

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 648**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/335** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61K 31/542** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/18** (2007.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010** **E 16159225 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020** **EP 3045164**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas acuosas que contienen complejos de borato-poliol**

30 Prioridad:

**19.06.2009 US 218472 P**

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

**28.01.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KABRA, BHAGWATI P.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 803 648 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas acuosas que contienen complejos de borato-poliol

5 Referencia cruzada a una solicitud relacionada

Esta solicitud reclama prioridad conforme al título 35 del Código de Estados Unidos, § 11\_9, respecto a la solicitud de patente provisional de EE. UU. con N.º de serie 61/218 472, presentada el 19 de junio de 2009.

10 Campo técnico de la invención

15 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen complejos de borato-poliol para una mejor conservación de las composiciones. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas (por ejemplo, composiciones oftálmicas, multidosis) que contienen dos o más polioles diferentes junto con borato y un conservante, especialmente cloruro de benzalconio (BAC, por sus siglas en inglés).

Antecedentes de la invención

20 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas formuladas de manera que tengan una actividad antimicrobiana suficiente para satisfacer los requisitos de eficacia de la conservación de la Farmacopea de Estados Unidos («USP», por sus siglas en inglés) y directrices análogas en otros países. La capacidad de lograr la conservación se basa en una combinación única de los componentes de la formulación y especialmente al uso de dos o más polioles diferentes en combinación con borato y un conservante, especialmente BAC.

25 Muchas composiciones farmacéuticas necesitan ser estériles (es decir, sustancialmente exentas de bacterias, hongos y otros microorganismos patógenos). Los ejemplos de tales composiciones incluyen: soluciones y suspensiones que se inyectan en el cuerpo de seres humanos u otros mamíferos; cremas, lociones, soluciones y otros preparados que se aplican por vía tópica a heridas, abrasiones, quemaduras, sarpullidos, incisiones quirúrgicas u otras afecciones en las que la piel no está intacta; y diversos tipos de composiciones que se aplican directamente al ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales, soluciones de irrigación y productos farmacológicos) o que se aplican a dispositivos que entrarán en contacto con el ojo (por ejemplo, lentes de contacto).

30 Los siguientes tipos de composiciones se pueden elaborar en condiciones estériles mediante procedimientos que son muy conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, una vez que se abre el envase de un producto, de modo que la composición contenida en él se expone a la atmósfera y otras fuentes de una posible contaminación bacteriana (por ejemplo, las manos de pacientes humanos), la esterilidad del producto puede verse comprometida. Tales productos son utilizados habitualmente múltiples veces por el paciente y, por lo tanto, con frecuencia se dice que tienen una naturaleza «multidosis».

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

40 Las composiciones oftálmicas multidosis anteriores han contenido por lo general uno o más conservantes antimicrobianos con el fin de prevenir la proliferación de bacterias, hongos y otros microbios. Tales composiciones pueden entrar en contacto con la córnea directa o indirectamente. La córnea es particularmente sensible a agentes químicos exógenos. Por consiguiente, con el fin de minimizar los posibles efectos nocivos en la córnea, es preferible utilizar conservantes antimicrobianos que sean relativamente atóxicos para la córnea, y utilizar tales conservantes con concentraciones relativamente bajas.

45 A veces resulta difícil conseguir un equilibrio entre eficacia antimicrobiana y los posibles efectos toxicológicos de los conservantes antimicrobianos. Más específicamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesaria para proteger las formulaciones oftálmicas de la contaminación microbiana puede crear la posibilidad de efectos toxicológicos en la córnea y/u otros tejidos oftálmicos. La utilización de concentraciones inferiores de los agentes antimicrobianos por lo general ayuda a reducir la posibilidad de tales efectos toxicológicos, pero las concentraciones inferiores pueden ser insuficientes para conseguir el nivel requerido de eficacia biocida (es decir, conservación antimicrobiana). El uso de un nivel inadecuado de conservación antimicrobiana puede crear la posibilidad de contaminación microbiana.

50 El equilibrio entre eficacia antimicrobiana y posibles efectos toxicológicos de los conservantes antimicrobianos se complica aún más por el hecho de que muchos conservantes antimicrobianos son ineficaces cuando se utilizan junto con algunos excipientes farmacéuticos y/o algunos agentes terapéuticos farmacéuticos. Por ejemplo, algunos conservantes se vuelven menos eficaces cuando se utilizan junto con excipientes o agentes terapéuticos con carga negativa.

65

5 Se ha observado que BAC resulta a menudo deseable como conservante junto con una amplia variedad de agentes terapéuticos y excipientes farmacéuticos para situaciones donde otros conservantes pueden ser ineficaces. Sin embargo, también se ha observado que BAC puede perder rápidamente su eficacia antimicrobiana cuando su concentración cae por debajo de ciertos niveles umbral. Esta pérdida de eficacia es bastante desafortunada ya que las concentraciones de BAC por debajo de estos niveles umbral pueden mostrar unos efectos toxicológicos significativamente menores. Por tanto, resultaría bastante deseable desarrollar un sistema conservante que pueda potenciar los efectos antimicrobianos de concentraciones bajas de BAC de modo que BAC se pueda utilizar en situaciones donde otros conservantes podrían ser ineficaces. Un sistema de este tipo sería especialmente deseable para las composiciones oftálmicas.

10 Por lo general, las composiciones oftálmicas se formulan como soluciones isotónicas y tamponadas. Las composiciones oftálmicas especialmente deseables son aquellas que contienen borato o complejos de borato-poliol. Se divulgan ejemplos de tales composiciones en las patentes de EE. UU. n.ºs 6 503 497; 6 011 062; 6 849 253; 5 603 929; 5 653 972; 5 849 792 y 5 631 287.

15 Es algo conocido de manera general que los complejos de borato-poliol se pueden utilizar en composiciones oftálmicas para potenciar la actividad antimicrobiana en presencia de un conservante tal como un amonio cuaternario polimérico; remítase a las patentes de EE. UU. N.ºs 5 505 953; 5 811 466; 6 143 799 y 6 365 636. También se ha mostrado que un incremento en las cantidades de polirol tal como sorbitol o manitol puede incrementar significativamente la actividad antimicrobiana incluso cuando se emplean cantidades relativamente bajas de borato. Sin embargo, el manitol y sorbitol también pueden afectar la resistencia a la normalización del pH de la lágrima después de la instilación de la composición en el ojo.

25 Por lo general, el componente borato (por ejemplo, ácido bórico) de estos complejos puede proporcionar a la composición oftálmica una resistencia significativa a la normalización del pH de la lágrima. Por lo general, resulta deseable que estas composiciones oftálmicas muestren al menos un cierto grado de tamponamiento de modo que el pH natural de las composiciones no cambie de manera significativa con el tiempo. Sin embargo, también es posible que las composiciones muestren un grado indeseablemente alto de tamponamiento de modo que, cuando se aplican, pueden provocar lagrimeo del ojo y malestar en el ojo cuando el ojo intenta mantener su propio pH. Por lo tanto, resulta deseable minimizar la resistencia de las composiciones a la normalización del pH de la lágrima después de la aplicación. Los polioles mencionados anteriormente, especialmente manitol, sorbitol o ambos, pueden potenciar significativamente la resistencia a la normalización del pH de la lágrima del componente borato. Por lo tanto, a efectos de mantener los niveles deseados de tamponamiento, habitualmente resulta deseable mantener concentraciones relativamente bajas de estos polioles en presencia de borato. Sin embargo, las concentraciones bajas de este tipo pueden limitar o reducir la actividad antimicrobiana de las composiciones oftálmicas.

35 Considerando lo anterior, sería especialmente deseable proporcionar una composición oftálmica que incluye un complejo de borato-poliol formado con concentraciones más bajas de polioles particulares y/o borato y que incluye concentraciones bajas de BAC a la vez que muestra una actividad antimicrobiana mejorada y una actividad tamponante deseable.

#### 40 Compendio de la invención

La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas multidosis tal como se definen en la reivindicación 1. La composición es preferentemente acuosa y tiene habitualmente al menos un 70% p/v y más habitualmente al menos un 90 o un 95% p/v de agua purificada.

#### 45 Descripción detallada de la invención

50 La presente invención se basa en el suministro de dos o más polioles diferentes en presencia de borato y cloruro de benzalconio (BAC) para proporcionar una composición oftálmica que muestra la actividad antimicrobiana deseada y/o actividad tamponante deseada. Por lo tanto, la composición oftálmica incluye un primer polirol, un segundo polirol diferente del primer polirol, BAC y borato. Se contempla que la composición oftálmica pueda ser una solución para lentes de contacto (por ejemplo, una solución de almacenamiento o lavado de lentes de contacto) u otro tipo de composición oftálmica. La composición oftálmica es una composición oftálmica multidosis que contiene un agente terapéutico. La composición se configura habitualmente para la aplicación tópica al ojo (por ejemplo, como gotas directamente en el ojo).

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

60 Tal como se utiliza en la presente, el término «borato» se refiere al ácido bórico, sales del ácido bórico, derivados de tipo borato y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de estos. Los más adecuados son: ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso y otras sales de borato de este tipo. El borato interacciona con los polioles, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos de borato-poliol. El tipo y la proporción de tales complejos dependen del número de grupos OH de un polirol en átomos de carbono adyacentes que no están en una configuración *trans* entre sí. Se entenderá que los porcentajes

peso/volumen de los ingredientes poliol y borato incluyen esas cantidades independientemente de si forman parte de un complejo o no.

Los polioles de acuerdo con la invención son manitol, glicerina, sorbitol y propilenglicol.

Como se utiliza en la presente, la frase «inferior a» respecto a la concentración especificada (por ejemplo, un 1% p/v) significa que el componente especificado (por ejemplo, conservante antimicrobiano) no está presente en la composición en absoluto o está presente en una concentración inferior al límite especificado (por ejemplo, un 1% p/v). Como se utiliza en la presente, la frase «una cantidad eficaz de» significa que un componente especificado está presente en la composición en una cantidad suficiente para tener un impacto en la capacidad terapéutica, la capacidad tamponante, la capacidad de conservación y/o la capacidad antimicrobiana de la composición.

Las composiciones de la presente invención incluyen el conservante cloruro de benzalconio. Tal como se utiliza en la presente, cloruro de benzalconio (BAC), a menos que se indique específicamente lo contrario, se referirá a cloruro de alquildimetilbencilamonio (ADBAC, por sus siglas en inglés) y todos los derivados de este. Los derivados de ADBAC incluyen compuestos donde el grupo alquilo de ADBAC se ha acortado o alargado y/o donde uno o ambos grupos metilo del ADBAC han sido cambiados por un grupo alquilo mayor.

La composición de la presente invención puede incluir otros conservantes además de BAC. Los posibles conservantes adicionales incluyen, sin carácter limitante, peróxido de hidrógeno y compuestos de amonio cuaternario poliméricos. Sin embargo, resulta preferible que la composición esté sustancial o totalmente exenta de cualesquiera conservantes que no sean BAC.

Tal como se utiliza en la presente, la frase «sustancialmente exento de» cuando se refiere a un ingrediente de la composición oftálmica significa que se contempla que la solución oftálmica pueda estar totalmente desprovista de ese ingrediente particular o incluye solo una cantidad nominal de ese ingrediente particular.

BAC está en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es superior a un 0,00001% p/v, habitualmente superior a un 0,0003% p/v y más habitualmente superior a un 0,0007% p/v de la composición oftálmica. Además, BAC se utiliza en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es inferior a un 0,0035% p/v y posiblemente inferior a un 0,0025 o incluso inferior a un 0,0015% p/v de la composición oftálmica.

Como se ha sugerido previamente, la composición oftálmica incluirá una combinación de dos o más polioles, siendo el primer poliol diferente del segundo poliol. El primer poliol es preferentemente uno que potencia significativamente la resistencia del componente borato a la normalización del pH de la lágrima tras la instilación de la composición oftálmica en el ojo. Por el contrario, el segundo poliol es preferentemente uno que no potencia, o lo hace tan solo mínimamente, tal resistencia del componente borato de la composición oftálmica.

El primer poliol puede ser un poliol único o un grupo de polioles. Los polioles del primer poliol incluyen manitol ((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol), sorbitol ((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-hexano-1,2,3,4,5,6-hexol) y combinaciones de estos. El primer poliol es enteramente o casi enteramente (es decir, al menos un 95% en peso) manitol o sorbitol o ambos. De estos, habitualmente se prefiere que el primer poliol sea casi enteramente manitol.

Como se utiliza en la presente, la expresión «casi enteramente», cuando se utiliza para describir qué ingrediente(s) es(son) parte de un componente de la composición oftálmica, significa que se contempla que el componente esté formado enteramente por uno o más ingredientes particulares o esté formado casi enteramente por uno o más ingredientes particulares donde solo una cantidad nominal del componente está formada por ingredientes que no son esos uno o más ingredientes particulares.

El primer poliol es al menos un 0,01% p/v, habitualmente al menos un 0,15% p/v y más habitualmente al menos un 0,25% p/v de la composición oftálmica. El primer poliol es también inferior a un 0,5% p/v de la composición oftálmica.

El segundo poliol también puede ser un poliol único o un grupo de polioles.

Los polioles del segundo poliol incluyen glicerol (propano-1,2,3-triol), propilenglicol (propano-1,2-diol) y combinaciones de estos. El segundo poliol es enteramente o casi enteramente (es decir, al menos un 95% en peso) glicerol o propilenglicol o ambos. De estos, habitualmente se prefiere que el segundo poliol sea casi enteramente propilenglicol.

El segundo poliol es al menos un 0,1% p/v, habitualmente al menos un 0,2% p/v y más habitualmente al menos un 0,3% p/v de la composición oftálmica. El segundo poliol es también menos de un 5% p/v, habitualmente menos de un 3% p/v, más habitualmente menos de un 1,8% p/v y aún más habitualmente menos de un 1,2% p/v de la composición oftálmica.

Por lo general, se contempla que se puedan incluir varias cantidades de borato en las composiciones oftálmicas de la presente invención. Sin embargo, se ha observado que concentraciones inferiores de borato, cuando se utilizan combinadas con los dos o más polioles diferentes, pueden producir un aumento inesperado de la actividad antimicrobiana,

eficacia de conservación, tamponamiento deseado o una combinación de estos. Para la presente invención, el borato es al menos un 0,05% p/v, habitualmente al menos un 0,1% p/v y más habitualmente al menos un 0,25% p/v de la composición oftálmica. Además, el borato es menos de un 0,5% p/v, y más habitualmente menos de un 0,4% p/v y aún posiblemente menos de un 0,35% p/v de la composición oftálmica.

5 La resistencia a la normalización del pH de la lágrima de la composición oftálmica dentro del ojo está habitualmente dentro de un intervalo deseado. Tal resistencia se puede cuantificar en lo que se refiere a la cantidad o volumen de base o ácido por cantidad o volumen de composición oftálmica utilizada para cambiar el pH de la composición hasta un pH predeterminado. La cantidad de base o ácido requerida por cantidad o volumen de composición oftálmica para cambiar el pH natural de la composición hasta el pH de la lágrima (7,5) puede ser significativa ya que representa la resistencia que la composición presentará para normalizarse hasta el pH de la lágrima después de la instilación de la composición en el ojo. En particular, para la presente invención, la resistencia a la normalización al pH de la lágrima se puede cuantificar como el volumen de NaOH 1 N (NaOH 1 normal) o HCl 1 N (HCl 1 normal) requerido por volumen de composición oftálmica para cambiar el pH natural de la composición a un pH de 7,5. Por ejemplo, la adición de 10 microlitros (µL) de NaOH 1 N puede mover el pH de un mililitro (mL) de la composición oftálmica de su pH natural (por ejemplo; pH inferior a 7,0) a un pH de 7,5. La composición oftálmica de la presente invención puede que no necesite ningún NaOH o HCl para conseguir un pH de 7,5. Las composiciones oftálmicas típicas de la presente invención habitualmente necesitarán menos de 30 µL, más habitualmente menos de 25 µL, más habitualmente menos de 15 µL, posiblemente menos de 10 µL y aún más posiblemente menos de 6,0 µL de NaOH 1 N o HCl 1 N para llevar un (1) mL de la composición oftálmica a un pH de 7,5.

20 La presente invención se refiere especialmente al suministro de composiciones oftálmicas multidosis que tienen suficiente actividad antimicrobiana para permitir que las composiciones satisfagan los requisitos de eficacia conservante de USP, así como también otros criterios relativos a la eficacia conservante para composiciones farmacéuticas acuosas.

25 Los criterios de la eficacia conservante para soluciones oftálmicas multidosis en EE. UU. y otros países/regiones se exponen en la siguiente tabla:

Criterios de la prueba de eficacia conservante («PEC»)

30 Reducción de orden log del inóculo microbiano con el tiempo

	Bacterias	Hongos
USP 27	Una reducción de 1 log (90%) en el día 7; 3 logs (99,9%) en el día 14; y sin incremento después del día 14.	Las composiciones deben demostrar a lo largo de todo el periodo de prueba, lo que significa que no haya aumentos de 0,5 logs o superiores, respecto al inóculo inicial.
Japón	3 logs en el día 14; y sin incremento desde el día 14 hasta el día 28.	Sin incremento desde el recuento inicial en los días 14 y 28.
Ph. Eur. A <sup>1</sup>	Una reducción de 2 logs (99%) en 6 horas; 3 logs en 24 horas; y sin recuperación después de 28 días.	Una reducción de 2 logs (99%) en el día 7 y sin incremento después.
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log a las 24 horas; 3 logs en el día 7 y sin incremento después.	Una reducción de 1 log (90%) en el día 14 y sin incremento después.
FDA/ISO 14730	Una reducción de 3 logs en el día 14 desde la exposición inicial; y una reducción de 3 logs desde la reexposición.	Sin incremento superior al del valor inicial en el día 14, y sin incremento superior al del recuento desde la reexposición en el día 14 hasta el día 28.

<sup>1</sup>Hay dos criterios de eficacia conservante en la Farmacopea Europea «A» y «B».

35 Los criterios identificados anteriormente para USP 27 son sustancialmente idénticos a los requisitos expuestos en ediciones anteriores de USP, especialmente USP 24, USP 25 y USP 26.

40 Los sistemas de borato/poliol descritos en la presente se pueden incluir en varios tipos de composiciones farmacéuticas para potenciar la actividad antimicrobiana y conservación de las composiciones, tales como composiciones oftálmicas, óticas, nasales y dermatológicas, pero es especialmente útil en las composiciones oftálmicas. Los ejemplos de tales composiciones incluyen: composiciones farmacéuticas oftálmicas tales como composiciones tópicas utilizadas en el tratamiento de glaucoma, infecciones, alergias o inflamación; composiciones para tratar lentes de contacto, tales como productos de limpieza y productos para potenciar la comodidad ocular de los pacientes que utilizan lentes de contacto; y

varios tipos diferentes de composiciones oftálmicas, tales como productos de lubricación ocular, lágrimas artificiales, astringentes y así sucesivamente. Las composiciones pueden ser acuosas o no acuosas, pero por lo general serán acuosas.

5 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de agentes terapéuticos. La invención puede incluir agentes terapéuticos que son no iónicos. En las composiciones también se pueden utilizar agentes terapéuticos catiónicos.

10 Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden estar contenidos en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen análogos de prostaglandinas (por ejemplo, latanoprost, travoprost y unoprostone), lípidos hipotensivos (por ejemplo, bimatoprost) y glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona y lotoprednol), timolol (por ejemplo, maleato de timolol), olopatadina (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina), brinzolamida, dorzolomida, brimonidina (por ejemplo, tartrato de brimonidina), emadastina, tandospirona, roscovitina, nepafenac, bradiquinina, inhibidor de PDE4, combinaciones de estos o similares.

15 La presente invención se puede referir al suministro de una composición oftálmica multidosis en relación con el tratamiento de afecciones donde la córnea o tejidos oculares adyacentes están irritados, o afecciones que requieren una aplicación frecuente de una composición, tal como en el tratamiento de pacientes con ojos secos. Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles en el campo de las lágrimas artificiales, lubricantes oculares y otras composiciones utilizadas para tratar afecciones de ojos secos, así como también otras afecciones que conllevan la inflamación o incomodidad ocular. Las composiciones también pueden ser especialmente útiles para tratar glaucoma.

20 Las composiciones de la presente invención pueden incluir agentes terapéuticos que muestran propiedades conservantes. Los ejemplos de un agente terapéutico de este tipo incluyen antiinfecciosos y/o antibióticos. Convenientemente, sin embargo, las composiciones de la presente invención muestran la conservación deseada sin la ayuda de agentes terapéuticos que promueven tal conservación. Por lo tanto, se contempla que las composiciones de la presente invención pueden estar enteramente o casi enteramente exentas de agentes terapéuticos que muestran cualesquiera o cualesquiera importantes propiedades conservantes. Tal como se utiliza en la presente, propiedades conservantes importantes, en la medida en que se refiere a agentes terapéuticos, significa que el agente terapéutico es al menos una porción de la razón de que una composición pase uno de los criterios de eficacia conservante europeos o estadounidenses analizados más adelante y que, el reemplazo del agente terapéutico con una cantidad equivalente de agua, provocaría que la composición no pasara al menos uno de estos criterios que pasa con el agente terapéutico. Como tales, las composiciones de la presente invención pueden estar exentas o sustancialmente exentas de cualesquiera agentes terapéuticos que se considerarían antiinfecciosos y/o antibióticos. En particular, la composición puede estar exenta o sustancialmente exenta de cualesquiera quinolonas, especialmente fluoroquinolonas.

25 Las composiciones de la presente invención generalmente se formularán como soluciones acuosas estériles. Las composiciones de la presente invención también se formulan de modo que sean compatibles con el ojo y/u otros tejidos que se van a tratar con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas a la aplicación directa en el ojo se formularán de modo que tengan un pH y tonicidad que sean compatibles con el ojo. También se contempla que las composiciones puedan ser suspensiones u otros tipos de soluciones.

30 Las composiciones tendrán típicamente un pH en el intervalo de 4 a 9, preferentemente de 5,5 a 8,5, y de la manera más preferente de 5,5 a 8,0. Los intervalos de pH especialmente deseados son de 6,0 a 7,8 y más específicamente de 6,2 a 7,7. Las composiciones tendrán una osmolalidad de 240 a 360 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg).

35 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de excipientes farmacéuticos, tales como surfactantes, agentes modificadores de la viscosidad y así sucesivamente.

40 Se ha observado que la presente invención es especialmente conveniente para formar suspensiones acuosas oftálmicas, particularmente suspensiones de agentes terapéuticos, que incluyen un polímero aniónico como un agente de la viscosidad o un agente de suspensión. Los ejemplos de polímeros aniónicos incluyen, sin carácter limitante, polímero carboxivinílico, goma xantana, goma gellan, carboximetilcelulosa de sodio, ácido algínico, carragenanos. Los ejemplos especialmente preferidos de polímeros aniónicos incluyen polímero carboxivinílico, goma xantana o una combinación de estos. Estos polímeros aniónicos son habitualmente incompatibles con conservantes de peso molecular elevado o catiónicos con múltiples cargas tales como Policuaterno-1. Sin embargo, estos polímeros aniónicos son sustancialmente más compatibles con cloruro de benzalconio. En especial, antes de la presente invención, normalmente se necesitaban habitualmente concentraciones relativamente elevadas de cloruro de benzalconio para conservar suspensiones basadas en polímeros aniónicos así como también otras composiciones oftálmicas según los criterios de Ph. Eur. B o Ph. Eur. A.

45 Habitualmente, un polímero de carboxivinilo tendrá una red de cadenas poliméricas reticuladas. A menudo los polímeros se caracterizan por tener grupos funcionales de ácido carboxílico y contener preferentemente de 2 a 7 átomos de carbono por grupo funcional. Los polímeros carboxivinílicos preferidos incluyen carbómeros hidrosolubles y que se hinchan en agua, disponibles con el nombre comercial CARBOPOL de B.F. Goodrich Company. Se prefieren especialmente los polímeros comercializados Carbopol934P, 940 y 974P. La cantidad de polímero carboxivinílico presente en la composición

farmacéutica de la presente invención es habitualmente al menos un 0,05%, más habitualmente al menos un 0,1% aún más habitualmente al menos un 0,2%. Además, la cantidad de polímero carboxivinílico presente en la composición farmacéutica de la presente invención es habitualmente inferior a un 4,0%, más habitualmente inferior a un 1,2% aún más habitualmente inferior a un 0,7%.

5 Para la suspensión, especialmente aquellas que incluyen polímeros carboxivinílicos como un agente de suspensión, resulta deseable para que la viscosidad de las suspensiones sea lo suficientemente elevada mantener un agente terapéutico suspendido durante un periodo de tiempo sustancial. La viscosidad de la suspensión es habitualmente superior a 0,005 Pas (5 cps), más habitualmente superior a 0,02 Pas (20 cps) y aún más habitualmente superior a 0,03 Pas (30 cps). La viscosidad de la suspensión es habitualmente inferior a 1 Pas (1000 cps), más habitualmente inferior a 0,5 Pas (500 cps) y aún más habitualmente inferior a 0,15 Pas (150 cps). La viscosidad de la suspensión se mide a una tasa de cizallamiento elevada de 120 s<sup>-1</sup> (por ejemplo, a 60 rpm utilizando un husillo CP-52). Tal suspensión tiene una osmolalidad en el intervalo de 240 a 360 mOsm. Se utiliza cloruro de sodio para ajustar la tonicidad y viscosidad además de borato-poliol. La concentración de cloruro de sodio es habitualmente lo suficientemente elevada para conseguir la osmolalidad deseada pero inferior a un 0,4% ya que el cloruro de sodio, junto con potencialmente borato y/o manitol, pueden tener un impacto negativo en la viscosidad de la suspensión para al menos algunas composiciones.

20 Cuando la composición de la presente invención es una suspensión, habitualmente resulta deseable que el agente terapéutico de la suspensión se redisperse con facilidad. Las suspensiones de acuerdo con la presente invención se pueden redispersar habitualmente con 20 segundos como máximo, más habitualmente 15 como máximo y aún más habitualmente 10 segundos como máximo de agitación vigorosa.

25 Se utiliza un surfactante, por ejemplo, como un agente humectante en una suspensión o como un solubilizante o como un estabilizante. Los surfactantes preferidos son tiloxap<sup>1</sup>, polisorbato 80 y acetite de ricino hidrogenado con polioxietileno (POE) (40) (o aceite de ricino hidrogenado PEG (40)) (HC0-40). La concentración del surfactante es habitualmente suficiente para lograr un grado deseado de humectación con menos de un 0,1% ya que concentraciones más elevadas de surfactante pueden afectar de manera negativa a la conservación para al menos algunas composiciones.

30 Como una ventaja de la presente invención, se cree que las concentraciones inferiores de BAC dentro de las composiciones de la presente invención permitirán que las composiciones sean más adecuadas para administraciones repetidas al ojo. Este caso o múltiples trastornos de los ojos tales como presión intraocular elevada (IOP, por sus siglas en inglés) para los que el tratamiento deseado es la administración repetida de la composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el ojo del mamífero de manera repetida durante un periodo extendido de tiempo. Por lo tanto, una vez que se ha diagnosticado en el (los) ojo(s) de un mamífero (por ejemplo, un ser humano) un trastorno de este tipo, el tratamiento crónico del trastorno conlleva habitualmente la administración repetida de una composición al (a los) ojo(s). En tal tratamiento, la composición se puede administrar al menos una vez a la semana, más habitualmente al menos una vez al día y aun posiblemente al menos dos veces o tres veces al día durante un periodo de al menos un mes, más habitualmente al menos seis meses y aún más habitualmente al menos un año. Se cree que las composiciones son bastante adecuadas para un tratamiento de este tipo.

40 Además, cuando se proporciona una cantidad, concentración u otro valor o parámetro como un intervalo, intervalo preferido, o una lista de valores preferibles superiores y valores preferibles inferiores, esto se debe entender como la divulgación específica de todos los intervalos formados a partir de cualquier límite del intervalo o valor preferido superior y cualquier límite del intervalo o valor preferido inferior, independientemente de si los intervalos se divulgan por separado. Cuando se enumera un intervalo de valores numéricos en la presente, a menos que se afirme lo contrario, se pretende que el intervalo incluya los puntos finales de este, y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo.

50 Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes a los expertos en la técnica tras la lectura de la presente memoria descriptiva y la práctica de la presente invención divulgada en la presente. Se pretende que la presente memoria descriptiva y ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplo.

55 La siguiente Tabla A proporciona una lista de ingredientes a modo de ejemplo adecuados para una formulación preferida a modo de ejemplo de la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje peso/volumen deseado para esos ingredientes.

<u>Ingrediente</u>	<u>porcentaje p/v</u>
Agente terapéutico	0,01, 0,1 o 1,0
Tiloxapol	0,025
Carbómero	0,4 o 0,2
Ácido bórico	0,3

<u>Ingrediente</u>	<u>porcentaje p/v</u>
Propilenglicol	0,75
Manitol	0,3
Cloruro de sodio	0,25
BAC	0,003
NaOH o HCl	suficiente para conseguir pH = 6,8
agua purificada	c.s. 100

Tabla A

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

10 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente las realizaciones seleccionadas de la presente invención. Las formulaciones mostradas en los ejemplos se prepararon utilizando procedimientos que son muy conocidos por los expertos en la técnica de las composiciones farmacéuticas oftálmicas.

15 La eficacia conservante antimicrobiana como se expone en los ejemplos más adelante se determinó utilizando una prueba de exposición al organismo de acuerdo con los métodos descritos en la Farmacopea de Estados Unidos 24 (USP) para productos de la categoría 1A. Se inocularon muestra con niveles conocidos de uno o más de los siguientes: bacterias vegetativas grampositivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), bacterias vegetativas gramnegativas (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 y *Escherichia coli* ATCC 8739), levadura (*Candida albicans* ATCC 10231) y hongos (*Aspergillus niger* ATCC 16404). Las muestras se extrajeron a continuación a intervalos especificados para determinar si el sistema conservante antimicrobiano era capaz de destruir o inhibir la propagación de organismos introducidos intencionadamente en la formulación. La tasa o nivel de actividad antimicrobiana determina la conformidad con los criterios de eficacia conservante de USP para las citadas categorías o preparados.

Tabla B

25 Criterios conservantes para productos de la categoría 1A de EE. UU. presentados como reducción log de la población del organismo

Extracciones en el tiempo	6 horas	24 horas	7 días	14 días	28 días
Para bacterias ( <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>E. coli</i> )					
Ph. Eur. A	2,0	3,0	NA	NA	NR
Ph. Eur. B	NA	1,0	3,0	NI	NI
USP	NA	NA	1,0	3,0	NI
Para hongos ( <i>C. albicans</i> y <i>A. niger</i> )					
Ph. Eur. A	NA	NA	2,0	NA	NI
Ph. Eur. B	NA	NA	NA	1,0	NI
USP	NA	NA	NI	NI	NI

30 NI = no hay incremento en este o ninguna extracción posterior en el tiempo  
 NA = punto temporal no necesario para el criterio aplicable (por ejemplo, USP, Ph. Eur. B)  
 NR = no se recuperaron organismos

35 Como se muestra en la Tabla B, la prueba de eficacia antimicrobiana USP 27 requiere que las composiciones que contienen productos de la categoría 1A tengan una actividad antibacteriana suficiente para reducir un inóculo inicial de aproximadamente  $10^5$  a  $10^6$  bacterias en un log (es decir, una reducción de un 90% en la población del microorganismo) a lo largo de un periodo de siete (7) días y en tres logs (es decir, una reducción de un 99,9% en la población del microorganismo) a lo largo de un periodo de catorce (14) días, y requiere que no pueda haber ningún incremento en la población del microorganismo tras la finalización del periodo de catorce días. Respecto a los hongos, los criterios USP requieren que las composiciones mantengan la estasis (es decir, no crecimiento) respecto a la población del inóculo inicial a lo largo de todo el periodo de prueba de 28 días. Un producto de categoría 1A es una inyección, u otra administración

parenteral que incluye emulsiones, productos óticos, nasales estériles y productos oftálmicos fabricados con vehículos o bases de naturaleza acuosa.

5 Por lo general, se acepta que el margen de error al calcular poblaciones de microorganismos es de +/-0,5 logs. En consecuencia, el término «estasis», como se utiliza en la presente, respecto a los criterios USP analizados anteriormente, significa que la población inicial no puede incrementarse en más de 0,5 órdenes log, respecto a la población inicial.

#### Ejemplos

10 Se proporcionan las formulaciones de los Ejemplos A-M como una ilustración de la conveniencia de la presente invención. Los ejemplos ilustran la actividad antimicrobiana y/o eficacia conservante de las composiciones oftálmicas de la presente invención que contienen la combinación de dos polioles diferentes particularmente combinados con el borato, el compuesto de amonio cuaternario polimérico o ambos. Los porcentajes de los ingredientes en los Ejemplos A-M son porcentajes peso/volumen.

15

#### Ejemplos A a C

20 La Tabla C proporciona las composiciones A a C y los datos relacionados con esas formulaciones. Cada una de las composiciones incluye Carbómero 974P para incrementar la viscosidad de las composiciones e incluye un 0,002% de BAC, ácido bórico y dos polioles. Las tres composiciones cumplen los criterios de Ph. Eur. B/A. Estas composiciones se pueden utilizar para suspensiones oftálmicas de fármacos tales como brinzolamida, roscovitina, amida de amfenac, dexametasona, inhibidor de bradiquinina, acetato de anecortavo, tandospirona, combinaciones de estos y sus combinaciones con otros fármacos.

Tabla C: Ejemplos A a C con un 0,002% de BAC

Composición				A	B *	C *
Carbómero 974P				0,45	0,45	0,45
Tiloxapol				0,025	0,025	0,025
Ácido bórico				0,3	0,6	0,3
Manitol				0,3	2,0	2
Propilenglicol				0,75	1	0,75
Cloruro sódico				0,3	Nada	Nada
Cloruro de benzalconio				0,002	0,002	0,002
Edetato de disodio				Nada	Nada	Nada
Hidróxido de sodio/HCl				pH 7,0	pH 7,0	pH 7,0
Agua purificada				c.s.	c.s.	c.s.
Osmolalidad				279	324	259
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>				49,6	68,2	127,9
Viscosidad (cps) a 12 s <sup>-1</sup>				144,4	210,4	480,7
<i>Microorganismos, tiempo</i>		Criterios Ph. Eur. A	Criterios Ph. Eur. B	Reducciones log		
<i>S. aureus</i>	6 horas	2,0	-	4,6	4,9	2,5
	24 horas	3,0	1,0	4,9	4,9	4,9
	7 días		3,0	4,9	4,9	4,9
	14 días			4,9	4,9	4,9
	28 días	NR <sup>a</sup>	NI <sup>b</sup>	4,9	4,9	4,9
<i>P. aeruginosa</i>	6 h	2,0	-	5,0	5,0	4,8
	24 horas	3,0	1,0	5,0	5,0	4,8
	7 días		3,0	5,0	5,0	4,8
	14 días			5,0	5,0	4,8
	28 días	NR	NI	5,0	5,0	4,8
<i>E. coli</i> <sup>c</sup>	6 horas	NA <sup>d</sup>	NA	5,0	5,0	3,0
	24 horas			5,0	5,0	5,0
	7 días			5,0	5,0	5,0
	14 días			5,0	5,0	5,0
	28 días			5,0	5,0	5,0
<i>C. albicans</i>	7 días	2,0	--	4,7	4,7	4,8
	14 días	NI	1,0	4,7	4,7	4,8
	28 días	NI	NI	4,7	4,7	4,8
<i>A. niger</i>	7 días	2,0	--	3,1	3,1	3,7
	14 días	NI	1,0	3,6	4,2	4,3
	28 días	NI	NI	5,2	5,2	5,1

\*Comparativo

5 <sup>a</sup>NR = no hay recuperación

<sup>b</sup>NI = no hay incremento

<sup>c</sup> Ph. Eur. no tiene requisitos para *E. coli*

<sup>d</sup>NA = no aplicable

10 Ejemplo D

El Ejemplo D presentado en la Tabla 3 es una composición con un 0,002% de BAC, ácido bórico y dos polioles diferentes y está diseñado para cumplir los criterios de PEC de Ph. Eur. B y A.

15 Tabla D: Ejemplo D con un 0,002% de BAC

ES 2 803 648 T3

Composición	D
Ácido bórico	0,3
Sorbitol	0,25
Propilenglicol	1,6
Cloruro de benzalconio	0,002
Hidróxido de sodio y/o Ácido clorhídrico	Ajustar a pH 6,0 ± 0,2
Agua purificada	c.s. 100% p/v
Microorganismos	Reducciones log
<i>Staph A.</i> 6 h/24 h/7 días	4,9/4,9/4,9
<i>Pseudomonas A.</i> 6 h/24 h/7 días	5,0/5,0/5,0
<i>E. Coli</i> 6 h/24 h/7 días	5,0/5,0/5,0
<i>Candida A.</i> 7 días	5,0
<i>A. Niger</i> 7 días	3,7
	Diseñado para pasar los criterios de Ph. Eur. B y Ph. Eur. A

Ejemplos E-G

5 Los tres ejemplos E-G contuvieron un 0,001% de BAC, ácido bórico. El Ejemplo E también incluyó dos polioles diferentes, sorbitol y propilenglicol. Está diseñado para pasar los criterios de PEC de Ph. Eur. B y A. Sin embargo, el ejemplo F no contiene ácido bórico y el ejemplo G que contiene únicamente un poliol (sorbitol) con ácido bórico no pasó los criterios de Ph. Eur. B y Ph. Eur. A.

Tabla E: Ejemplos E a G con un 0,001% de BAC

Composición	E *	F *	G *
Clorhidrato de olopatadina	0,333%	0,333%	0,333%
Povidona K29-32	1,8%	1,8%	1,8%
Cafeína, anhidra	1%	1%	1%
Sorbitol	0,25%	Nada	0,25%
Propilenglicol	0,75	Nada	Nada
Cloruro de sodio	Nada	0,5	0,3
Cloruro de benzalconio	0,001%	0,001%	0,001%
Ácido bórico	0,6%	Nada	0,6%
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	Ajustar el pH hasta 7,0	Ajustar el pH hasta 7,0	Ajustar el pH hasta 7,0
Fosfato de sodio dibásico anhidro	Nada	0,42	Nada
Agua purificada	c.s. hasta un 100%	c.s. hasta un 100%	c.s. hasta un 100%
Microorganismos	Reducciones log		
6 h/24 h/7 d <i>Staph A.</i>	4,3/4,9/4,9	0,3/3,1/4,9	0,6/4,4/4,9
6 h/24 h/7 d <i>Pseudomonas A.</i>	4,9/4,9/4,9	3,9/4,9/4,9	4,9/4,9/4,9
6 h/24 h/7 d h <i>E. Coli</i>	2,3/4,9/4,9	2,4/3,8/4,9	0,2/0,9/4,9
7 d <i>Candida A.</i>	5,0	3,1	5,0
7 d/14 d/28 d <i>A. Niger</i>	2,0	0,5	1,4

## ES 2 803 648 T3

	Diseñado para pasar los criterios de Ph. Eur. B y A	No pasó Ph. Eur. B y A	No pasó Ph. Eur. B y A
--	---	------------------------	------------------------

\*Comparativo

### Ejemplos H-M

Cada uno de los ejemplos H-M cumplió en lo que se refiere a la eficacia conservante según Ph. Eur. A y/o Ph. Eur. B.

Tabla F: Composiciones H-J con polímero carboxivinílico y un 0,001% de BAC

Cada una de las composiciones H-J, entre otros usos, se puede utilizar como vehículos de suspensión para agentes terapéuticos en suspensión.

5

Composición	H *	I	J *
Carbómero 974P	0,45	0,45	0,45
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025
Ácido bórico	0,3	0,3	0,6
Manitol	1,5	0,3	2,0
Propilenglicol	0,75	0,75	0,75
Cloruro sódico	0,15	0,3	Nada
Cloruro de benzalconio	0,001	0,001	0,001
Hidróxido de sodio/HCl	pH 7,0	pH 7,0	pH 7,0
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.
Osmolalidad	278	274	278
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>	63,1	53,8	59,1
Viscosidad (cps) a 12 s <sup>-1</sup>	169	149	172
<i>S. aureus</i>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días	0,2 2,6 5,0 5,0 5,0	0,0 1,4 5,0 5,0 5,0
<i>P. aeruginosa</i>	6 h 24 horas 7 días 14 días 28 días	4,9 4,9 4,9 4,9 4,9	4,9 4,9 4,9 4,9 4,9
<i>E. coli</i>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días	1,4 3,1 5,0 5,0 5,0	1,4 3,4 5,0 5,0 5,0
<i>C. albicans</i>	7 días 14 días 28 días	3,0 4,3 4,8	3,5 4,8 4,8
<i>A. niger</i>	7 días 14 días 28 días	3,2 3,7 3,6	3,5 3,4 3,0

\*Comparativo

Tabla G: Formulaciones de roscovitina con poco BAC, ácido bórico y dos polioles

10

Composición	K
Roscovitina (AL-39256)	1
Carbómero 974P	0,45
Tiloxapol	0,025
Ácido bórico	0,3
Manitol	0,3
Propilenglicol	0,75

ES 2 803 648 T3

Cloruro sódico		0,28
Cloruro de benzalconio		0,003
Hidróxido de sodio/HCl		pH 7,2
Agua purificada		c.s.
Osmolalidad (mOsm/kg)		271
Viscosidad (cps) a 12 s <sup>-1</sup>		198,1
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>		66,5
<i>S. aureus</i>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días	5,1 5,1 5,1 5,1 5,1
<i>P. aeruginosa</i>	6 h 24 horas 7 días 14 días 28 días	4,9 4,9 4,9 4,9 4,9
<i>E. coli</i> <sup>c</sup>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días	4,9 4,9 4,9 4,9 4,9
<i>C. albicans</i>	7 días 14 días 28 días	4,8 4,8 4,8
<i>A. niger</i>	7 días 14 días 28 días	5,1 5,1 5,1

La composición K muestra una resistencia a la normalización de la lágrima de aproximadamente 4,4.

Tabla H: Formulaciones de brinzolamida y brinzolamida/brimonidina con poco BAC, ácido bórico y dos polioles

Composición	M	N
Brinzolamida	1,0	1,0
Brimonidina	0,15	0,15

ES 2 803 648 T3

Carbopol 974P		0,4	0,4
Tiloxapol		0,025	0,025
Ácido bórico		0,3	0,3
Manitol		0,3	0,3
Propilenglicol		0,75	0,75
Cloruro de sodio		0,23	0,23
Cloruro de benzalconio		0,003	0,003
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico		c.s. hasta pH 6,5 ± 0,2	c.s. hasta pH 6,5 ± 0,2
Agua purificada		c.s. hasta un 100%	c.s. hasta un 100%
<i>S. aureus</i>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días	5,0 5,0 5,0 5,0 5,0	5,0 5,0 5,0 5,0 5,0
<i>P. aeruginosa</i>	6 h 24 horas 7 días 14 días 28 días	5,0 5,0 5,0 5,0 5,0	5,0 5,0 5,0 5,0 5,0
<i>E. coli</i> <sup>c</sup>	6 horas 24 horas 7 días 14 días 28 días	5,0 5,0 5,0 5,0 5,0	5,0 5,0 5,0 5,0 5,0
<i>C. albicans</i>	7 días 14 días 28 días	4,8 4,8 4,8	4,8 4,8 4,8
<i>A. niger</i>	7 días 14 días 28 días	4,3 4,1 4,2	4,4 4,3 4,1

Las composiciones M y N muestran una resistencia a la normalización de la lágrima de aproximadamente 18.

## ES 2 803 648 T3

Tabla I: Ejemplo O a V

Los ejemplos O a V muestran que se pueden obtener tanto la osmolalidad como la viscosidad de composiciones que contienen carbómero en el intervalo deseado utilizando cloruro de sodio a la vez que se mantiene la concentración de sodio por debajo de un 0,4%.

<b>Composición</b>	<b>O</b>	<b>P *</b>	<b>Q *</b>	<b>R *</b>
Carbopol 974P	0,4	0,4	0,4	0,4
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Ácido bórico	0,3	0,3	Nada	Nada
Manitol	0,3	0,3	0,3	0,3
Propilenglicol	0,75	0,75	0,75	0,75
Cloruro de sodio	0,23	0,23	0,23	0,40
Cloruro de benzalconio	0,002	Nada	0,002	0,002
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	c.s. hasta pH 6,5 ± 0,2			
Agua purificada	c.s. hasta un 100%			
Osmolalidad (mOsm/kg)	253	244	200	268
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>	51	59	63	21

\*Comparativo

ES 2 803 648 T3

<b>Composición</b>	<b>S *</b>	<b>T *</b>	<b>U *</b>	<b>V *</b>
Carbopol 974P	0,4	0,4	0,4	0,4
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3
Manitol	Nada	0,3	0,3	0,3
Propilenglicol	0,75	Nada	Nada	0,75
Cloruro de sodio	0,23	0,23	0,53	Nada
Cloruro de benzalconio	0,002	0,002	0,002	0,002
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	c.s. hasta pH 6,5 ± 0,2			
Agua purificada	c.s. hasta un 100%	c.s. hasta un 100%	c.s. hasta un 100%	c.s. hasta un 100%
Osmolalidad (mOsm/kg)	237	149	240	179
Viscosidad (cps) a 120 s <sup>-1</sup>	59	53	15	> 155

\*Comparativo

## REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica multidosis, que comprende:  
 5    brinzolamida, brimonidina o una combinación de estas;  
       un polímero aniónico;  
       un surfactante en una concentración inferior a un 0,1% p/v;  
       cloruro de sodio en una concentración inferior a un 0,4% p/v;  
       un primer poliol, seleccionándose el primer poliol entre manitol, sorbitol o una combinación de estos, donde la  
 10    concentración del primer poliol es al menos un 0,01% p/v pero inferior a un 0,5% p/v;  
       un segundo poliol, seleccionándose el segundo poliol entre propilenglicol, glicerina o una combinación de estos, donde la  
       concentración del segundo poliol es al menos un 0,1% p/v pero inferior a un 5% p/v de la composición;  
       una cantidad eficaz de borato, siendo la cantidad eficaz al menos un 0,05% p/v pero inferior a un 0,5% p/v de la  
       composición global;  
 15    BAC como un conservante antimicrobiano, siendo la concentración de BAC en la composición superior a un 0,00001%  
       p/v pero inferior a un 0,0035 p/v; y  
       agua,  
       donde un agente terapéutico se suspende en una solución, y  
       donde la osmolalidad de la suspensión está en el intervalo de 240 a 360 mOsm.
- 20    2. Una composición como en la reivindicación 1 donde la composición satisface Ph. Eur. A, Ph. Eur. B o ambas.
3. Una composición como en la reivindicación 1 o 2 donde la concentración del primer poliol es inferior a un 0,35% p/v.
4. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la concentración del BAC es inferior a  
 25    un 0,0025% p/v de la composición, preferentemente inferior a un 0,0015% p/v de la composición.
5. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el primer poliol es manitol.
6. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición está exenta de  
 30    cualesquiera conservantes que no sean cloruro de benzalconio.
7. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la resistencia proporcionada por la  
       composición a la normalización del pH de la lágrima después de la instilación en el ojo es inferior a 25 µL de NaOH 1  
       M/mL de composición, preferentemente inferior a 15 µL de NaOH 1 M/mL de composición.
- 35    8. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el pH de la composición está entre 6,2
- 
- y 7,7.
9. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el polímero aniónico se selecciona entre  
 40    goma xantana o un polímero carboxivinílico, más preferentemente un polímero carboxivinílico.
10. Una composición como en la reivindicación 9, donde la viscosidad de la suspensión es superior a 0,02 Pas (20 cps)  
       pero inferior a 0,5 Pas (500 cps) donde la viscosidad de la suspensión se mide a una tasa de cizallamiento elevada de  
       120 s<sup>-1</sup> a temperatura ambiente.
- 45    11. Una composición como en la reivindicación 10 donde la viscosidad de la suspensión es superior a 0,03 Pas (30 cps).
12. Una composición como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde la composición está exenta de cualquier  
       agente terapéutico antiinfeccioso o antibiótico.
- 50    13. Una composición como en la reivindicación 1 a 10 donde la suspensión se redispersa con 15 segundos como máximo
- 
- de agitación vigorosa.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento de un ojo  
 55    de un mamífero, comprendiendo el método:  
       administrar dicha composición al ojo del mamífero de manera repetida durante un periodo de tiempo prolongado,  
       preferentemente donde la composición se administra al menos una vez al día durante un periodo de al menos un mes.
15. La composición para su uso en un método como en la reivindicación 14, comprendiendo el método además, antes de  
 60    la administración, diagnosticar en el ojo del mamífero un trastorno en el ojo que se trata de manera adecuada con una  
       administración crónica de un agente terapéutico, preferentemente donde el trastorno del ojo es presión intraocular  
       elevada.