones, el dextrano tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 65.000 g/mol a aproximadamente 75.000 g/mol. En ciertas otras realizaciones, el dextrano tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 70.000 g/mol. En aún otras realizaciones, el dextrano tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 5.000 g/mol a aproximadamente 100.000 g/mol, aproximadamente 10.000 g/mol a aproximadamente 50.000 g/mol, o aproximadamente 50.000 g/mol a aproximadamente 100.000 g/mol.

Agente de celulosa

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente un agente de celulosa. Los agentes de celulosa ejemplares incluyen, por ejemplo, celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas realizaciones, el agente de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas otras realizaciones, el agente de celulosa es celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa. La cantidad de agente de celulosa en la solución oftálmica acuosa se puede seleccionar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de agente de celulosa.

El agente de celulosa puede caracterizarse adicionalmente de acuerdo con su peso molecular promedio en peso. En ciertas realizaciones, el agente de celulosa tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de aproximadamente 5.000 g/mol a aproximadamente 100.000 g/mol, aproximadamente 10.000 g/mol a aproximadamente 50.000 g/mol, o aproximadamente 50.000 g/mol a aproximadamente 100.000 g/mol.

Tampón

La solución oftálmica acuosa comprende al menos un tampón. El tampón imparte a la solución una capacidad de tamponamiento, es decir, la capacidad de neutralizar, dentro de los límites, ácidos o bases (álcali) con relativamente poco o ningún cambio en el pH original. El tampón puede ser un ácido, una base o una combinación de un ácido y una base. El tampón puede ser orgánico, inorgánico o una combinación de componentes orgánicos e inorgánicos. Debe entenderse que el tampón se disocia al menos parcialmente en solución acuosa para formar una mezcla de, por ejemplo, un ácido y base conjugada o una base y ácido conjugado. Por ejemplo, el tampón puede ser una combinación de un ácido carboxílico y su sal de carboxilato. En otra realización, el tampón puede ser una combinación de un ácido y una base, donde el ácido y la base no son conjugados. Por ejemplo, el ácido puede ser ácido bórico y la base puede ser tris(hidroximetil)aminometano (TRIS).

Los tampones ejemplares incluyen ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido sórbico y ácido oxálico), una

5 sal de borato, una sal de hidrogenocarbonato, una sal de carbonato, una sal de gluconato, una sal de lactato, una sal de fosfato, una sal de propionato, una sal de perborato, tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS), bis(2-hidroxietil)-imino-tris- (hidroximetil)aminoalcohol (bis-tris), N- [2-hidroxi-1,1-bis (hidroximetil)etil]glicina (triceno), N-[2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil]glicina, ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico, N-(carbamoilmetil)taurina (ACES), un aminoácido, sales de los mismos y sus combinaciones. Debe entenderse que la forma salina de un tampón puede comprender cualquier contraión adecuado. Por ejemplo, la forma salina de un ácido puede comprender un contraión de metal alcalino o alcalinotérreo.

10 El tampón se puede caracterizar según su resistencia, es decir, la capacidad de tamponamiento. La capacidad de tamponamiento se puede probar, por ejemplo, determinando los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o respectivamente, iones de hidrógeno o hidróxido) necesarios para cambiar el pH de una solución tampón en una unidad cuando se agrega a un litro (unidad estándar) de la solución tampón. La capacidad de tamponamiento generalmente depende del tipo y la concentración de los componentes del tampón y puede ser mayor en rangos particulares de pH. Por ejemplo, un tampón puede tener una capacidad de tamponamiento óptima en un rango de pH cerca del  $pK_a$  del tampón, por ejemplo, dentro de aproximadamente 1 unidad de pH o dentro de aproximadamente 2 unidades de pH del  $pK_a$  del tampón. En ciertas realizaciones, el tampón es un tampón débil, tal como un carboxilato de metal alcalino (por ejemplo, acetato de sodio).

15 En ciertas realizaciones, el tampón es un tampón ácido débil que tiene una o más de las siguientes características: (a) un  $pK_a$  de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0; más preferiblemente, entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 5,5; y (b) un valor de lipofilia Log P de aproximadamente -0,50 a aproximadamente 1,5; más preferiblemente, de aproximadamente -0,25 a aproximadamente 1,35.

20 La cantidad de tampón se puede ajustar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución oftálmica acuosa. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el tampón puede estar presente a una concentración de menos de aproximadamente 10 mM, menos de aproximadamente 7 mM, menos de aproximadamente 5 mM, menos de aproximadamente 3 mM o menos de aproximadamente 2 mM. En algunas realizaciones, el tampón puede estar presente a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 7 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 5 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 3 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 2 mM, de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 5 mM, o de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 3 mM. En aún otras realizaciones, el tampón está presente a una concentración de aproximadamente 3 mM.

25 La cantidad y la identidad del tampón se pueden seleccionar para lograr ciertas propiedades de rendimiento para la solución oftálmica acuosa. Por ejemplo, la cantidad de tampón puede afectar la cantidad de ácido que puede neutralizarse antes de que haya un cambio sustancial en el pH de la solución oftálmica acuosa. Además, la cantidad de tampón puede afectar a la tonicidad de la solución oftálmica acuosa. Deseablemente, la cantidad y la identidad del tampón deberían seleccionarse para minimizar cualquier irritación que pueda estar causada por la administración de la solución oftálmica acuosa al ojo de un paciente. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el tampón está presente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM. En aún otras realizaciones, el tampón está presente a una concentración de aproximadamente 3 mM. En ciertas realizaciones, el tampón comprende un alquilcarboxilato de metal alcalino. En ciertas otras realizaciones, el tampón comprende un acetato de metal alcalino. En aún otras realizaciones, el tampón comprende acetato de sodio.

30 pH de la solución

La solución oftálmica acuosa se puede caracterizar de acuerdo con el pH de la solución. Deseablemente, la solución oftálmica acuosa tiene un pH en el intervalo de 4,0 a 7,5. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 7,5. En ciertas realizaciones, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 6,0. En ciertas otras realizaciones, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5. En aún otras realizaciones, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,7 a 5,1.

Materiales adicionales para soluciones oftálmicas acuosas

35 Las soluciones oftálmicas acuosas pueden contener materiales adicionales para hacer a la composición más adecuada para la administración al ojo de un paciente. Los materiales adicionales ejemplares se describen a continuación e incluyen, por ejemplo, un modificador de tonicidad, conservante, antioxidante, agente modificador de la viscosidad, agente estabilizante, agente potenciador de la permeación de la córnea y tensioactivos.

A. Modificador de la tonicidad

40 La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más modificadores de la tonicidad. El modificador de la tonicidad puede ser iónico o no iónico. En ciertas realizaciones, el modificador de la tonicidad puede ser una sal, un carbohidrato o un poliol. Modificadores de la tonicidad ejemplares incluyen haluros de metal alcalino o metal alcalinotérreo (tales como LiBr, LiCl, LiI, KBr, KCl, KI, NaBr, NaCl, NaI, CaCl<sub>2</sub> y MgCl<sub>2</sub>), ácido bórico, dextrano (por ejemplo, Dextrano 70), ciclodextrina, dextrosa, manitol, glicerina, urea, sorbitol, propilenglicol o una combinación de los mismos.

Se aprecia que el modificador de la tonicidad se puede añadir a la solución oftálmica acuosa en una cantidad suficiente para proporcionar una osmolalidad deseada. En ciertas realizaciones, el modificador de la tonicidad está presente en la solución oftálmica acuosa en una cantidad suficiente para que la solución oftálmica acuosa tenga una osmolalidad que oscila de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mOsm/kg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mOsm/kg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg, o de aproximadamente 280 a aproximadamente 380 mOsm/kg. En ciertas realizaciones, un modificador de la tonicidad puede estar presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 7% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 3% (p/v), o aproximadamente 2% (p/v) a aproximadamente 4% (p/v) de la solución oftálmica acuosa.

#### B. Conservante

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más conservantes para, por ejemplo, reducir o prevenir la contaminación microbiana. Los conservantes ejemplares incluyen sales de amonio cuaternario tales como policuaternio-1, cetrimida, cloruro de benzalconio o cloruro de benzoxonio; sales de alquilmercurio de ácido tiosalicílico tales como tiomersal, nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio o borato fenilmercurio; parabenos tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol, ciclohexanol, 3-pentanol o resorcinol; un peróxido; dióxido de cloro o PURITA; derivados de guanidina tales como gluconato de clorhexidina o poliaminopropil-biguanida; y combinaciones de los mismos.

La cantidad de conservante se puede ajustar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el conservante está presente en una cantidad menor de aproximadamente 5% (p/v), 3% (p/v), 1% (p/v) o 0,1% (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el conservante está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), o aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

#### C. Antioxidante

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más antioxidantes. Ejemplos de antioxidantes para usar en las soluciones oftálmicas acuosas descritas en la presente memoria incluyen antioxidantes solubles en agua tales como ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; y antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares.

La cantidad de antioxidante se puede ajustar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el antioxidante está presente en una cantidad menor de aproximadamente 5% (p/v), 3% (p/v), 1% (p/v) o 0,1% (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el antioxidante está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), o aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

#### D. Agente modificador de la viscosidad

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes modificadores de la viscosidad. El agente modificador de la viscosidad se puede usar, por ejemplo, para aumentar la absorción de un agente activo o aumentar el tiempo de retención de la solución oftálmica acuosa en el ojo. Los agentes modificadores de la viscosidad ejemplares incluyen polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sales de los mismos (por ejemplo, sal sódica de CMC), gelatina, glicolato de celulosa, sorbitol, niacinamida, un alfa-ciclodextrano, alcohol de polivinilo, polietilenglicol, ácido hialurónico, un polisacárido, un monosacárido y combinaciones de los mismos.

La cantidad de agente modificador de la viscosidad se puede ajustar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el agente modificador de la viscosidad está presente en una cantidad menor que aproximadamente 10% (p/v), 5% (p/v), 3% (p/v), 1% (p/v) o 0,1% (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el agente modificador de la viscosidad está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), o aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el agente modificador de la viscosidad está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una solución oftálmica acuosa con una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 30 centipoise a aproximadamente 100 centipoise.

## E. Agente potenciador de la permeación de la córnea

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes para mejorar la permeación de la córnea de fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma). Los agentes ejemplares para potenciar la permeación de la córnea incluyen polímeros, ácidos orgánicos, ésteres de un ácido orgánico (por ejemplo, un monoglicérido de ácido graso que tiene de 8 a 12 átomos de carbono), ciclodextrina, cloruro de benzalconio (BAK), EDTA, ácido caprílico, ácido cítrico, bórico ácido, ácido sórbico, polioxietileno-20-esteariléter (PSE), aceite de ricino polietoxilado (PCO), sal sódica del ácido desoxicólico (DC), cloruro de cetilpiridinio (CPC), laurocaprama, hexametilauramida, hexametilnoctanamida, decilmethylsulfóxido, sulfona de metilo, dimethylsulfóxido y combinaciones de los mismos.

- 5 La cantidad de agente potenciador de la permeación de la córnea puede ajustarse para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el agente potenciador de la permeación de la córnea está presente en una cantidad menor que aproximadamente 10% (p/v), 5% (p/v), 1% (p/v) o 0,1% (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el agente potenciador de la permeación de la córnea está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v),
- 10 aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 3% (p/v), o aproximadamente 2% (p/v) a aproximadamente 4% (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

## F. Agente solubilizante

- 20 La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes solubilizantes para mejorar la solubilidad de la fentolamina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en la solución oftálmica acuosa. Agentes solubilizantes ejemplares incluyen, por ejemplo, un éster de poli-alquileo inferior glicol (es decir, uno C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>, lineal o ramificado) de glicerol de ácido graso, éster de poli-alquileo inferior de ácido graso, polialquilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol), glicerol éter de vitamina E, tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), tiloxapol,
- 25 polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina y combinaciones de los mismos.

- La cantidad de agente solubilizante se puede ajustar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el agente solubilizante está presente en una cantidad menor que aproximadamente 10% (p/v), 5% (p/v), 3% (p/v), 1% (p/v) o 0,1% (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En ciertas
- 30 otras realizaciones, el agente solubilizante está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), o aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

## G. Agente estabilizante

- 35 La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes estabilizantes para mejorar la estabilidad de la solución oftálmica acuosa al almacenamiento, etc. Se contempla que los agentes estabilizantes descritos en la bibliografía farmacéutica estén dispuestos para el uso en las soluciones oftálmicas acuosas descritas en la presente memoria. Agentes estabilizantes ejemplares incluyen un alcohol (por ejemplo, polioles, tales como manitol, glicerol, propilenglicol, sorbitol y xilitol), polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, polipropilenglicol,
- 40 polietilenglicol-nonfenol éter, monolaurato de polietilenglicol sorbitano, monooleato de polietilenglicol sorbitano, monooleato de polietilenglicol sorbitano, estearato de polietilenglicol, polietilenglicol polipropilenglicol éter, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidina, ácido ascórbico, vitamina E, N-acetilcarnosina (NAC), ácido sórbico y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el agente estabilizante es un polímero, tal como uno de los polímeros mencionados anteriormente.

- 45 La cantidad de agente estabilizante se puede ajustar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el agente estabilizante está presente en una cantidad menor que aproximadamente 10% (p/v), 5% (p/v) o 1% (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el agente estabilizante está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), o aproximadamente 0,01% (p/v) a
- 50 aproximadamente 0,1% (p/v) de la solución oftálmica acuosa.

## H. Tensioactivo

- La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más tensioactivos. Los tensioactivos ejemplares incluyen Polisorbato 20 (es decir, monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20)), Polisorbato 40 (es decir, monopalmitato de sorbitán de polioxietileno (20)), Polisorbato 60 (es decir, monoestearato de sorbitán de polioxietileno (20)), Polisorbato 80 (es decir, monooleato de sorbitán de polioxietileno (20)), estearato de glicerilo, estearato de isopropilo, estearato de polioxilo, estearato de propilenglicol, estearato de sacarosa, polietilenglicol, un óxido de polipropileno, un copolímero de óxido de polipropileno, Pluronic F68, Pluronic F-84, Pluronic P-103, un etoxilato de alcohol, un etoxilato de alquilfenol, un alquilglicósido, un alquilpoliglicósido, un alcohol graso,
- 55

hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), ciclodextrina, un ácido poliacrílico, fosfatidilcolina, fosfatidilserina y combinaciones de los mismos.

La cantidad de tensioactivo se puede ajustar para lograr las propiedades de rendimiento deseadas para la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el tensioactivo está presente en una cantidad menor que aproximadamente 10% (p/v), 5% (p/v), 3% (p/v), 1% (p/v) o 0,1% (p/v) de la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el tensioactivo está presente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v), aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v), o aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), de la solución oftálmica acuosa.

#### 10 I. Polímeros demulcentes

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más polímeros demulcentes. Debido a su capacidad para retener grandes cantidades de agua, los polímeros demulcentes son útiles para recubrir e hidratar la córnea del ojo. Los polímeros demulcentes ejemplares incluyen derivados de celulosa, dextrano 40, dextrano 70, gelatina y polioles líquidos.

#### 15 J. Agentes humectantes

La solución oftálmica acuosa puede comprender opcionalmente uno o más agentes humectantes. Se pueden usar agentes humectantes para humedecer la superficie del ojo. Los agentes humectantes ejemplares incluyen polisorbatos, poloxámeros, tiloxapol y lecitina.

#### K. Materiales adicionales

20 Las soluciones oftálmicas acuosas pueden comprender opcionalmente uno o más materiales adicionales, tales como acetilcisteína, cisteína, hidrogenosulfito de sodio, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, acetato de alfa-tocoferol, tiourea, tiosorbitol, dioctilsulfosuccinato de sodio, monotioglicerol, éster de sorbitol de ácido láurico, oleato de trietanolamina o ésteres de ácido palmítico.

25 Además, las soluciones oftálmicas acuosas pueden comprender un vehículo, tal como uno o más de los vehículos ejemplares que se describen, por ejemplo, en Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª edición, Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]. El vehículo puede ser, por ejemplo, una mezcla de agua y un disolvente miscible en agua (por ejemplo, un alcohol tal como glicerina, un aceite vegetal o un aceite mineral). Otros vehículos ejemplares incluyen una mezcla de agua y uno o más de los siguientes materiales: hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, una sal de metal alcalino de carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, oleato de etilo, polivinilpirrolidona, un polímero de acrilato, un polímero de metacrilato, una poliacrilamida, gelatina, un alginato, una pectina, tragacanto, goma karaya, goma de xantano, carragenina, agar, goma arábiga, un almidón (como acetato de almidón o hidroxipropilalmidón), alcohol polivinílico, polivinilmetiléter, óxido de polietileno, o un ácido poliacrílico reticulado.

Soluciones oftálmicas acuosas ejemplares

35 Las soluciones oftálmicas acuosas que se han descrito de forma general anteriormente se describirán ahora más específicamente por referencia a los siguientes ejemplos más específicos. Los siguientes ejemplos más específicos son solo ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

40 Una de estas soluciones ejemplares es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 6% (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol; (c) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6 y no contiene un agente quelante.

45 La solución oftálmica acuosa puede definirse más específicamente de acuerdo con las siguientes realizaciones. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 4% (p/v) de manitol. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende 4% (p/v) de manitol. En ciertas realizaciones, el acetato de metal alcalino es acetato de sodio. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende acetato de sodio 3 mM. En aún otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa consiste en (i) aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina; (ii) aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 6% (p/v) de uno o más compuestos de poliol seleccionados del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol; (iii) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; (iv) ácido acético; y (v) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6.

55 Otra solución ejemplar tal es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 1% (p/v)

a aproximadamente 6% (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol; (c) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5 y no contiene un agente quelante.

5 La solución oftálmica acuosa puede definirse más específicamente de acuerdo con las siguientes realizaciones. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 4% (p/v) de manitol. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende 4% (p/v) de manitol. En ciertas realizaciones, el acetato de metal alcalino es acetato de sodio. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende acetato de sodio 3 mM. En aún otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa consiste en (i) aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (ii) aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 6% (p/v) de uno o más compuestos de poliol seleccionados del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol; (iii) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; (iv) ácido acético; y (v) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5.

15 Otra solución ejemplar tal es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 6% (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol; (c) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5 y no contiene un agente quelante.

20 La solución oftálmica acuosa puede definirse más específicamente de acuerdo con las siguientes realizaciones. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende de aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 4% (p/v) de manitol. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende 4% (p/v) de manitol. En ciertas realizaciones, el acetato de metal alcalino es acetato de sodio. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende acetato de sodio 3 mM. En aún otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa consiste en (i) aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina; (ii) aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 6% (p/v) de uno o más compuestos de poliol seleccionados del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol; (iii) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; (iv) ácido acético; y (v) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5.

30 Más soluciones oftálmicas acuosas ejemplares se proporcionan en las Tablas 1-3 posteriores, donde en cada ejemplo la solución tiene un pH en el intervalo de 4,7 a 5,1.

Tabla 1 – Soluciones oftálmicas acuosas ejemplares.

Componente	Formulación No.							
	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1	H1
Mesilato de fentolamina (% en p/v)	1,5	1	0,5	1	1	1	1	1
Manitol (% en p/v)	4	4	4	3	3	2	2	4
Acetato de sodio (mM)	3	3	3	3	3	3	3	3
Glicerol (% en p/v)	0	0	0	0,5	0	1	0	0
Propilenglicol (% en p/v)	0	0	0	0	0,5	0	1	0
Dextrano 70 (% en p/v)	0	0	0	0	0	0	0	0,1
Agua	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

Tabla 2 – Soluciones oftálmicas acuosas ejemplares.

Componente	Formulación No.					
	A2	B2	C2	D2	E2	F2
Mesilato de fentolamina (% en p/v)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Manitol (% en p/v)	4	3	3	2	2	4
Acetato de sodio (mM)	3	3	3	3	3	3
Glicerol (% en p/v)	0	0,5	0	1	0	0
Propilenglicol (% en p/v)	0	0	0,5	0	1	0
Dextrano 70 (% en p/v)	0	0	0	0	0	0,1
Agua	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

Tabla 3 – Soluciones oftálmicas acuosas ejemplares.

Componente	Formulación No.							
	A3	B3	C3	D3	E3	F3	G3	H3
Mesilato de fentolamina (% en p/v)	1,5	1	0,5	0,25	1	1	1	1
Manitol (% en p/v)	4	4	4	4	3	2	2	4
Acetato de sodio (mM)	3	3	3	3	3	3	2	3
Agua	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

5 Otra solución oftálmica acuosa ejemplar comprende mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1% en p/v), manitol (por ejemplo, al 4% en p/v), dextrano que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 70.000 g/mol (por ejemplo, al 0,1% en p/v), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, al 0,3% en p/v), cloruro de potasio, agua purificada, borato de sodio y cloruro de sodio; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En ciertas realizaciones, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa consiste esencialmente en mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1% en p/v), manitol (por ejemplo, al 4% en p/v), dextrano que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 70.000 g/mol (por ejemplo, al 0,1% en p/v), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, al 0,3% en p/v), cloruro de potasio, agua purificada, borato de sodio y cloruro de sodio; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa consiste en mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1% en p/v), manitol (por ejemplo, al 4% en p/v), dextrano que tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 70.000 g/mol (por ejemplo, al 0,1% en p/v), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, al 0,3% en p/v), cloruro de potasio, agua purificada, borato de sodio y cloruro de sodio; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1.

10 Otra solución oftálmica acuosa ejemplar comprende mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1% en p/v), manitol (por ejemplo, al 4% en p/v), acetato de sodio (por ejemplo, a 3 mM) y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En ciertas realizaciones, la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa consiste esencialmente en mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1% en p/v), manitol (por ejemplo, al 4% en p/v), acetato de sodio (por ejemplo, a 3 mM) y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa comprende mesilato de fentolamina al 1% en p/v, manitol al 4% en p/v, acetato de sodio a 3 mM y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa consiste en mesilato de fentolamina (por ejemplo, al 1% en p/v), manitol (por ejemplo, al 4% en p/v), acetato de sodio (por ejemplo, a 3 mM) y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa consiste esencialmente en mesilato de fentolamina al 1% en p/v, manitol al 4% en p/v, acetato de sodio a 3 mM y agua, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,1.

20 Aún otra solución ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 6% (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol; (c) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 6 mM de un acetato de metal alcalino; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4 a 6 y no contiene un agente quelante.

25 Aún otra solución ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 3% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v) de manitol; (c) aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

30 Aún otra solución ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 3% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v) de manitol; (c) aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina.

35 Aún otra solución ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante, que comprende: (a) aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 3% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v) de manitol; (c) aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

40 Aún otra solución ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 3% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v) de manitol; (c) aproximadamente 2 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

Aún otra solución ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende: (a) aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 3% (p/v) a aproximadamente 5% (p/v) de manitol; (c) aproximadamente 1 mM a aproximadamente 4 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

- 5 Aún otra solución ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante, que comprende: (a) aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 4% de manitol; (c) aproximadamente 3 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante. En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante que comprende aproximadamente 0,25% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina.

Aún otra solución ejemplar es una solución oftálmica acuosa libre de un agente quelante, que comprende: (a) aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v) de mesilato de fentolamina; (b) aproximadamente 4% de manitol; (c) aproximadamente 3 mM de acetato de sodio; y (d) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un agente quelante.

### 15 Características de estabilidad de las soluciones oftálmicas acuosas

Las soluciones oftálmicas acuosas descritas en la presente memoria pueden caracterizarse adicionalmente de acuerdo con sus características de estabilidad, tales como el porcentaje de fentolamina (o sal farmacéuticamente aceptable de la misma) que está presente en la solución oftálmica acuosa después del almacenamiento durante un cierto período de tiempo. Como se explica anteriormente, uno de los beneficios de las presentes soluciones oftálmicas acuosas es que poseen una buena estabilidad durante largos períodos de tiempo, a pesar de que no tienen un agente quelante.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa se caracteriza por que menos del 2% de la fentolamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento de la solución a 25°C durante 12 semanas. En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa se caracteriza por que menos del 2% de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25°C durante 24 semanas (o 36 semanas o 48 semanas). En ciertas otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa se caracteriza por que menos del 10% de la fentolamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25°C durante 1 año o 2 años. En aún otras realizaciones, menos del 7% de la fentolamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 40°C durante 12 semanas (o 24, 36 o 48 semanas). En aún otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa se caracteriza por que menos del 10% en peso de la fentolamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25°C durante 18 meses, 24 meses o 36 meses. En aún otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa se caracteriza por que menos del 10% en peso de la fentolamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se degrada con el almacenamiento a temperatura en el intervalo de 2-8°C durante 18 meses, 24 meses o 36 meses. En aún otras realizaciones, la solución oftálmica acuosa se caracteriza por que menos del 4% en peso (o preferiblemente menos del 3% en peso) de la fentolamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25°C durante 18 meses, 24 meses o 36 meses. En aún otras realizaciones, menos del 10% en peso de la fentolamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 40°C durante 4, 5 o 6 meses.

### 40 III. Aplicaciones terapéuticas

La descripción proporciona métodos para mejorar la visión en un paciente usando las soluciones oftálmicas acuosas descritas en la presente memoria.

#### Métodos para mejorar el rendimiento visual

45 Un aspecto de la descripción proporciona un método para mejorar el rendimiento visual en un paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de las soluciones oftálmicas acuosas descritas en la presente memoria, tal como una solución oftálmica acuosa descrita en la Sección II, para mejorar el rendimiento visual en el paciente.

El rendimiento visual se refiere a la calidad de visión general del paciente e incluye la capacidad de un paciente para ver con claridad, además de la capacidad de distinguir entre un objeto y su fondo. Un aspecto del rendimiento visual es la agudeza visual. La agudeza visual es una medida de la capacidad del paciente para ver con claridad. La agudeza visual se puede medir usando, por ejemplo, una tabla de Snellen, y la medida de la agudeza visual se puede tomar en condiciones que prueban la agudeza visual de bajo contraste o en condiciones que prueban la agudeza visual de alto contraste. Además, la medida de la agudeza visual se puede tomar en condiciones escotópicas, condiciones mesópicas y/o condiciones fotópicas. Otro aspecto del rendimiento visual es la sensibilidad al contraste. La sensibilidad al contraste es una medida de la capacidad del paciente para distinguir entre un objeto y su fondo. La sensibilidad al contraste se puede medir usando, por ejemplo, un sistema de sensibilidad de contraste automatizado Holladay. La sensibilidad al contraste se puede medir bajo diversas condiciones de luz, que incluyen, por ejemplo, condiciones fotópicas, condiciones mesópicas y condiciones escotópicas, cada una con o sin deslumbramiento. En

ciertas realizaciones, la sensibilidad al contraste se mide en condiciones mesópicas con o sin deslumbramiento.

5 En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es una agudeza visual mejorada. En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es una agudeza visual mejorada en condiciones escotópicas. En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es una agudeza visual mejorada en condiciones mesópicas. En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es una agudeza visual mejorada en condiciones fotópicas. En ciertas realizaciones, la mejora en la agudeza visual es una mejora de dos líneas en la visión del paciente como se mide usando la tabla de Snellen. En ciertas otras realizaciones, la mejora en la agudeza visual es una mejora de una línea en la visión del paciente como se mide usando la tabla de Snellen.

10 En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es una sensibilidad al contraste mejorada. La mejora en la sensibilidad al contraste se puede medir bajo diversas condiciones de luz, como condiciones fotópicas, condiciones mesópicas y condiciones escotópicas. En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es una sensibilidad al contraste mejorada en condiciones fotópicas. En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es una sensibilidad al contraste mejorada en condiciones mesópicas. En ciertas realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es una sensibilidad al contraste mejorada en condiciones escotópicas. Además, la sensibilidad al contraste se puede medir en presencia de deslumbramiento o en ausencia de deslumbramiento. Se contemplan todas las combinaciones de condiciones de luz y deslumbramiento.

20 Los resultados obtenidos por los métodos terapéuticos se pueden caracterizar de acuerdo con la mejora del paciente en la sensibilidad al contraste. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la mejora en la sensibilidad al contraste es una mejora del 10% (o 20%, 30%, 50%, 60% o 70%) medida en condiciones mesópicas usando el Sistema de sensibilidad al contraste automatizado Holladay. En ciertas realizaciones, la mejora en la sensibilidad al contraste es una mejora del 10% (o 20%, 30%, 50%, 60% o 70%) medida en condiciones fotópicas usando el Sistema de sensibilidad al contraste automatizado Holladay. En ciertas otras realizaciones, la mejora en la sensibilidad al contraste es al menos una mejora del 10% (o 20%, 30%, 50%, 60% o 70%) medida en condiciones mesópicas o condiciones escotópicas usando el sistema de sensibilidad al contraste automatizado Holladay.

25 En ciertas otras realizaciones, la mejora en el rendimiento visual proporcionada por el método es (i) tanto una agudeza visual mejorada (tal como en condiciones escotópicas, condiciones mesópicas y/o condiciones fotópicas) como (ii) una sensibilidad al contraste mejorada (tal como bajo condiciones escotópicas, condiciones mesópicas y/o condiciones fotópicas).

#### Métodos para reducir el diámetro de la pupila

30 Un aspecto de la descripción proporciona un método para reducir el diámetro de la pupila en un paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de una solución oftálmica acuosa descrita en la presente memoria, tal como una solución oftálmica acuosa descrita en la Sección II, para reducir el diámetro de la pupila en un paciente.

40 La reducción en el diámetro de la pupila se puede caracterizar de acuerdo con, por ejemplo, la reducción porcentual en el diámetro y el tamaño de la pupila medida bajo ciertas condiciones de luz. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la reducción en el diámetro de la pupila en condiciones mesópicas es al menos del 5% en comparación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, la reducción en el diámetro de la pupila en condiciones mesópicas es al menos del 10% en comparación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila de al menos 0,5 mm cuando se mide en condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que oscila de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 2,5 mm, o aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 2 mm cuando se mide en condiciones mesópicas en relación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que oscila de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 1,2 mm cuando se mide en condiciones mesópicas en relación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En aún otras realizaciones, la pupila del paciente se reduce a un diámetro de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm, aproximadamente 3 mm a aproximadamente 6 mm, aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm, aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm o aproximadamente 4 mm a aproximadamente 7 mm en condiciones mesópicas debido a la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, la pupila del paciente se reduce a un diámetro de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm en condiciones mesópicas debido a la solución oftálmica acuosa.

55 En ciertas otras realizaciones, la reducción en el diámetro de la pupila en condiciones escotópicas es al menos del 5% en comparación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones escotópicas pero sin haber

recibido la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, la reducción en el diámetro de la pupila en condiciones escotópicas es al menos del 10% en comparación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones escotópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila de al menos 0,5 mm cuando se mide en condiciones escotópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones escotópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que oscila de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 2 mm cuando se mide en condiciones escotópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones escotópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que oscila de aproximadamente 0,6 mm a aproximadamente 1,2 mm cuando se mide en condiciones escotópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones escotópicas pero sin haber recibido la solución oftálmica acuosa. En aún otras realizaciones, la pupila del paciente se reduce a un diámetro de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm, aproximadamente 3 mm a aproximadamente 6 mm, aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm, aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm o aproximadamente 4 mm a aproximadamente 7 mm en condiciones escotópicas debido a la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, la pupila del paciente se reduce a un diámetro de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm en condiciones escotópicas debido a la solución oftálmica acuosa.

Métodos para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos

Un aspecto de la descripción proporciona un método para reducir un foco aberrante de rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente. El método comprende administrar al ojo de un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de una solución oftálmica acuosa, tal como una solución oftálmica acuosa descrita en la Sección II, para reducir el foco aberrante de los rayos de luz dispersos en el ojo del paciente.

Consideraciones generales para los métodos terapéuticos

La solución oftálmica acuosa se puede administrar de acuerdo con un régimen de dosificación. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa se administra a la hora de acostarse del paciente.

El método terapéutico se puede caracterizar adicionalmente de acuerdo con la incidencia y la gravedad de cualquier efecto secundario adverso asociado con la administración de la solución oftálmica acuosa al paciente. Deseablemente, la solución oftálmica acuosa proporciona un beneficio terapéutico (por ejemplo, mejora en el rendimiento visual) al tiempo que minimiza el impacto y/o la aparición de cualquier efecto secundario adverso, como el enrojecimiento de los ojos a veces asociado con la administración de la solución oftálmica acuosa al ojo de un paciente. El grado de enrojecimiento de los ojos se puede evaluar y caracterizar usando los procedimientos descritos en la bibliografía, como la Escala de clasificación del enrojecimiento de la Unidad de investigación de la córnea y de lentes de contacto (CCLRU) desarrollada por la Facultad de Optometría de la Universidad de Nueva Gales del Sur. Véase, por ejemplo, Terry et al. en *Optom. Vis. Sci.* (1993) vol. 70, páginas 234-243; y Pult et al. en *Ophthalm. Physiol. Opt.* (2008) vol. 28, páginas 13-20. La escala de clasificación del enrojecimiento CCLRU evalúa el enrojecimiento de los ojos en una escala de cuatro puntos: (0) sin enrojecimiento de los ojos, (1) enrojecimiento muy leve de los ojos, (2) enrojecimiento leve de los ojos, (3) enrojecimiento moderado de los ojos y (4) enrojecimiento severo de los ojos.

En ciertas realizaciones, el método da como resultado un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados medidos por la Escala de clasificación del enrojecimiento CCLRU. En ciertas realizaciones, el método da como resultado un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de tres grados medidos por la Escala de clasificación del enrojecimiento CCLRU. En ciertas realizaciones, el método da como resultado un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de un grado cuando se mide usando la Escala de clasificación del enrojecimiento CCLRU ocho horas después de la administración de la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el método da como resultado un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de un grado cuando se mide usando la Escala de clasificación del enrojecimiento CCLRU seis horas después de la administración de la solución oftálmica acuosa. En ciertas realizaciones, el método da como resultado un aumento en el enrojecimiento de los ojos de no más de dos grados cuando se mide usando la Escala de clasificación del enrojecimiento CCLRU dos horas después de la administración de la solución oftálmica acuosa. En ciertas otras realizaciones, cualquier enrojecimiento de los ojos en el paciente debido a la administración de la solución oftálmica acuosa ha disminuido dentro de las ocho horas posteriores a la administración de la solución oftálmica acuosa al paciente. En ciertas otras realizaciones, cualquier enrojecimiento en los ojos en el paciente debido a la administración de la solución oftálmica acuosa ha disminuido dentro de las seis horas posteriores a la administración de la solución oftálmica acuosa al paciente.

El método terapéutico también se puede caracterizar de acuerdo con la magnitud de la mejora en la agudeza visual proporcionada por la solución oftálmica acuosa. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el método da como resultado una mejora en la agudeza visual caracterizada por al menos una mejora de dos líneas en la visión del paciente medida usando una tabla de Snellen.

En ciertas realizaciones, el paciente es un humano.

En ciertas realizaciones, la solución oftálmica acuosa es una de las soluciones oftálmicas acuosas genéricas o específicas descritas en la Sección II.

5 La descripción anterior describe múltiples realizaciones relacionadas con métodos terapéuticos que usan solución oftálmica acuosa. La descripción contempla específicamente todas las combinaciones de las realizaciones. Por ejemplo, la descripción contempla mejorar la agudeza visual en condiciones escotópicas usando una solución oftálmica acuosa que comprende mesilato de fentolamina.

Consideraciones adicionales

10 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en la solución oftálmica acuosa de esta descripción se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectivo para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente.

15 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad de la solución oftálmica acuosa de la presente descripción empleada o la sal de la misma, la ruta de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros medicamentos, compuestos y/o materiales usados en combinación con la solución oftálmica acuosa empleada, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente a tratar, y como factores bien conocidos en las artes médicas.

20 Un médico o veterinario con experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la solución oftálmica acuosa requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de la solución oftálmica acuosa a niveles menores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

Si se desea, la dosis diaria efectiva de la solución oftálmica acuosa se puede administrar como una o dos subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día (o semana), opcionalmente, en formas de dosificación unitarias.

25 IV. Kits para el uso en aplicaciones médicas

Otro aspecto de la descripción proporciona un kit para terapia médica. El kit comprende: i) instrucciones para mejorar la visión en un paciente, tal como mejorar el rendimiento visual); y ii) una solución oftálmica acuosa descrita en la presente memoria. El kit puede comprender una o más formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad de la solución oftálmica acuosa descrita en la presente memoria efectiva para mejorar la visión en el paciente.

30 La descripción anterior describe múltiples aspectos y realizaciones de la descripción, que incluyen soluciones oftálmicas acuosas, métodos de uso de las soluciones oftálmicas acuosas, y kits. La solicitud de patente contempla específicamente todas las combinaciones y permutaciones de los aspectos y realizaciones.

### Ejemplos

35 La presente descripción que ahora se describe en general, se entenderá más fácilmente con referencia al siguiente ejemplo, que se incluye simplemente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y realizaciones de la presente descripción, y no pretende ser limitante.

Ejemplo 1 – Análisis de estabilidad de la solución acuosa que contiene 1% (p/v) de mesilato de fentolamina

El propósito de este experimento fue evaluar la estabilidad de las soluciones acuosas que contienen mesilato de fentolamina en un intervalo de temperaturas.

40 Diseño experimental

El mesilato de fentolamina (1,0% de p/v) se obtuvo de Spectrum Pharmaceuticals. El método analítico de HPLC para el análisis de las formulaciones se desarrolló por Newport Scientific, Inc.

45 El ensayo para API, impurezas y degradantes se realizó usando una columna Atlantis HILIC de 4,6 mm x 250 mm x 5 µm. El volumen de inyección fue de 10 µl. Fase móvil A: HCOONH<sub>4</sub> 10 mM en agua (12%). HCOONH<sub>4</sub> (10 mmol, 630 mg) se disolvió en 950 mL de agua. El pH se ajustó a 3,0 mediante la adición de ácido fórmico. Luego se completó el volumen a 1 L añadiendo agua (50 mL). Fase móvil B: acetonitrilo (88%). La temperatura era de 35°C, el caudal era de 1 mL/min, el volumen de inyección era de 10 µL y la concentración de muestra/patrón era de 100 µg/mL.

Cada muestra se agitó bien y luego se transfirieron de 0,5 a 1,0 mL a un tubo de ensayo transparente y se registró la apariencia física.

50 Las botellas que contenían 5,0 mL de solución oftálmica de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v se almacenaron

5 a 2-8°C, 25°C, 40°C y 60°C. Para cada punto temporal probado, se usaron dos botellas. Antes de la prueba, todas las muestras se dejaron equilibrar a temperatura ambiente. Inmediatamente antes de realizar cada prueba, cada muestra se agitó vigorosamente. Luego, se realizó un ensayo de API, impurezas y degradantes de acuerdo con el método descrito anteriormente y se determinó el aspecto físico de la muestra. Además, se determinó el pH de la muestra y se midió por duplicado para garantizar que no hay cambio.

Se generó un informe final al finalizar el protocolo.

El mesilato de fentolamina (1,0% en p/v) se probó para determinar la estabilidad en agua en el transcurso de cuatro semanas a las siguientes temperaturas: 2-8°C, 25°C, 40°C y 60°C.

Resultados

10 Los resultados de este experimento se proporcionan en las Tablas 1A-1D. La abreviatura "N/A" indica que no hay datos disponibles.

Tabla 1A – Solución acuosa de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v) almacenada a 2-8°C.

Tiempo (semanas)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM restante (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,520	100,0	99,63	5,001
1	N/A	N/A	N/A	N/A
2	N/A	N/A	N/A	N/A
4	9,860	93,4	99,65	6,460

Tabla 1B – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v) almacenada a 25°C

Tiempo (semanas)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina	pH
0	10,520	100,0	99,63	5,001
1	N/A	N/A	N/A	N/A
2	N/A	N/A	N/A	N/A
4	9,630	91,60	98,85	6,360

15

Tabla 1C – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v) almacenada a 40°C

Tiempo (semanas)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM restante (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,520	100,0	99,63	5,001
1	N/A	N/A	N/A	N/A
2	9,913	94,20	99,41	5,034
4	9,370	89,10	97,20	6,400

Tabla 1D – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v) almacenada a 60°C

Tiempo (semanas)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM restante (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,520	100,0	99,63	5,001
1	8,723	87,20	89,53	6,006
2	8,544	81,20	91,86	5,406

20 Como se demuestra por los datos en las Tablas 1A-1D, el mesilato de fentolamina se degrada rápidamente en agua durante el breve período de 4 semanas en un amplio intervalo de temperaturas.

Ejemplo 2: Estabilidad del mesilato de fentolamina al 1% (p/v) y de manitol al 5% (p/v) en agua

El propósito de este experimento era examinar la estabilidad de una solución acuosa que contenía mesilato de fentolamina (1,0% en p/v) y manitol (5% en p/v) a tres temperaturas: 2-8°C, 25°C y 40°C. Por claridad, las soluciones

probadas en este ejemplo no contenían un tampón.

Diseño y métodos experimentales

El mesilato de fentolamina (1,0% en p/v) se obtuvo de Spectrum Pharmaceuticals. El método analítico de HPLC para el análisis de las formulaciones se desarrolló por Newport Scientific, Inc.

5 El ensayo para API, impurezas y degradantes se realizó usando una columna Atlantis HILIC de 4,6 mm x 250 mm x 5 µm. El volumen de inyección fue de 10 µL. Fase móvil A: HCOONH<sub>4</sub> 10 mM en agua (12%). HCOONH<sub>4</sub> (10 mmol, 630 mg) se disolvió en 950 mL de agua. El pH se ajustó a 3,0 mediante la adición de ácido fórmico. Luego se completó el volumen a 1 L añadiendo agua (50 mL). Fase móvil B: acetonitrilo (88%). La temperatura era de 35°C, el caudal era de 1 mL/min, el volumen de inyección era de 10 µL y la concentración de muestra/patrón era de 100 µg/mL.

10 Cada muestra se agitó bien y luego se transfirieron de 0,5 a 1,0 mL a un tubo de ensayo transparente y se registró el aspecto físico.

15 Las botellas que contenían 5,0 mL de solución oftálmica de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v se almacenaron a 2-8°C, 25°C y 40°C. Para cada punto temporal probado, se usaron dos botellas. Antes de la prueba, todas las muestras se dejaron equilibrar a temperatura ambiente. Inmediatamente antes de realizar cada prueba, cada muestra se agitó vigorosamente. Luego, se realizó un ensayo de API, impurezas y degradantes de acuerdo con el método descrito anteriormente y se determinó el aspecto físico de la muestra. Además, se determinó el pH de la muestra y se midió por duplicado para garantizar que no hay cambio.

Se generó un informe final al completarse el protocolo.

20 Una solución acuosa de mesilato de fentolamina (1,0% en p/v) que contiene manitol (5% en p/v) se probó para determinar la estabilidad en el transcurso de doce meses a las siguientes temperaturas: 2-8°C, 25°C y 40°C. Para fines de comparación, también se preparó y probó una solución que contenía EDTA. La solución que contenía EDTA era idéntica a la solución anterior, excepto que la solución también contenía EDTA al 0,01% en p/v.

Resultados

Los resultados de este experimento se demuestran en las Tablas 2A-2F y en las Figuras 1A-1C.

25 Tabla 2A – Solución de mesilato de pentolamina (PM) al 1% (p/v) y manitol al 5% (p/v) almacenado a 2-8°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,01	100,0	99,65	5,17
1	10,17	101,64	99,53	4,91
2	10,00	99,84	99,76	4,76
3	9,79	97,84	99,73	4,82
4	10,02	100,07	99,70	4,92
6	10,18	101,67	99,57	5,03
9	10,02	100,14	99,54	5,02
12	10,34	103,37	99,65	5,03

Tabla 2B – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v) y manitol al 5% (p/v) almacenada a 25°C, 40% de humedad relativa (RH)

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,01	100,0	99,65	5,17
1	10,25	102,38	99,41	4,57
2	9,84	98,33	99,66	4,49
3	9,88	98,68	99,56	4,85
4	10,24	102,24	99,3	4,52
6	10,22	102,09	99,28	4,35
9	9,89	98,80	99,08	4,80
12	10,63	106,26	99,03	4,50

Tabla 2C – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v) y manitol al 5% (p/v) almacenada a 40°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,01	100,0	99,65	5,17
0,5	9,90	98,88	99,59	5,95
1	9,84	98,29	99,36	4,50
2	9,85	98,34	99,36	4,16
3	9,70	96,91	99,20	4,23
4	9,99	99,80	99,18	4,05

Tabla 2D – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v), manitol al 5% (p/v) y EDTA almacenada a 2-8°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,01	100,0	99,66	5,78
1	10,05	100,42	99,77	4,77
2	10,02	100,08	99,75	4,68
3	9,80	97,95	99,75	4,83
4	10,01	100,02	99,49	4,60
6	10,12	101,07	99,45	4,66
9	10,05	100,39	99,60	4,85
12	10,20	102,01	99,57	4,71

5 Tabla 2E – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v), manitol al 5% (p/v) y EDTA almacenada a 25°C, 40% de humedad relativa (RH)

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,01	100,0	99,66	5,78
1	10,19	101,78	99,53	4,64
2	9,93	99,19	99,68	4,48
3	9,81	98,01	99,42	4,87
4	10,18	101,73	99,44	4,63
6	10,15	101,44	99,37	4,08
9	10,12	101,08	98,98	4,25
12	10,55	105,46	99,01	4,26

Tabla 2F – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v), manitol al 5% (p/v) y EDTA almacenada a 40°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	10,01	100,0	99,66	5,78
0,5	9,90	98,88	99,56	4,70
1	9,79	97,83	99,39	4,56
2	9,74	97,34	99,41	4,15
3	10,01	99,99	99,14	4,39
4	9,93	99,23	98,98	4,51

10 Para fines de comparación, los solicitantes han comparado estos resultados con los resultados obtenidos para una formulación representativa de la técnica anterior de mesilato de fentolamina que contiene un quelante de metales (Formulación n° 1 en el Ejemplo 2 de la Patente de los Estados Unidos N° 7.229.630 B2 (la patente '630)) almacenada

a 25°C. Esta formulación de la técnica anterior se denomina como "Formulación Nova" y contiene 0,1 mg/mL (es decir, 0,01% en p/v) de mesilato de fentolamina, 0,5 mg/mL (es decir, 0,05% en p/v) EDTA disódico, 5% en p/v de d-manitol, acetato de sodio 10 mM y agua. Los puntos de datos para la Formulación Nova se tomaron de las Tablas VII-IX de la patente '630.

5 Los términos "porcentaje de área de fentolamina" y "porcentaje de área" se refieren a un método de HPLC para determinar la pureza de la fentolamina recuperada en cada punto temporal dado mediante el cálculo del área de pico. Es bien conocido en la técnica cómo calcular el porcentaje de área.

10 La Figura 1A es un gráfico lineal del porcentaje de concentración inicial de mesilato de fentolamina restante frente al tiempo. Las cinco líneas en el gráfico corresponden a las cinco soluciones probadas: (1) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 2-8°C; (2) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 25°C; (3) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 40°C; (4) la Formulación Nova almacenada a 25°C (abreviada como "Nova 25C"); y (5) solución que contiene mesilato de fentolamina, manitol y EDTA almacenados a 25°C.

15 La Figura 1B es un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo. Las cinco líneas en el gráfico corresponden a las cinco soluciones probadas: (1) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 2-8°C; (2) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 25°C; (3) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 40°C; (4) la Formulación Nova almacenada a 25°C (abreviada como "Nova 25C"); y (5) solución que contiene mesilato de fentolamina, manitol y EDTA almacenada a 25°C.

20 La Figura 1C es un gráfico lineal del pH de la solución de mesilato de fentolamina frente al tiempo. Las cinco líneas en el gráfico corresponden a las cinco soluciones probadas: (1) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 2-8°C; (2) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 25°C; (3) solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P+M) almacenada a 40°C; (4) la Formulación Nova almacenada a 25°C (abreviada como "Nova 25C"); y (5) solución que contiene mesilato de fentolamina, manitol y EDTA almacenada a 25°C.

25 Como indican los datos en las Tablas 2A-2F y las Figuras 1A-1B, la solución que contiene 1% (p/v) de mesilato de fentolamina y 5% de manitol es muy estable a lo largo del tiempo, medida por el porcentaje de concentración inicial y el porcentaje de área. De hecho, la formulación tiene una estabilidad superior a la formulación convencional de Nova 25C que contiene un quelante de metales (EDTA). La ausencia de EDTA en la formulación de la invención no tuvo un efecto negativo sobre el porcentaje de concentración inicial de mesilato de fentolamina o el porcentaje de área de la fentolamina.

30 La Figura 1C muestra que el pH de las formulaciones probadas a 25°C y 40°C tiende a disminuir ligeramente con el tiempo. Estas formulaciones probadas no incluyeron un tampón.

Ejemplo 3 – Estabilidad del mesilato de fentolamina al 0,01% en p/v y 2,0% en p/v y de manitol al 5% en p/v en agua

35 El propósito de este experimento fue examinar la estabilidad de las soluciones acuosas que contienen 0,01% en p/v o 2,0% en p/v de mesilato de fentolamina y 5% p/v de manitol (sin tampón) a dos temperaturas (25°C y 40°C) para determinar si la concentración de mesilato de fentolamina afecta la estabilidad.

Diseño y métodos experimentales

40 Las soluciones acuosas que contenían mesilato de fentolamina (0,01% o 2,0% en p/v) y manitol (5% en p/v) se probaron para determinar la estabilidad en el transcurso de doce meses a 25°C y 40°C.

El diseño experimental y los métodos eran sustancialmente similares a los del experimento descrito en los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

Resultados

Los resultados de este experimento se proporcionan en las Tablas 3A-D y en las Figuras 2A-2C.

45 Tabla 3A – Disoluciones de mesilato de fentolamina (PM) al 2% (p/v) y manitol al 5% (p/v) almacenadas a 25°C, 40% de HR

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	19,85	100,0	99,64	4,42
1	20,03	100,88	99,65	4,75
2	20,78	104,67	99,66	4,29
3	20,95	105,52	99,68	4,30

Tabla 3B – Disoluciones de mesilato de fentolamina (PM) al 2% (p/v) y soluciones al 5% (p/v) de manitol almacenada a 40°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	19,85	100,0	99,64	4,42
1	19,25	96,96	99,64	4,32
2	20,49	103,22	99,50	4,09
3	20,93	105,43	99,44	4,02

5 Tabla 3C – Soluciones de mesilato de fentolamina (PM) al 0,01% (p/v) y manitol al 5% en (p/v) almacenadas a 25°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	0,093	100,0	99,53	4,18
1	0,100	106,88	99,67	4,81
2	0,098	104,76	98,76	4,04
3	0,098	105,28	99,14	3,95

Tabla 3D – Soluciones de mesilato de fentolamina (PM) al 0,01% (p/v) y manitol al 5% en (p/v) almacenadas a 40°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	0,093	100,0	99,53	4,18
1	0,095	102,13	99,54	4,28
2	0,097	103,74	99,47	4,32
3	0,097	104,13	99,24	4,39

10 La Figura 2A muestra un gráfico lineal del porcentaje de la concentración inicial de mesilato de fentolamina restante frente al tiempo. La figura 2B muestra un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo. La Figura 2C muestra un gráfico lineal del pH de la solución de mesilato de fentolamina frente al tiempo. En cada una de las Figuras 2A, 2B y 2C, las cuatro líneas en los gráficos corresponden a las cuatro soluciones probadas: (1) solución que contiene mesilato de fentolamina (0,01% en p/v) y manitol (abreviado 0,01% de P) almacenada a 25°C; (2) solución que contiene mesilato de fentolamina (0,01% en p/v) y manitol (abreviado 0,1% de P) almacenada a 40°C; (3) solución que contiene mesilato de fentolamina (2% en p/v) y manitol (abreviado 2% en P) almacenada a 25°C; (4) solución que contiene mesilato de fentolamina (2% en p/v) y manitol (abreviado 2% en P) almacenada a 40°C.

20 Como muestran los datos en las Tablas 3A-3D y las Figuras 2A-2B, no hay una diferencia significativa en el perfil de estabilidad entre las soluciones probadas que contienen mesilato de fentolamina al 0,01% en p/v y 2,0 % en p/v. Los datos en la Figura 2C muestran que el pH de las soluciones a 25°C y 40°C disminuyó ligeramente con el tiempo. Estas soluciones probadas no incluían un tampón.

Ejemplo 4: Estabilidad de mesilato de fentolamina al 1% (p/v), manitol al 4% (p/v) y tampón de acetato de sodio 3 mM en agua

25 El propósito de este experimento fue examinar si la adición de un tampón débil estabiliza más la solución de mesilato de fentolamina/manitol previendo o reduciendo la ligera disminución del pH a lo largo del tiempo como se observa en las soluciones no tamponadas (véanse los ejemplos 2 y 3 anteriores). Se usó acetato de sodio como un tampón débil a una concentración de 3 mM. En una solución probada, se añadió hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) a la solución. La estabilidad de las soluciones se probó a tres temperaturas: 2-8°C, 25°C y 40°C.

Diseño y métodos experimentales

30 Una solución acuosa que contenía mesilato de fentolamina (1,0% en p/v), manitol (4% en p/v) y tampón de acetato de sodio (3 mM) con y sin HPMC se probó para la estabilidad en el transcurso de seis meses a las siguientes

temperaturas: 2-8°C, 25°C y 40°C.

El diseño experimental y los métodos fueron sustancialmente similares a los del experimento descrito en los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

Resultados

5 Los resultados de este experimento se muestran en las Tablas 4A-4F y en las Figuras 3A-3F.

Tabla 4A – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v), manitol al 4% (p/v) y tampón de acetato de sodio 3 mM (sin HPMC) almacenada a 2-8°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	9,65	100,0	98,73	4,81
3	10,59	109,74	99,67	4,87
6	10,45	108,29	99,31	4,94

10 Tabla 4B – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v), manitol al 4% (p/v) y tampón de acetato de sodio 3 mM (no HPMC) almacenada a 25°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	9,65	100,0	98,73	4,81
1	10,32	106,94	99,32	4,97
2	10,55	109,33	99,49	4,94
3	10,54	109,22	99,34	4,89
6	10,4	107,77	98,90	4,78

Tabla 4C – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (W/V), manitol al 4% (p/v) y tampón de acetato de sodio 3 mM (sin HPMC) almacenada a 40°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	9,65	100,0	98,73	4,81
2 semanas	9,83	101,87	99,36	4,93
1	9,76	101,14	97,90	4,89
2	10,52	109,02	97,22	4,93
3	10,02	103,83	96,09	4,77
6	9,26	95,96	92,52	4,82

15 Tabla 4D – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v), manitol al 4% (p/v) y tampón de acetato de sodio 3 mM (con HPMC) almacenada a 2-8°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	9,56	100,0	98,73	4,86
3	10,12	105,86	99,70	4,75
6	10,16	106,28	99,49	4,84

Tabla 4E – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v), manitol al 4% (p/v) y tampón de acetato de sodio 3 mM (con HPMC) almacenada a 25°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	9,56	100,0	98,73	4,86
1	10,02	104,81	99,23	4,81
2	10,21	106,80	99,50	4,93
3	9,11	95,29	99,34	4,76
6	9,91	103,69	99,06	4,71

5 Tabla 4F – Solución de mesilato de fentolamina (PM) al 1% (p/v), manitol al 4% (p/v) y tampón de acetato de sodio 3 mM (con HPMC) almacenada a 40°C

Tiempo (meses)	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de concentración inicial de PM (%)	Porcentaje de área de mesilato de fentolamina (%)	pH
0	9,56	100,0	98,73	4,86
2 semanas	9,88	103,35	99,37	4,83
1	10,02	104,81	98,34	4,83
2	10,05	105,13	97,69	4,84
3	9,52	99,58	96,62	4,79
6	9,39	98,22	94,36	4,64

Para fines de comparación, los resultados se comparan con los resultados obtenidos para la formulación de Nova almacenada a 25°C.

10 La Figura 3A muestra un gráfico lineal del porcentaje de concentración inicial de mesilato de fentolamina restante a 25°C frente al tiempo. La Figura 3B muestra un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo a 25°C. La Figura 3C muestra un gráfico lineal del pH de la solución de mesilato de fentolamina frente al tiempo a 25°C. En cada una de las Figuras 3A a 3C, las cuatro líneas en los gráficos corresponden a las cuatro soluciones probadas: (1) mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); y (4) la Formulación Nova (abreviada "Nova").

15 La figura 3D muestra un gráfico lineal del porcentaje de la concentración inicial de mesilato de fentolamina restante a 40°C frente al tiempo. La Figura 3E muestra un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo a 40°C. La Figura 3F muestra un gráfico lineal del pH de la solución de mesilato de fentolamina frente al tiempo a 40°C. En cada una de las Figuras 3D a 3F, las cuatro líneas en los gráficos corresponden a las cuatro soluciones probadas: (1) una solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) una solución que contiene mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) una solución que contiene mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); y (4) la Formulación Nova (abreviada "Nova").

20 La Figura 3G muestra un gráfico lineal del porcentaje de la concentración inicial de mesilato de fentolamina restante frente al tiempo para soluciones almacenadas a 2-8°C. La Figura 3H muestra un gráfico lineal del porcentaje de área de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a 2-8°C. La Figura 3I muestra un gráfico lineal del pH de la solución de mesilato de fentolamina frente al tiempo para soluciones almacenadas a 2-8°C. En cada una de las Figuras 3G a 3I, las cuatro líneas en los gráficos corresponden a las cuatro soluciones probadas: (1) una solución que contiene mesilato de fentolamina y manitol (abreviado P/M); (2) una solución que contiene mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato sin HPMC (abreviado P/M/A); (3) una solución que contiene mesilato de fentolamina, manitol y tampón de acetato con HPMC (abreviado P/M/A/H); y (4) la Formulación Nova (abreviada "Nova").

25 Como muestran los datos en las Tablas 4A-4F y las Figuras 3A-3I, ambas formulaciones tamponadas (con HPMC y sin HPMC) son estables en el tiempo y demuestran una mejor estabilidad que la formulación convencional Nova a 2-8°C, 25°C y 40°C. Además, el pH de ambas soluciones tamponadas disminuye solo ligeramente con el tiempo.

30 Además, una solución ligeramente tamponada a un pH de aproximadamente 4,8 está más cerca del pH fisiológico del ojo que la formulación Nova fuertemente tamponada (pH de aproximadamente 3,7-3,8). Las formulaciones de la invención también son más cómodas porque el tampón suave permite el equilibrado rápido del pH en la córnea y no

promueve el escozor o el lagrimeo del ojo tras la aplicación. Por el contrario, la aplicación de una solución tamponada más fuertemente a un pH de aproximadamente 3,7-3,8 causaría escozor significativo y no sería cómodo para el sujeto que recibe la solución.

Ejemplo 5 – Análisis de estabilidad de soluciones oftálmicas acuosas de mesilato de fentolamina

- 5 Las soluciones oftálmicas acuosas que contienen manitol (4% en p/v), acetato de sodio (3 mM) y mesilato de fentolamina al 0% en p/v, 0,5% en p/v o 1% en p/v se almacenaron durante hasta nueve meses a 5°C, 25°C o 40°C. El pH de la solución y la cantidad de mesilato de fentolamina en la solución se determinó al comienzo del experimento y a intervalos de tres meses. Los resultados experimentales se muestran en las tablas 1 y 2 posteriores. Estos resultados indican que la solución de mesilato de fentolamina tiene buena estabilidad.

10 Tabla 1 – Porcentaje de mesilato de fentolamina inicial restante tras el almacenamiento.

Tiempo de almacenamiento (meses)	Porcentaje de Mesilato de Fentolamina Inicial Restante (%)					
Temperatura de almacenamiento (°C)	5		25		40	
Concentración de mesilato de fentolamina (% de p/v)	1,0	5	1,0	0,5	1,0	0,5
0	100	100	100	100	100	100
3	100	94	99	94	94	88
6	102	93	99	93	89	83
9	102	95	100	93	N/A	N/A

Tabla 2 - pH de soluciones de mesilato de fentolamina tras el almacenamiento.

Tiempo de almacenamiento (meses)	pH de la solución								
Temperatura de almacenamiento (°C)	5			25			40		
Concentración de mesilato de fentolamina (% en p/v)	1,0	0,5	0	1,0	0,5	0	1,0	0,5	0
0	N/A	N/A	N/A	4,8	4,9	4,9	N/A	N/A	N/A
3	4,8	4,9	5	4,8	4,9	5	4,8	4,9	5,1
6	4,7	4,9	5	4,8	4,9	4,9	4,9	4,9	5
9	4,8	4,9	4,9	4,8	4,9	5	N/A	N/A	N/A

Ejemplo 6 – Análisis de estabilidad de soluciones oftálmicas acuosas de mesilato de fentolamina

- 15 Soluciones oftálmicas acuosas que contienen acetato de sodio (3 mM), mesilato de fentolamina (1% en p/v) y (i) manitol (4% en p/v), (ii) manitol (2% en p/v), (iii) glicerol (2% en p/v), (iv) propilenglicol (2% en p/v) o (v) manitol (1% en p/v) más glicerol (1% en p/v) se almacenaron en recipientes de polietileno de baja densidad a 57°C durante 14 días. Las soluciones tenían un pH de 5,0 al comienzo del experimento. La cantidad de mesilato de fentolamina en la solución se determinó al comienzo del experimento y a intervalos de dos días después del inicio del experimento. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 1 a continuación.

20

Tabla 1 – Porcentaje de mesilato de fentolamina inicial restante tras el almacenamiento.

Día	Porcentaje de mesilato de mina inicial (%)				
	4% (p/v) de manitol	2% (p/v) de manitol	2% (p/v) de glicerol	2% (p/v) de propilenglicol	1% (p/v) de manitol + 1% (p/v) de glicerol
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
2	101,5	102,1	103,4	100,5	100,9
7	96,4	94,2	94,7	94,7	90,8
14	93,4	89,7	89,7	88,8	89,3

- 25 Soluciones oftálmicas acuosas que contienen acetato de sodio (10 mM), mesilato de fentolamina (1% en p/v) y (i) manitol (4% en p/v), (ii) glicerol (25% en p/v) o (iii) propilenglicol (25% en p/v) se almacenaron en recipientes de vidrio a 60°C durante 14 días. Las soluciones tenían un pH de 3,5 al comienzo del experimento. La cantidad de mesilato de fentolamina en la solución se determinó al comienzo del experimento y luego después de 2 días, 7 días y 14 días

después del inicio del experimento. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2 – Porcentaje de mesilato de fentolamina inicial restante tras el almacenamiento.

Día	Porcentaje de mesilato de fentolamina inicial (%)		
	Solución de manitol al 4% (p/v)	Solución de glicerol al 25% (p/v)	Solución de propilenglicol al 25% (p/v)
0	100,0	100,0	100,0
2	98,0	97,6	102,5
7	100,0	95,2	95,8
14	92,9	91,3	89,8

#### Ejemplo 7 – Análisis de estabilidad de soluciones oftálmicas acuosas de mesilato de fentolamina

- 5 Las soluciones oftálmicas acuosas que contienen manitol (4% en p/v), acetato de sodio (3 mM) y 0% en p/v, 0,5% en p/v o 1% en p/v de mesilato de fentolamina se almacenaron durante hasta veinticuatro meses a (i) 5°C a humedad relativa ambiental o (ii) 25°C a 40% de humedad relativa. Las soluciones oftálmicas se analizaron por apariencia, pH, osmolalidad, potencia del mesilato de fentolamina, cantidad de sustancias relacionadas con el mesilato de fentolamina, cantidad de partículas, pérdida de peso y esterilidad. Los resultados experimentales se describen a continuación, donde la abreviatura "RH" se refiere a humedad relativa. Los resultados experimentales muestran que las soluciones de mesilato de fentolamina tienen buena estabilidad tras el almacenamiento durante veinticuatro meses a (i) 5°C a humedad relativa ambiental y (ii) 25°C a 40% de humedad relativa.

#### A. Apariencia

- 15 La apariencia de las soluciones oftálmicas acuosas y la apariencia de los recipientes que contienen las soluciones oftálmicas acuosas se analizaron en los puntos temporales 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses después del inicio del experimento. Salvo que se indique a continuación, se observó que las soluciones oftálmicas acuosas eran transparentes e incoloras en cada punto temporal medido:

- 20 Para la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 0,5% en p/v almacenada a 25°C con una humedad relativa del 40%, la solución era transparente pero coloreada ligeramente de marrón en los puntos temporales de 18 meses y 24 meses.

- Para la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v almacenada a 25°C al 40% de humedad relativa, la solución era transparente pero contenía una pequeña mancha marrón en el punto temporal de 12 meses debido al derrame en el cuello de la botella durante las operaciones de clasificación que cayeron dentro de la botella durante la apertura y, por lo tanto, no son indicativas de fallo del producto o del recipiente.

- 25 Salvo que se indique a continuación, se observó que el recipiente estaba intacto, sin evidencia de fugas o costras, en cada punto temporal medido:

- Para la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v almacenada a 25°C con una humedad relativa del 40%, el recipiente estaba intacto pero se observó una costra marrón en la botella debido al derrame en el cuello de la botella durante las operaciones previas de clasificación.

#### 30 B. Osmolalidad y pH

La osmolalidad y el pH de las soluciones oftálmicas acuosas se proporcionan en las Tablas 1-3 a continuación.

Tabla 1 – Osmolalidad y pH de solución oftálmica acuosa placebo

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)
5°C/HR ambiental	Inicial	5,1	234
	1	4,9	229
	3	5,0	234
	6	5,0	233
	9	4,9	241
	12	5,0	238
	18	5,0	234
	24	5,0	234
25°C/40% de HR	1	5,0	234
	3	5,1	234
	6	4,9	239
	9	5,0	242
	12	4,9	236
	18	5,0	239
	24	5,0	239

Tabla 2 – Osmolalidad y pH de solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 0,5% en p/v

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)
5°C/HR ambiental	Inicial	5,1	259
	1	5,0	261
	3	4,9	256
	6	4,9	259
	9	4,9	264
	12	4,9	265
	18	4,9	259
	24	5,0	259
25°C/40% de HR	1	5,0	263
	3	4,9	263
	6	4,9	263
	9	4,9	274
	12	5,0	257
	18	4,9	264
	24	5,0	262

Tabla 3 – Osmolalidad y pH de disolución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)
5°C/HR ambiental	Inicial	5,0	287
	1	4,9	286
	3	4,8	284
	6	4,7	286
	9	4,8	292
	12	4,8	287
	25°C/40% de HR	1	4,9
3		4,8	281
6		4,8	285
9		4,8	292
12		4,9	284
18		4,7	287
24		4,9	285

C. Potencia del mesilato de fentolamina

5 La potencia del mesilato de fentolamina de las soluciones oftálmicas acuosas se proporciona en las Tablas 4 y 5 a continuación.

Tabla 4 – Potencia de mesilato de fentolamina de la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 0,5% en p/v

Condiciones de almacenaje	Tiempo (meses)	Potencia (% según se indica en el prospecto)
5°C/HR ambiental	Inicial	104,0
	1	103,6
	3	101,5
	6	101,7
	9	102,9
	12	100,7
	18	102,6
	24	100,9
25°C/40% de HR	1	103,4
	3	101,4
	6	100,6
	9	100,8
	12	98,5
	18	98,7
	24	96,6

Tabla 5 – Potencia de mesilato de fentolamina de la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	Potencia (%)
5°C/HR ambiental	Inicial	102,7
	1	103,2
	3	101,9
	6	104,0
	9	103,6
	12	102,8
	25°C/40% de HR	1
	3	100,9
	6	101,0
	9	101,8
	12	98,6
	18	96,6
	24	91,5

D. Cantidad de sustancias relacionadas con el mesilato de fentolamina

5 La cantidad de sustancias relacionadas con el mesilato de fentolamina identificadas por cromatografía líquida de alto rendimiento se proporciona en las Tablas 6 y 7 a continuación.

Tabla 6 – Cantidad de sustancias relacionadas con mesilato de fentolamina identificadas en la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 0,5% en p/v

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	Cantidad de sustancias relacionadas (porcentaje del área bajo la curva)
5°C/HR ambiental	Inicial	0,09
	1	0,10
	3	0,21
	6	0,18
	9	0,26
	12	0,17
	18	0,17
	24	0,19
	25°C/40% de HR	1
	3	0,67
	6	1,10
	9	1,40
	12	1,92
	18	2,85
	24	3,64

Tabla 7 – Cantidad de sustancias relacionadas con mesilato de fentolamina identificadas en la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	Cantidad de sustancias relacionadas (porcentaje del área bajo la curva)
5°C/HR ambiental	Inicial	0,14
	1	0,15
	3	0,22
	6	0,29
	9	0,27
	12	0,11
25°C/40% de HR	1	0,26
	3	0,51
	6	0,95
	9	0,95
	12	1,70
	18	2,15
	24	2,96

E. Cantidad de partículas en soluciones oftálmicas acuosas

- 5 La cantidad de partículas en las soluciones oftálmicas acuosas, tal como se identifican por cromatografía líquida de alto rendimiento, se proporciona en las Tablas 8-10 a continuación.

Tabla 8 – Cantidad de partículas en la solución oftálmica acuosa placebo

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	Recuento de partículas (partículas/mL)		
		> 10 µm	> 25 µm	> 50 µm
5°C/HR ambiental	Inicial	6	0	0
	6	48	0	N/A
	12	15	3	N/A
	24	1	0	0
25°C/40% de HR	6	1	0	N/A
	12	9	1	N/A
	24	1	1	1

Tabla 9 – Cantidad de partículas en solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 0,5% en p/v

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	Recuento de partículas (partículas/mL)		
		> 10 µm	> 25 µm	> 50 µm
5°C/HR ambiental	Inicial	2	0	0
	12	13	1	N/A
	24	0	0	0
25°C/40% de HR	6	1	0	N/A
	12	42	4	N/A

Tabla 10 – Cantidad de partículas en la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v

Condiciones de almacenaje	Tiempo de extracción (meses)	Recuento de partículas (partículas/mL)		
		> 10 µm	> 25 µm	> 50 µm
5°C/HR ambiental	Inicial	1	0	0
	12	21	2	N/A
25°C/40% de HR	6	3	0	N/A
	12	48	2	N/A
	24	3	2	2

F. Pérdida de peso para soluciones oftálmicas acuosas

5 Se analizó la pérdida de peso para las soluciones oftálmicas acuosas (debido, por ejemplo, a la pérdida de agua de la solución) y los resultados se proporcionan en las Tablas 11-13 a continuación. Se analizaron cinco botellas de cada tipo de solución oftálmica acuosa (es decir, cinco botellas de placebo, cinco botellas de mesilato de fentolamina al 0,5% en p/v, y cinco botellas de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v).

Tabla 11 – Pérdida de peso para la solución oftálmica acuosa placebo

Condiciones de almacenaje	Punto temporal (meses)	Pérdida de peso (% perdido desde el inicial)				
		Botella 1	Botella 2	Botella 3	Botella 4	Botella 5
5°C/HR ambiental	1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	3	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	12	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
	18	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25°C/40% de HR	1	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
	3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	6	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	-0,1
	9	0,0	0,0	-0,1	0,0	-0,1
	12	0,0	-0,1	-0,1	0,0	-0,1
	18	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	24	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0

10 Tabla 12 – Pérdida de peso para la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 0,5% en p/v

Condiciones de almacenaje	Punto temporal (meses)	Pérdida de peso (% perdido desde el inicial)				
		Botella 1	Botella 2	Botella 3	Botella 4	Botella 5
5°C/HR ambiental	1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,3	-0,2
	3	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	12	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	18	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2
	24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25°C/40% de HR	1	-0,2	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1
	3	-0,5	-0,1	-0,1	0,0	-0,1
	6	-0,9	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1

Condiciones de almacenaje	Punto temporal (meses)	Pérdida de peso (% perdido desde el inicial)				
		Botella 1	Botella 2	Botella 3	Botella 4	Botella 5
	9	-1,3	0,0	0,0	0,0	0,0
	12	-1,9	0,0	-0,1	0,0	0,0
	18	-2,6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	24	-2,9	-0,1	0,0	-0,1	0,0

Tabla 13 – Pérdida de peso para la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v

Condiciones de almacenaje	Punto temporal (meses)	Pérdida de peso (% perdido desde el inicial)				
		Botella 1	Botella 2	Botella 3	Botella 4	Botella 5
5°C/HR ambiental	1	-0,2	-0,3	-0,1	-0,1	-0,1
	3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	12	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
25°C/40% de HR	1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,4	-0,3
	3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	6	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	12	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1
	18	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	24	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,0

A. Esterilidad de las soluciones oftálmicas acuosas

5 Las soluciones oftálmicas acuosas se analizaron para determinar la esterilidad durante hasta 24 meses a 5°C/humedad relativa ambiental y a 25°C/40% de humedad relativa, excepto para la solución oftálmica acuosa de mesilato de fentolamina al 1,0% en p/v que se almacenó a 5°C/humedad relativa ambiental que se analizó para analizar durante solo 12 meses. No se observó crecimiento microbiano para ninguna de las soluciones oftálmicas acuosas durante la duración de la prueba.

10 Equivalentes

La invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las realizaciones anteriores se van a considerar en todos los aspectos ilustrativas en lugar de limitantes de la invención descrita en la presente memoria. El alcance de la invención está por consiguiente indicado por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior, y todos los cambios que entran dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones está previsto que se incluyan en la presente memoria.

15

## REIVINDICACIONES

1. Una solución oftálmica acuosa que comprende:
  - a. 0,1% (p/v) a 4% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
  - b. 1% (p/v) a 6% (p/v) de al menos un compuesto de poliol que tiene un peso molecular menor que 250 g/mol;
  - 5 c. 0,1 mM a 10 mM de al menos un tampón; y
  - d. agua;

en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,0 a 7,5 y no contiene un componente adicional que es un agente quelante.
2. La solución según la reivindicación 1, en donde:
  - 10 (a) el al menos un compuesto de poliol es manitol, glicerol, propilenglicol, etilenglicol, sorbitol o xilitol;
  - (b) el al menos un compuesto de poliol es manitol;
  - (c) el al menos un compuesto de poliol es glicerol;
  - (d) el al menos un compuesto de poliol es propilenglicol;
  - (e) el al menos un compuesto de poliol es manitol y glicerol;
  - 15 (f) el al menos un compuesto de poliol es manitol y propilenglicol;
  - (g) el al menos un compuesto de poliol es glicerol y propilenglicol;
  - (h) la solución comprende del 2% (p/v) al 5% (p/v) del al menos un compuesto de poliol;
  - (i) la solución comprende del 3,5% (p/v) al 4,5% (p/v) del al menos un compuesto de poliol; o
  - (j) la solución comprende 4% (p/v) del al menos un compuesto de poliol.
- 20 3. La solución según la reivindicación 1 o 2, en donde:
  - (a) la solución comprende además un polímero de poli(alquilen C<sub>2-4</sub>), que es opcionalmente polipropilenglicol;
  - (b) la solución comprende además dextrano;
  - (c) la solución comprende además de 0,01% (p/v) a 1% (p/v) de dextrano, en donde opcionalmente el dextrano tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de 65.000 g/mol a 75.000 g/mol;
  - 25 (d) la solución comprende además un agente de celulosa; o
  - (e) la solución comprende además de 0,01% (p/v) a 2% (p/v) de un agente de celulosa, que es opcionalmente hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.
4. La solución según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:
  - (a) el tampón está presente a una concentración en el intervalo de 2 mM a 4 mM;
  - 30 (b) el tampón está presente a una concentración de 3 mM;
  - (c) el tampón comprende un alquilcarboxilato de metal alcalino;
  - (d) el tampón comprende un acetato de metal alcalino; o
  - (e) el tampón comprende acetato de sodio.
5. La solución según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 6,0, o la solución tiene un pH en el intervalo de 4,7 a 5,1.
- 35 6. La solución según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:
  - (a) la solución comprende de 0,5% (p/v) a 2% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
  - (b) la solución comprende 1% (p/v) de fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

- (c) la solución comprende de 0,1% (p/v) a 4% (p/v) de mesilato de fentolamina;
- (d) la solución comprende de 0,25% (p/v) a 2% (p/v) de mesilato de fentolamina;
- (e) la solución comprende de 0,25% (p/v) a 1% (p/v) de mesilato de fentolamina; o
- (f) la solución comprende 1% (p/v) de mesilato de fentolamina.

- 5 7. La solución según la reivindicación 1, en donde la solución comprende:
- a. 0,25% (p/v) a 2% (p/v) de mesilato de fentolamina;
  - b. 1% (p/v) a 6% (p/v) de al menos un compuesto de poliol seleccionado del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol;
  - c. 1 mM a 6 mM de un acetato de metal alcalino; y
  - 10 d. agua;

en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5 y no contiene un componente adicional que sea un agente quelante.

8. La solución según la reivindicación 7, en donde la solución comprende de 0,25% (p/v) a 1% (p/v) de mesilato de fentolamina.
- 15 9. La solución según la reivindicación 7 u 8, en donde la solución comprende de 1% (p/v) a 4% (p/v) de manitol.
10. La solución según la reivindicación 9, en donde la solución comprende 4% (p/v) de manitol.
11. La solución según cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde el acetato de metal alcalino es acetato de sodio.
- 20 12. La solución según cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde la solución comprende acetato de sodio 3 mM.
13. La solución según la reivindicación 7, en donde la solución consiste en (i) 0,25% (p/v) a 2% (p/v) de mesilato de fentolamina; (ii) 1% (p/v) a 6% (p/v) de uno o más compuestos de poliol seleccionados del grupo que consiste en manitol, glicerol y propilenglicol; (iii) 1 mM a 6 mM de un acetato de metal alcalino; (iv) ácido acético; y (v) agua; en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,5.

- 25 14. La solución según la reivindicación 1, en donde la solución comprende:
- a. 0,25% (p/v) a 2% (p/v) de mesilato de fentolamina;
  - b. 3% (p/v) a 5% (p/v) de manitol;
  - c. 2 mM a 4 mM de acetato de sodio; y
  - d. agua;

30 en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 5,2 y no contiene un componente adicional que sea un agente quelante.

15. La solución según la reivindicación 1, en donde la solución comprende:
- a. 0,5% (p/v) a 1% (p/v) de mesilato de fentolamina;
  - b. 4% de manitol;
  - 35 c. Acetato de sodio 3 mM; y
  - d. agua;

en donde la solución tiene un pH en el intervalo de 4,6 a 5,2 y no contiene un componente adicional que sea un agente quelante.

16. La solución según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde:
- 40 (a) menos del 2% de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25°C durante 12 semanas;

- (b) menos del 2% de la fentolamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 25°C durante 24 semanas; o
  - (c) menos del 7% de la fentolamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras el almacenamiento a 40°C durante 12 semanas.
- 5 17. La solución según cualquiera de las reivindicaciones 1, 7-12, 14 y 15, en donde la solución no contiene un componente adicional que sea un antioxidante.
18. Una solución oftálmica acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para usar en un método de mejora del rendimiento visual en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende administrar la solución a un ojo del paciente.
- 10 19. La solución para el uso según la reivindicación 18, en donde la mejora en el rendimiento visual es una agudeza visual mejorada, que es opcionalmente:
- (a) agudeza visual mejorada en condiciones escotópicas;
  - (b) agudeza visual mejorada en condiciones mesópicas; o
  - (c) agudeza visual mejorada en condiciones fotópicas.
- 15 20. La solución para el uso según la reivindicación 18, en donde la mejora en el rendimiento visual es una sensibilidad de contraste mejorada, que es opcionalmente:
- (a) sensibilidad al contraste mejorada en condiciones escotópicas;
  - (b) sensibilidad al contraste mejorada en condiciones mesópicas; o
  - (c) sensibilidad al contraste mejorada en condiciones fotópicas.
- 20 21. Una solución oftálmica acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para usar en un método de reducción del diámetro de la pupila en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende administrar la solución a un ojo del paciente, en donde opcionalmente:
- (a) la reducción en el diámetro de la pupila en condiciones mesópicas es al menos del 5% en comparación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido dicha solución oftálmica acuosa;
  - 25 (b) la reducción en el diámetro de la pupila en condiciones mesópicas es al menos del 10% en comparación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido dicha solución oftálmica acuosa;
  - (c) el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila de al menos 0,5 mm cuando se mide en condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido dicha solución oftálmica acuosa;
  - 30 (d) el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que varía de 0,6 mm a 3 mm cuando se mide en condiciones mesópicas en relación con el diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido dicho compuesto; o
  - 35 (e) el paciente experimenta una reducción en el diámetro de la pupila que varía de 0,6 mm a 1,2 mm cuando se mide en condiciones mesópicas con respecto al diámetro de la pupila del paciente en las mismas condiciones mesópicas pero sin haber recibido dicha solución oftálmica acuosa.
22. Una solución oftálmica acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para usar en un método de reducción de un foco aberrante de rayos de luz dispersos en el ojo de un paciente, en donde el método comprende administrar la solución a dicho ojo del paciente.
- 40 23. La solución para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 18-22, en donde:
- (a) la solución oftálmica acuosa se administra a la hora de acostarse del paciente;
  - (b) cualquier enrojecimiento del ojo en el paciente debido a la administración de la solución oftálmica acuosa ha disminuido dentro de las ocho horas después de la administración de la solución oftálmica acuosa al paciente; o
  - 45 (c) hay una mejora en la agudeza visual caracterizada por que al menos una mejora de dos líneas en la visión del paciente se mide usando una tabla de Snellen.

Figura 1A

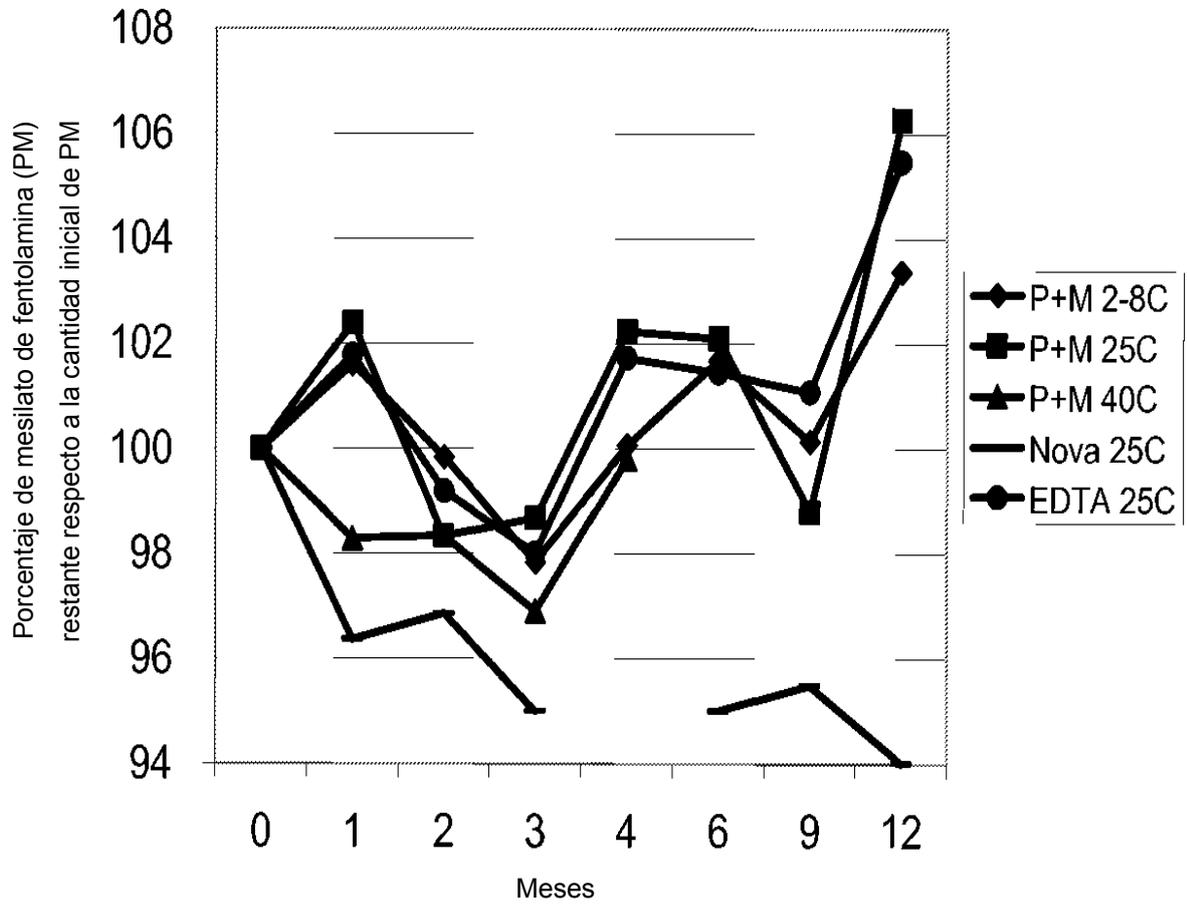


Figura 1B

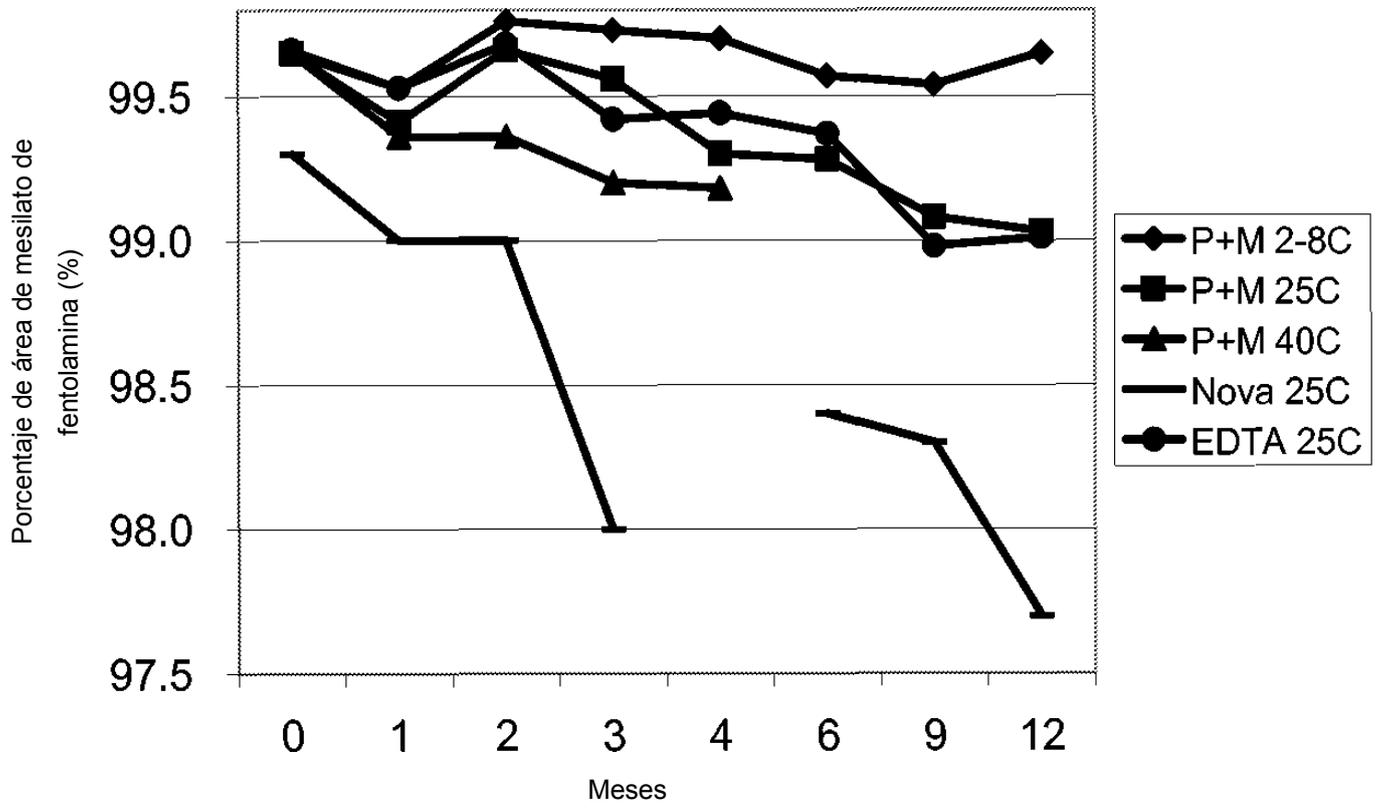


Figura 1C

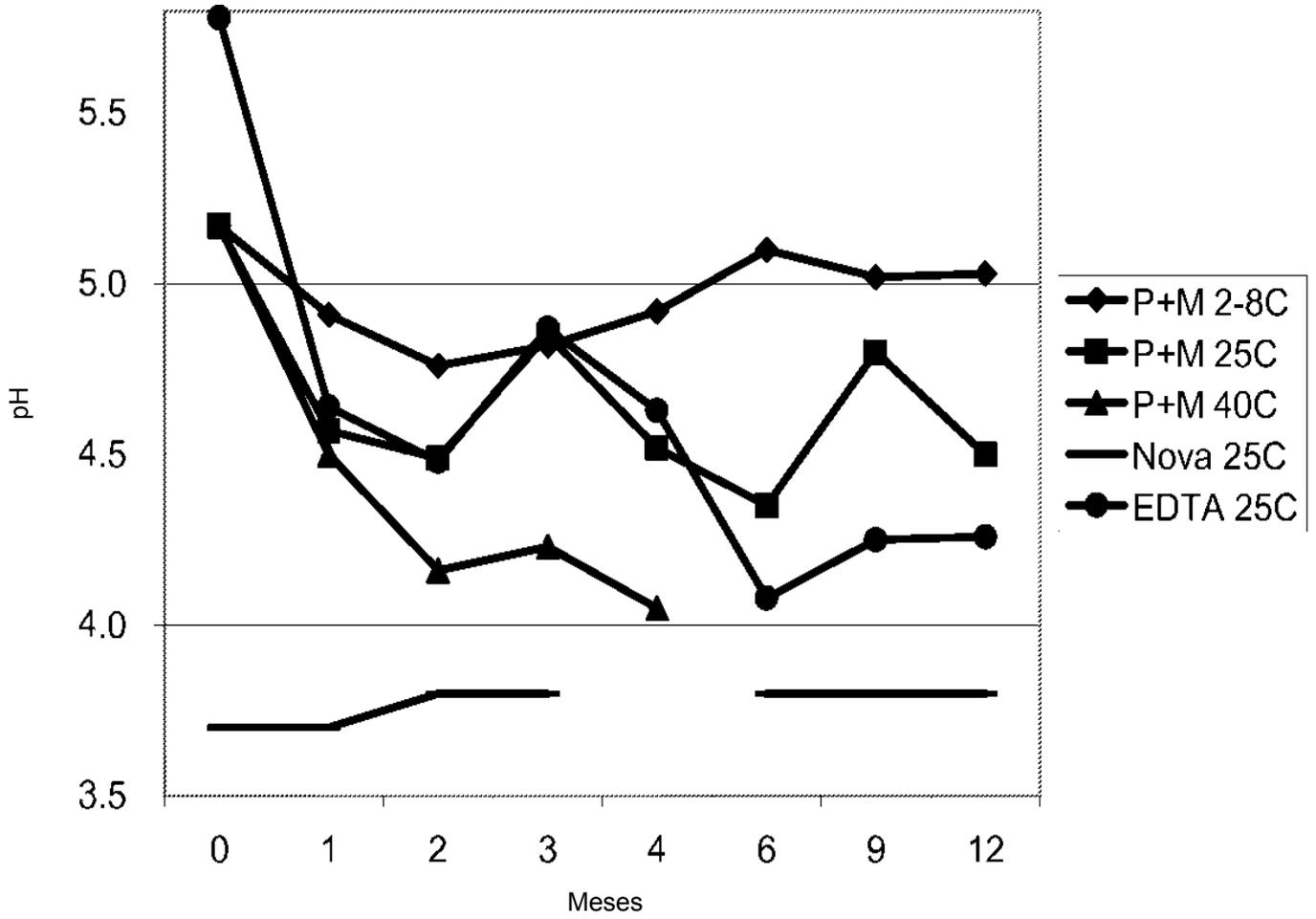


Figura 2A

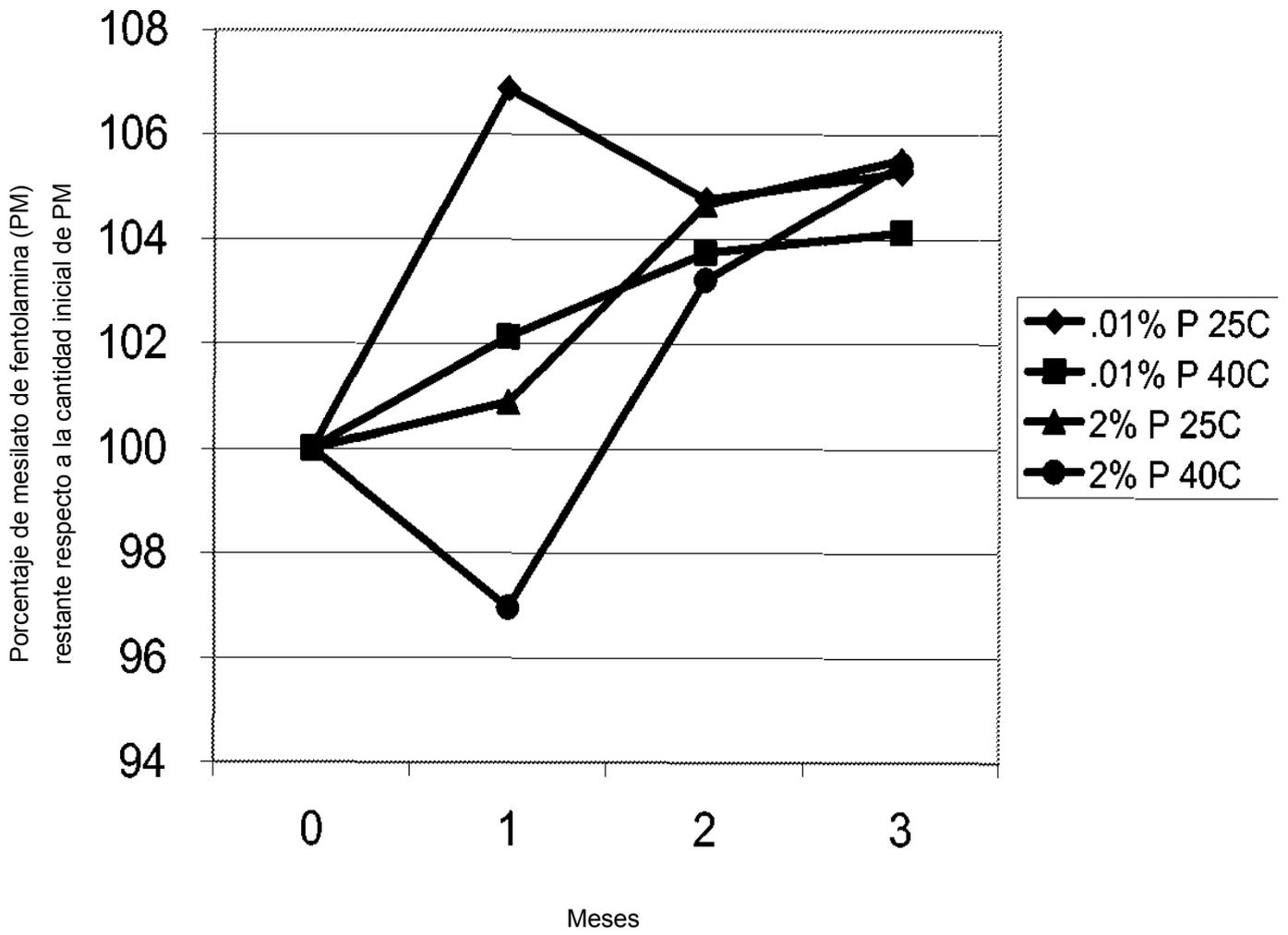


Figura 2B

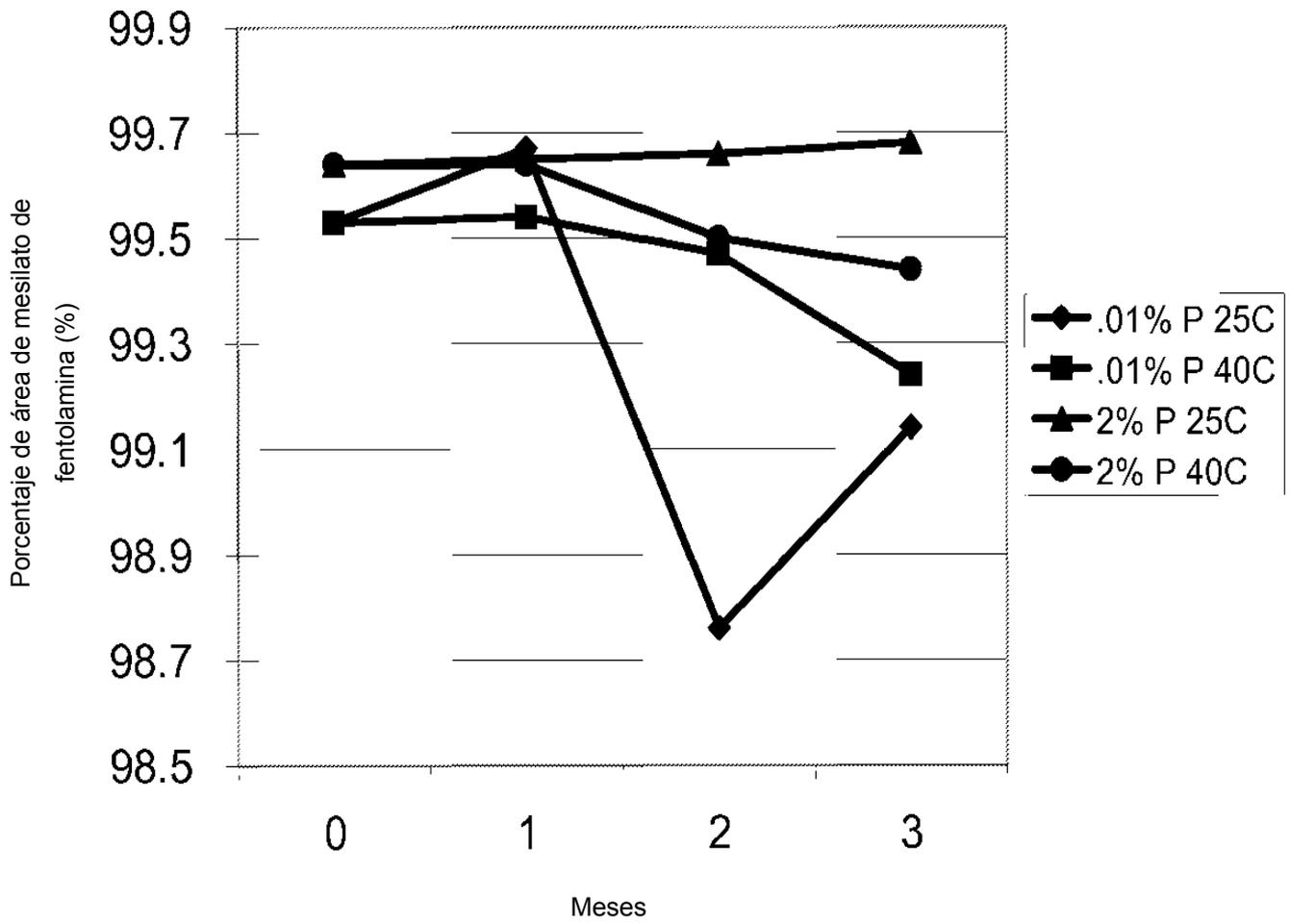


Figura 2C

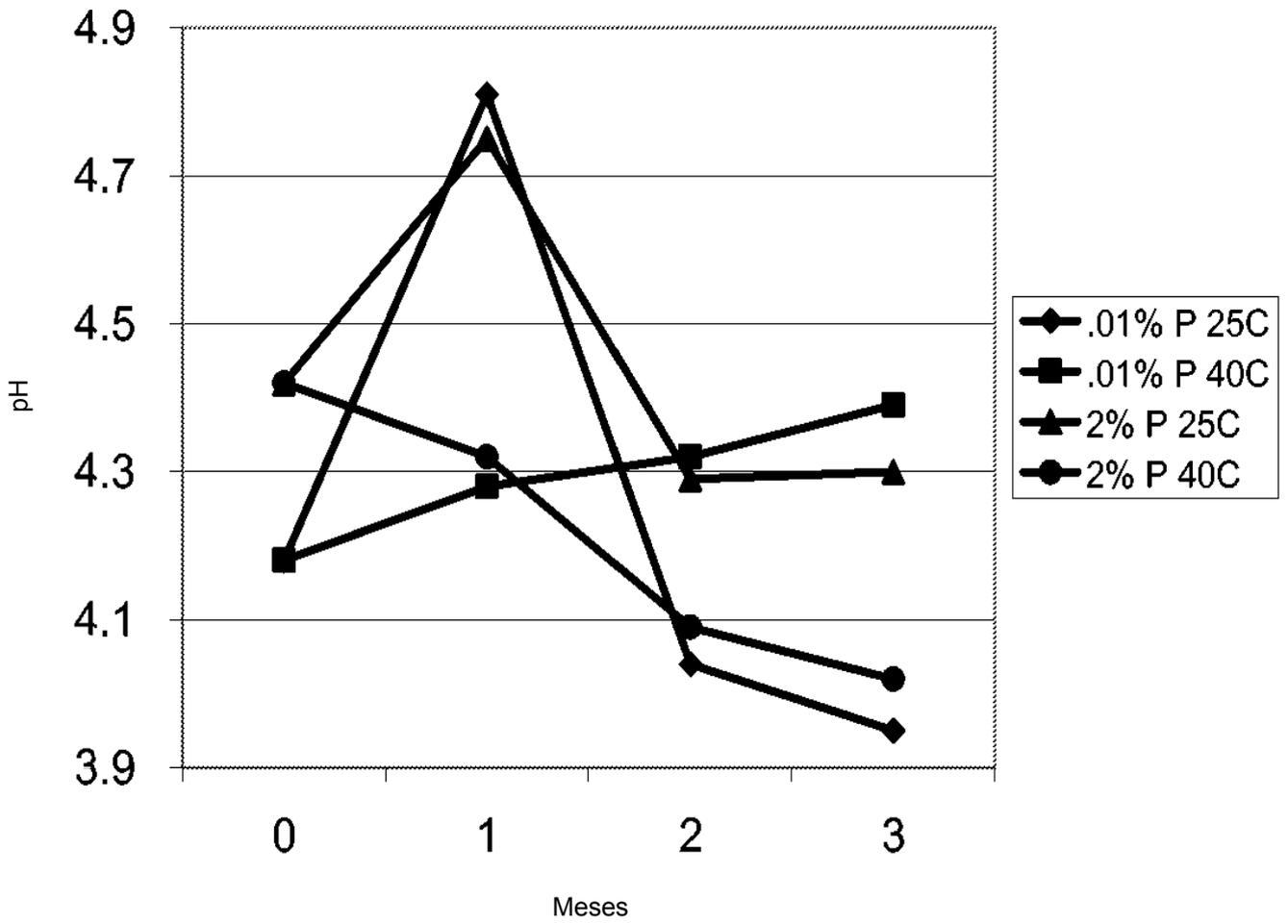


Figura 3A

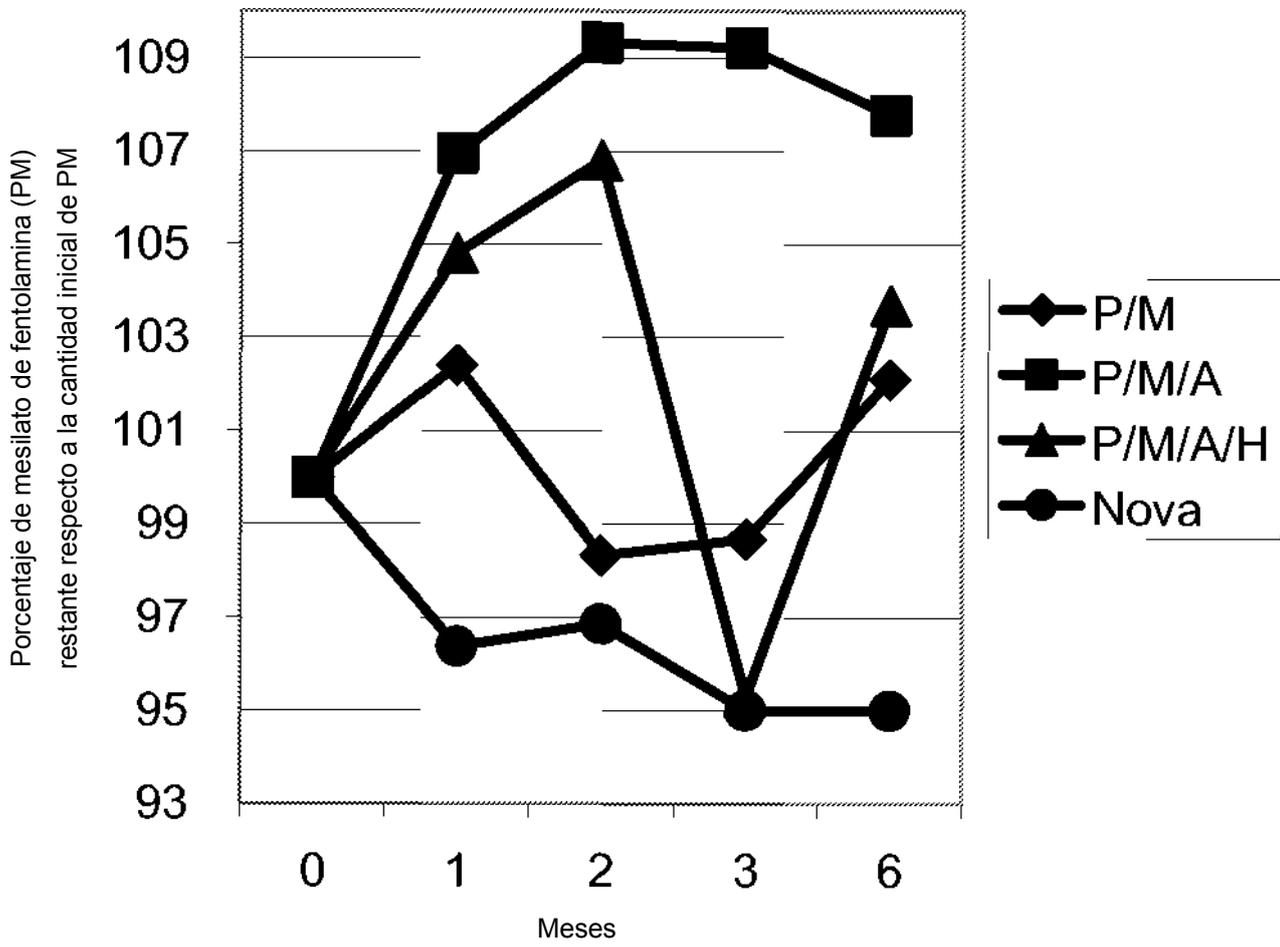


Figura 3B

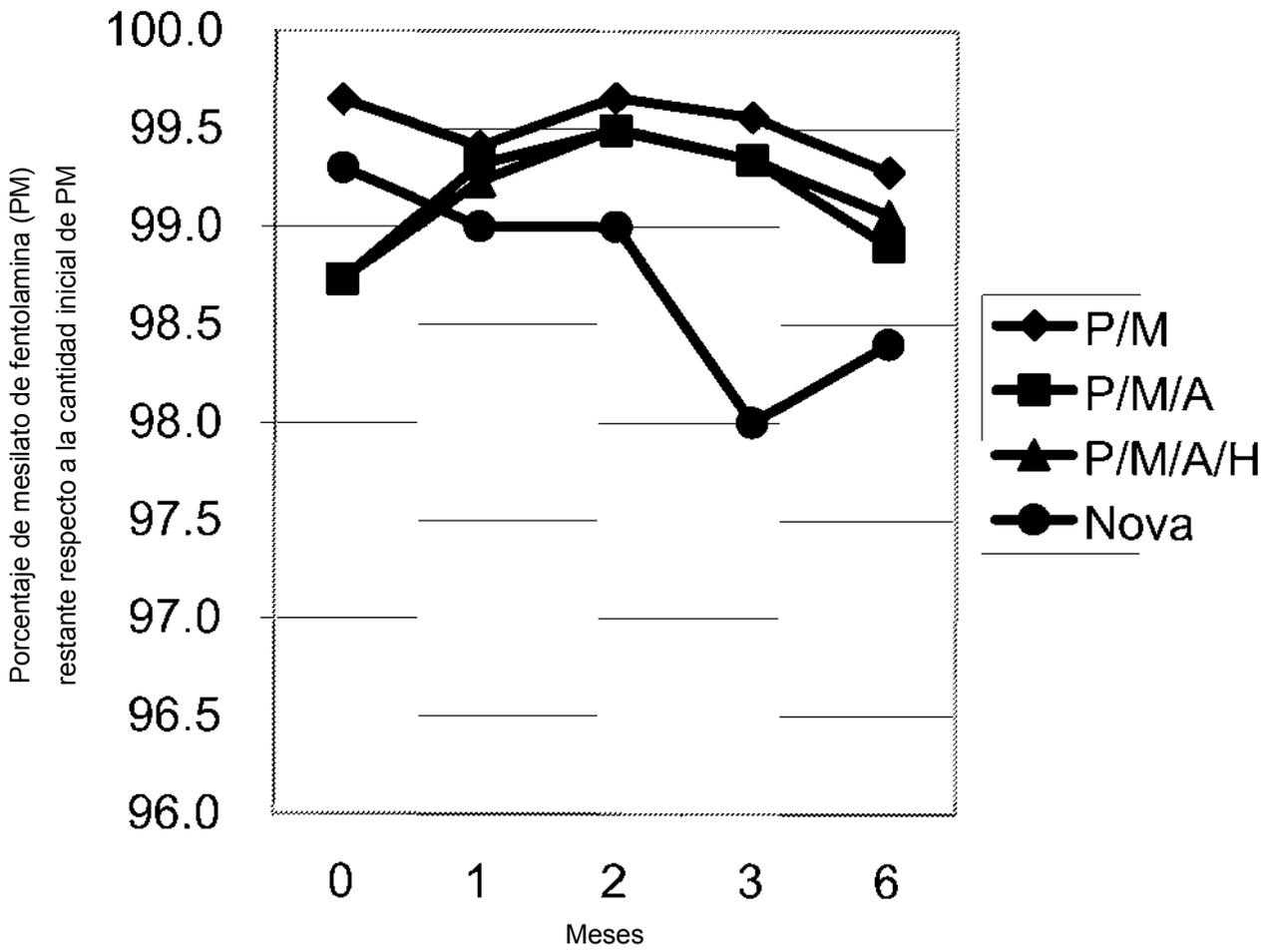


Figura 3C

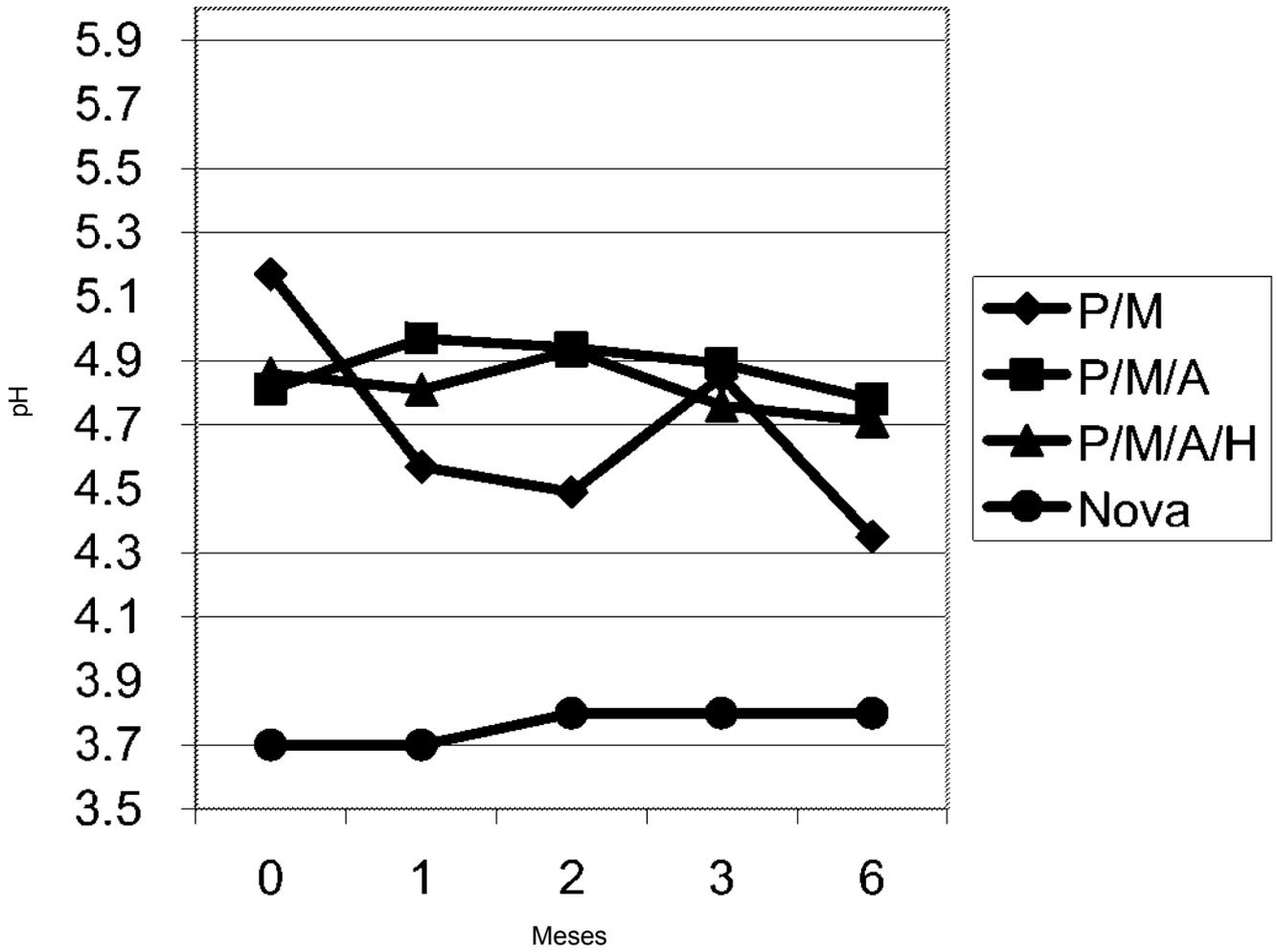


Figura 3D

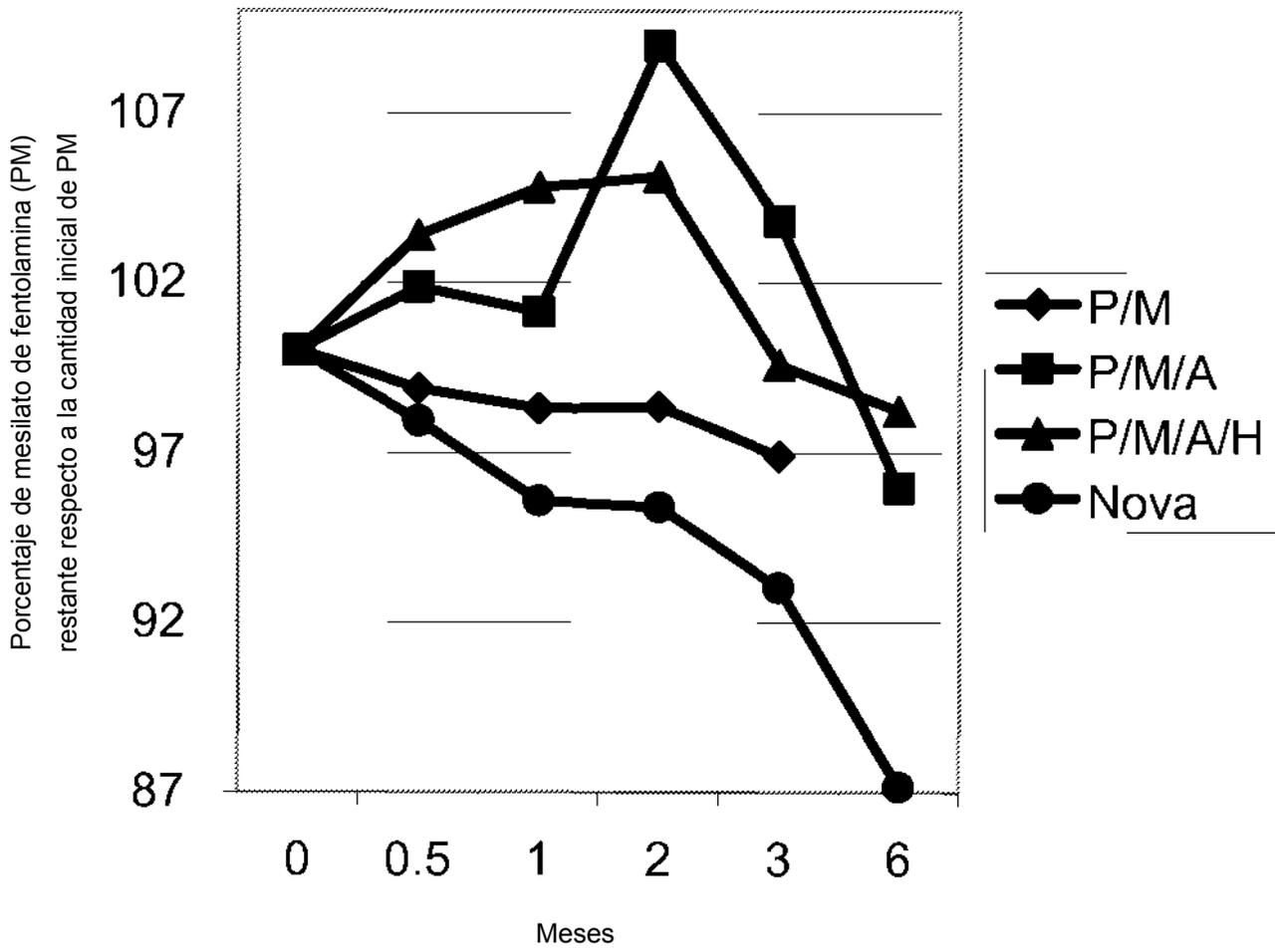


Figura 3E

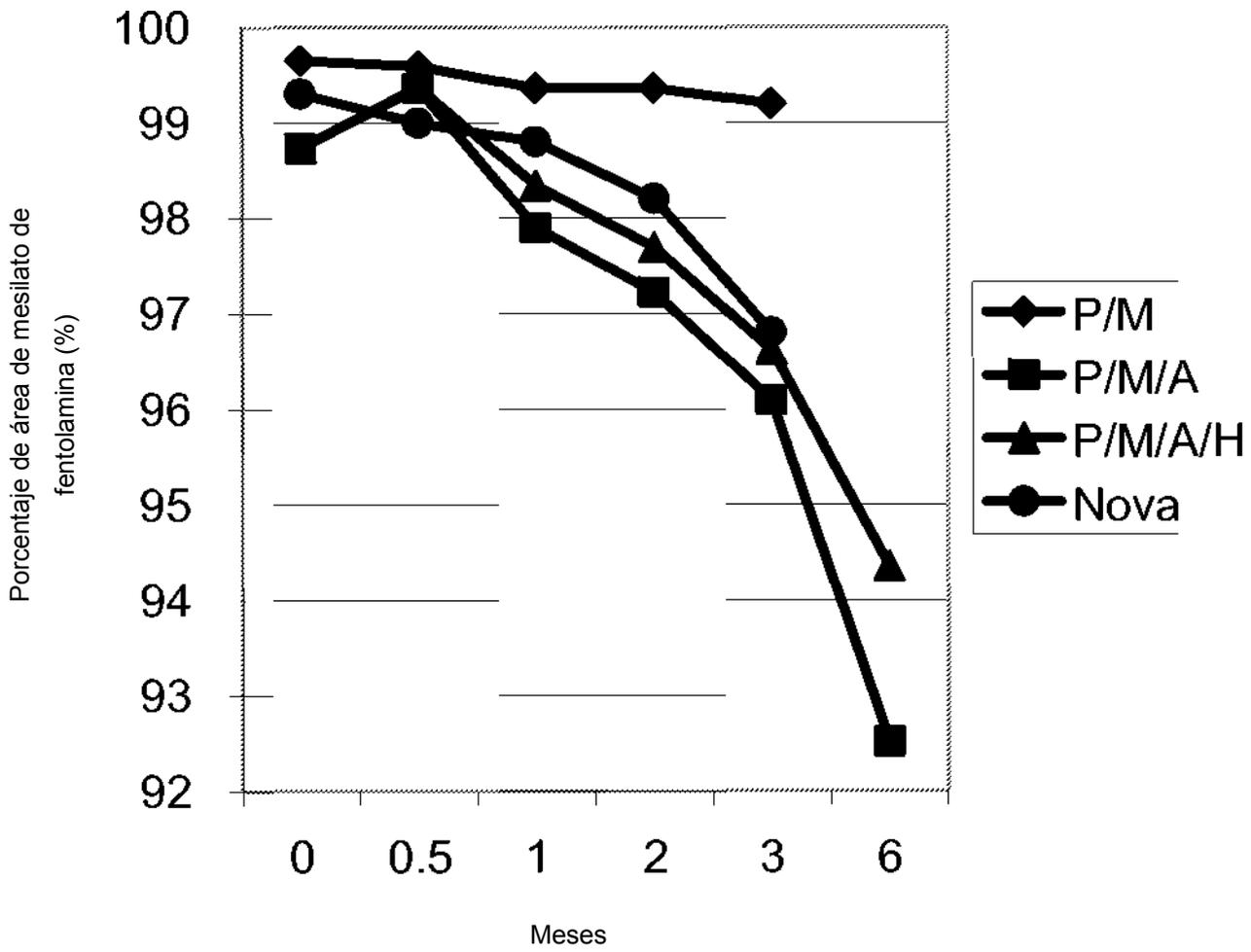


Figura 3F

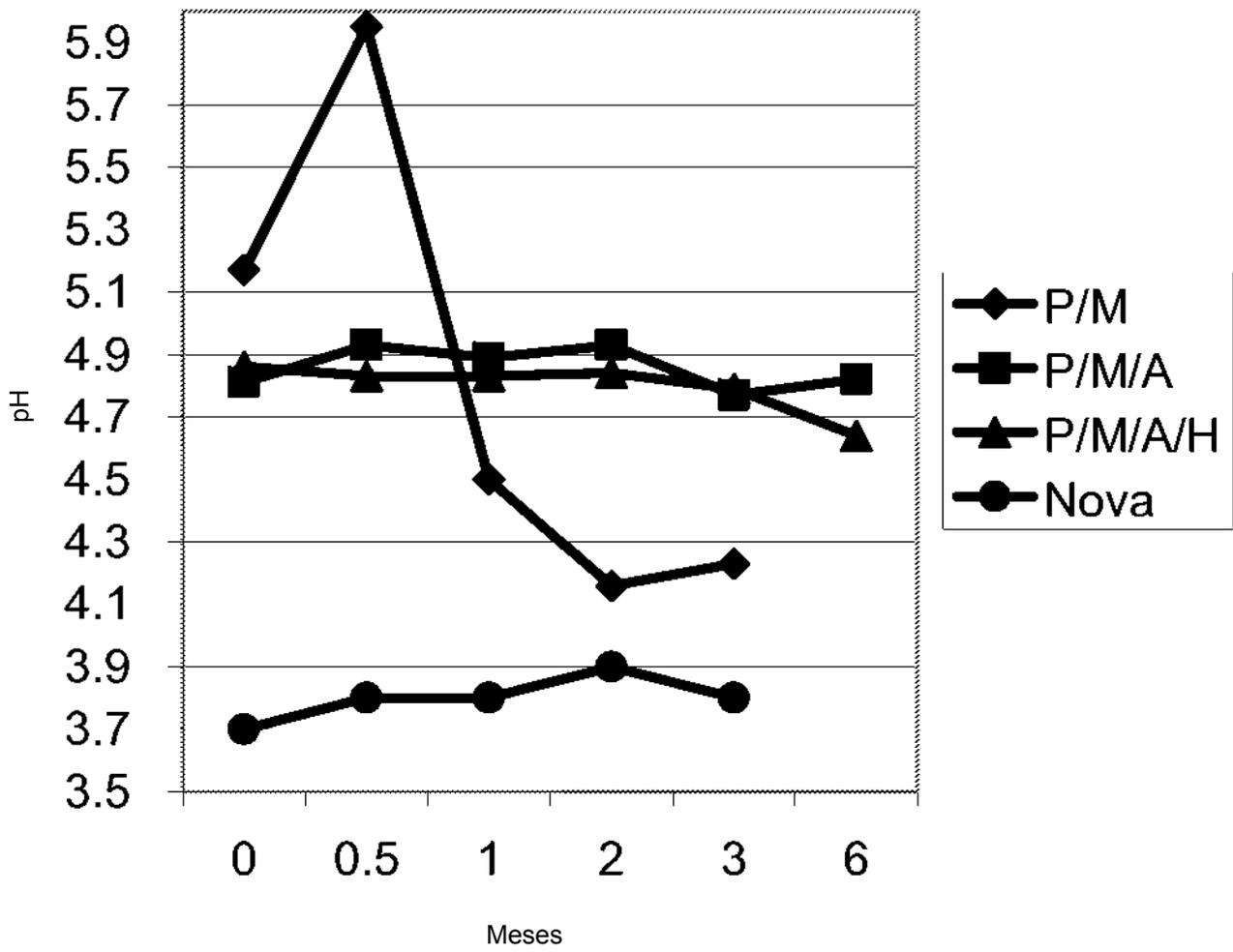


Figura 3G

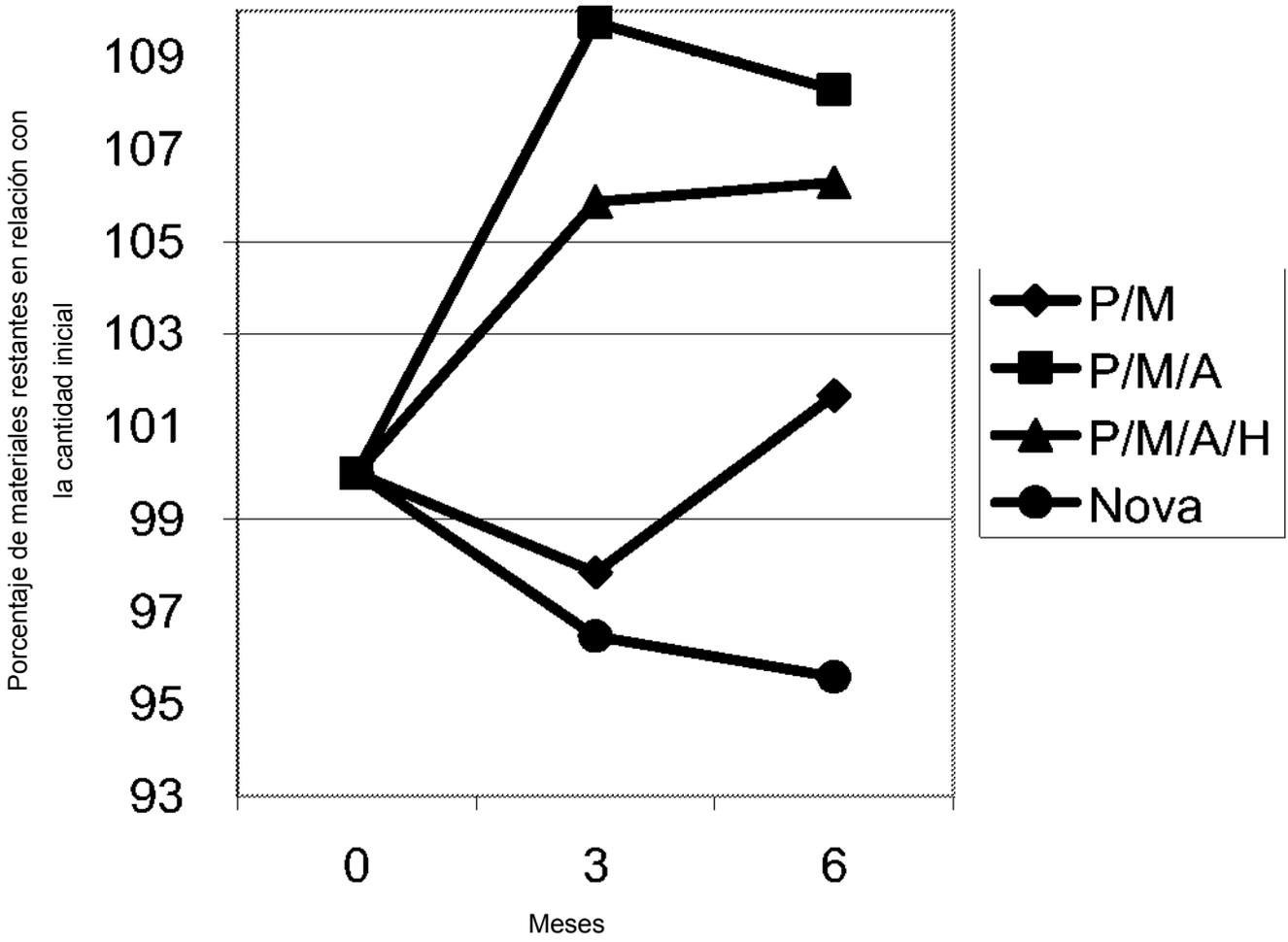


Figura 3H

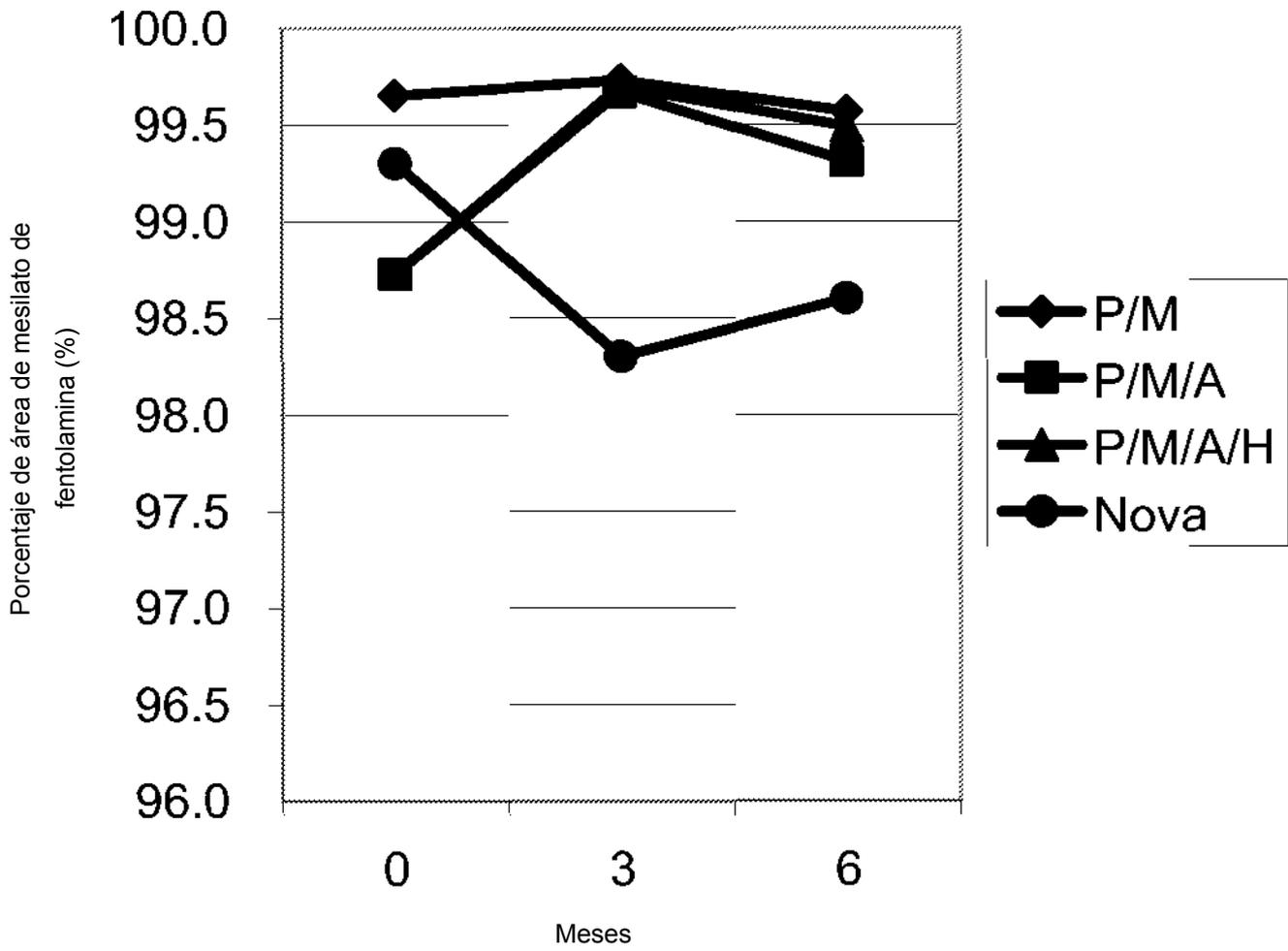


Figura 3I

