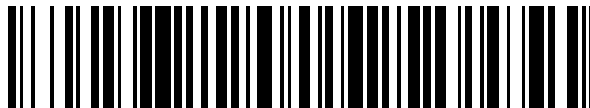


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 254**

51 Int. Cl.:

**A61F 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2011 PCT/US2011/044278**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12009696**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2011 E 11738112 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 2485691**

54 Título: **Suministro de fármacos oftálmicos**

30 Prioridad:

**06.04.2011 US 201161516694 P  
04.04.2011 US 201161516496 P  
04.04.2011 US 201161516495 P  
04.04.2011 US 201161516462 P  
15.02.2011 US 201161463280 P  
05.02.2011 US 201161462791 P  
04.02.2011 US 201161462576 P  
20.08.2010 US 401849 P  
20.08.2010 US 401848 P  
20.08.2010 US 401918 P  
20.08.2010 US 401920 P  
20.08.2010 US 401850 P  
15.07.2010 US 400864 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.10.2020**

73 Titular/es:

**EYENOVIA, INC. (100.0%)  
501 Fifth Avenue Suite 1404  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BALLOU, BERNARD, L., JR.;  
PACKER, MARK;  
MUMPER, RUSSELL, JOHN y  
IANCHULEV, TSONTCHO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 787 254 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**

Suministro de fármacos oftálmicos

**Solicitudes relacionadas**

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/400.864, presentada el 15 de julio de 2010, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/401.850, presentada el 20 de agosto de 2010, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/401.920 presentada el 20 de agosto de 2010, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/401.918 presentada el 20 de agosto de 2010, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/401.848 presentada el 20 de agosto de 2010, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/401.849 presentada el 20 de agosto de 2010, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/462.576 presentada el 4 de febrero de 2011, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/462.791 presentada el 5 de febrero de 2011, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/463.280 presentada el 15 de febrero de 2011, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/516.462, presentada el 4 de abril de 2011, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/516.496 presentada el 4 de abril de 2011, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/516.495 presentada el 4 de abril de 2011, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/516.694, presentada el 6 de abril de 2011. La presente solicitud también está relacionada con la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 61/396.531 presentada el 28 de mayo de 2010;

**Campo de la invención**

20 La presente invención se refiere a dispositivos para la generación de gotitas eyectadas y composiciones de medicamentos formuladas para ellas.

**Antecedentes de la invención**

25 Una gotita médica típica, tal como la dispensada desde un frasco cuentagotas, puede variar, dependiendo de la viscosidad y la tensión superficial del fluido. Para controlar la cantidad de ingrediente activo que se administra en una sola gotita, la concentración del ingrediente activo se ajusta por volumen. Una vez que se define la concentración, una dosis correcta puede requerir una gota o más. Sin embargo, dado que el ojo humano normalmente puede retener solo 7 ml de líquido cada vez, incluso una sola gotita médica puede provocar desbordamiento y que parte de la medicación se pierda fuera del ojo. La dosificación de gotas múltiples a menudo agrava el problema de la retención de la medicación en el ojo. Los sujetos generalmente administrarán todas las gotitas requeridas para una dosificación en una sola sesión, lo que exacerba el problema y puede provocar que del 50 al 90 % de la medicación se desborde y salga del ojo.

30 Otro problema adicional es que una sola gotita de la concentración definida marca el límite inferior de una dosis y, por tanto, la cantidad de ingrediente activo que se puede administrar a la concentración definida. Por ejemplo, la aplicación pediátrica donde a menudo se recomiendan dosis más bajas es una ilustración de dónde el tamaño/dosis de una gotita puede ser problemático. Se conoce un dispositivo para administrar un medicamento a los ojos a partir del documento US-A-2007/0119968.

35 Dadas las limitaciones anteriores y otras del suministro oftálmico actual, existe la necesidad de un sistema de administración eficiente para soluciones para los ojos, incluyendo soluciones que contienen medicamentos.

**Sumario de la invención**

40 La invención proporciona un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección del ojo de un sujeto, en donde dicho medicamento se proporciona como una pluralidad de gotitas eyectadas generadas por un dispositivo eyector que tiene una placa eyectora acoplada a un actuador piezoeléctrico, en donde las gotitas tienen un tamaño de gotita promedio que está en el intervalo de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros de diámetro; y las gotitas tienen una velocidad promedio de eyección de gotitas de entre 0,5 m/s y 20 m/s; y en donde entre aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de la masa eyectada de dichas gotitas se deposita en el ojo, en donde el medicamento se selecciona del grupo que consiste en el anticuerpo ranibizumab FAB (incluido Lucentis), molécula de fusión VEGF Trap (incluida VEGF Trap-Eye), enzima microplasmina (incluida Ocriplasmin), polipéptido macugen pegilado (incluido pegaptanib), bevacizumab (incluido Avastin), carboximetilcelulosa sódica, tetrahidrozolina HCl, maleato de feniramina, fumarato de ketotifeno, oximetazolina HCl, nafazolina HCl, clorhidrato de moxifloxacina, bromfenaco, clorhidrato de proparacaína, difluprednato, gatifloxacina, travoprost, besilato de bepotastina, gatifloxacina, etabonato de loteprednol, timolol oftálmico, clorhidrato de olopatadina, clorhidrato de fenilefrina, levofloxacina, ketorolaco trometamina, letanoprost, bimatoprost, latanoprost libre de BAK, acrilato de fluorosilicona, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol, hipromelosa, sulfato de zinc, dorzolamida, maleato de timolol HCl, azitromicina, nepafenaco,

brinzolamida, besifloxacin, acetato de prenisona, tobramicina, gentamicina, tobramicina/dexametasona, ciclosporina, maleato de timolol y tartrato de brimonidina. En algunas realizaciones, el medicamento es una solución acuosa. En algunas realizaciones adicionales, la solución acuosa es una solución salina que varía de 1 % a 2,5 % de salinidad.

5 En otra realización, el medicamento es una emulsión de aceite/agua. En una realización adicional, el aceite en la gotita de emulsión de aceite/agua es una glicerina, un aceite de ricino o una mezcla de polisorbato 80. En algunas otras realizaciones, el tamaño promedio de la gotita eyectada en la eyección inicial está en el intervalo de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 60 micrómetros de diámetro. En otras realizaciones más, la velocidad de eyección inicial de gotitas eyectadas promedio está entre aproximadamente 1 m/s a aproximadamente 5 m/s.

10 La invención también proporciona otra realización en el presente documento, en donde la pluralidad de gotitas eyectadas comprende un volumen total seleccionado del grupo que consiste en menos de 30 ml, menos de 20 ml, menos de 15 ml, menos de 10 ml, menos de 5 ml y menos de 2 ml.

En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, la enfermedad es glaucoma. En otra realización, la gotita eyectada comprende dicho medicamento que tiene una concentración de ingrediente activo de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 5 %.

15 Otra realización más proporciona un medicamento que además comprende un conservante, un aditivo, un polímero, un potenciador de la solubilidad, o un excipiente estabilizador. En algunas otras realizaciones, el medicamento tiene una viscosidad a 25 °C de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 300 cP.

### Descripción detallada de la invención

#### A. Métodos para generar gotitas eyectadas

20 La presente invención proporciona un enfoque eficaz para emprender estrategias de dosificación. Las estrategias de dosificación también incorporarán diversos enfoques para iniciar el tratamiento, interrumpir el tratamiento, cambiar de tratamiento y responder a diferentes estados del sujeto.

25 Ejemplos de modos o estrategias de dosificación incluyen la administración nocturna, administración antes de despertar, aumento de la administración una semana al mes, tres veces al día, dosificación continua, dosificación en embolada, dosificación cónica, dosificación en función de la necesidad y dosificación de retroalimentación por parte del médico, proveedor, sujeto o familia. Los escenarios clínicos donde se pueden emplear estos incluyen enfermedades crónicas, exacerbación de la enfermedad, necesidad de tratamiento de supresión, necesidad de tratamiento de recurrencia, o estado de tratamiento como tolerancia al medicamento.

#### B. Métodos de administración y tratamiento

30 Se proporciona un método para administrar un medicamento a un ojo de un sujeto que lo necesite, una solución, comprendiendo el método: (a) proporcionar gotitas que contienen el medicamento con un tamaño promedio especificado y una velocidad de eyección inicial promedio; y (b) administrar el medicamento al ojo, donde las gotitas administran un porcentaje de la masa eyectada de las gotitas al ojo.

35 Se proporcionan dispositivos capaces de proporcionar y administrar un fluido tal como fluido oftálmico al ojo. En ciertos aspectos, los dispositivos de eyección incluyen un conjunto de eyección que genera o proporciona una corriente controlable de gotitas de fluido. Los fluidos incluyen, sin limitación, suspensiones y emulsiones que tienen viscosidad en un intervalo susceptible de formación de gotitas usando un mecanismo eyector. Como se explica con más detalle en el presente documento, de acuerdo con ciertos aspectos de la presente divulgación, el mecanismo del actuador puede formar una corriente dirigida de gotitas, que puede ser dirigida hacia un objetivo. Las gotitas se formarán en 40 distribución de tamaños, teniendo cada distribución un tamaño promedio de gotita. El tamaño promedio de gotita puede estar en el intervalo de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, mayor de 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros, de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 80 micrómetros, de aproximadamente 25 micrómetros a aproximadamente 75 micrómetros, de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 60 micrómetros, de aproximadamente 35 micrómetros a aproximadamente 45 55 micrómetros, etc. Sin embargo, el tamaño promedio de gotita puede ser tan grande como 2500 micrómetros, dependiendo de la aplicación prevista. Adicionalmente, las gotitas pueden tener una velocidad de eyección inicial promedio de aproximadamente 0,5 m/s a aproximadamente 20 m/s, p. ej., de aproximadamente 1 m/s a aproximadamente 10 m/s, de aproximadamente 1 m/s a aproximadamente 5 m/s, de aproximadamente 1 m/s a aproximadamente 4 m/s, aproximadamente 2 m/s, etc. Como se usa en el presente documento, el tamaño de eyección 50 y la velocidad inicial de eyección son el tamaño y la velocidad de las gotitas cuando las gotitas salen de la placa eyectora. La corriente de gotitas dirigidas a un objetivo dará como resultado el depósito de un porcentaje de la masa de las gotitas, incluida su composición, en la ubicación deseada.

La tecnología divulgada eyectará gotitas sin evaporación sustancial, arrastre de aire, o desviación de la superficie del ojo, lo que facilita la dosificación constante. El tamaño promedio de las gotitas de eyección y la velocidad promedio de eyección inicial dependen de factores que incluyen la viscosidad del fluido, la tensión superficial, las propiedades, la geometría y las dimensiones de la placa eyectora, así como los parámetros de funcionamiento del actuador piezoeléctrico, incluida su frecuencia de accionamiento. En algunas implementaciones, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 100 %, *etc.*, de la masa eyectada de gotitas se deposita en la superficie del ojo, siendo dicha deposición repetible independientemente de las condiciones de operación y uso. La dirección del flujo de la corriente de gotitas puede ser horizontal, o cualquier dirección que el usuario elija para apuntar el mecanismo de accionamiento durante el uso.

El rendimiento de las gotitas generalmente está relacionado con el diámetro de las partículas. Sin pretender quedar limitados, las gotitas eyectadas se ralentizan hasta detenerse por arrastre de aire (es decir, distancia de frenado de las gotitas eyectadas). Las gotitas eyectadas también caen verticalmente debido a la gravedad. Después de un corto tiempo de aceleración, las gotitas alcanzan la velocidad terminal donde la fuerza de arrastre es igual a la fuerza de la gravedad. Las gotitas eyectadas pueden transportar aire junto con ellas, lo que crea una corriente de aire arrastrada, que ayuda a transportar las gotitas eyectadas más allá de la distancia de frenado calculada. Sin embargo, el aumento de los niveles de aire arrastrado puede hacer que las gotitas eyectadas fluyan a través de una superficie de impacto (p. ej., una superficie del ojo) porque el flujo de aire arrastrado debe girar 90 grados en dicha superficie. Las gotitas eyectadas pequeñas (p. ej., gotitas que tienen un diámetro promedio menor que aproximadamente 17 micrómetros, menor que aproximadamente 15 micrómetros, *etc.*) son transportadas a lo largo de la superficie del ojo por la corriente de aire y pueden no impactar con la superficie. A diferencia de ello, las gotitas eyectadas más grandes crean menos aire arrastrado que una masa equivalente de gotitas más pequeñas y tienen suficiente impulso para impactar con la superficie. La distancia de detención de la gotita eyectada es una medida de este efecto.

También se divulga, aunque no forma parte de la presente invención, un método para administrar una solución de medicamento a un sujeto que lo necesita controlando el tamaño de gotita y los parámetros de depósito de la solución de medicamento, comprendiendo el método: (a) determinar la dosificación deseada de la solución de medicamento para el sujeto que la necesita; y (b) proporcionar la dosificación deseada en una sola aplicación o en múltiples aplicaciones determinando el tamaño de gotita y los parámetros de depósito.

Muchos factores, incluyendo los descritos en el presente documento, pueden influir en la dosificación deseada. Una vez que se determina la dosificación deseada, y también si se desea la frecuencia, tales dosis pueden ser administradas. La frecuencia de dosificación puede variar según el número de veces, periodicidad o ambas.

También se divulga, aunque no forma parte de la presente invención, un método para proporcionar una solución al ojo, comprendiendo el método: (a) proporcionar gotitas que contienen la solución, donde las gotitas tienen un tamaño de gota promedio en diámetro y una velocidad de eyección inicial promedio; y (b) administrar la solución al ojo, donde entre aproximadamente el 80 % y aproximadamente el 100 % de la masa eyectada de las gotitas se deposita en el ojo.

Se divulga además, aunque no es parte de la presente invención, un método para tratar trastornos de afecciones oculares, incluyendo glaucoma, infección u otras indicaciones oculares, y molestias relacionadas u otra necesidad en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método: (a) proporcionar gotitas que contienen dicho medicamento con un tamaño promedio especificado y una velocidad de eyección inicial promedio; y (b) administrar el medicamento al ojo, donde las gotitas administran un porcentaje de la masa eyectada de las gotitas al ojo.

Se divulga además, aunque no es parte de la presente invención, un método para proporcionar una forma de dosificación reducida de un medicamento a un ojo que comprende: (a) proporcionar gotitas que contienen el medicamento, donde las gotitas tienen un tamaño de gota promedio y una velocidad de eyección inicial promedio; y (b) administrar el medicamento al ojo, donde las gotitas administran una masa depositada especificada de las gotitas. En este u otros aspectos, las gotitas pueden proporcionar un volumen total de menos de 30  $\mu$ l, 20  $\mu$ l, 15  $\mu$ l, 10  $\mu$ l, 5  $\mu$ l o 2  $\mu$ l a los ojos.

### C. Dispositivo eyector

Ejemplos de dispositivos eyectores capaces de generar gotitas del tipo descrito en el presente documento se proporcionan en el expediente del mandatario de la Solicitud de los Estados Unidos N.º 24591.003-US03, presentada al mismo tiempo que la presente, titulada "Dispositivo de generación de gotas". En un aspecto de uno de tales dispositivos, una placa eyectora está acoplada a un actuador. La manera y la ubicación de la unión del actuador a la placa afecta al funcionamiento del conjunto de eyección y la creación de la corriente de gotitas con la opción de que el actuador sea un actuador piezoeléctrico.

### D. Medicamentos y otras composiciones

Se puede administrar cualquier medicamento que muestre una actividad oftálmica deseada. En un aspecto, el medicamento está disponible con receta. En otro aspecto, el medicamento está disponible sin receta médica. En un aspecto, el medicamento es o comprende un agente biológico. En un aspecto, el agente biológico se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo de longitud completa, un fragmento activo de un anticuerpo de longitud completa, un péptido, un péptido pegilado y un ingrediente enzimático. En otro aspecto, el ingrediente biológico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, fragmentos Fv, anticuerpos biespecíficos, moléculas de fusión, pegaptanib, plasmina y microplasmina. En un aspecto adicional, el agente biológico se selecciona del grupo que consiste en el anticuerpo ranibizumab FAB (incluido Lucentis™), molécula de fusión VEGF Trap (incluida VEGF Trap-Eye™), enzima microplasmina (incluida Ocriplasmin™), polipéptido macugen pegilado (incluido Pegaptanib™) y bevacizumab (incluido Avastin™).

En otro aspecto, un medicamento a administrar es o comprende una molécula pequeña. En un aspecto, el medicamento a administrar comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en ciclosporina, neomicina, biomonidina y antibióticos aminoglucósidos, incluyendo, por ejemplo, tobramicina y gentamicina.

En diversos aspectos, una solución puede tener una salinidad diferente. La salinidad se puede medir usando un hidrómetro. En diversos aspectos, la salinidad puede variar del 0 %, o una solución acuosa pura, al 2,5 %. En otros aspectos, la salinidad puede variar de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1 %, de aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 1 %, de aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 1 %. En aspectos adicionales, la salinidad de un medicamento puede ser de aproximadamente 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % o aproximadamente 1,5 %. En otros aspectos, la salinidad puede ser inferior a aproximadamente 1,5 %, menos de aproximadamente 1 %, menos de aproximadamente 0,5 % o menos de aproximadamente 0,2 %. En un aspecto, La solución es isotónica con el sitio de administración. Por ejemplo, en diversos aspectos, el medicamento puede ser isotónico con las lágrimas humanas, la sangre o el tejido ocular.

En un aspecto, el medicamento a administrar comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en carboximetilcelulosa sódica, tetrahidrozolina HCl, maleato de feniramina, fumarato de ketotifeno, oximetazolina HCl, nafazolina HCl, maleato de feniramina, clorhidrato de moxifloxacina, bromfenaco, clorhidrato de proparacaína, difluprednato, gatifloxacina, travoprost, besilato de bepotastina, gatifloxacina, etabonato de loteprednol, timolol oftálmico, clorhidrato de olopatadina, clorhidrato de fenilefrina, levofloxacina, ketorolaco trometamina, letanoprost, bimatoprost y latanoprost libre de BAK. En otro aspecto, el medicamento se selecciona del grupo que consiste en Refresh Tears™, Visine Advanced Relief™, Naphcon A™, Sensitive Eyes™, Renu™, gotas humectantes Opti-free™, Visine AC™, Hypo tears™, Alaway™, Visine LR™, Visine™ original, Rohto Cool™, Soothe XP™, Zaditor™, Bausch & Lomb Advanced Eye Relief Redness™, Visine A™, Opcon-A™, lágrimas artificiales Walgreens, alivio para el ojo seco Visine™, Advanced Eye Relief Dry Eye™, Opti-free Replenish™, alivio del enrojecimiento Clear Eyes™, Vigamox™, Bromday™, Durezol™, Zymaxid™, Travatan Z™, Tropicamide™, Bepreve™, Zymar™, Lotemax™, Istalol™, Pataday™, AK-Dilate™, Toradol™, Xalatan™ y Lumigan™.

En otro aspecto, el medicamento que se administrará comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en acrilato de fluorosilicona, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, tetrahidrozolina HCl, carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol, hipromelosa, sulfato de zinc, timolol maleato de dorzolamida HCl, azitromicina, tartrato de brimonidina, nepafenaco, brinzolamida, besifloxacina, dorzolamida HCl, acetato de prenisona, etabonato de loteprednol, tobramicina/dexametasona y ciclosporina. En un aspecto adicional, el medicamento se selecciona del grupo que consiste en Tears Naturale II™, Optimum NWN™, Thera Tears™, Systane Ultra™, GenTeal™, Systane Lubricant Eye Drops™, Lágrimas Blink™, Visine Max Redness Relief™, Refresh Optive™, Muro128™, Systane Balance™, Rohto Hydra™, Rohto Ice™, lágrimas artificiales estériles Walgreens, Rohto Arctic™, lubricante natural para lágrimas Clear Eyes™, alivio de ojos rosados Similasan™, alivio de la alergia ocular Similasan™, Cosopt™, AzaSite™, Alphagan P™, Nevanac™, Azopt™, Besivance™, Trusopt™, Alrex™ y Restasis™.

En un aspecto, un medicamento oftálmico a administrar se usa para tratar el glaucoma. En un aspecto, se selecciona un medicamento para el glaucoma del grupo que consiste en travoprost, timolol oftálmico, latanoprost, bimatoprost, timolol maleato de dorzolamida HCl, tartrato de brimonidina, brinzolamida, dorzolamida HCl y latanoprost libre de BAK. En un aspecto adicional, se selecciona un medicamento del grupo que consiste en travoprost, timolol oftálmico, latanoprost, bimatoprost y latanoprost libre de BAK. En otro aspecto, se selecciona un medicamento del grupo que consiste en timolol maleato de dorzolamida HCl, tartrato de brimonidina, brinzolamida y dorzolamida HCl. En un aspecto, se selecciona un medicamento para el glaucoma del grupo que consiste en Travatan™, Istalol™, Xalatan™, Lumigan™, Cosopt™, Alphagan P™, Azopt™ y Trusopt™. En otro aspecto, se selecciona un medicamento del grupo que consiste en Travatan™, Istalol™, Xalatan™ y Lumigan™. En un aspecto adicional, se selecciona un medicamento del grupo que consiste en Cosopt™, Alphagan P™, Azopt™ y Dorzolamide HCl™.

En un aspecto, la concentración de un ingrediente activo en un medicamento se mide como un porcentaje del ingrediente activo en solución. En un aspecto, la concentración de ingrediente activo varía de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 5 %. En otro aspecto, la concentración de ingrediente activo en un medicamento varía de aproximadamente 0,0005 % a aproximadamente 1 %. En otros aspectos, la concentración de ingrediente activo

varía de aproximadamente 0,0005 % a aproximadamente 0,0001 %, de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,001 %, o de aproximadamente 0,0005 % a aproximadamente 0,001 %. En otros aspectos, la concentración de ingrediente activo varía de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,001 % o de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,01 %. En otro aspecto, la concentración de ingrediente activo varía de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,5 %. En otros diversos aspectos, la concentración del ingrediente activo se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 0,0001 %, aproximadamente 0,0005 %, aproximadamente 0,001 %, aproximadamente 0,0025 %, aproximadamente 0,005 %, aproximadamente 0,01 %, aproximadamente 0,025 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,75 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 % y aproximadamente 5 % medido como un porcentaje de la solución. Sin embargo, dadas las cantidades de dosificación más bajas proporcionadas por los métodos de la presente divulgación, se pueden usar concentraciones más altas dependiendo del uso previsto. Como ejemplos, puede utilizarse aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, del ingrediente activo en el medicamento, medido como un porcentaje de la solución.

En un aspecto, el medicamento comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 0,02 % y aproximadamente 0,03 % de carboximetilcelulosa sódica, entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 0,6 % de carboximetilcelulosa sódica, entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % de tetrahidrozolina HCl, entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % de tetrahidrozolina HCl, entre aproximadamente 0,24 % y aproximadamente 0,36 % de maleato de feniramina, entre aproximadamente 0,02 % y aproximadamente 0,03 % de fumarato de ketotifeno, entre aproximadamente 0,028 % y aproximadamente 0,042 % de fumarato de ketotifeno, entre aproximadamente 0,02 % y aproximadamente 0,03 % de oximetazolina HCl, entre aproximadamente 0,0096 % y aproximadamente 0,0144 % de nafazolina HCl, entre aproximadamente 0,024 % y aproximadamente 0,036 % de nafazolina HCl, entre aproximadamente 0,24 % y 0,36 % de maleato de feniramina, entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 0,6 % de clorhidrato de moxifloxacina, entre aproximadamente 0,072 % y aproximadamente 0,108 % de bromfenaco, entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 0,6 % de clorhidrato de proparacaína, entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % de difluprednato, entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 0,6 % de gatifloxacina, entre aproximadamente 0,0032 % y aproximadamente 0,0048 % de travoprost, entre aproximadamente 1,2 % y aproximadamente 1,8 % de besilato de bepotastina, entre aproximadamente 0,24 % y aproximadamente 0,36 % de gatifloxacina, entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 0,6 % de etabonato de loteprednol, entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 0,6 % de timolol oftálmico, entre aproximadamente 0,16 % y aproximadamente 0,24 % de clorhidrato de olopatadina, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 3 % de clorhidrato de fenilefrina, entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 0,6 % de levofloxacina, entre aproximadamente 0,32 % y aproximadamente 0,48 % de ketorolaco trometamina, entre aproximadamente 0,004 % y aproximadamente 0,006 % de letanoprost, y entre aproximadamente 0,024 % y aproximadamente 0,036 % de bimatoprost.

En un aspecto, el medicamento comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en 0,025 % de carboximetilcelulosa sódica, 0,5 % de carboximetilcelulosa sódica, 0,05 % de tetrahidrozolina HCl, 0,5 %, tetrahidrozolina HCl, 0,3 % de maleato de feniramina, 0,025 % de fumarato de ketotifeno, 0,035 % de fumarato de ketotifeno, 0,025 % de oximetazolina HCl, 0,012 % de nafazolina HCl, 0,03 % de nafazolina HCl, 0,3 % de maleato de feniramina, 0,5 % de clorhidrato de moxifloxacina, bromfenaco al 0,09 %, 0,5 % de clorhidrato de proparacaína, 0,05 % de difluprednato, 0,5 % de gatifloxacina, 0,004 % de travoprost, 1,5 % de besilato de bepotastina, 0,3 % de gatifloxacina, 0,5 % de etabonato de loteprednol, 0,5 % de timolol oftálmico, 0,2 % de clorhidrato de olopatadina, 2,5 % de clorhidrato de fenilefrina, 0,5 % de levofloxacina, 0,4 % de ketorolaco trometamina, 0,005 % de letanoprost y 0,03 % de bimatoprost.

En otro aspecto, el medicamento a administrar comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 0,02 % y aproximadamente 0,3 % de carboximetilcelulosa sódica, entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % de tetrahidrozolina HCl, entre aproximadamente 0,4 % y aproximadamente 0,6 % de carboximetilcelulosa sódica, entre aproximadamente 0,48 % y aproximadamente 0,72 % de propilenglicol, entre aproximadamente 0,24 % y aproximadamente 0,36 % de hipromelosa, entre aproximadamente 0,2 % y aproximadamente 0,3 % de sulfato de zinc, entre aproximadamente 0,8 % y aproximadamente 1,2 % de azitromicina, entre aproximadamente 0,08 % y aproximadamente 0,12 % de tartrato de brimonidina, entre aproximadamente 0,08 % y aproximadamente 0,12 % de nepafenaco, entre aproximadamente 0,8 % y aproximadamente 1,2 % de brinzolamida, entre aproximadamente 0,48 % y aproximadamente 0,72 % de besifloxacina, entre aproximadamente 1,6 % y aproximadamente 2,4 % de dorzolamida HCl, entre aproximadamente 0,8 % y aproximadamente 1,2 % de acetato de prenisona, entre aproximadamente 0,16 % y aproximadamente 0,24 % de etabonato de loteprednol, entre aproximadamente 0,32 % y aproximadamente 0,48 % de tobramicina/dexametasona, y entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % de ciclosporina.

En otro aspecto, el medicamento a administrar comprende un medicamento seleccionado del grupo que consiste en 0,025 % de carboximetilcelulosa sódica, 0,05 % de tetrahidrozolina HCl, 0,5 % de carboximetilcelulosa sódica, 0,6 % de propilenglicol, 0,3 % de hipromelosa, 0,25 % de sulfato de zinc, 1 % de azitromicina, 0,1 % de tartrato de

brimonidina, 0,1 % de nepafenaco, 1 % de brinzolamida, 0,6 % de besifloxacin, 2 % de dorzolamida HCl, 1 % de acetato de prednisona, 0,2 % loteprednol etabonato, 0,4 % de tobramicina/dexametasona y 0,05 % de ciclosporina.

5 En un aspecto, el medicamento a administrar no es soluble en agua. En otro aspecto, el medicamento a administrar es poco soluble en agua. En un aspecto preferido, el medicamento es soluble en agua, altamente soluble en agua o muy altamente soluble en agua. En un aspecto, poco soluble en agua es inferior a 10 ug/ml. En otros aspectos, soluble en agua es de 10 a 60 ug/ml, altamente soluble en agua es mayor que 60 a 120 ug/ml, y muy altamente soluble en agua es mayor que 120 ug/ml.

10 En otro aspecto, el medicamento a administrar se formula en una emulsión o suspensión. En un aspecto, el medicamento a administrar comprende difluprednato o loteprednol etabonato. En un aspecto, el medicamento es Durezol™ o Lotemax™.

Como entienden los expertos en la materia, la lista de un agente activo incluye sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y ácidos de los mismos.

15 En un aspecto, un medicamento a administrar comprende un conservante u otro aditivo aceptable para usar en el ojo. En un aspecto, un medicamento comprende 20 % o menos de un conservante u otro aditivo, o 15 % o menos, 12 % o menos, 10 % o menos, 8 % o menos, 6 % o menos, 5 % o menos, 4 % o menos, 3 % o menos, 2 % o menos, 1 % o menos, 0,5 % o menos, 0,4 % o menos, 0,3 % o menos, 0,2 % o menos, 0,1 % o menos de un conservante u otro aditivo.

20 En otro aspecto, el medicamento a administrar comprende un ingrediente polimérico. En un aspecto, el medicamento comprende un aditivo seleccionado del grupo que consiste en glicerina, aceite de ricino, carbómero, polietilenglicol y polisorbato 80. En un aspecto, la concentración de polímero se mide como un porcentaje de la solución total en peso. En diversos aspectos, el medicamento comprende 10 % o menos de un polímero, 5 % o menos de un polímero, 4 % o menos de un polímero, 3 % o menos de un polímero, 2 % o menos de un polímero, 1,5 % o menos de un polímero, 1 % o menos de un polímero, 0,5 % o menos de un polímero, 0,4 % o menos de un polímero, 0,3 % o menos de un polímero, 0,2 % o menos de un polímero, 0,1 % o menos de un polímero, 0,05 % o menos de un polímero, o ningún polímero detectable. En diversos aspectos, el medicamento comprende 10 % o menos de glicerina, 5 % o menos de glicerina, 4 % o menos de glicerina, 3 % o menos de glicerina, 2 % o menos de glicerina, 1,5 % o menos de glicerina, 1 % o menos de glicerina, 0,5 % o menos de glicerina, 0,4 % o menos de glicerina, 0,3 % o menos de glicerina, 0,2 % o menos de glicerina, 0,1 % o menos de glicerina, 0,05 % o menos de glicerina, o sin glicerina.

30 En diversos aspectos, el medicamento puede tener una tonicidad diferente. La tonicidad se puede medir usando un hidrómetro. En diversos aspectos, la tonicidad puede variar del 0 %, o una solución acuosa pura, al 2,5 %. En otros aspectos, la tonicidad puede variar de 0,1 % a 1 %, de 0,5 % a 1 %, de 0,7 % a 1 %, de 0,8 % a 1 %. En aspectos adicionales, la tonicidad de un medicamento puede ser del 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 % o 1,5 %. En un aspecto, el medicamento es isotónico con el sitio de administración. Por ejemplo, en diversos aspectos, el medicamento puede ser isotónico con las lágrimas humanas, la sangre o el tejido ocular. Se contempla que se pueda administrar una solución sin ingrediente activo, p. ej., un agente humectante.

35 En un aspecto, el sujeto pesa menos de 150 kilogramos, 100 kilogramos, menos de 50 kilogramos, menos de 25 kilogramos o menos de 10 kilogramos. En este u otros aspectos, el sujeto puede tener menos de 12 o 13 años. En este u otros aspectos, el sujeto podría clasificarse como humano, de sexo masculino o femenino. En este u otros aspectos, el sujeto puede ser un animal agrícola. En este u otros aspectos, el sujeto puede ser no humano.

45 La viscosidad del medicamento a administrar puede variar. La viscosidad de una formulación de medicamento se puede medir usando un viscosímetro. En diversos aspectos, la viscosidad de un medicamento a 25 °C varía de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 300 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 200 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 100 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 50 cP, de aproximadamente 0 a aproximadamente 40 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 20 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 10 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,9 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,8 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,6 cP, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,5 cP, o de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,4 cP. En otros diversos aspectos, la viscosidad de un medicamento a administrar es de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,4 cP, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,3 cP, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,2 cP, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,1 cP, o de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,0 cP a temperatura ambiente de 25 °C. En otros diversos aspectos, la viscosidad de un medicamento a 25 °C es de aproximadamente 0,3 cP, aproximadamente 0,4 cP, aproximadamente 0,5 cP, aproximadamente 0,6 cP, aproximadamente 0,7 cP, aproximadamente 0,8 cP, aproximadamente 0,9 cP, aproximadamente 1 cP,

aproximadamente 1,1 cP, aproximadamente 1,2 cP, aproximadamente 1,3 cP, aproximadamente 1,4 cP, o aproximadamente 1,5 cP.

En algunos aspectos, los agentes activos pueden exhibir una mayor estabilidad y/o solubilidad a pH ácido o alcalino y pueden administrarse centralmente en tal forma. En otros aspectos, un pH fisiológicamente adecuado (p. ej., en el intervalo de aproximadamente pH 6,8-8,2, dependiendo de la parte del ojo) puede ser preferible para la administración oftálmica. Sin embargo, la valoración a pH fisiológico puede dar como resultado problemas de solubilidad y/o estabilidad para muchos agentes activos. Por lo tanto, en algunos casos, puede preferirse desarrollar formulaciones acuosas en las que el agente activo se formule con un agente potenciador de la solubilidad o excipientes estabilizadores a un pH fisiológicamente adecuado. Si se desea la valoración, se puede usar cualquier tampón adecuado conocido en la técnica de los medicamentos (p. ej., fosfato, acetato, glicina, citrato, imidazol, TRIS, MES, MOPS).

Además, puede ser deseable mantener la isotonicidad fisiológica. Por ejemplo, en ciertos aspectos, puede desearse una osmolalidad que varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mmol/kg, más particularmente, de aproximadamente 280 a aproximadamente 320 mmol/kg. Se puede usar cualquier forma adecuada de ajuste de la tonicidad conocida en la técnica farmacéutica, p. ej., ajuste con NaCl.

De acuerdo con ciertos aspectos de la invención, las composiciones de medicamentos están diseñadas para maximizar la solubilidad y la estabilidad en aplicaciones oftálmicas y en condiciones de uso para la administración al ojo.

#### 1. Agentes potenciadores de la solubilidad

De nuevo, de acuerdo con ciertos aspectos que no forman parte de la presente invención, se consideran agentes activos de formulación en soluciones acuosas a pH y tonicidad fisiológicos. Sin embargo, para proporcionar una solubilidad adecuada a la composición, puede requerirse opcionalmente el uso de agentes potenciadores de la solubilidad.

Sin pretender quedar limitado a teoría alguna, en ciertos aspectos, los agentes potenciadores de la solubilidad pueden utilizar sus características anfífilas para aumentar la solubilidad de los agentes activos en agua. Como entienden los expertos en la materia, se puede emplear una amplia variedad de agentes potenciadores de la solubilidad que poseen restos tanto no polares como hidrófilos en relación con la presente invención. Sin embargo, los agentes anfífilos que poseen un carácter hidrófobo más fuerte tienen el potencial de interactuar con las membranas celulares y producir efectos tóxicos. Por lo tanto, de nuevo, sin pretender quedar limitados a teoría alguna, los agentes potenciadores de la solubilidad con un carácter hidrófobo mínimo pueden preferirse en ciertos aspectos dentro del contexto de la presente invención, puesto que tales agentes serán bien tolerados.

Además de minimizar el carácter hidrófobo de los agentes solubilizantes empleados, la toxicidad durante la administración puede reducirse si el agente potenciador de la solubilidad se degrada fácilmente en un entorno celular. La capacidad de las células para degradar compuestos evita su acumulación durante la administración crónica. Con este fin, los agentes potenciadores de la solubilidad pueden incluir opcionalmente enlaces éster y éter químicamente lábiles que contribuyen a una baja toxicidad y, por lo tanto, evitan acumulaciones celulares significativas durante la administración crónica.

En este sentido, el agente potenciador de la solubilidad incluye aquellos que pueden seleccionarse de ciclodextrinas, p. ej.,  $\beta$ -hidroxipropil-ciclodextrina, sulfobutil-éter- $\beta$  ciclodextrina, etc.

En otros aspectos, el agente potenciador de la solubilidad puede seleccionarse de ésteres de sacarosa. Tales agentes están formados por dos componentes benignos (sacarosa y ácidos grasos) unidos por un enlace éster altamente lábil. Aunque un enlace fácilmente degradable es beneficioso desde el punto de vista de la toxicidad, el agente potenciador de la solubilidad debe ser suficientemente robusto para mantener su capacidad de solubilizar el agente activo durante las condiciones de uso deseadas.

Generalmente, ciertas composiciones de la invención pueden prepararse formulando la cantidad deseada, que puede ser una cantidad terapéuticamente efectiva, del agente activo deseado en un agente potenciador de la solubilidad adecuado. Los agentes potenciadores de la solubilidad incluyen, aunque sin limitación, p. ej., ciclodextrinas, octilglucósido, pluronic F-68, Tween 20, ésteres de sacarosa, glicerol, etilenglicol, alcoholes, propilenglicol, carboximetilcelulosa, solutol, mezclas de los mismos, etc. Otros agentes potenciadores de la solubilidad incluyen, aunque sin limitación, polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), arginina, prolina, betaína, ácidos poliamino, péptidos, nucleótidos, sorbitol, dodecilsulfato de sodio (SDS), ésteres de azúcar, otros tensioactivos, otros detergentes y pluronics, y mezclas de los mismos. Como alternativa, se podrían emplear sistemas multifásicos estables para solubilizar de forma segura la terapéutica para el suministro intratecal (p. ej., liposomas, micro/nano emulsiones, nanopartículas, dendrímeros, micro/nanoesferas).



Se puede usar cualquier cantidad adecuada de agente potenciador de la solubilidad suficiente para solubilizar el agente activo de interés a la concentración deseada. En ciertos aspectos, relaciones molares de agente activo a agente potenciador de la solubilidad que varían de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1:10, en particular, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, más particularmente de 1:1 a aproximadamente 1:2, pueden usarse para lograr una solubilidad adecuada del agente activo a las concentraciones deseadas.

## 2. Excipientes estabilizadores

Además de la solubilidad, el agente activo debe ser suficientemente estable dentro de la composición para resistir la degradación hidrolítica y oxidativa con el fin de mantener la actividad biológica durante la administración. Los agentes activos generalmente poseen los efectos terapéuticos observados durante la administración convencional; la estabilidad del medicamento en la composición *antes* de la administración central también es importante. Con este fin, en ciertos aspectos, las composiciones de la presente invención pueden incluir, además, excipientes estabilizadores y tampones aceptables para uso en el ojo.

Considerando que la oxidación representa una vía de degradación común, en ciertos aspectos, las composiciones de la invención pueden estar desoxigenadas (p. ej., saturándolas con gas nitrógeno) para minimizar la formación de especies reactivas de oxígeno que degradarían el agente activo durante el almacenamiento. Otro método sería asegurar que las formulaciones se almacenen en un recipiente que no permita el paso de la luz, minimizando así la degradación fotoinducida. Además, de acuerdo con ciertos aspectos de la invención, los excipientes estabilizadores pueden usarse opcionalmente para, p. ej., prevenir o retardar la degradación por oxidación y/o hidrólisis de los agentes activos. Por ejemplo, puede usarse vitamina E, metionina, quelantes y manitol para reducir la degradación oxidativa. Como las velocidades de muchas reacciones de degradación dependen del pH, tales formulaciones pueden incluir cualquier agente tamponante adecuado conocido en la técnica (p. ej., fosfato, acetato, glicina, citrato, imidazol, TRIS, MES, MOPS).

Los excipientes estabilizadores útiles en el contexto de las composiciones descritas en el presente documento incluyen cualquier componente aceptable para medicamentos que funcione para potenciar la estabilidad física y/o la estabilidad química del agente activo en las composiciones de la invención. Las composiciones de medicamento descritas en el presente documento pueden incluir uno o más excipientes estabilizadores, y cada excipiente puede tener una o más funciones estabilizadoras.

En un aspecto, el excipiente estabilizador puede funcionar para estabilizar el agente activo contra la degradación química, p. ej., oxidación, desamidación, desaminación o hidrólisis. En este sentido, los excipientes estabilizadores pueden seleccionarse opcionalmente de antioxidantes, tales como el ácido ascórbico (vitamina C), vitamina E, conjugados de tocoferol, succinato de tocoferol, succinato de tocoferol pegilado, sal tris de succinato de tocoferol, Trolox, manitol, sacarosa, ácido fítico, trimercaprol o glutatión.

El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un agente activo utilizado para tratar, recuperar, prevenir o eliminar la afección oftálmica identificada (p. ej., enfermedad o trastorno), o para exhibir un efecto terapéutico o preventivo detectable. El efecto puede ser detectado por, por ejemplo, marcadores químicos, niveles de antígeno, o tiempo para un evento medible, tales como morbilidad o mortalidad. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal del sujeto, tamaño y salud; la naturaleza y el alcance de los síntomas; y la terapia o combinación de terapias seleccionadas para la administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada se pueden determinar mediante una experimentación rutinaria que se encuentra dentro de la habilidad y el criterio del médico. Cualquiera de los agentes se puede proporcionar en una cantidad efectiva.

Para cualquier agente activo, la cantidad efectiva se puede estimar inicialmente ya sea en ensayos de cultivo celular, p. ej., en modelos animales, tales como modelos de ratas o ratones. También se puede usar un modelo animal para determinar el intervalo de concentración apropiado y la ruta de administración. Dicha información puede usarse después para determinar las dosis y rutas útiles para la administración en seres humanos.

Para ayudar a comprender la presente invención, se incluye el siguiente ejemplo.

Expediente del mandatario de la solicitud de los Estados Unidos número 24591.003-US03, presentada al mismo tiempo que la presente, titulada "Dispositivo de generación de gotas", y el número de expediente del mandatario de la solicitud de los Estados Unidos número 24591.003-US02, presentada al mismo tiempo que la presente, titulada "Método y sistema para realizar tratamiento y supervisión remotos" se citan en el presente documento como referencias.

### **Ejemplo**

La Tabla A describe la cuantificación del tamaño promedio de gotita y el número máximo de dosis de diversas medicaciones de envases individuales de cuentagotas. Cada experimento se repite en tres ensayos para calcular un

## ES 2 787 254 T3

tamaño de gotita promedio más preciso. Tomando el volumen de frascos individuales y dividiéndolo por el tamaño promedio de gotita, se calcula el número máximo de dosis por cuentagotas.

5 La columna A contiene el nombre comercial de las medicaciones. En la columna B, se enumera la concentración del ingrediente activo de la medicación como un porcentaje cuando está disponible públicamente. La columna C contiene el nombre del conservante utilizado en la medicación, mostrando la columna D el porcentaje del conservante en la solución. La columna E es el fabricante de la medicación y la columna F es su clasificación como de venta libre (OTC) o con receta (Rx). Las columnas G, H e I representan valores de ensayos individuales. El promedio en la columna J se calcula utilizando los valores de G, H e I. Cada frasco tiene un volumen único para contener una cantidad establecida de medicación, que se indica en la columna K. El valor en la columna K se divide por el promedio en la columna J para determinar el número de dosis posibles como se indica en la columna L.

10

TABLA A

Nombre	med en solución (%)	Conservante	Conservante en solución (%)	Compañía	RX/OTC	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio	Tamaño del frasco (ml)	Dosis
Blink tears		clorato de sodio		Advanced Medical Optics	OTC	0,041	0,046	0,041	0,0427	15	352
Thera tears (carboximetilcelulosa sódica)	0,025	perborato de sodio		Advanced Vision Research	OTC	0,046	0,05	0,049	0,0483	30	621
Nafcon A (maleato de feniramina)	0,3	cloruro de benzalconio	0,01	Alcon	OTC	0,038	0,04	0,04	0,0393	15	381
gotas humectantes Opti-free express		Polyquad		Alcon	OTC	0,036	0,038	0,038	0,037333	20	535,7
Opti-free Replenish		Polyquad	0,001	Alcon	OTC	0,026	0,027	0,029	0,0273	10	366
Systane Balance (propilenglicol)	0,6	Polyquad	0,001	Alcon	OTC	0,039	0,035	0,035	0,0363	10	275
gotas para los ojos Systane Lubricant		Polyquad		Alcon	OTC	0,038	0,044	0,05	0,0440	15	341
Systane ultra		Polyquad	0,001	Alcon	OTC	0,047	0,047	0,049	0,0477	10	210
Tears Naturale II		Polyquad	0,001	Alcon	OTC	0,057	0,056	0,06	0,0577	15	260
Refresh optive (carboximetilcelulosa sódica)	0,5	PURITE		Allergan	OTC	0,04	0,041	0,04	0,0403	15	372
Refresh Tears (carboximetilcelulosa sódica)	0,5	PURITE		Allergan	OTC	0,054	0,055	0,059	0,0560	15	268
Adv. Eye Relief Dry Eye		cloruro de benzalconio	0,01	Bausch & Lomb	OTC	0,027	0,028	0,03	0,0283	15	529
Adv. Eye Relief Redness (Nafazolina HCl)	0,03	cloruro de benzalconio	0,01	Bausch & Lomb	OTC	0,032	0,031	0,032	0,0317	15	474
Alaway (fumarato de ketotifeno)	0,035	cloruro de benzalconio	0,01	Bausch & Lomb	OTC	0,036	0,034	0,035	0,0350	10	286
Muro128		benzalconio		Bausch & Lomb	OTC	0,038	0,041	0,038	0,0390	15	385
Opcon-A		cloruro de benzalconio		Bausch & Lomb	OTC	0,028	0,031	0,032	0,0303	15	495
Renu		ácido sórbico, edetato disódico	0,15 y 0,1	Bausch & Lomb	OTC	0,036	0,039	0,041	0,0387	15	388
Sensitive eyes		ácido sórbico y edetato disódico	0,1 y 0,025	Bausch & Lomb	OTC	0,039	0,038	0,04	0,0390	30	769
Soothe xp		polihexametilen biguanida		Bausch & Lomb	OTC	0,033	0,033	0,033	0,0330	15	455

(continuación)

Nombre	med en solución (%)	Conservante	Conservante en solución (%)	Compañía	RX/OTC	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio	Tamaño del frasco (ml)	Dosis
Visine A.C. (Tetrahidrozolina HCl)	0,05	cloruro de benzalconio		Johnson & Johnson	OTC	0,036	0,036	0,038	0,0367	15	409
Visine Advanced Relief (tetrahidrozolina HCl)	0,05	cloruro de benzalconio		Johnson & Johnson	OTC	0,038	0,043	0,041	0,0407	19	467
Alivio para el ojo seco Visine		cloruro de benzalconio	0,01	Johnson & Johnson	OTC	0,031	0,03	0,027	0,0293	15	511
Visine L.R. Alivio del enrojecimiento duradero (oximetazolina HCl)	0,025	cloruro de benzalconio		Johnson & Johnson	OTC	0,036	0,036	0,032	0,0347	15	433
Alivio del enrojecimiento Visine Max (tetrahidrozolina HCl)	0,05	cloruro de benzalconio		Johnson & Johnson	OTC	0,04	0,042	0,042	0,0413	15	363
Visine original (tetrahidrozolina HCl)	0,05	cloruro de benzalconio		Johnson & Johnson	OTC	0,034	0,034	0,034	0,0340	19	559
Visina-A (maleato de feniramina)	0,3	cloruro de benzalconio	0,01	Johnson & Johnson	OTC	0,031	0,031	0,033	0,0317	15	474
Optimum WRW (acrilato de fluorosilicona)		alcohol bencílico, ácido sórbico, edetato disódico	0,1, 0,05, 0,1	Lobob	OTC	0,055	0,052	0,058	0,055	30	545,5
Lubricante para lágrima natural para ojos claros		cloruro de benzalconio		Productos MedTech	OTC	0,026	0,03	0,024	0,0267	15	563
Alivio del enrojecimiento para ojos claros (nafazolina HCl)	0,012	cloruro de benzalconio		Productos MedTech	OTC	0,024	0,02	0,021	0,0217	30	1385
GenTeal (hidroxipropilmetilcelulosa)		GenAqua (perborato de sodio)		Novartis	OTC	0,046	0,046	0,047	0,0463	15	324
Hypo tears		cloruro de benzalconio	0,01	Novartis	OTC	0,032	0,039	0,038	0,0363	30	826
Zaditor (fumarato de ketotifeno)	0,025	cloruro de benzalconio	0,01	Novartis	OTC	0,033	0,032	0,034	0,0330	5	152
Rohto arctic (tetrazolina HCl)	0,05	cloruro de benzalconio		Rohto	OTC	0,035	0,03	0,034	0,0330	13	394
Rohto Cool (nafazolina HCl)	0,012	cloruro de benzalconio		Rohto	OTC	0,037	0,033	0,03	0,0333	13	390
Rohto Hydra (hipromelosa)	0,3			Rohto	OTC	0,041	0,034	0,03	0,0350	13	371
Rohto Ice (sulfato de zinc)	0,25			Rohto	OTC	0,035	0,03	0,038	0,0343	13	379
Alivio de la alergia ocular Similasan		sulfato de plata		Similasan	OTC	0,044	0,044	0,046	0,0447	10	224
Alivio de ojos rosados Similasan		sulfato de plata		Similasan	OTC	0,048	0,045	0,048	0,0470	10	213
lágrimas artificiales Walgreens		cloruro de benzalconio	0,01	Walgreens	OTC	0,028	0,03	0,032	0,0300	30	1000

(continuación)

Nombre	med en solución (%)	Conservante	Conservante en solución (%)	Compañía	RX/OTC	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio	Tamaño del frasco (ml)	Dosis
lágrimas artificiales estériles Walgreens (ampollas)		Ninguna	0	Walgreens	OTC	0,031	0,033	0,036	0,0333		32
clorhidrato de fenilefrina AK-Dilate	2,5	cloruro de benzalconio	0,01	Akorn	Rx	0,023	0,029	0,029	0,0270	15	556
Azopt (brinzolamida)	1	cloruro de benzalconio	0,01	Alcon	Rx	0,039	0,039	0,039	0,0390	10	256
Nevanac (nepafenaco)	0,1	cloruro de benzalconio	0,005	Alcon	Rx	0,04	0,039	0,043	0,0407	3	74
Pataday (clorhidrato de olopatadina)	0,2	cloruro de benzalconio	0,01	Alcon	Rx	0,028	0,029	0,027	0,0280	2,5	89
Travatan Z (travoprost)	0,004	Sofzia		Alcon	Rx	0,03	0,034	0,034	0,0327	5	153
vigamox (clorhidrato de moxifloxacina)	0,5	Ninguna	0	Alcon	Rx	0,039	0,045	0,046	0,0433	3	69
ketorolaco trometamina	0,4	cloruro de benzalconio	0,006	Alcon-Falcon	Rx	0,025	0,026	0,024	0,0250	5	200
Suspensión oftálmica de acetato de prednisolona	1	cloruro de benzalconio	0,01	Alcon-Falcon	Rx	0,03	0,033	0,037	0,0333	5	150
Solución oftálmica de clorhidrato de proparacaina	0,5	cloruro de benzalconio	0,01	Alcon-Falcon	Rx	0,036	0,04	0,042	0,0393	15	381
Tobramicina y Dexametasona	0,4	cloruro de benzalconio	0,01	Alcon-Falcon	Rx	0,032	0,033	0,029	0,0313	5	160
Tropicamida	1	cloruro de benzalconio	0,01	Alcon-Falcon	Rx	0,033	0,028	0,034	0,0317	15	474
Alphagan P (tartrato de brimonidina)	0,1	PURITE	0,005	Allergan	Rx	0,041	0,042	0,05	0,0443	5	113
Lumigan (bimatoprost)	0,03	cloruro de benzalconio	0,005	Allergan	Rx	0,025	0,021	0,022	0,0227	5	221
Restasis (ciclosporina) (ampollas)	0,05	Ninguno (estéril)	0	Allergan	Rx	0,025	0,023	0,025	0,0243		30
Zymar (gatifloxacina)	0,3	cloruro de benzalconio	0,005	Allergan	Rx	0,029	0,031	0,031	0,0303	5	165
Zymaxid (gatifloxacina)	0,5	cloruro de benzalconio	0,005	Allergan	Rx	0,033	0,035	0,032	0,0333	2,5	75
Alrex (etabonato de oteprednol)	0,2	cloruro de benzalconio	0,01	Bausch & Lomb	Rx	0,032	0,034	0,033	0,0330	5	152
Bepreve (besilato de bepotastina)	1,5	cloruro de benzalconio	0,005	Bausch & Lomb	Rx	0,031	0,033	0,03	0,0313	5	160
Besivancia (besifloxacina)	0,6	cloruro de benzalconio	0,01	Bausch & Lomb	Rx	0,036	0,041	0,04	0,0390	5	128

(continuación)

Nombre	med en solución (%)	Conservante	Conservante en solución (%)	Compañía	RX/OTC	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio	Tamaño del frasco (ml)	Dosis
Lotemax (etabonato de oteprednol)	0,5	cloruro de benzalconio	0,01	Bausch & Lomb	Rx	0,029	0,031	0,031	0,0303	5	165
Timolol maleato de dorzolamida HCl		cloruro de benzalconio	0,0075	De alta tecnología	Rx	0,051	0,048	0,053	0,0507	10	197
AzaSite (azitromicina)	1	cloruro de benzalconio	0,003	Inspire	Rx	0,046	0,045	0,051	0,0473	2,5	53
Bromday (bromfenaco)	0,09	cloruro de benzalconio		Ista	Rx	0,046	0,04	0,038	0,0413	1,7	41
Levofloxacin	0,5	cloruro de benzalconio	0,005	Pack	Rx	0,028	0,027	0,025	0,0267	5	188
Xalatan (latanoprost)	0,005	cloruro de benzalconio	0,02	Pfizer	Rx	0,022	0,023	0,026	0,0237	2,5	106
Istalol	0,5	cloruro de benzalconio	0,005	Senju	Rx	0,026	0,031	0,031	0,0293	5	170
Durezol (difluprednato)	0,05	ácido sórbico	0,1	Sirion Therapeutics	Rx	0,04	0,039	0,034	0,0377	5	133
Dorzolamida HCl	2	cloruro de benzalconio	0,0075	Teva	Rx	0,036	0,04	0,04	0,0387	10	259
Latanoprost libre de BAK						0,035	0,033	0,034	0,0340		

## REIVINDICACIONES

1. Un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección del ojo de un sujeto, en donde dicho medicamento se proporciona como una pluralidad de gotitas eyectadas generadas por un dispositivo eyector que tiene una placa eyectora acoplada a un actuador piezoeléctrico, en donde las gotitas tienen un tamaño de gotita promedio que está en el intervalo de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros de diámetro; y las gotitas tienen una velocidad promedio de eyección de gotitas de entre 0,5 m/s y 20 m/s; y en donde entre aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de la masa eyectada de dichas gotitas se deposita en el ojo, en donde el medicamento se selecciona del grupo que consiste en el anticuerpo ranibizumab FAB (incluido Lucentis), molécula de fusión VEGF Trap (incluida VEGF Trap-Eye), enzima microplasmina (incluida Ocriplasmin), polipéptido macugen pegilado (incluido pegaptanib), bevacizumab (incluido Avastin), carboximetilcelulosa sódica, tetrahidrozolina HCl, maleato de feniramina, fumarato de ketotifeno, oximetazolina HCl, nafazolina HCl, clorhidrato de moxifloxacina, bromfenaco, clorhidrato de proparacaína, difluprednato, gatifloxacina, travoprost, besilato de bepotastina, gatifloxacina, etabonato de loteprednol, timolol oftálmico, clorhidrato de olopatadina, clorhidrato de fenilefrina, levofloxacina, ketorolaco trometamina, letanoprost, bimatoprost, latanoprost libre de BAK, acrilato de fluorosilicona, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol, hipromelosa, sulfato de zinc, dorzolamida, maleato de timolol HCl, azitromicina, nepafenaco, brinzolamida, besifloxacina, acetato de prenisona, tobramicina, gentamicina, tobramicina/dexametasona, ciclosporina, maleato de timolol y tartrato de brimonidina.
2. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho medicamento es una solución acuosa.
3. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha solución acuosa es una solución salina que varía de 1 % a 2,5 % de salinidad.
4. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho medicamento es una emulsión de aceite/agua.
5. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho aceite en dicha gotita de emulsión de aceite/agua es una glicerina, un aceite de ricino o una mezcla de polisorbato 80.
6. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho tamaño promedio de gotita eyectada en la eyección inicial está en el intervalo de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 60 micrómetros de diámetro.
7. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha velocidad de eyección de gotitas eyectada inicial promedio está entre aproximadamente 1 m/s a aproximadamente 5 m/s.
8. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha pluralidad de gotitas eyectadas comprende un volumen total seleccionado del grupo que consiste en menos de 30 ml, menos de 20 ml, menos de 15 ml, menos de 10 ml, menos de 5 ml y menos de 2 ml.
9. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad es glaucoma.
10. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha gotita eyectada comprende dicho medicamento que tiene una concentración de ingrediente activo de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 5 %.
11. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho medicamento comprende además un conservante, un aditivo, un polímero, un potenciador de la solubilidad, o un excipiente estabilizador.
12. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho medicamento tiene una viscosidad a 25 °C de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 300 cP.