



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 303 967**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 31/7036** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04810041 .6**

(86) Fecha de presentación : **27.10.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1677761**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

(54) Título: **Suspensión de etabonato de loteprednol y de tobramicina para uso oftálmico.**

(30) Prioridad: **31.10.2003 US 698322**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.09.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.09.2008**

(73) Titular/es: **BAUSCH & LOMB INCORPORATED**  
**One Bausch & Lomb Place**  
**Rochester, New York 14604, US**

(72) Inventor/es: **Krishnamoorthy, Ramesh**

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Suspensión de etabonato de loteprednol y de tobramicina para uso oftálmico.

5 **Campo de la invención**

Esta invención tiene que ver con formulaciones para uso tópico, constando de antibióticos en combinación con esteroides antiinflamatorios para tratar infecciones oftálmicas y la inflamación que acompaña. Más específicamente, esta invención se refiere a formulaciones oftálmicas farmacéuticas constando de una cantidad de tobramicina estabilizadora del pH y del esteroide blando etabonato de loteprednol.

**Antecedentes de la invención**

Los esteroides tópicos tales como los corticosteroides son frecuentemente utilizados para la terapia antiinflamatoria del ojo, especialmente para tratar estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral o bulbar, córnea, y segmento anterior del globo. Las aplicaciones terapéuticas corrientes para esteroides incluyen la conjuntivitis alérgica, el acné rosácea, la queratitis puntiforme superficial y la iritis y la ciclitis. Los esteroides también se utilizan para mejorar la inflamación asociada con la lesión corneal debida a quemaduras químicas o térmicas, o con la penetración de cuerpos extraños. Tales estados pueden resultar de la cirugía, lesión, alergia o infección del ojo, y puede causar una incomodidad grave.

A pesar de sus ventajas terapéuticas, el empleo ocular tópico de corticosteroides está asociado con algunas complicaciones, incluyendo la formación de cataratas subcapsulares posteriores, la elevación de la presión intraocular, la infección ocular secundaria, el retraso en la curación de heridas corneales, la uveítis, la midriasis, la incomodidad ocular transitoria y la ptosis. También pueden surgir numerosas complicaciones sistémicas de la aplicación ocular tópica de corticosteroides. Estas complicaciones abarcan la insuficiencia adrenal, el síndrome de Cushing, la ulceración péptica, la osteoporosis, la hipertensión, la debilidad o atrofia muscular, la inhibición del crecimiento, la diabetes, la activación de la infección, los cambios de humor y la curación retardada de heridas.

Los esteroides tópicos para tratar las inflamaciones oculares pueden estar basados en fármacos blandos. Los fármacos blandos, como se conoce en la técnica, son diseñados para proporcionar el máximo efecto terapéutico y los mínimos efectos secundarios. Mediante un enfoque, la síntesis de un "fármaco blando" puede ser lograda modificando estructuralmente un metabolito inactivo conocido de un fármaco activo conocido, para producir un metabolito activo que experimente una previsible transformación *in vivo*, en una etapa, hacia el metabolito inactivo matriz (ver la Patente U.S. N<sup>os</sup> 6.610.675, 4.996.335 y 4.710.495 para esteroides blandos). Por lo tanto, los "fármacos blandos" son componentes químicos biológicamente activos, caracterizados por un previsible metabolismo *in vivo* hacia derivados no tóxicos después de que proporcionen su efecto terapéutico. Se conocen formulaciones de corticosteroides apropiadas para uso oftálmico. Por ejemplo, las Patentes U.S. 4.710.495, 4.996.335, 5.540.930, 5.747.061, 5.916.550, 6.368.616 y 6.610.675 describen esteroides blandos y formulaciones conteniendo tales esteroides blandos.

También se conocen agentes antibióticos para su uso en tratar infecciones oftálmicas. Por ejemplo, se conocen penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos tales como la amikacina, gentamicina y tobramicina, por ser útiles para tratar infecciones del ojo. La tobramicina está comercialmente explotada y reconocida como un antibiótico eficaz. Este antiinfectivo concreto es reconocido como activo contra los usuales patógenos bacterianos del ojo: Estafilococos, incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis*, abarcando las cepas resistentes a la penicilina; Estreptococos, incluyendo *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae*, *H. aegyptius*, *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*. La actividad antimicrobiana de la tobramicina está suministrada por su capacidad para unirse a la subunidad ribosomal 30S y alterar la síntesis de proteínas, conduciendo de ese modo a la muerte del organismo microbiano.

Se ha sugerido previamente que el esteroide etabonato de loteprednol (EL) puede ser combinado con antibióticos tales como la tobramicina. Sin embargo, no ha habido ninguna indicación de la cantidad de tobramicina a utilizar en combinación con EL para proporcionar el efecto terapéutico deseado de ambos agentes activos. Tampoco ha existido ninguna descripción detallada de una formulación combinada teniendo las propiedades satisfactorias para el almacenamiento y uso de la combinación de tobramicina y EL.

Se sabe que las formulaciones que contienen esteroides pueden tener problemas de estabilidad. Tales problemas de estabilidad incluyen la agregación y otros cambios indeseables durante el almacenamiento. La Patente U.S. N<sup>o</sup> 5.916.550 describe el empleo de aminoácidos alifáticos C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> para controlar la depresión de pH de suspensiones acuosas de EL durante el almacenamiento prolongado. Por lo tanto, se identifica la necesidad de proporcionar formulaciones farmacéuticas de esteroides que sean estables al almacenamiento. Uno de los factores utilizados para evaluar la estabilidad de las formulaciones farmacéuticas es el pH. Cuando existe un cambio drástico en el pH de una formulación farmacéutica con el tiempo, llega a ser cuestionable la capacidad de la formulación para ser almacenada eficazmente y retener su actividad farmacéutica después del almacenamiento. Se conoce el añadir tampones a algunas formulaciones farmacéuticas, en un esfuerzo por mantener la estabilidad de la formulación durante el almacenamiento. Los ejemplos de tampones incluyen tampones borato, tampones fosfato, etc. Aunque estos tampones son útiles para estabilizar el pH, no demuestran actividad farmacéutica. Por lo tanto, sería deseable utilizar una única materia

para proporcionar la actividad estabilizadora del pH y la deseada actividad antiinfección a formulaciones oftálmicas farmacéuticas conteniendo el esteroide blando etabonato de loteprednol.

## Sumario de la invención

5 Se ha descubierto sorprendentemente que el aminoglucósido tobramicina, cuando está presente en una cantidad estabilizadora del pH, ayuda a estabilizar, con el tiempo, formulaciones conteniendo etabonato de loteprednol, para proporcionar mejores características de almacenamiento.

10 Esta invención proporciona nuevas composiciones en cuestión, conteniendo una combinación de fármacos hidrosolubles e insolubles en agua, apropiadas para uso terapéutico. La invención proporciona suspensiones acuosas con pH estable de fármacos insolubles en agua, que mantienen tal estado incluso después de periodos de almacenamiento prolongados.

15 Más particularmente, la invención está dirigida hacia suspensiones acuosas de esteroides blandos tales como etabonato de loteprednol, en combinación con aminoglucósidos tales como tobramicina, apropiadas para su uso terapéutico en el ojo, oído o nariz. Las suspensiones acuosas de EL y tobramicina son sorprendentemente estables de pH, y pueden permanecer en un estado de pH estable durante periodos de tiempo prolongados.

20 La presente invención tiene que ver con una composición para su uso antiinflamatorio oftálmico u otolaringológico, como se define en la independiente reivindicación 1. Según otro aspecto de la presente invención, la composición inventiva se utiliza para la fabricación de un medicamento para tratar la inflamación e infección oftálmicas u otolaringológicas.

25 Las formulaciones que constan del antibiótico aminoglucósido tobramicina de amplio espectro, en combinación con el esteroide etabonato de loteprednol previsiblemente metabolizado, proporcionan formulaciones oftálmicas farmacéuticas que no solamente permiten el tratamiento simultáneo de la inflamación e infección en un paciente necesitado de tratamiento de las mismas, sino que también produce una formulación oftálmica farmacéutica que tiene una estabilidad incrementada, como se mide mediante el reducido cambio en el pH comparada con formulaciones  
30 similares que no contengan tobramicina.

Adicionalmente proporcionada aquí es una medicación tópica colirio indicada para estados oculares inflamatorios sensibles a los esteroides, para los que está indicado un corticosteroide y donde exista una infección ocular bacteriana superficial o riesgo de infección ocular bacteriana. La medicación comprende una suspensión oftálmica de etabonato  
35 de loteprednol/tobramicina al 0'5%/0'3%. El uso de esta medicación está indicado cuando sea alto el riesgo de infección ocular superficial o exista la expectativa de que en el ojo esté presente numerosas bacterias potencialmente peligrosas.

También suministrada aquí es una composición terapéuticamente eficaz constando de un esteroide blando, tal  
40 como etabonato de loteprednol en una cantidad eficaz para proporcionar un beneficio terapéutico a un paciente al que se administra la composición, y de una cantidad de tobramicina estabilizadora del pH, en donde la tobramicina está presente en una cantidad eficaz para estabilizar el pH de la composición con respecto al pH de una formulación similar sin tobramicina.

45 También suministrado aquí es un método para tratar un paciente que tenga estados oculares inflamatorios para los que está indicado un corticosteroide y donde exista infección ocular bacteriana superficial o riesgo de infección ocular bacteriana, el método comprendiendo el aplicar tópicamente, a un paciente necesitado de tratamiento de los mismos, una cantidad terapéutica de una composición farmacéutica constando del antibiótico aminoglucósido tobramicina de amplio espectro, en combinación con el esteroide etabonato de loteprednol previsiblemente metabolizado.  
50

Habiendo resumido brevemente la invención, la invención será descrita ahora detalladamente mediante referencia a la especificación y ejemplos siguientes. A menos que se especifique otra cosa, todos los porcentajes están en peso y todas las temperaturas están en grados Celsius.

## 55 Descripción detallada de la invención

Las suspensiones terapéuticas de EL para usos oftálmicos u otolaringológicos son fabricadas mediante preparación  
aséptica. Los niveles de pureza de todas las materias empleadas en las suspensiones de la invención sobrepasan el 98%. Las suspensiones de la invención son preparadas mezclando a fondo el esteroide blando [componente (A)], el  
60 aminoglucósido [componente (B)], el agente de suspensión [componente (C)], y el agente tensoactivo [componente (D)]. Opcionalmente, se pueden incluir agentes de tonicidad [componente (E)] y conservantes [componente (F)].

Se pueden emplear esteroides de componente (A), preferentemente esteroides blandos, muy preferentemente EL. También se pueden emplear otros esteroides tales como beclometasona, betametasona, fluocinolona, fluorometolona,  
65 ednisolona. Las suspensiones de componente (A) de la invención tienen un tamaño de partícula de 0'1-30  $\mu$ , preferentemente 1-20  $\mu$ , muy preferentemente 2-10 micras de diámetro medio. El EL en este intervalo de tamaño está disponible comercialmente por proveedores tales como Sipsy Co. (Avrille, Francia).

## ES 2 303 967 T3

El componente aminoglucósido (B) es de calidad farmacéutica. Los aminoglucósidos son una familia bien caracterizada de agentes antimicrobianos e incluyen, por ejemplo, gentamicina, neomicina, paromomicina, kanamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina. Tobramicina de esta calidad está disponible comercialmente por proveedores tales como Biogal Pharmaceutical Works (Debrecen, Hungría). El componente (B) esta presente preferentemente en una cantidad que sea eficaz para estabilizar el pH de la composición con respecto al pH de una composición similar sin componente (B). Por lo tanto, la cantidad de componente (B) puede variar dependiendo de la composición individual. Mediante la experimentación rutinaria, se puede lograr fácilmente el determinar la cantidad estabilizadora de pH de un aminoglucósido para una composición concreta, y está dentro del alcance de un especializado en la técnica.

El polímero no iónico de componente (C) puede ser cualquier polímero hidrosoluble no iónico. Se pueden utilizar compuestos típicos tales como PVP, PVA, HPMC o dextrano a una concentración del 0'01-2%, y preferentemente entre el 0'4 y el 1'5%, y muy preferiblemente entre el 0'4 y el 1%. Puede ser conveniente una viscosidad incrementada, superior a la de las soluciones acuosas sencillas, para aumentar la absorción ocular del compuesto activo, disminuir la variabilidad al dispensar la formulación, disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y, por otra parte, mejorar la formulación oftálmica. Tales agentes modificadores de viscosidad abarcan, como ejemplos, el alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por aquellos especializados en la técnica. La povidona es el preferentemente utilizado como agente de suspensión en el producto acabado, y las calidades hidrosolubles son las rutinariamente utilizadas en los productos farmacéuticos como agente intensificador de la viscosidad. La viscosidad de soluciones acuosas de las calidades hidrosolubles de povidona depende del peso molecular promedio. Un cambio sutil en la calidad y concentración del agente de suspensión puede producir las características deseadas. La povidona viene en varias calidades, algunas de las cuales son hidrosolubles. La Povidona® K-90 es la Povidona de calidad de viscosidad hidrosoluble de mayor peso molecular, Esta materia está registrada como Povidona USP 90.000. La povidona de calidad de alto peso molecular se disuelve mucho más lentamente que la de calidad de menor peso molecular.

El componente (D) es un agente tensoactivo que sea aceptable para usos oftálmicos u otolaringológicos. Preferentemente, este surfactante es no iónico. Los agentes tensoactivos útiles incluyen, pero no se limitan a, polisorbato 80, tiloxapol, TWEEN 80® (ICI América Inc., Wilmington, Del.), PLURONIC F-68® (de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y los surfactantes de poloxamer. Estos surfactantes son condensados de óxido alcalino no iónicos de un compuesto orgánico que contiene grupos hidroxilo. La concentración en la que se puede utilizar el agente tensoactivo está únicamente limitada por la neutralización de los efectos bactericidas en los conservantes que se adjuntan, o por concentraciones que puedan causar irritación. Preferentemente, la concentración de componente (D) es del 0'05 al 1%, y más preferentemente del 0'1 al 0'6% en peso basado en el peso de la suspensión. Son totalmente apropiadas las composiciones de la presente invención que tengan una relación molar de (A):(C):(D) entre 1:20:1 y 1:0'01:0'5.

Los agentes de tonicidad del componente (E) pueden ser dioles no iónicos, preferentemente glicerol, en cantidades suficientes para lograr isotonicidad. Los agentes de tonicidad no iónicos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 2 al 2'8% en peso, y preferentemente alrededor del 2'2 al 2'6%.

Los compuestos polímeros no iónicos del componente (C) y los agentes tensoactivos del componente (D) tienen una buena solubilidad en agua, tienen un número suficiente de grupos hidroxilo para interaccionar con el esteroide, y tienen efectos suaves en la viscosidad de la suspensión. La viscosidad final no debería sobrepasar los 80 centipoises.

Las suspensiones de la invención también pueden incluir fármacos terapéuticos adicionales tales como fármacos para tratar el glaucoma, fármacos antiinflamatorios, fármacos anticancerígenos, fármacos antifúngicos y fármacos antivirales. Los ejemplos de fármacos antiglaucoma incluyen, pero no se limitan a, timolol base, betaxolol, atenolol, levobunolol, epinefrina, dipivalil, oxonolol, acetazolamida base y metazolamida. Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, no esteroides tales como piroxicam, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, ibuprofeno y diclofenaco.

Los reglamentos sanitarios en diversos países exigen, generalmente, que las preparaciones oftálmicas incluyan un conservante. Sin embargo, muchos de los conservantes conocidos que han sido utilizados en preparaciones oftálmicas de técnica anterior no pueden ser utilizados en preparaciones de la invención puesto que aquellos conservantes no pueden ser considerados seguros más tiempo para uso ocular, o pueden interaccionar con el surfactante empleado en la suspensión y formar un complejo que reduzca la actividad bactericida del conservante.

Por lo tanto, los conservantes del componente (F) empleado en las suspensiones de la invención son elegidos para que no interaccionen con el agente tensoactivo, hasta el punto de que los conservantes estorben el proteger la suspensión de la contaminación microbiológica. En una forma de realización preferida, se puede emplear cloruro de benzalconio como conservante seguro, muy preferentemente cloruro de benzalconio con EDTA. Otros posibles conservantes abarcan, pero no se limitan a, alcohol bencílico, metilparabenos, propilparabenos, timerosal, clorobutanol y cloruros de bencetonio. Típicamente, tales conservantes son empleados a un nivel del 0'001% hasta el 1'0% en peso. Preferentemente, se emplea un conservante (o combinación de conservantes) que comunicará una actividad antimicrobiana patrón a la suspensión y protegerá contra la oxidación de los componentes (A)-(E).

Al concebir composiciones para administración tópica, las mezclas son formuladas preferentemente como soluciones del 0'01 al 2'0 por ciento en peso en agua, a un pH de 4'5 a 8'0 (las figuras tiene que ver con la presencia

## ES 2 303 967 T3

combinada de etabonato de loteprednol y tobramicina). Mientras que el régimen preciso se deja a la discreción del médico de clínica, se recomienda que la solución resultante sea aplicada tópicamente poniendo una gota en cada ojo, dos veces al día.

Un estudio de biodisponibilidad de EL-tobramicina frente a la composición etabonato de loteprednol LOTEMAX demostró que, con el propósito de tratar la población, la bioequivalencia coincidió en ambas en los periodos de muestreo a los 40 y 60 minutos. De este modo, la inclusión de tobramicina no altera la biodisponibilidad ocular del etabonato de loteprednol. Se acometió un estudio del índice de muertes microbianas para demostrar la equivalencia antimicrobiana entre una suspensión oftálmica de etabonato de loteprednol y tobramicina al 0'5%/0'3% y una solución oftálmica de tobramicina USP al 0'3%. Los métodos empleados estaban basados en procedimientos USP de la eficacia antimicrobiana para la preparación de la concentración de inóculo y desafío de organismos de prueba. Se demostró la actividad antimicrobiana de ambos productos frente a 22 organismos. El estudio *in vitro* demostró que la tobramicina tiene una actividad antimicrobiana equivalente como agente único y en combinación con etabonato de loteprednol.

Sin una elaboración posterior, se cree que un especializado en la técnica puede, utilizando la descripción anterior, emplear la presente invención hasta su máximo grado. En los ejemplos siguientes, todas las temperaturas están expuestas en grados Celsius; a menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes son en peso.

### Ejemplos

Se acometió un estudio para comparar una composición estándar de EL-tobramicina teniendo diferentes concentraciones de Povidona y diferentes tipos de Povidona. Las composiciones de los ejemplos también contenían componentes farmacéuticos estándar. Los ejemplos III y VI fueron utilizados como controles (sin tobramicina) para observar el efecto de la tobramicina en el pH de la composición. Las materias fueron mezcladas con agua purificada y mantenidas a una temperatura de 28°C para representar la estabilidad a temperatura ambiente, y a 40°C para representar la estabilidad acelerada. En las tablas de abajo se dan los resultados.

*Estabilidad de la matriz EL-Tobramicina (con diferente viscosidad)*

|                                   | Tiempo<br>(meses) | Tobramicina<br>(mg/ml) | EL<br>(mg/ml) | pH    |
|-----------------------------------|-------------------|------------------------|---------------|-------|
| I<br>0'6%<br>PVP-C30              | 0                 | 3'18                   | 4'976         | 6'49  |
|                                   | 1                 | 3'076                  | -             | 6'32  |
|                                   | 2                 | 3'062                  | 4'947         | 6'28  |
|                                   | 3                 | 3'113                  | 5'484         | 6'21  |
|                                   | 6                 | 3'003                  | 5'155         | 6'17  |
| II<br>1'5%<br>PVP-C30             | 0                 | 3'165                  | 5'241         | 6'47  |
|                                   | 1                 | 3'04                   | -             | 6'3   |
|                                   | 2                 | 2'995                  | 5'08          | 6'19  |
|                                   | 3                 | 3'04                   | 5'32          | 6'14  |
|                                   | 6                 | 3'008                  | 5'514         | 6'087 |
| III<br>1'5%<br>PVP-C30<br>Control | 0                 | -                      | 5'576         | 5'98  |
|                                   | 1                 | -                      | -             | 5'54  |
|                                   | 2                 | -                      | 5'411         | 5'06  |
|                                   | 3                 | -                      | 5'706         | 5'02  |
|                                   | 6                 | -                      | 5'134         | 4'8   |
| IV                                | 0                 | 3'206                  | 5'296         | 6'71  |

# ES 2 303 967 T3

|                                  |   |       |       |       |
|----------------------------------|---|-------|-------|-------|
| 1'5%<br>PVP-K90                  | 1 | 3'082 | 5'156 | 6'57  |
|                                  | 2 | 3'122 | 5'29  | 6'49  |
|                                  | 3 | 3'21  | 5'306 | 6'47  |
|                                  | 6 | 3'146 | 5'358 | 6'39  |
| V<br>0'5%<br>PVP-K90             | 0 | 2'802 | 4'32  | 6'61  |
|                                  | 1 | 2'754 | 4'24  | 6'48  |
|                                  | 2 | 2'596 | 4'28  | 6'38  |
|                                  | 3 | 2'811 | 4'336 | 6'34  |
|                                  | 6 | 2'806 | 4'365 | 6'32  |
| VI<br>1'5%<br>PVP-K90<br>Control | 0 | -     | 5'426 | 6'61  |
|                                  | 1 | -     | 5'638 | 5'033 |
|                                  | 2 | -     | 5'67  | 4'71  |
|                                  | 3 | -     | 5'67  | 4'72  |
|                                  | 6 | -     | 5'727 | 4'43  |

*Estabilidad de la matriz EL-Tobramicina (con diferente viscosidad)*

|                                   | Tiempo<br>(meses) | Tobramicina<br>(mg/ml) | EL<br>(mg/ml) | pH    |
|-----------------------------------|-------------------|------------------------|---------------|-------|
| I<br>0'6%<br>PVP-C30              | 0                 | 3'18                   | 4'976         | 6'49  |
|                                   | 1                 | 3'15                   | -             | 6'23  |
|                                   | 2                 | 2'957                  | 5'008         | 6'06  |
|                                   | 3                 | 3'036                  | 5'067         | 5'95  |
|                                   | 6                 |                        |               |       |
| II<br>1'5%<br>PVP-C30             | 0                 | 3'165                  | 5'241         | 6'47  |
|                                   | 1                 | 3'019                  | -             | 6'21  |
|                                   | 2                 | 2'91                   | 5'16          | 5'89  |
|                                   | 3                 | 2'95                   | 5'37          | 5'89  |
|                                   | 6                 |                        |               |       |
| III<br>1'5%<br>PVP-C30<br>Control | 0                 | -                      | 5'576         | 5'98  |
|                                   | 1                 | -                      | -             | 4'73  |
|                                   | 2                 | -                      | 5'411         | 4'33  |
|                                   | 3                 | -                      | 5'473         | 4'11  |
|                                   | 6                 | -                      |               |       |
| IV<br>1'5%<br>PVP-K90             | 0                 | 3'206                  | 5'296         | 6'71  |
|                                   | 1                 | 2'94                   | 5'336         | 6'47  |
|                                   | 2                 | 2'84                   | 5'209         | 6'13  |
|                                   | 3                 | 3'17                   | 5'17          | 6'25  |
|                                   | 6                 | 3'212                  | 5'178         | 6'097 |
| V                                 | 0                 | 2'802                  | 4'32          | 6'61  |

|         |   |       |       |      |
|---------|---|-------|-------|------|
| 0'5%    | 1 | 2'588 | 4'284 | 6'38 |
| PVP-K90 | 2 | 2'64  | 4'21  | 6'21 |
|         | 3 | 2'82  | 4'2   | 6'14 |
|         | 6 | 2'767 | 4'267 | 6'04 |
| VI      | 0 | -     | 5'426 | 6'61 |
| 1'5%    | 1 | -     | 5'614 | 4'62 |
| PVP-K90 | 2 | -     | 5'91  | 3'93 |
| Control | 3 | -     | 5'85  | 3'83 |
|         | 6 | -     | 5'572 | 3'53 |

Los datos anteriores representan los resultados de la prueba de estabilidad del pH de diversas composiciones que tienen distinta viscosidad. PVP-C30 es Povidona teniendo un peso molecular de alrededor de 30.000, y PVP-K90 es Povidona teniendo un peso molecular de alrededor de 90.000. Ambas fueron obtenidas de Gaf Corporation, EE.UU. En general, un pH entre 4'5 y 7'0 es considerado aceptable para el uso oftalmológico farmacéutico de estas composiciones. Los datos demuestran que las composiciones de la presente invención que tienen tobramicina muestran con el tiempo una disminución más gradual en el pH comparadas con composiciones similares que no contienen tobramicina.

El ejemplo siguiente es una composición farmacéutica representativa de la invención, para uso tópico, que fue indicada para la inflamación e infección.

#### Ejemplo 1

##### Ingredientes (por ml)

|                                                          |                |
|----------------------------------------------------------|----------------|
| Etabonato de loteprednol                                 | 0'5% (5 mg)    |
| Glicerina                                                | 2'5%           |
| Povidona K-90                                            | 0'6%           |
| Tobramicina                                              | 0'3% (3 mg)    |
| Cloruro de benzalconio                                   | 0'01%          |
| Tiloxapol                                                | 0'05%          |
| Edetato disódico                                         | 0'01%          |
| Agua purificada                                          | c.s. para 100% |
| Ácido sulfúrico o hidróxido sódico (para ajustar el pH). |                |

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso antiinflamatorio oftálmico u otolaringológico, comprendiendo:

- (A) etabonato de loteprednol teniendo un tamaño de partícula de 0'1 a 30 micras de diámetro, en una cantidad del 0'2 al 2% en peso;
- (B) tobramicina en una cantidad eficaz para estabilizar el pH de la composición con respecto al pH de una composición similar sin tobramicina;
- (C) un polímero no iónico en un medio acuoso; y
- (D) un agente tensoactivo no iónico, en cantidad suficiente para mantener el etabonato de loteprednol en suspensión, en donde la relación molar de (A):(C):(D) está entre 1:20:1 y 1:0'01:0'5.

2. La composición de la reivindicación 1 comprendiendo además:

- (E) un agente de tonicidad no iónico, en cantidad suficiente para lograr la isotonicidad.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde el etabonato de loteprednol está presente en una cantidad del 0'5 al 1% en peso.

4. La composición de la reivindicación 1, en donde el etabonato de loteprednol tiene un tamaño de partícula menor de unas quince micras.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde la tobramicina está presente en una cantidad efectiva antiinfección.

6. La composición de la reivindicación 1, incluyendo además un conservante para evitar la formación microbiana en dicha composición, en una cantidad del 0'01 al 0'025% en peso.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde dicho conservante es cloruro de benzalconio.

8. La composición de la reivindicación 7, comprendiendo además edetato disódico.

9. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho polímero no iónico se selecciona del grupo que se compone de polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico o dextrano, y está presente en una cantidad del 0'2 al 2% en peso y en donde el agente tensoactivo no iónico está presente en una cantidad del 0'05 al 1% en peso.

10. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho polímero no iónico es polivinilpirrolidona y está presente en una cantidad del 0'4 al 1% en peso.

11. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho agente tensoactivo no iónico es tiloxapol y está presente en una cantidad del 0'1 al 0'6% en peso.

12. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo además un fármaco terapéutico adicional en mezcla con etabonato de loteprednol y tobramicina, en donde dicho fármaco terapéutico adicional es seleccionado del grupo que se compone de betaxolol, atenolol, levobunolol, epinefrina, dipivalil, oxonolol, acetazolamida base, metazolamida, piroxicam, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, ibuprofeno y diclofenaco ácido.

13. La composición de la reivindicación 2, en donde el etabonato de loteprednol está presente en una cantidad entre el 0'01 y el 1% en peso.

14. La composición de la reivindicación 2, en donde el etabonato de loteprednol está presente en una cantidad entre el 0'05 y el 0'5% en peso.

15. La composición de la reivindicación 2, en donde dicho polímero no iónico es un polímero hidrosoluble seleccionado del grupo que se compone de polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, dextrano y ciclodextrina.

16. La composición de la reivindicación 2, en donde el polímero no iónico está presente en una cantidad del 0'2 al 2% en peso.

17. La composición de la reivindicación 15, en donde dicho polímero no iónico es polivinilpirrolidona y está presente en una cantidad entre el 0'3 y el 1'75% en peso.

18. La composición de la reivindicación 2, en donde dicho agente tensoactivo no iónico es tiloxapol y está presente en una cantidad del 0'05 al 1% en peso.

## ES 2 303 967 T3

19. La composición de la reivindicación 2, en donde dicho agente tensoactivo no iónico es un éster de monooleato de polioxietilensorbitán.

5 20. La composición de la reivindicación 17, en donde el agente de tonicidad no iónico está presente en una cantidad entre el 1 y el 7% en peso.

21. La composición de la reivindicación 20, en donde el agente de tonicidad no iónico es un poliol no iónico y está presente en una cantidad entre el 1'5 y el 4% en peso.

10 22. La composición de la reivindicación 21, en donde el agente de tonicidad no iónico es glicerol o manitol.

23. La composición de la reivindicación 2, incluyendo además un conservante para evitar la formación microbiana en dicha composición, y está presente en una cantidad entre el 0'0001 y el 0'025% en peso.

15 24. La composición de la reivindicación 23, en donde dicho conservante se selecciona del grupo que se compone de cloruro de benzalconio, edetato disódico y mezclas de los mismos.

25. La composición de la reivindicación 2, comprendiendo además un fármaco terapéutico adicional en mezcla con etabonato de loteprednol y tobramicina, en donde dicho fármaco terapéutico adicional es seleccionado del grupo que se compone de betaxolol, atenolol, levobunolol, epinefrina, dipivalil, oxonolol, acetazolamida base, metazolamida, piroxicam, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, ibuprofeno y diclofenaco.

26. La composición de la reivindicación 2, en donde el polímero no iónico está presente en una cantidad entre el 0'2 y el 2% en peso; el agente de tonicidad no iónico está presente en una cantidad entre el 1 y el 7% en peso; y el agente tensoactivo no iónico está presente en una cantidad entre el 0'05 y el 1% en peso.

27. La composición de la reivindicación 26, comprendiendo además un conservante para evitar la formación microbiana en dicha composición, y está presente en una cantidad del 0'0001 al 0'025% en peso.

30 28. El empleo de una composición constando de:

(A) etabonato de loteprednol en una cantidad del 0'01 a aproximadamente el 2% en peso, y teniendo un tamaño de partícula de 0'1 a 30 micras de diámetro;

35 (B) una cantidad eficaz de tobramicina para estabilizar el pH de la composición con respecto al pH de una composición similar sin tobramicina;

(C) un polímero no iónico en un medio acuoso; y

40 (D) un agente tensoactivo no iónico en cantidad suficiente para mantener el etabonato de loteprednol en suspensión, en donde la relación molar de (A):(C):(D) está entre 1:20:1 y 1:0'01:0'5;

para la fabricación de un medicamento para tratar la inflamación e infección oftálmicas u otolaringológicas.

45

50

55

60

65