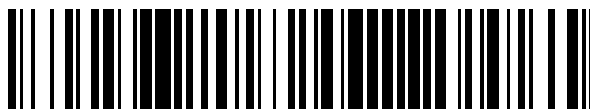


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 197**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2009** **E 12193597 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017** **EP 2599475**

54 Título: **Composición farmacéutica que tiene biodisponibilidad deseable**

30 Prioridad:

17.03.2008 US 37117 P

06.11.2008 US 111920 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2017

73 Titular/es:

ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)
6201 South Freeway, Mail Code TB4-8
Fort Worth, TX 76134, US

72 Inventor/es:

KABRA, BHAGWATI P.;
CARRERAS, NURIA;
CUCHI, MÓNICA;
GALÁN, FRANCISCO JAVIER;
MRIDVIKA;
PUIG, ELENA GONZÁLEZ;
JIMÉNEZ, NURIA y
MARTÍNEZ, CARMEN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 635 197 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que tiene biodisponibilidad deseable

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad basada en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Serie No. 61/037,117 presentada el 17 de marzo de 2008, y en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Serie No. 61/111,920, presentada el 6 de noviembre de 2008.

Campo técnico de la invención

- 10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen concentraciones de surfactantes que promueven la biodisponibilidad de un agente terapéutico en la composición. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas (por ejemplo, composiciones oftálmicas de dosis múltiples) que tienen concentraciones relativamente bajas de surfactante que promueven la biodisponibilidad del agente terapéutico travoprost.

Antecedentes de la invención

- 15 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas formuladas para presentar una biodisponibilidad mejorada de un agente terapéutico de la composición. La composición también puede presentar otras características deseadas adicionales o alternativas. Por ejemplo, la composición también puede ser estéril, puede presentar la deseada eficacia antimicrobiana o de preservación, puede presentar un grado deseado de estabilidad, combinaciones de los mismos o similares.

- 20 A menudo se requiere que los agentes terapéuticos (por ejemplo, fármacos oftálmicos) de muchas composiciones farmacéuticas sean estables dentro de dichas composiciones. Por lo general es indeseable que los agentes terapéuticos o composiciones globales se descompongan o cambien química o físicamente en un grado significativo antes de la aplicación de los agentes a un individuo o de otro modo. Para mantener la estabilidad, las composiciones farmacéuticas se formulan por lo general con ingredientes que pueden mejorar dicha estabilidad o ingredientes que pueden minimizar los efectos desestabilizadores de otras entidades (por ejemplo, productos químicos, condiciones ambientales o similares).

- 25 Los surfactantes son una familia preferida de ingredientes que han mostrado una eficacia significativa en la estabilización de composiciones farmacéuticas y/o agentes terapéuticos de los mismos (particularmente soluciones oftálmicas acuosas que incluyen componentes relativamente lipófilos y/o relativamente insolubles). Además, generalmente se ha creído que la estabilidad de un agente o composición se puede lograr a menudo usando concentraciones mayores de surfactante dentro de esa composición farmacéutica.

- 30 Además de la estabilidad de los agentes o composiciones, también es por lo general deseable que los agentes terapéuticos de las composiciones farmacéuticas presenten niveles relativamente altos de biodisponibilidad. Tal biodisponibilidad adquiere a menudo especial importancia cuando el método o modo de aplicación o dosificación de una composición farmacéutica particular proporciona sólo una cantidad limitada de tiempo para que el agente terapéutico de dicha composición sea absorbido o de otro modo captado por una diana biológica tal como un ojo, oído, garganta o nariz de un individuo. Como ejemplo, las composiciones farmacéuticas oftálmicas aplicadas por vía tópica solo pueden permanecer en o sobre el ojo de un individuo durante un período de tiempo limitado (por ejemplo, antes de que las lágrimas transporten la composición en otro lugar). De este modo, a menudo es deseable limitar la concentración de cualquier ingrediente en una composición farmacéutica cuando ese ingrediente tiende a inhibir la biodisponibilidad de un agente terapéutico de esa composición.

- 35 Recientemente, se ha descubierto que los surfactantes, cuando se usan a ciertas concentraciones más altas, pueden actuar como un ingrediente que puede limitar la biodisponibilidad de un agente terapéutico, particularmente un agente terapéutico oftálmico. Como consecuencia, la adición de surfactante a composiciones farmacéuticas y particularmente composiciones oftálmicas puede limitar la biodisponibilidad y, a su vez, la eficacia del agente terapéutico en la composición. Sin embargo, como se sugiere anteriormente, los surfactantes también pueden ser bastante deseables en una composición farmacéutica, ya que pueden mejorar significativamente la estabilidad de una composición farmacéutica o agente terapéutico.

- 40 El documento WO0003736A1 describe un producto farmacéutico que comprende una formulación acuosa de prostaglandina y un recipiente de polipropileno. La formulación de travoprost TRAVATAN-Z® fue aprobada por la FDA en septiembre de 2006. TRAVATANZ® no contiene cloruro de benzalconio.

- 50 A la vista de lo anterior, sería deseable proporcionar una composición farmacéutica con una concentración de surfactante más baja y/o una biodisponibilidad más alta de un agente terapéutico. Además, también sería deseable, aunque no requerido, a menos que se indique específicamente otra cosa, que dicha composición presente un nivel deseable de estabilidad.

Resumen de la invención

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a una composición oftálmica acuosa farmacéutica, y más particularmente a soluciones oftálmicas de dosis múltiples, que comprende: un vehículo farmacéutico apropiado para aplicación tópica a un ojo de un ser humano; un agente terapéutico que es travoprost; un compuesto polimérico de amonio cuaternario como conservante; uno o más polioles seleccionados entre manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol; y un surfactante en el que el surfactante es aceite de ricino etoxilado e hidrogenado (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40) a una concentración en la composición de menos de 0.3% p/v, en el que (i) el surfactante aceite de ricino etoxilado e hidrogenado es total o sustancialmente en su totalidad el único surfactante en la composición; y (ii) la composición si está libre de cualquier cloruro de benzalconio.

10 Breve descripción del dibujo

La figura 1 es un gráfico de ejemplo del agente terapéutico libre con relación a la concentración de surfactante para una composición oftálmica de ejemplo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La figura 2 es un gráfico de ejemplo de concentración de agente terapéutico de prostaglandina en una diana biológica frente al tiempo.

15 La figura 3 es un gráfico de ejemplo de la concentración del agente terapéutico de prostaglandina en una diana biológica frente al tiempo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La figura 4 es un gráfico de ejemplo de la concentración de agente terapéutico de prostaglandina en una diana biológica frente al tiempo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

20 La figura 5 es un gráfico de ejemplo de concentración de agente terapéutico (esto es, inhibidor de anhidrasa carbónica) en una diana biológica frente al tiempo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La figura 6 es un gráfico de ejemplo de concentración de agente terapéutico (esto es, inhibidor de anhidrasa carbónica) en una diana biológica frente al tiempo de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se basa en la provisión de una composición farmacéutica que tiene una cantidad relativamente baja de surfactante y una biodisponibilidad mejorada de un agente terapéutico de la composición. La composición farmacéutica es particularmente deseable como una solución apropiada para la aplicación tópica al ojo humano. En una realización altamente preferida, la composición oftálmica acuosa farmacéutica se proporciona como una solución. Además, la solución oftálmica tiene un agente terapéutico apropiado para el tratamiento de una o más enfermedades oculares u oftálmicas tales como alergias, glaucoma, ojo seco, degeneración macular, cataratas, combinaciones de las mismas o similares. Como un ejemplo altamente preferido, el agente terapéutico travoprost se combina en una composición oftálmica con una cantidad relativamente baja de surfactante para el tratamiento del glaucoma.

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

35 Se puede usar una combinación de surfactante aceite de ricino etoxilado e hidrogenado y travoprost de acuerdo con la presente invención para aumentar la biodisponibilidad del travoprost en la composición farmacéutica. La combinación de surfactante aceite de ricino etoxilado e hidrogenado y travoprost puede ser útil para composiciones farmacéuticas oftálmicas, tales como composiciones tópicas utilizadas en el tratamiento de glaucoma, infecciones, alergias o inflamación. Las composiciones son acuosas. Como se sugiere, las composiciones pueden ser suspensiones, soluciones completamente acuosas o de otro tipo.

45 Las composiciones de la presente invención pueden contener diversos tipos de agente terapéutico. La invención puede incluir agentes terapéuticos que son no iónicos, aniónicos, catiónicos o combinaciones de los mismos. El agente terapéutico que presenta mayor biodisponibilidad de acuerdo con la presente invención por lo general será sustancial o completamente no iónico. Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más agentes terapéuticos donde la biodisponibilidad de dichos agentes no se vea afectada de manera significativa por las concentraciones de surfactantes mientras se afectan la biodisponibilidad de uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, uno de los agentes terapéuticos formadores podría ser parte de una suspensión mientras que uno de los últimos agentes terapéuticos puede estar en la solución (por ejemplo, disuelto en solución acuosa) de la suspensión.

50 Ejemplos de agentes terapéuticos que pueden estar contenidos en las composiciones oftálmicas u otras de la presente invención incluyen timolol (por ejemplo, maleato de timolol), olopatadina (por ejemplo, clorhidrato de olopatadina), brinzolamida, tandospirona, roscovitina, nepafenaco, combinaciones de los mismos o similares. Ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden presentar una biodisponibilidad incrementada de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, lípidos hipotensores (por ejemplo, bimatoprost) y glucocorticoides (por

ejemplo, prednisolona, dexametasona y lotoporedinol). Los agentes terapéuticos que por lo general presentan una biodisponibilidad aumentada significativa de acuerdo con la presente invención son prostaglandinas (por ejemplo, latanoprost, travoprost y unoprostone).

5 Como se usa en este documento, se contempla que el término "prostaglandina" incluye, sin limitación, prostaglandinas naturales, análogos de prostaglandina, derivados de prostaglandinas o cualquier combinación de los mismos.

10 La cantidad del agente terapéutico en la composición farmacéutica dependerá de factores tales como la eficacia del agente terapéutico a diferentes concentraciones, la compatibilidad del agente terapéutico con otros ingredientes en la composición, la capacidad de la diana biológica para aceptar diversas cantidades de agente terapéutico, combinaciones de los mismos o similares. En general, la composición farmacéutica puede incluir al menos 0.0001% en peso o p/v %, al menos 0.001% en peso o p/v % o incluso al menos 0.01% o 0.1% en peso o % p/v o más del agente terapéutico. También, hablando en términos generales, la composición farmacéutica puede incluir menos del 90% en peso o % p/v, menos de 40% en peso o % p/v y aún más por lo general menos de 10% en peso o % p/v o menos del agente terapéutico.

15 El agente terapéutico que presenta un grado deseado de biodisponibilidad mejorada de acuerdo con la presente invención se compone por lo general de un agente que presenta una solubilidad relativamente baja en agua. De este modo, se contempla que el agente terapéutico de la composición farmacéutica, particularmente cuando se emplea en una composición oftálmica acuosa, puede presentar solubilidad en agua que es menos de 0.1%, más por lo general menos de 0.05%. También por lo general es deseable que el agente terapéutico sea no iónico, particularmente en solución acuosa. También es por lo general deseable que el agente terapéutico sea disuelto en solución de la composición farmacéutica oftálmica que se lleva a cabo por lo general con la ayuda del surfactante.

20 Además, el agente terapéutico que presenta un grado deseado de biodisponibilidad mejorada de acuerdo con la presente invención es por lo general lipófilo (esto es, prefiere una fase orgánica en comparación con agua o una fase acuosa). Dicho agente tiene por lo general un coeficiente de partición octanol/agua relativamente alto. De este modo, se contempla que el agente terapéutico de la composición oftálmica acuosa farmacéutica, puede presentar un coeficiente de reparto octanol/agua que es por lo general de al menos 5 y más por lo general al menos 10.

30 Se contempla que el agente terapéutico puede ser parcial o sustancialmente en su totalidad de uno o más agentes terapéuticos que tienen el componente de solubilidad y/o partición mencionado anteriormente. Como se usa en este documento, el término "sustancialmente en su totalidad", cuando se usa para describir qué ingrediente(s) es(son) parte de un componente de la composición oftálmica, significa que se contempla que el componente esté formado en su totalidad de uno o más ingrediente(s) particular(es) o se forma sustancialmente en su totalidad de aquellos uno o más ingrediente(s) particular(es) con sólo una cantidad nominal (por ejemplo, menos de 5% o 1% en peso) del componente que se forma de otros que uno o más ingredientes particulares.

35 El surfactante incluido en la composición oftálmica acuosa farmacéutica de la presente invención dependerá a menudo del agente terapéutico en la composición u otros ingredientes de la composición. Preferiblemente, y particularmente para aplicaciones acuosas, el surfactante puede aumentar la solubilidad del agente terapéutico y/o al menos ayudar a asegurar que el agente se distribuye uniformemente en la composición. El surfactante también puede promover la capacidad del agente terapéutico para penetrar en el tejido humano (por ejemplo, el tejido corneal del ojo) aumentando con ello más la biodisponibilidad del agente.

40 La cantidad de surfactante dependerá por lo general del agente terapéutico empleado en la composición. La cantidad de surfactante empleado se selecciona por lo general de manera que aumente la biodisponibilidad del agente terapéutico. En términos generales, la composición farmacéutica puede incluir al menos 0.001% en peso o % p/v, al menos 0.01% en peso o % p/v, o al menos 0.05% en peso o % p/v o más del surfactante aceite de ricino etoxilado e hidrogenado. También, la composición farmacéutica incluye menos del 0.3% en peso o % p/v del surfactante aceite de ricino etoxilado e hidrogenado.

45 El surfactante puede incluir un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero o zwitteriónico o una combinación de tales surfactantes. Al menos una porción o sustancialmente la totalidad del surfactante es no iónica para ayudar a proporcionar una biodisponibilidad mejorada del agente terapéutico. Como se usa en este documento, la frase "sustancialmente la totalidad del surfactante" se usa para sugerir ya sea la totalidad del surfactante o la totalidad del surfactante con la excepción de una cantidad nominal de surfactante o ambos.

Ejemplos de surfactantes de aceite de ricino etoxilado e hidrogenado potencialmente apropiados incluyen, sin limitación, derivados de aceite de ricino de polioxietileno.

55 El surfactante que ayuda a proporcionar un grado deseado de biodisponibilidad de acuerdo con la presente invención se compone por lo general de un agente que presenta un hidrofílico/lipófilo/equilibrio relativamente alto (HLB). De este modo, se contempla que el surfactante de la composición farmacéutica, particularmente la composición oftálmica, tenga un valor HLB mayor que 8, preferiblemente mayor que 10 e incluso posiblemente mayor que 12.

El agente surfactante puede incluir polisorbato 20 (TWEEN 20) (polioxietileno 20 sorbitán monolaurato), TWEEN 40, TWEEN 60, polisorbato 80 (TWEEN 80), Zwittergent 312, TEEPOL HB7, SPAN 85, pluronic o poloxámeros, especialmente, PLURONIC L62LF, L101, y L64, F68, L44, L121, F-84 y P-103, PEG1000, y/o TETRONIC 1501, 150R1, 701, 901, 1301, y 130R1, poloxamer 333, poloxamer 334, y poloxamer 335, sorbitán oleato, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, taurocolatos de sodio, desoxitaurocolatos de sodio, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, o combinaciones de los mismos.

El surfactante para la presente invención incluye un aceite de ricino que ha sido hidrogenado y etoxilado.

Los surfactantes particularmente preferidos incluyen polioxietileno (POE) (40) Aceite de ricino hidrogenado (o PEG aceite de ricino hidrogenado (40) (HCO-40), POE (60) aceite de ricino hidrogenado (HCO-60), y POE (200) aceite de ricino hidrogenado (HCO-200).

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el uso de mayores cantidades o concentraciones de surfactante en relación con el agente terapéutico puede resultar en mayores cantidades del agente terapéutico de ser absorbido en la micela de los surfactantes ya que el agente terapéutico se solubiliza. A su vez, se cree que tal absorción puede limitar la cantidad de agente terapéutico fácilmente disponible para la córnea de un ojo humano durante la aplicación tópica de la composición oftálmica acuosa farmacéutica. Se debe entender que esta teoría no está unida al alcance de la presente invención a menos que se especifique otra cosa específicamente.

Se contempla que la composición oftálmica acuosa farmacéutica de la presente invención puede incluir una cantidad efectivamente baja de surfactante tal que la concentración del agente terapéutico situado en una diana biológica sea sustancialmente mayor que la concentración de agente terapéutico-situada en la misma diana biológica después de una aplicación separada de una composición de control. Como se usa en este documento, una "aplicación separada de una composición de control" es una aplicación de la composición de control a una misma diana biológica de un animal separado. Por ejemplo, la prueba se puede realizar en dos conjuntos de diez conejos cada uno en donde la composición de la presente invención se aplica a un ojo de cada conejo del primer conjunto mientras que la composición de control se aplica a un ojo de cada conejo del segundo conjunto. En dicha realización, la composición de control es sustancialmente idéntica a la composición farmacéutica, con la excepción de que la concentración de surfactante es al menos duplicada, más preferiblemente triplicada y aún más por lo general cuadruplicada en la composición de control con respecto a la composición farmacéutica de la presente invención. Además, la composición farmacéutica de la presente invención se aplica en una cantidad que es equivalente a la cantidad de composición de control aplicada.

Para cuantificar tales concentraciones, se desarrolla un gráfico, cuyo ejemplo se muestra en la figura 2, trazando la concentración en la diana biológica con relación al tiempo después de la aplicación de la composición farmacéutica. La concentración se determina en tres momentos distintos en la diana biológica. En particular, la concentración se determina a 1 hora, 2 horas y 4 horas después de la aplicación. Estos puntos se trazan en el gráfico. Ejemplos de tales puntos 10, 12, 14 se muestran en la figura 2. Estos puntos se conectan a continuación por segmentos de línea y el área bajo esos segmentos de línea (denominada en este documento como área bajo la curva de concentración/tiempo) se determina como una cuantificación de la concentración. Un protocolo preferido para la aplicación de la composición de control y la composición farmacéutica, así como la medición de la concentración del agente terapéutico se proporciona en la sección de ejemplo a continuación.

Como ejemplo de área bajo las mediciones de curva, se proporciona una situación de ejemplo en la que las concentraciones a 1, 2 y 4 horas para la composición de la presente invención son de 20 nanogramos por mililitro (ng/ml) y las concentraciones en 1, 2 y 4 horas para la composición de control son 10 ng/ml. En tal situación, el área bajo la curva para la composición de la presente invención es de 20 ng/ml x 3 h, que es 60, mientras que el área bajo curva para la composición de control es 10 ng/ml x 3 h, que es 30. En este escenario, el área bajo la curva para la composición de la presente invención es 200% de la del área bajo la curva para la composición de la composición de control.

Se ha encontrado que la biodisponibilidad de ciertos agentes terapéuticos es sensible a la cantidad de surfactante empleado en conjunción con los agentes terapéuticos. Esto es particularmente cierto cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una composición oftálmica tal como una composición oftálmica acuosa de dosis única o de dosis múltiples. Como clase, se cree que el agente terapéutico clasificado en este documento como prostaglandinas presentan un mayor grado de biodisponibilidad cuando se emplea junto con concentraciones relativamente bajas de surfactantes clasificados en este documento como surfactantes de aceite de ricino etoxilado e hidrogenado. Se ha descubierto que el travoprost en particular presenta un mayor grado de biodisponibilidad en una composición oftálmica acuosa de la presente invención cuando se usa junto con una concentración relativamente baja de un surfactante aceite de ricino etoxilado e hidrogenado tal como polioxietileno (POE) (40) aceite de ricino hidrogenado (o PEG (40) aceite de ricino hidrogenado) (HCO-40), POE (60) aceite de ricino hidrogenado (HCO-60), y POE (200) aceite de ricino hidrogenado (HCO-200), combinaciones de los mismos o similares. Como tal, el surfactante de la presente invención es total o sustancialmente en su totalidad uno o más aceite de ricino etoxilado e hidrogenados tales como aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (POE) (40) (o PEG (40) aceite de ricino hidrogenado) (HCO-40), POE (60) aceite de ricino hidrogenado (HCO-60), y POE (200) aceite de

ricino hidrogenado (HCO-200), combinaciones de los mismos o similares y el agente terapéutico puede ser total o sustancialmente en su totalidad travoprost.

En dicha composición oftálmica acuosa que tiene el agente terapéutico de prostaglandina travoprost y surfactante aceite de ricino hidrogenado y etoxilado (por ejemplo, HCO-40), la cantidad de tal agente terapéutico es por lo general al menos 0.00001% p/v, al menos 0.0001% p/v o incluso al menos 0.001 % p/v de la composición. Además, dicha composición incluye por lo general menos del 5% p/v, más por lo general menos del 0.05% % p/v y todavía más por lo general menos del 0.01% p/v de tal agente terapéutico. Además, la composición incluye por lo general al menos 0.005% p/v, al menos 0.01% p/v o incluso al menos 0.03% p/v de tal surfactante. La composición también incluye menos de 0.3% p/v e incluso, posiblemente, menos de 0.15% p/v de dicho surfactante.

Se contempla que el área bajo las mediciones de la curva de concentración/tiempo como se ha descrito anteriormente se puede realizar específicamente para tales combinaciones de prostaglandina/surfactante. La composición oftálmica que tiene el agente terapéutico de prostaglandina travoprost y surfactante aceite de ricino hidrogenado y etoxilado incluye preferiblemente una cantidad eficazmente baja de surfactante de tal manera que el área bajo la curva de concentración/tiempo cuando se determina para la composición oftálmica de la presente invención como para el humor acuoso de un ojo es al menos 130%, más por lo general al menos 150% e incluso posiblemente al menos 200% con respecto al área bajo la curva de concentración/tiempo cuando se determina para la composición de control como para el humor acuoso de un ojo. En dicha realización, la composición de control es sustancialmente idéntica a la composición farmacéutica, con la excepción de que la concentración de surfactante está al menos duplicada, más preferiblemente triplicada y aún más por lo general cuadruplicada en la composición de control con respecto a la composición oftálmica de la presente invención. Además, la composición oftálmica de la presente invención se aplica en una cantidad que es equivalente a la cantidad de composición de control aplicada. Se contempla además que tales concentraciones se pueden tomar de manera similar para el cuerpo iris-ciliar.

Como se ha sugerido anteriormente, las concentraciones para la composición de la presente invención y la composición de control se puede llevar a cabo, para al menos una realización de la presente invención, de acuerdo con el protocolo de prueba proporcionado a continuación.

Las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la presente invención generalmente se formularán como soluciones acuosas estériles. Estas composiciones también se formulan de manera que sean compatibles con el ojo que se va a tratar con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas a la aplicación directa al ojo se formularán por lo general de modo que tengan un pH y una tonicidad que sean compatibles con el ojo. También se contempla que las composiciones pueden ser suspensiones u otros tipos de soluciones. Las composiciones oftálmicas tendrán por lo general un pH en el intervalo de 4 a 9, preferiblemente de 5.5 a 8.5, y más preferiblemente 5.5 a 8.0. Los intervalos de pH particularmente deseados son 6.0 a 7.8 y más específicamente 6.4 a 7.2 o 7.5.

Las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la presente invención pueden incluir un polímero o un agente de viscosidad que mejora adicionalmente la biodisponibilidad extendiendo el tiempo de retención de las composiciones en o sobre la película lagrimal del ojo, el fondo del saco del ojo o en cualquier otra parte del ojo u otra diana biológica. Los polímeros preferidos incluyen, sin limitación, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero, carbopol, goma de xantano, cualquier combinación de los mismos o similares

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es una solución acuosa oftálmica u otra solución similar. Dicha solución incluirá por lo general un sistema conservante. Como se usa en este documento, un "sistema conservante" es uno o un grupo de ingredientes incluidos dentro de la solución oftálmica para mantener la actividad antimicrobiana en la solución. Una solución puede ser una solución de autoconservación si sus ingredientes proporcionan naturalmente actividad antimicrobiana y tal solución incluye todavía incluye un sistema conservante. Ejemplos de soluciones o ingredientes oftálmicos apropiados para tales soluciones en donde dichas soluciones pueden beneficiarse de las enseñanzas de la presente invención se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,931,319; 4,027,020; 4,407,791; 4,525,346; 4,836,986; 5,037,647; 5,300,287; 5,817,277; 6,503,497; 5,741,817; 6,319,464; 6,348,190; 6,348,190; 6,482,799; 5,320,843; 5,221,664; 6,034,043; 4,522,806; 6,017,861 y Publicaciones de la Patente de los Estados Unidos: 2002/0122831; y solicitud PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.); y JP 2003-104870. Una solución oftálmica particular que se puede beneficiar de las enseñanzas de la presente invención se describe en el expediente del apoderado de la solicitud Patente de los Estados Unidos no. 3464, titulado "Aqueous Pharmaceutical Compositions Containing Borate-Polyol Complexes", presentado en la misma fecha que la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, el sistema conservante de la composición farmacéutica de la presente invención puede incluir un borato. Como se usa en este documento, el término "borato" se refiere a ácido bórico, sales de ácido bórico y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos. Más apropiados son: ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso y otras tales sales de borato. El borato interactúa con polioles, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol, para formar complejos de polioles de borato. El tipo y proporción de tales complejos depende del número de grupos OH de un poliol en átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans uno con respecto al otro. Se debe entender que los porcentajes de peso/volumen de los ingredientes poliol y borato incluyen aquellas cantidades ya sea como parte de un complejo o no.

Cuando se usa, el borato se usa generalmente en la composición de la presente invención en una cantidad que es mayor que aproximadamente 0.001% p/v, más por lo general mayor que aproximadamente 0.01% p/v e incluso más por lo general mayor que aproximadamente 0.07% p/v de la composición farmacéutica. Además, cuando se usa, el borato se usa generalmente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menos de aproximadamente 5% p/v, más por lo general menos de aproximadamente 1.2% p/v e incluso más por lo general menos de aproximadamente 0.8 % p/v de la composición farmacéutica.

El sistema conservante de la composición farmacéutica incluye también uno o más polioles. Como se usa en este documento, el término "poliol" incluye cualquier compuesto que tiene al menos un grupo hidroxilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes que no están en configuración trans uno con respecto al otro. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o mezclas de los mismos, siempre que el complejo resultante sea soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Los polioles se seleccionan entre manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol.

El poliol se utiliza generalmente en la composición de la presente invención en una cantidad que es mayor que aproximadamente 0.001% p/v, más por lo general mayor que aproximadamente 0.01% p/v e incluso más por lo general mayor que aproximadamente 0.07% p/v de la composición farmacéutica. Además, cuando se usa, el poliol se usa generalmente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menos de aproximadamente 5% p/v, más por lo general menos de aproximadamente 1.2% p/v e incluso más por lo general menos de aproximadamente 0.8% p/v de la composición farmacéutica.

Las composiciones de la presente invención incluyen un conservante. Sin embargo, de acuerdo con un aspecto preferido, la composición oftálmica de la presente invención está sustancialmente libre de cualquier conservante que contenga cloruro. La composición oftálmica acuosa farmacéutica de la presente invención está exenta de cloruro de benzalconio. Los conservantes incluidos para usos oftálmicos son compuestos poliméricos de amonio cuaternario. Se observa que el uso de las cantidades de surfactante especificadas en este documento puede aumentar la biodisponibilidad de una manera que puede compensar al menos parcial o sustancialmente en su totalidad pérdidas de biodisponibilidad que pueden ocurrir cuando no están presentes cloruro de benzalconio u otro ingrediente de este tipo.

Como se usa en este documento, la frase "sustancialmente libre de" como se refiere a un ingrediente de la composición oftálmica significa que la solución oftálmica es ya sea totalmente desprovista de ese ingrediente particular o incluye solamente una cantidad nominal de ese ingrediente particular.

Los compuestos poliméricos de amonio cuaternario útiles en las composiciones de la presente invención son aquellos que tienen un efecto antimicrobiano y que son oftálmicamente aceptables. Los compuestos preferidos de este tipo se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,931,319; 4,027,020; 4,407,791; 4,525,346; 4,836,986; 5,037,647 y 5,300,287; y solicitud PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.). El compuesto de amonio polimérico más preferido es el polyquaternium 1, también conocido como POLYQUAD.RTM. u ONAMERM.RTM. con un peso molecular promedio en número entre 2,000 y 30,000. Preferiblemente, el peso molecular promedio en número está entre 3,000 y 14,000.

Cuando se usan, los compuestos poliméricos de amonio cuaternario u otros conservantes se usan generalmente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es mayor que aproximadamente 0.00001% p/v, más por lo general mayor que aproximadamente 0.0003% p/v e incluso más por lo general mayor que aproximadamente 0.0007% p/v de la composición farmacéutica. Además, cuando se usan, los compuestos poliméricos de amonio cuaternario u otros conservantes se utilizan generalmente en las composiciones de la presente invención en una cantidad que es menos de aproximadamente 3% p/v, más por lo general menos de aproximadamente 0.003% p/v e incluso más por lo general menos de aproximadamente 0.0015% p/v de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser composiciones oftálmicas de dosis múltiples que tienen suficiente actividad antimicrobiana para permitir que la composición satisfaga los requisitos de eficacia de conservante USP, así como otros estándares de eficacia de conservante para composiciones farmacéuticas acuosas.

Las normas de eficacia de conservante para soluciones oftálmicas de dosis múltiples en los Estados Unidos y otros países/regiones se exponen en la siguiente tabla:

Criterios de la prueba de eficacia de conservación ("PET") (Reducción del orden Log del Inoculo 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 no hay	Las composiciones se deben demostrar durante todo el periodo de prueba, lo que significa que no hay incrementos de 0.5 log o más, con respecto al inóculo

	aumento después del día 14	inicial
Japón	3 logs a los 14 días; y no hay aumento desde el día 14 hasta el día 28	No se incrementó el recuento inicial a los 14 y 28 días
Ph. Eur. A ¹	Una reducción de 2 logs (99%) por 6 horas; 3 logs por 24 horas; y ninguna recuperación después de 28 días	Una reducción de 2 logs (99%) en 7 días, y no aumento después de esto
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log a las 24 horas; 3 logs por día 7; y no hay aumento después de esto	Una reducción de 1 log (90%) por el día 14, y ningún aumento después de esto
FDA/ISO 14730	Una reducción de 3 logs desde la exposición inicial al día 14; y una reducción de 3 logs de reexposición	Ningún aumento mayor que el valor inicial al día 14, y ningún aumento mayor que el recuento de rechazo del día 14 hasta el día 28
¹ Existen dos normas de eficacia de conservación en la Farmacopea Europea "A" y "B".		

Las normas identificadas anteriormente para la USP 27 son sustancialmente idénticas a los requisitos establecidos en ediciones anteriores de la USP, particularmente USP 24, USP 25 y USP 26.

- 5 A continuación, la tabla A proporciona una lista de ingredientes de ejemplo apropiados para una formulación comparativa a la composición oftálmica de la presente invención y un porcentaje deseado para dichos ingredientes.

Tabla A

Ingrediente	Porcentaje p/v
Travoprost	0.004
Aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40 (HCO-40)	≤ 0.2 o ≥ 0.05
Ácido bórico	0.3
Cloruro de zinc	0.0025
Sorbitol	0.25
Propilenglicol	1.6
Cloruro de sodio	0.35
NaOH	suficiente para alcanzar pH = 6.8
Agua purificada	C.S. 100

- 10 Se entiende que los porcentajes de peso/volumen en la tabla A se pueden variar en $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$ de los porcentajes de peso/volumen o más y que dichas varianzas se pueden usar específicamente para crear intervalos para los ingredientes. Por ejemplo, un porcentaje de peso/volumen del ingrediente del 10% con una varianza de $\pm 20\%$ significa que el ingrediente puede tener un intervalo de porcentaje peso/volumen de 8% a 12% p/v.

- 15 Haciendo referencia a la figura 1, se realizaron experimentos para varias composiciones farmacéuticas que variaron la cantidad de surfactante en dichas composiciones. En particular, se determinó la cantidad o porcentaje de travoprost libre o disponible para composiciones que tenían los mismos ingredientes que las composiciones de la tabla E, con la excepción de que se varió el nivel de surfactante. Como puede verse, la concentración de surfactante puede tener un efecto significativo sobre la disponibilidad del travoprost.

En particular, estos sistemas conservantes pueden ayudar al menos a proporcionar estabilidad a las composiciones de la presente invención. Tales sistemas pueden, en muchos casos, compensar la estabilidad que se puede perder con el uso de menos surfactante.

- 20 Cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro se da como ya sea un intervalo, un intervalo preferido o una lista de valores superiores preferibles y valores preferibles inferiores, esto se debe entender como que describe específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite de intervalo

superior o valor preferido y cualquier límite o valor preferido de intervalo inferior, independientemente de que se describan separadamente intervalos. Cuando se expone en este documento un intervalo de valores numéricos, a menos que se indique lo contrario, se pretende que el intervalo incluya los extremos de los mismos y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el alcance de la invención se limite a los valores específicos citados al definir un intervalo.

Como se sugirió anteriormente, las concentraciones relativamente bajas de surfactante se pueden emplear en formulaciones que tienen múltiples agentes terapéuticos diferentes para producir la biodisponibilidad deseada de dichos agentes. Sin embargo, adicionalmente, se ha encontrado que la composición con combinaciones particulares de agentes terapéuticos (composiciones de combinación) obtiene beneficios significativos del surfactante de la presente invención, particularmente cuando se usa a concentraciones más bajas, pero también potencialmente cuando se usa a concentraciones más altas.

En particular, se ha encontrado que el surfactante que, cuando se usa a bajas concentraciones, ayuda a solubilizar y/o incrementar la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos particulares discutidos en este documento (por ejemplo, prostaglandinas tales como travoprost) y también puede actuar como un agente humectante para otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como brinzolamida. De este modo, el surfactante puede proporcionar una función dual dentro de la composición (por ejemplo, composición acuosa oftálmica). Esta doble función puede entonces permitir que la composición incluya sólo un solo surfactante. Por supuesto, se pueden emplear surfactantes múltiples a menos que se indique específicamente lo contrario.

Se contempla que cualquiera de los surfactantes preferidos discutidos en este documento como capaces de potenciar la biodisponibilidad de un agente terapéutico y/o que tengan las propiedades que proporcionan tal capacidad, se puede usar para realizar esta doble función. De este modo, el surfactante para composiciones de combinación, como el surfactante para el resto de las composiciones en este documento, es un aceite de ricino que ha sido hidrogenado y etoxilado.

Los surfactantes particularmente preferidos incluyen aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (POE) (40) (o PEG (40) aceite de ricino hidrogenado) (HCO-40), POE (60) aceite de ricino hidrogenado (HCO-60), y POE (200) aceite de ricino hidrogenado (HCO-200).

La composición de combinación se beneficia de ventajas particulares cuando se formula como una suspensión. El uso del surfactante como se discutió para la composición de combinación puede permitir una solubilización sustancialmente completa (esto es, al menos 80 o 90%) o completa de travoprost. Al mismo tiempo, el surfactante puede proporcionar humectación y/o estabilización al otro agente terapéutico (por ejemplo, un inhibidor de la anhidrasa carbónica tal como brinzolamida) que está suspendido dentro de la suspensión. Cuando el surfactante se utiliza a las bajas concentraciones discutidas en este documento, también puede mejorar significativamente la biodisponibilidad del agente no suspendido. Además, el surfactante preferido a menudo puede impedir que el agente terapéutico solubilizado se una a las paredes del envase como se vería si se emplearan otros surfactantes.

Se debe entender que cualquiera de los excipientes discutidos en este documento se puede usar en estas composiciones de combinación, ya sean las composiciones suspensiones, otras soluciones acuosas u otras composiciones. Además, el experto en la técnica comprenderá que las discusiones de los agentes terapéuticos y surfactantes, cuando se discute cualquiera de las composiciones en este documento, también se aplican a las composiciones de combinación.

Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la presente descripción y práctica de la presente invención descrita en este documento.

Ejemplos

La tabla B a continuación proporciona dos composiciones. La composición de control tiene un nivel de surfactante más alto que la composición de comparación de acuerdo con algunos de los parámetros discutidos anteriormente.

Tabla B

INGREDIENTES	CONTROL	COMPOSICIÓN COMPARATIVA
Travoprost	0.004	0.004
Polioxietileno 40 Aceite de ricino hidrogenado (HCO-40)	0.5	0.1
Ácido bórico	0.3	0.3
Cloruro de zinc	0.0025	0.0025
Sorbitol	0.25	0.25

Propilenglicol	1.6	1.6
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico	Ajuste pH 6.0	Ajuste pH 6.0
Agua purificada	CS 100% % p/v	CS 100% % p/v

La cantidad de surfactante (esto es, HCO-40) en la composición de control es 5 veces la cantidad de surfactante en la composición de comparación. La composición de comparación se aplicó a los ojos de un primer conjunto de conejos y luego se aplicó una aplicación separada de la composición de control a los ojos de un segundo conjunto de conejos. Después de la aplicación de la composición de comparación y después de la aplicación de la composición de control, se determinaron concentraciones en nanogramos por mililitro (ng/mL) de agente terapéutico (esto es, ácido libre de travoprost) para el humor acuoso y el iris ciliar de los ojos en diversos momentos. Los resultados se muestran respectivamente a continuación en la tabla C y la tabla D.

Tabla C

Tiempo	Control	Desviación estándar	Composición de comparación	Desviación estándar
0.25	1.13	0.37	2.01	0.87
0.5	3.82	1.31	9.17	2.72
1	6.87	2.40	20.78	4.35
2	5.90	1.17	18.40	6.08
4	5.05	2.78	10.24	3.69
6	0.57	0.15	1.20	0.77

Tabla D

Tiempo	Control	Desviación estándar	Composición de comparación	Desviación estándar
0.25	1.40	0.29	1.71	0.42
0.5	2.43	0.94	5.86	1.88
1	3.33	0.76	9.32	2.68
2	2.79	0.39	7.59	3.25
4	1.98	1.14	4.69	1.59
6	BLQ	--	0.75	0.26

Como se puede ver en las tablas B a D, la cantidad de agente terapéutico en la porción ensayada de los ojos era sustancialmente mayor en la composición de comparación con respecto a la composición de control.

La tabla E a continuación muestra composiciones preferidas A, B y C de la presente invención. Después de la aplicación de estas composiciones preferidas en los ojos de conejos, se determinaron concentraciones (en nanogramos por mililitro (ng/mL) del agente terapéutico (esto es, ácido libre de travoprost) para el humor acuoso de los ojos en diversos momentos.

Tabla E

Ingredientes	Composición A	Composición B	Composición C
Travoprost	0.004	0.004	0.002
Polioxietileno 40 Aceite de ricino hidrogenado (HCO-40)	0.1	0.03	0.1
Ácido bórico	0.3	0.3	0.3
Manitol	0.3	0.3	0.3

Propilenglicol	0.75	0.75	0.75
Cloruro de sodio	0.35	0.35	0.35
Polyquaternium-1	0.001	0.001	0.001
Ácido clorhídrico y/o HCl de sodio	Ajustar pH a 6.8	Ajustar pH a 6.8	Ajustar pH a 6.8
Agua purificada	CS a 100	CS a 100	CS a 100

La tabla F a continuación muestra las concentraciones en nanogramos por mililitro (ng/mL) del agente terapéutico de las composiciones A, B y C en el humor acuoso de ojos de conejos en diversos momentos después de la aplicación de las composiciones.

5

Tabla F

Tiempo de muestreo (n)	Composición A	Composición B	Composición C
60 minutos (9-10)	22.79 ± 7.62	25.64 ± 9.34	13.21 ± 7.79
120 minutos (10)	15.46 ± 6.73	23.86 ± 4.67	9.23 ± 4.02
240 minutos (10)	4.73 ± 1.23	12.68 ± 9.81	2.59 ± 1.46

Como puede verse, las concentraciones del agente terapéutico de las Composiciones A a C en el humor acuoso de los conejos son deseablemente altas.

La Tabla G a continuación muestra una composición preferida adicional D de la presente invención.

10

Tabla G

INGREDIENTE	COMPOSICIÓN D
Travoprost	0.004
Timolol Maleato	0.68
Aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40 (HCO-40)	0.1
Ácido bórico	0.3
Manitol	0.3
Propilenglicol	0.75
Cloruro de sodio	0.25
Polyquaternium-1	0.001
Hidróxido de sodio	Ajustar pH 6.8
Ácido clorhídrico	Ajustar pH 6.8
Agua purificada	CS 100 %

Como se ha expuesto anteriormente, la cantidad de surfactante puede afectar a la estabilidad de las composiciones. La Tabla H muestra los resultados del ensayo de estabilidad de la composición B a E con relación a la composición A, que tiene una concentración de surfactante más alta. Todas las formulaciones A a E se formularon como las composiciones de la tabla E y contenían 0.3% de ácido bórico, 0.3% de manitol, 0.001% de Polyquaternium-1 y se ajustaron a pH 6.8 con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. La composición A y la composición contenían cada una 0.66% de cloruro de sodio mientras que las composiciones C a D incluían más bien propilenglicol al 0.75% y cloruro de sodio al 0.35%.

15

- 5 Cada una de las composiciones A-E se empaquetó utilizando un envase de polipropileno sindiotáctico, un tapón de polipropileno y un tapón de polipropileno. Se almacenaron en una condición de estrés de 55°C, durante 8 semanas. Las muestras de control se almacenaron en un refrigerador a 4°C. Estas muestras se analizaron para el ensayo de travoprost y el producto de degradación de travoprost (ácido libre de travoprost). Los resultados se proporcionan en la tabla. Las formulaciones sueltan alrededor de 6 a 8% de humedad tras 8 semanas de almacenamiento a 55°C. Como resultado, muestran un aumento en el ensayo de travoprost a las 8 semanas 55°C.

Tabla H

	Concentración de Travoprost % p/v	Concentración HCO-40 % p/v	Ensayo de Travoprost a 4°C (% etiqueta)	Ensayo de Travoprost a 8 Semanas/55C (% etiqueta)	Ensayo de ácido libre de Travoprost a 4°C (% de Travoprost)	Ácido libre de Travoprost (% de Travoprost)
A	0.004	0.5	96 96	102 101	0.0 0.0	0.7 0.7
B	0.004	0.1	99 99	104 103	0.0 0.0	2.4 2.4
C	0.004	0.1	97 97	101 102	NT	2.7 2.7
D	0.004	0.05	93 95	100 100	0.3 0.3	3.1 3.1
E	0.004	0.03	91 92	93 96	0.0 0.0	3.4 3.4

- 10 Como se puede ver, la cantidad del producto de degradación aumenta con la disminución de la concentración de HCO-40. Sin embargo, dicho aumento es relativamente insignificante para las composiciones globales ya que la cantidad de producto de degradación es todavía bastante pequeña comparada con la cantidad total de travoprost que permanece en solución.

Ejemplos de biodisponibilidad

- 15 El aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40 (HCO-40) es un surfactante que solubiliza el travoprost e incorpora travoprost en sus micelas. El HCO-40 se puede obtener haciendo reaccionar de 40 a 45 moles de óxido de etileno con 1 mol de aceite de ricino hidrogenado. De este modo, por lo general tiene un peso molecular suficientemente alto tal que no será filtrado a través de un filtro de corte de peso molecular 3000. Se puede obtener una estimación de la fracción libre de travoprost, (esto es, fracción de travoprost fuera de la micela de HCO-40), filtrando la solución a través de un filtro de corte de peso molecular 3000.
- 20 Se usó el siguiente procedimiento para determinar la fracción libre de travoprost. Se colocaron aproximadamente 2 ml de formulación en un tubo centrífugo provisto de un filtro de celulosa regenerada de corte molecular de peso molecular 3000. La muestra se centrifugó durante aproximadamente 90 minutos a 2000 r.p.m., para pasar aproximadamente 1 a 1.2 mL de formulación a través del filtro. El filtrado y el retenido se recogieron entonces y se ensayaron para travoprost usando un procedimiento de HPLC. Los resultados se proporcionan en la tabla I que sigue. Obsérvese que las composiciones 1 a 15 están todas formuladas como las de la tabla E y cada composición contiene 0.3% de ácido bórico, 0.3% de manitol, 0.001% de Polyquaternium-1 y se ajustan a pH 6.8 con hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.
- 25

- 30 Los valores de ensayo del filtrado representan la fracción libre de travoprost. Los resultados muestran que la fracción libre de travoprost aumenta con la disminución de la concentración de HCO-40. Se desea tener una fracción libre de travoprost mayor que 1%, preferiblemente mayor que 2% y más preferiblemente mayor que 4%. Se espera que la biodisponibilidad ocular tópica aumente con el aumento de la concentración de travoprost y la fracción libre de travoprost.

Tabla I

#	Otros excipientes	Concentración de Travoprost	Concentración de HCO-40	Ensayo de Travoprost filtrado, Etiqueta	de %	Prueba de Travoprost retenido, Etiqueta	de %	Peso del filtrado	Peso del retenido
1	NaCl al 0.66%	0.004	0.5	0.8		176		1.00	1.00
2	NaCl al 0.66%	0.004	0.25	1.7		188		1.01	0.99
3	NaCl al 0.66%	0.004	0.25	1.6		210		1.12	0.86
4	NaCl al 0.66%	0.002	0.1	3.6		222		1.19	0.80
5	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.002	0.1	3.7		199		1.11	0.89
6	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.004	0.1	5.2		226		1.18	0.81
7	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.004	0.1	4.8		197		1.00	0.99
8	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.004	0.1	5.0		205		1.13	0.88
9	NaCl al 0.66%	0.004	0.1	4.4		216		1.13	0.87
10	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.001	0.05	8.7		187		1.03	0.99
11	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.002	0.05	9.0		214		1.18	0.81
12	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.004	0.05	9.8		196		1.14	0.85
13	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.004	0.05	12.5		217		1.25	0.76
14	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.001	0.03			219		1.28	0.73
15	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.004	0.03	15.6		166		1.15	0.86
16	propilenglicol al 0.75%, NaCl al 0.35%	0.004	0.03	15.4		201		1.26	0.75

De este modo, en general para la presente invención, la mitad (1 ml) de una cantidad volumétrica (2 ml) de una composición de la presente invención se fuerza a través de un filtro de corte de peso molecular para formar la mitad de la composición en un filtrado y la mitad en un retenido. Para dicha composición, por lo general es deseable que la concentración de surfactante en la composición sea tal que la concentración de agente terapéutico sea relativamente alta en el filtrado. Esto se puede cuantificar como una proporción filtrado/retenido, que es igual a la concentración peso/volumen del agente terapéutico en el filtrado dividido por la concentración peso/volumen del agente terapéutico en el retenido. Esta proporción para la presente invención se determina cuando la mitad (1 ml) de

una cantidad (2 ml) de composición de la presente invención se fuerza a través de un filtro de corte de peso molecular para formar un filtrado y un retenido donde el filtro de corte del peso no permite que ninguna o ninguna parte sustancial del surfactante fluya a través del filtro de corte de peso. Para la presente invención, esta proporción es por lo general mayor que 0.0060, más por lo general mayor que 0.014 e incluso posiblemente mayor que 0.035.

5 Protocolo de pruebas de concentración

El protocolo siguiente es al menos un método para determinar la concentración de agente terapéutico en una diana biológica. Los conejos blancos de Nueva Zelanda reciben cada uno una única dosis tópica de 30 ml a cada ojo. Las muestras de humor acuoso se recogen inmediatamente después de la eutanasia en los puntos de tiempo proporcionados en los resultados de la Tabla C. La concentración de ácido libre de travoprost se determina entonces usando análisis de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). El ácido libre de travoprost se extrae de las muestras de humor acuoso y se reconstituye en una mezcla de agua y etanol. El análisis de LC-MS-MS para la determinación de las concentraciones de ácido libre de travoprost se lleva a cabo utilizando un espectrómetro de masas de ionización de presión atmosférica Perkin Elmer Sciex AP 3 con entrada de electroaspersión y pulverización de iones turbo en el modo de iones negativos. Se utiliza la columna HPLC Phenomenex ODS C18 (2). Se utiliza como fase móvil una solución reguladora de formiato de amonio 5 mM, pH 6.3: metanol (30:70).

Composición de combinación

La tabla J a continuación proporciona dos formulaciones (formulaciones R y S) de composiciones de combinación, que son suspensiones acuosas. Las suspensiones incluyen dos agentes terapéuticos, el inhibidor de la anhidrasa carbónica brinzolamida y la prostaglandina travoprost. Las composiciones también incluyen bajas concentraciones de un surfactante preferido de ejemplo, HCO-40.

Tabla J

Composición W/V	Composición R	Composición S
Brinzolamida	1.0 g	1.0 g
Travoprost	0.0015 g	0.004 g
HCO-40	0.2 g	0.2 g
Carbomer 974 P	0.4 g	0.4 g
Manitol	3.5 g	2.6 g
Edetato disódico	0.01 g	0.01 g
Cloruro de benzalconio	0.01 g	0.015 g
Cloruro de sodio	0.18 g	0.35 g
NaOH/HCl	c.s. a 6.5	c.s. a 6.5
Agua purificada	c.s. 100 ml	c.s. 100 ml

A efectos de comparación, la tabla K a continuación proporciona dos formulaciones (formulaciones T y U) de composiciones de combinación, que son también suspensiones acuosas. Las suspensiones incluyen dos agentes terapéuticos, el inhibidor de la anhidrasa carbónica brinzolamida y la prostaglandina travoprost. Las composiciones también incluyen concentraciones relativamente más altas del surfactante HCO-40 e incluyen tiloxapol como un surfactante adicional.

Tabla K

Composición W/V	Composición R	Composición S
Brinzolamida	1.0 g + 3% de exceso	1.0 g + 3% de exceso
Tiloxapol	0.025 g	0.025 g
Travoprost	0.0015 g	0.004 g

HCO-40	0.5 g	0.5 g
Carbomer 974 P	0.4 g	0.4 g
Povidona K29-32	0.2 g	0.2 g
Manitol	3.5 g	2.6 g
Edetato disódico	0.01 g	0.01 g
Cloruro de benzalconio	0.01 g	0.015 g
Cloruro de sodio	0.18 g	0.35 g
NaOH/HCl	c.s. a 6.5	c.s. a 6.5
Agua purificada	c.s. 100 ml	c.s. 100 ml

5 Haciendo referencia a la figura 3, se puede observar que la concentración de travoprost en el humor acuoso de conejos era significativamente mayor para la composición R que para la composición T o para una composición que incluía un nivel igual o similar de un solo agente terapéutico travoprost en combinación con HCO-40 a una concentración de 0.5% p/v. Haciendo referencia a la figura 4, se puede observar que la concentración de travoprost en el humor acuoso de conejos fue significativamente mayor para la composición S que para la composición U o la composición que incluye un nivel igual o similar de un solo agente terapéutico (travoprost) en combinación con HCO-40 a una concentración de 0.5% p/v. Haciendo referencia a la figura 5, se puede observar que las concentraciones de brinzolamida en el humor acuoso de conejos mostraron una diferencia que se considera pequeña para la
 10 composición R que se mostró para la composición T o una composición que incluye un nivel igual o similar de un único agente terapéutico brinzolamida en combinación con HCO-40 a una concentración de 0.5% p/v. Haciendo referencia a la figura 6, se puede observar que las concentraciones de brinzolamida en el humor acuoso de conejos mostraron una diferencia que se considera pequeña para la composición S que se demostró para la composición U o una composición que incluye un nivel igual o similar de un solo agente terapéutico brinzolamida en combinación
 15 con HCO-40 a una concentración de 0.5% p/v.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica acuosa farmacéutica, que comprende:
un vehículo farmacéutico apropiado para aplicación tópica a un ojo humano;
travoprost;
- 5 un compuesto polimérico de amonio cuaternario como conservante;
uno o más polioles seleccionados entre manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol; y
un surfactante en el que el surfactante es aceite de ricino etoxilado e hidrogenado a una concentración en la
composición de menos de 0.3% p/v, en el que
- 10 i. el surfactante aceite de ricino etoxilado e hidrogenado es total o sustancialmente el único surfactante en la
composición; y
ii. la composición está libre de cualquier cloruro de benzalconio.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico es total o sustancialmente en su
totalidad travoprost.
- 15 3. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en la que el surfactante incluye o es total o
sustancialmente en su totalidad aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40.
4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el surfactante es menos de 0.2% o
0.15% en peso de la composición.
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición satisface Ph. Eur. A, Ph.
Eur. B o ambos.
- 20 6. Una composición según la reivindicación 1, en la que el conservante es polyquaternium-1.
7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el agente terapéutico es menos de
0.01% p/v de la composición.
8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el agente terapéutico es menos de
0.006% p/v de la composición.
- 25

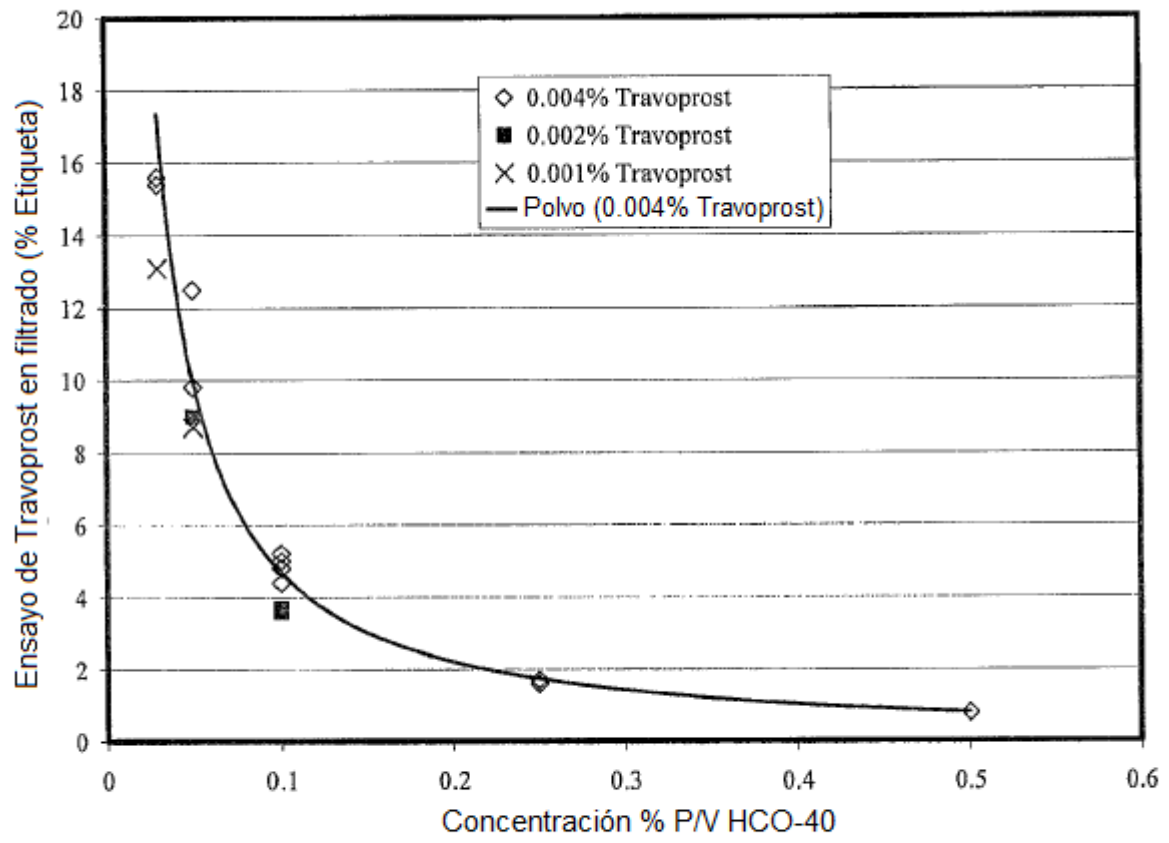


FIG. 1

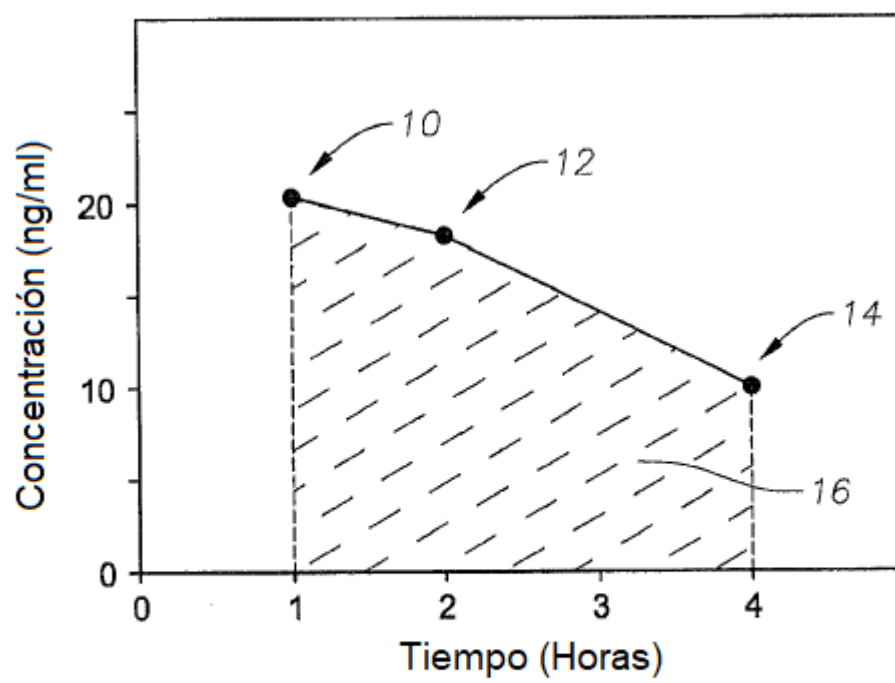


Fig. 2

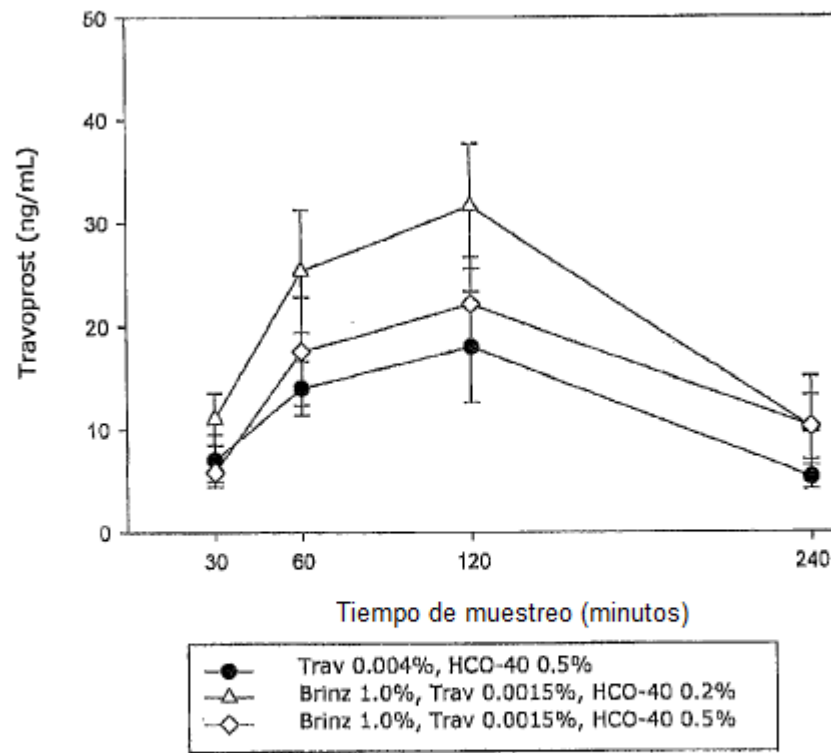


FIG. 3

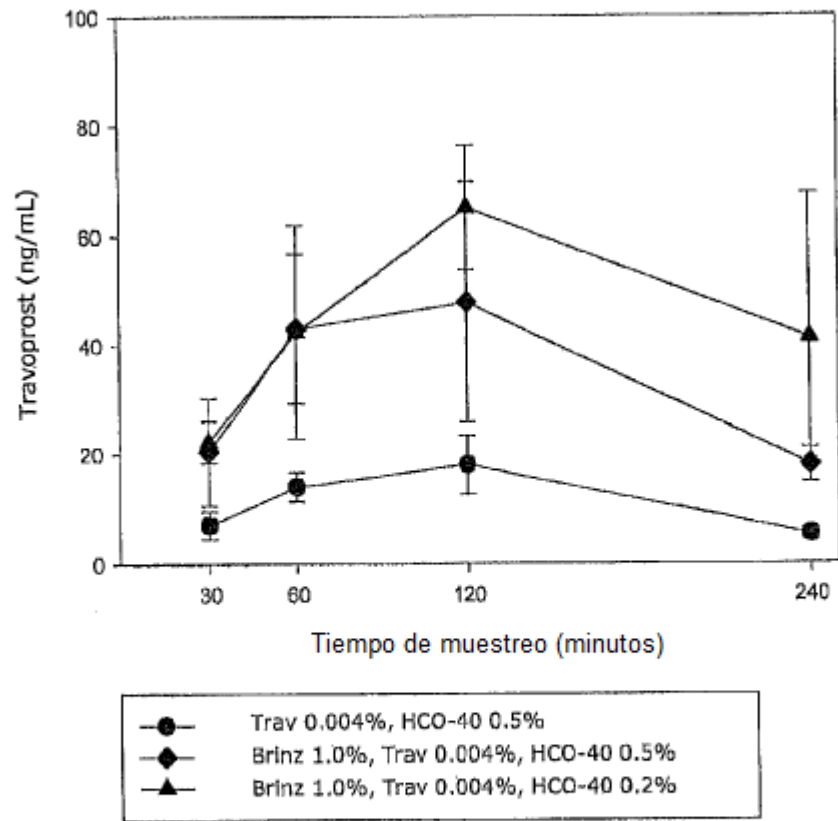


FIG. 4

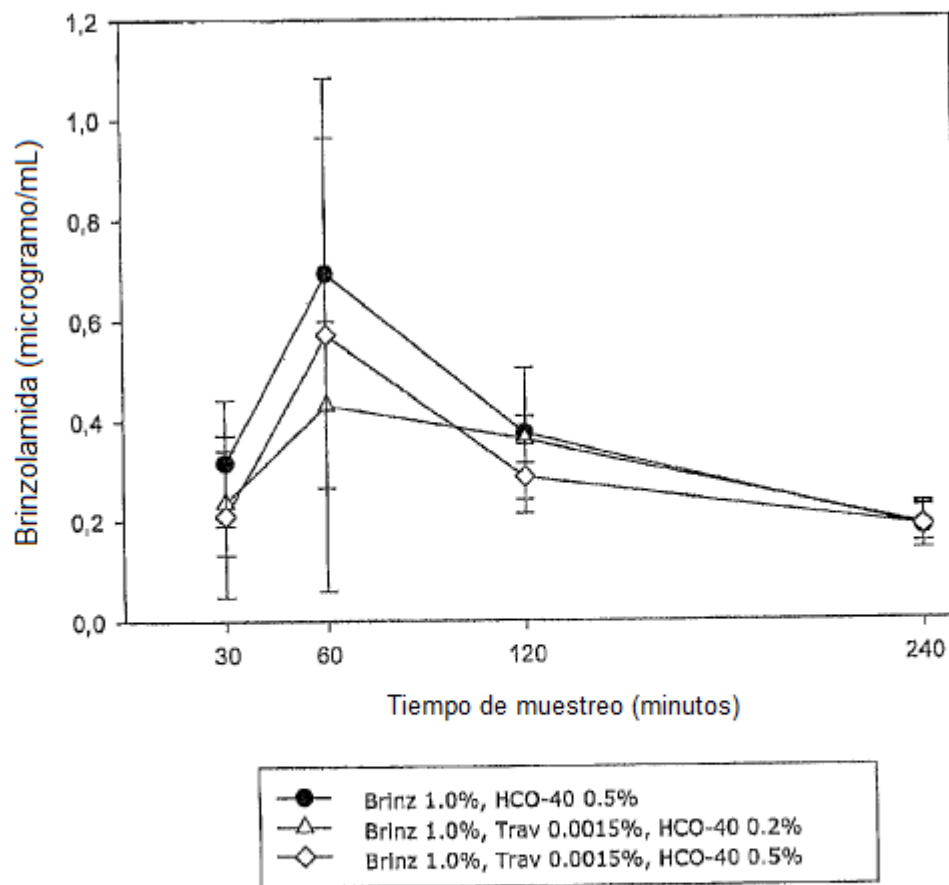


FIG. 5

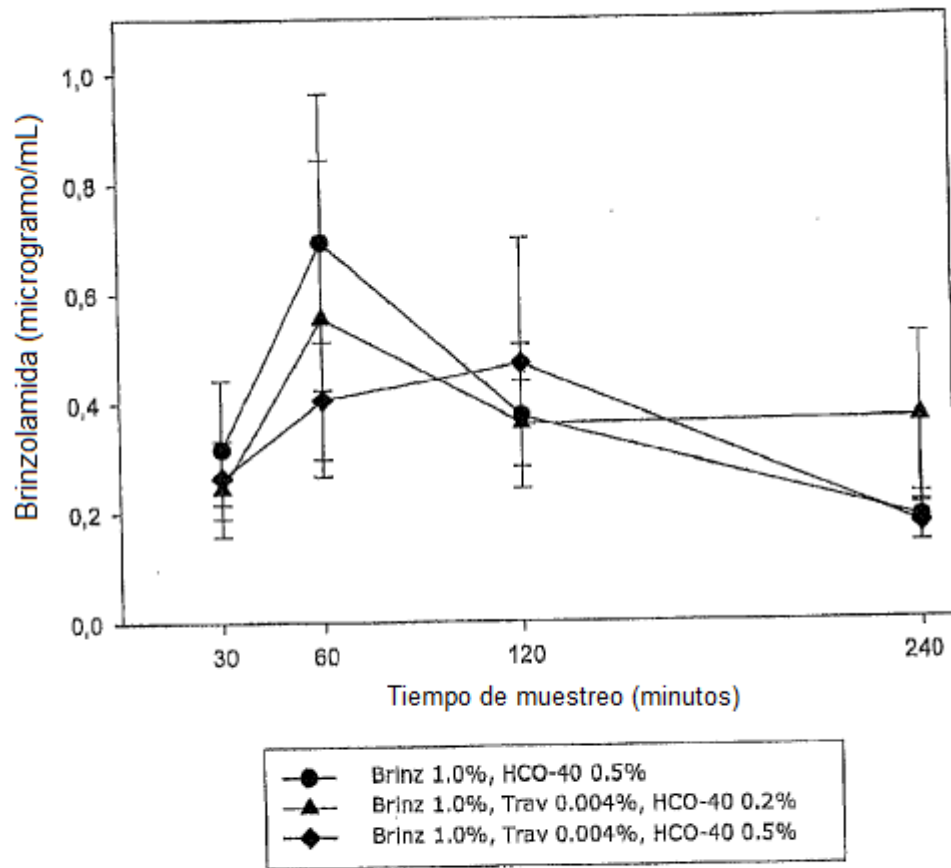


FIG. 6