

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 358**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2017** **PCT/EP2017/025085**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2017** **WO17182138**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2017** **E 17725511 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3445331**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas oftálmicas exentas de conservantes**

30 Prioridad:

19.04.2016 GR 20160100175

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2024

73 Titular/es:

PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str., Pallini
Attikis 15351, GR

72 Inventor/es:

KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHYMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, LOANNA;
KALASKANI, ANASTASIA;
KAKOURIS, ANDREAS y
FOUSTERIS, MANOLIS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 976 358 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas oftálmicas exentas de conservantes

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición acuosa oftálmica exenta de conservantes para la reducción de la presión intraocular elevada que contiene un análogo de prostaglandina F2 α o una combinación de un análogo de prostaglandina F2 α y un antagonista de los receptores β -adrenérgicos. Además, tal formulación exenta de conservantes se envasa en un recipiente que asegura la estabilidad física y química del producto.

Antecedentes de la invención

- 10 El glaucoma es una enfermedad degenerativa del ojo, en donde la presión intraocular elevada interrumpe la función normal del ojo y da como resultado un daño irreversible a la cabeza del nervio óptico y pérdida de la función visual. En particular, un paciente con glaucoma desarrollará pérdida de campo visual periférico seguida de pérdida de campo central usualmente en presencia de presión intraocular elevada, que si se deja sin tratar puede conducir finalmente a ceguera.

- 15 La mayoría de los pacientes con glaucoma se tratan con medicación tópica que controla la presión ocular elevada. Los medicamentos más comúnmente usados son agonistas de los receptores α -adrenérgicos, compuestos de epinefrina, prostaglandinas que reducen la presión ocular al aumentar el flujo de salida acuoso, antagonistas de los receptores β -adrenérgicos e inhibidores de anhidrasa carbónica que funcionan disminuyendo la producción acuosa. Aunque el régimen de tratamiento típico para disminuir la presión intraocular son β -bloqueantes tópicos, en los últimos años ha aumentado el uso de prostaglandinas como terapia inicial.

- 20 Los análogos de prostaglandina F2 α en particular se han usado ampliamente para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular debido a su eficacia y sus bajos efectos secundarios sistémicos. La mayoría de los análogos de la prostaglandina F2 α se describen en los documentos US-B-5886035, US-B-5807892 y US-B-6096783 e incluyen Tafluprost, Travoprost, Latanoprost, Bimatoprost y otros.

- 25 El Latanoprost es un agonista selectivo del receptor FP prostanoide que reduce la presión intraocular aumentando el flujo de salida del humor acuoso. La reducción de la presión intraocular en el hombre comienza aproximadamente tres a cuatro horas después de la administración y se alcanza el efecto máximo después de ocho a doce horas. La reducción de presión se mantiene durante al menos 24 horas.

El Latanoprost es un aceite viscoso amarillento pálido con un peso molecular de 432,59 y es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en etanol y muy soluble en acetonitrilo.

- 30 Casi todos los análogos de prostaglandina F2 α son prácticamente insolubles en agua. Por lo tanto, es necesario resolver el problema de la solubilidad para formularlos en soluciones oftálmicas adecuadas y estables. El documento EP-B-2178504 divulga la adición de polioxil-15-hidroxiestearato como solubilizante en soluciones oftálmicas de prostaglandina.

- 35 Otra clase de fármacos comúnmente usada para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma son los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, también conocidos como betabloqueantes (b-bloqueantes). Esta clase de fármacos se usó en el tratamiento de la angina, la presión sanguínea alta, la frecuencia cardíaca anormal y otras afecciones de este tipo; sin embargo, en los últimos años la administración tópica al ojo ha demostrado que es exitosa en reducir la presión intraocular en pacientes con hipertensión ocular y glaucoma.

- 40 El maleato de Timolol es un betabloqueante no selectivo con muchas ventajas en comparación con otros tratamientos para glaucoma. Muestra una duración de actividad más larga, pérdida mínima de efecto a lo largo de la duración de la dosificación y propiedades anestésicas locales en comparación con otros b-bloqueantes. Los documentos US-B-4195085 y US-B-4861760 describen el uso de Timolol como fármaco oftálmico.

El maleato de Timolol es un polvo inodoro blanco o casi blanco con un peso molecular de 432,5 y es soluble en agua, etanol y metanol, poco soluble en cloroformo y propilenglicol e insoluble en éter y en ciclohexano.

- 45 En una gran proporción de pacientes con hipertensión ocular, las prostaglandinas por sí mismas no producen suficiente reducción de la presión para alcanzar el objetivo deseado. Como resultado, muchos de tales pacientes requieren más de una medicación. Como el cumplimiento por parte del paciente disminuye cuando se requiere que el paciente administre medicaciones separadas para el tratamiento de una única afección, la presente invención también proporciona combinaciones de dosis fija (FDC) que incluyen Latanoprost y Timolol combinados en una forma de dosificación única.

El documento EP-A-2714007 describe preparaciones oftálmicas acuosas exentas de conservantes que comprenden Latanoprost, Timolol y al menos un poli(alcohol vinílico).

El documento EP-A-2567689 describe composiciones oftálmicas que comprenden prostaglandinas y combinaciones con otros fármacos oculares. Describe la combinación de Latanoprost y maleato de Timolol en formulaciones exentas de conservantes que comprenden ácido hialurónico tanto como solubilizante como estabilizante.

5 El documento WO-A-2009/125246 describe composiciones oftálmicas que comprenden Latanoprost y Dorzolamida. Las composiciones divulgadas se estabilizan por medio de una ciclodextrina como estabilizante.

Mai Haneda et al., en Japanese journal of ophthalmology: The official English language journal of the Japanese ophthalmology society, vol.50, no. 1, páginas 33-37 divulgan un estudio cruzado en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que evalúa el efecto aditivo del Nipradiol y el Latanoprost en comparación con el del Latanoprost y el Carteolol.

10 El documento EP-A-2269612 describe preparaciones de colirios de Latanoprost que incluyen conservantes e hidrocloreto de Carteolol para controlar la adsorción de Latanoprost durante la preparación de la solución oftálmica y la descomposición de Latanoprost.

El documento EP-A-2609033 describe composiciones oftálmicas que comprenden un betabloqueante y un azúcar alcohol, que muestran una permeabilidad corneal mejorada.

15 El documento US-A-2011/319487 divulga al menos una prostaglandina; un agente solubilizante; un agente gelificante del tipo carbómero; un agente inhibidor de la polimerización tipo carbómero y un agente cogelificante/cosolubilizante.

El documento EP-A-2127638 divulga una solución acuosa oftálmica de un análogo de PGF2 α como ingrediente activo en un recipiente que consiste esencialmente en polietileno.

El documento US-A-2004/082660 divulga una composición oftálmica que comprende Latanoprost como ingrediente activo en donde la composición oftálmica no contiene sustancialmente cloruro de benzalconio.

20 Sigue existiendo la necesidad de una composición farmacéutica oftálmica tópica eficaz y segura que contenga Latanoprost o una combinación de Latanoprost y Timolol con mayor estabilidad, mejor solubilidad y menos efectos secundarios. En particular, existe la necesidad de una composición oftálmica que esté exenta de conservantes para ser proporcionada en un recipiente de uso múltiple y proporcione una dosificación eficiente de la solución al paciente, sin desperdicio.

25 **Sumario de la invención**

El objetivo principal de la presente invención es desarrollar una formulación oftálmica estable, sin conservantes, que comprenda Latanoprost o una combinación de Latanoprost y Timolol para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular, proporcionando una mejora significativa con respecto a las formulaciones de la técnica anterior.

30 Es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación oftálmica que supere los problemas asociados con la insolubilidad en agua de los análogos de prostaglandina F2 α .

Otro enfoque de la presente invención es proporcionar soluciones oftálmicas que sean fácilmente administrables en forma de gotas.

35 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica acuosa, exenta de conservantes, termodinámicamente estable, que comprende Latanoprost o una combinación de Latanoprost y Timolol para uso oftálmico y que aborda de manera eficaz problemas relacionados con la tolerabilidad ocular en pacientes con glaucoma.

Además, un aspecto de la presente invención es proporcionar una formulación oftálmica exenta de conservantes para administración tópica que contiene Latanoprost o una combinación de Latanoprost y Timolol que sea biodisponible y con suficiente vida útil.

40 Además, es un objeto de la presente invención proporcionar un producto oftálmico que no contiene conservantes antimicrobianos, se envasa en un recipiente multidosis que mantiene la esterilidad del producto y es tan eficaz en términos de terapia como los productos disponibles con conservantes.

45 Según los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica exenta de conservantes para administración oftálmica que comprende Latanoprost o una combinación de Latanoprost y Timolol como principios activos y una cantidad eficaz de un agente solubilizante para proporcionar una solubilidad adecuada.

Según otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación oftálmica sin conservantes que contiene Latanoprost o una combinación de Latanoprost y Timolol y una cantidad eficaz de un agente solubilizante y consiste en las siguientes etapas:

- 50 • Adición sucesivamente en agua para inyección de cantidades apropiadas de cloruro sódico, dihidrogenofosfato sódico dihidrato, fosfato disódico anhidro, edetato disódico deshidratado en algunas composiciones y Timolol en el caso del producto de FDC para formar la Solución A.

- Adición en agua para inyección de una cantidad apropiada de agente solubilizante y Latanoprost para formar la Solución B.
 - Mezclado de las soluciones A y B.
 - Ajuste a 6 del pH de la solución obtenida añadiendo hidróxido sódico o ácido clorhídrico.
- 5
- Ajuste al volumen final añadiendo agua para inyección y agitando hasta homogeneización completa.
 - Ajuste del pH de nuevo, si es necesario, a 6 añadiendo hidróxido sódico o ácido clorhídrico.
 - Llenado aséptico de los viales mediante una membrana filtrante de esterilización de 0,22 µm.

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

- 10 Para el propósito de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un agente activo o una combinación de agentes activos se considera "estable" si dicho agente o combinación de agentes se degrada menos o más lentamente que lo hace por sí solo o en composiciones farmacéuticas conocidas.

- 15 La administración ocular de fármacos está asociada principalmente con la necesidad de tratar enfermedades oftálmicas. El ojo es el sitio más fácilmente accesible para la administración tópica de una medicación. Las preparaciones oftálmicas son productos estériles esencialmente exentos de partículas extrañas, adecuadamente mezclados y envasados para instilación en el ojo. Son fácilmente administradas por la enfermera o el propio paciente, tienen una absorción y efecto rápidos, menos efectos secundarios visuales y sistémicos, mayor vida útil y mejor cumplimiento del paciente.

- 20 A las preparaciones acuosas que se requiere que sean estériles se añaden conservantes antimicrobianos, tal como en disoluciones oftálmicas. El uso de conservantes en tratamientos oftálmicos tópicos es ubicuo para cualquier producto que el paciente vaya a usar más de una vez, ya que evitan que cualquier microbio que pueda entrar en el producto después de su primer uso permita que estos microbios crezcan e infecten al paciente en un uso posterior del producto. Aunque proporcionan propiedades biocidas eficaces con el uso a corto plazo bien tolerado a bajas concentraciones, los conservantes pueden provocar efectos inflamatorios graves en el ojo con el uso a largo plazo en afecciones crónicas, tales como el glaucoma o las alergias potencialmente oculares.

- 25 Los conservantes antimicrobianos no se encuentran en viales de soluciones oftálmicas de un solo uso, ya que se fabrican asépticamente o se esterilizan y los productos se usan una vez y el dispensador se desecha.

- 30 Los recipientes de dosis única exentos de conservantes se presentan más a menudo como recipientes de soplado-llenado-sellado (BFS). El usuario toma el vial de plástico y desgarrar o corta la punta de plástico, invierte el vial y aprieta el líquido oftálmico en el ojo. Las desventajas de estos sistemas están relacionadas con la tecnología de llenado bastante complicada, la necesidad de un llenado excesivo y la cantidad de material necesaria para cada dosis. Con un tamaño de gota promedio de ~35 µL y el volumen comercial estándar de 400-500 µL, se desecha cinco veces la cantidad de fármaco requerida en el caso de recipientes de dosis única. Además, se requiere una gran cantidad de material de envasado asociado con altos costes de fabricación. Una desventaja adicional es que, a pesar de que algunos fabricantes han realizado numerosas mejoras técnicas, los bordes alrededor de la punta del cuentagotas abierto del recipiente desechable de dosis única todavía son muy afilados, lo que puede provocar un accidente en el ojo del paciente.

- 35 Como el uso de colirios que contienen conservantes se ha implicado en el desarrollo o empeoramiento de la enfermedad de la superficie ocular, existe una tendencia a limitar su uso reduciendo su concentración tanto como sea posible en colirios. La presente invención proporciona formulaciones oftálmicas completamente exentas de conservantes. Tales formulaciones se envasan en recipientes que permiten suministrar formulaciones exentas de conservantes mientras proporcionan una vida útil similar a las formulaciones tradicionales. Los recipientes de la presente invención aseguran que la medicación se mantenga exenta de gérmenes incluso después de múltiples usos.

- 40 La adaptabilidad del paciente aumenta en gran medida ya que las bombas de la presente invención les permiten usar colirios exentos de conservantes sin preocuparse por los posibles efectos secundarios causados por algunos conservantes y las consecuencias a corto y largo plazo relacionadas, tales como dolor o incomodidad, sensación de cuerpo extraño, picor o quemazón, sensación de ojo seco, rotura de la superficie ocular.

- 45 Los presentes inventores han encontrado que el diseño de la punta del recipiente produce un tamaño de gota muy preciso con baja variabilidad del volumen de gota entre cada gota dispensada.

- 50 Por lo tanto, se presenta como una característica de la presente invención un producto oftálmico multiuso que comprende un recipiente con un sistema de protección bacteriana integral y que tiene una punta dispensadora, en donde la relación del diámetro interno al externo de la punta dispensadora es de 1:1 a 1:6, y el recipiente que tiene

una composición oftálmica que se dispensa desde la punta en el ojo de un paciente en donde la composición oftálmica es una solución acuosa exenta de conservantes y contiene excipientes farmacéuticamente aceptables.

La tonicidad desempeña un papel importante en la administración exitosa de una solución acuosa y se refiere a la presión osmótica ejercida por las sales en la solución. Se requiere que una solución aceptable para administración oftálmica sea isotónica con el fluido lagrimal. Los agentes de tonicidad usados se pueden seleccionar de, pero no se limitan a, cloruro de sodio, manitol, dextrosa, glicerina, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, propilenglicol y glicerol. El cloruro sódico es el agente de tonicidad preferido en la presente invención. Para producir soluciones isotónicas, el contenido de cloruro sódico no debe ser mayor que 0,9%. La composición oftálmica según la presente invención comprende cloruro de sodio en el intervalo de 0,25% a 0,50% (w/v).

Las soluciones oftálmicas están habitualmente tamponadas a un pH que asegura la máxima estabilidad para los fármacos que contienen. Los tampones se incluyen para minimizar cualquier cambio en el pH durante el almacenamiento que afecte a la estabilidad y solubilidad del fármaco. Un pH en el intervalo de 5,8 a 6,2 se considera óptimo para las soluciones oftálmicas de la presente invención. Más preferiblemente, el pH se ajusta a 6. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero sin limitación, dihidrogenofosfato sódico dihidrato, fosfato disódico anhidro, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico.

Los agentes quelantes son una clase de compuestos de coordinación o complejos que consisten en un átomo metálico central unido a una molécula grande en una estructura cíclica o de anillo. El edetato disódico deshidratado (EDTA) es un quelante de calcio, principalmente activo en las uniones estrechas entre las células epiteliales, cuya integridad parece depender del Ca^{+2} . Se sabe que produce cambios ultraestructurales en el epitelio corneal, dando como resultado una disminución de las características lipófilas globales de este tejido y una expansión de espacios intercelulares. Estas alteraciones fisiológicas del epitelio o endotelio corneal están correlacionadas con cambios en la hidratación corneal y con la permeabilidad del fármaco a través de la córnea. La composición oftálmica según la presente invención comprende edetato disódico deshidratado en hasta 0,15% (w/v).

Los agentes solubilizantes se usan para mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua tales como análogos de prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$. Los agentes solubilizantes pueden seleccionarse de, pero no limitarse a, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (Cremophor RH-40), aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor EL), poloxámero 407, polisorbato 20, cloruro de benzalconio, ciclodextrinas, lecitina, alcohol bencilico y benzoato de bencilo.

El equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de un agente solubilizante es una medida del grado en el que es hidrófilo o lipófilo, determinado calculando valores para las diferentes regiones de la molécula. En la presente invención se usan agentes solubilizantes con $\text{HLB} > 10$. En la presente invención se usan preferiblemente Cremophor RH-40, Cremophor EL, polisorbato 20 y poloxámero 407 debido a su alto valor de HLB. Más preferiblemente, en la presente invención se usan Cremophor RH-40, Cremophor EL y poloxámero 407.

Se ha encontrado inesperadamente que cuando se incluyen ciertas cantidades de agentes solubilizantes en preparaciones oftálmicas de Latanoprost acuosas exentas de conservantes, ya sea solos o en combinación con Timolol, la forma de dosificación exhibe una solubilidad y biodisponibilidad adecuadas. La presente invención comprende un derivado de aceite de ricino, es decir, Cremophor RH-40 o Cremophor EL en una cantidad de 1,5%-5%.

Las soluciones destinadas a uso oftálmico tienen que ser estériles. El calor seco, el vapor de agua a presión y la esterilización con gas son técnicas de esterilización comunes; sin embargo, podrían dar como resultado la degradación del ingrediente activo. Por lo tanto, la esterilización mediante filtración aséptica es el método preferido en la presente invención. Se dispone de varios tipos de filtros que incluyen poli(fluoruro de vinilideno) hidrófilo, poli(fluoruro de vinilideno) modificado hidrófilo, poliétersulfona, poliétersulfona doble, poliétersulfona modificada hidrófila, politetrafluoroetileno hidrófilo, posidyne N66, nailon. En la presente invención se prefiere un filtro de poli(fluoruro de vinilideno) modificado hidrófilo (PVDF) de 0,22 μm .

El procedimiento de fabricación seguido en todas las formulaciones de la presente invención se describe a continuación:

Preparación de la solución A

- En un recipiente limpio de tamaño apropiado se añade el 70% de agua para inyección.
- La cantidad apropiada de cloruro sódico se dispensa al recipiente con agitación hasta disolución.
- La cantidad apropiada de dihidrogenofosfato dihidrato de sodio se dispensa al recipiente con agitación hasta disolución.
- La cantidad apropiada de fosfato disódico anhidro se dispensa al recipiente con agitación hasta disolución.
- La cantidad apropiada de edetato disódico deshidratado se dispensa al recipiente con agitación hasta disolución (en composiciones en donde está presente un agente quelante).

- La cantidad apropiada de maleato de timolol se dispensa al recipiente con agitación hasta disolución (en caso de producto de FDC).

Preparación de la solución B

- En un recipiente limpio separado de tamaño apropiado se añade el 10% de agua para inyección.
- 5
- La cantidad apropiada de agente solubilizante y/o agente cosolubilizante se dispensa al recipiente con agitación hasta disolución.
 - La cantidad apropiada de Latanoprost se dispensa en el recipiente anterior y la solución se agita hasta disolución completa.

Preparación de la solución final

- 10
- La solución B se transfiere cuantitativamente al recipiente de preparación de la solución A y la mezcla se agita hasta la homogeneización completa.
 - El recipiente de la solución B se enjuaga dos veces con agua para inyección y todos los enjuagues se añaden a la mezcla final.
- 15
- El pH de la solución se ajusta a 6,00 (si es necesario) añadiendo hidróxido sódico o ácido clorhídrico 0,1 N o 1 N.
 - El volumen de la solución se ajusta al volumen final añadiendo agua para inyecciones y la solución se agita hasta la homogeneización completa.
 - El pH de la solución se comprueba de nuevo y se ajusta a 6,00 (si es necesario) añadiendo hidróxido sódico o ácido clorhídrico 0,1 N o 1 N.
- 20
- Llenado aséptico de los viales mediante una membrana filtrante de esterilización de 0,22 µm.

Ejemplos

En los ejemplos que siguen se ensayaron diferentes agentes solubilizantes.

- 25
- Al comienzo del desarrollo de la formulación, la presente invención se centra en una preparación oftálmica que contiene Cremophor RH-40 como agente solubilizante. La función principal de Cremophor RH-40 en la solución es la micelización, la formación de micelas que atrapan las moléculas de fármaco en el centro. A lo largo de la formación de micelas, el núcleo hidrófobo de Cremophor RH-40 encierra moléculas de fármaco.

En la presente invención se aplicaron contenidos alternativos de Cremophor RH-40 con el fin de determinar el impacto del contenido de Cremophor RH-40 sobre a) la formación de micelas de fármaco-excipientes y b) el perfil de estabilidad del producto.

30

Tabla 1. Composiciones 1-5 de Latanoprost

Composiciones	1	2	3	4	5
	% p/v				
Latanoprost	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Cremophor RH-40	0,250	0,500	1,500	2,500	5,000
NaCl	0,410	0,400	0,400	0,400	0,400
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,900	0,900	0,885	0,885	0,680
Na ₂ HPO ₄	0,170	0,160	0,160	0,160	0,120
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00				
Agua para inyecciones	c.s. 100,0				

ES 2 976 358 T3

Tabla 2. Composiciones 1-5 de Latanoprost-Timolol

Composiciones	1	2	3	4	5
	% p/v				
Latanoprost	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Timolol	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
Maleato de Timolol	0,683	0,683	0,683	0,683	0,683
Cremophor RH-40	0,250	0,500	1,500	2,500	5,000
NaCl	0,410	0,400	0,380	0,360	0,320
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,720	0,720	0,720	0,720	0,720
Na ₂ HPO ₄	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00				
Agua para inyecciones	c.s. 100,0				

Las propiedades fisicoquímicas y el ensayo de las Composiciones 1-5 se presentan en las Tablas 3 y 4 a continuación.

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas y análisis de las Composiciones 1-5 de Latanoprost

	1	2	3	4	5
pH	6,02	6,03	6,05	6,02	6,03
Osmolalidad (mOsmol/kg)	268	255	267	258	266
Tensión superficial (mN/m)	47,36	46,59	45,49	44,12	43,92
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,34	1,36	1,38	1,39	1,44
Gravedad específica	1,010	1,009	1,011	1,011	1,012
Apariencia	Transparente, solución incolora				
Análisis de Latanoprost	99,3%	99,9%	99,7%	101,1%	98,6%

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas y análisis de las Composiciones 1-5 de Latanoprost-Timolol

	1	2	3	4	5
pH	6,05	6,00	6,03	6,03	6,05
Osmolalidad (mOsmol/kg)	289	294	295	296	292
Tensión superficial (mN/m)	47,36	46,78	45,49	44,17	43,64
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,39	1,40	1,38	1,39	1,44
Gravedad específica	1,012	1,012	1,012	1,013	1,013
Apariencia	Transparente, solución incolora				
Análisis de Latanoprost	98,2%	99,9%	99,1%	100,5%	99,2%

Según los resultados, cuanto mayor sea el contenido de Cremophor RH-40, menor será la tensión superficial de la solución. Se sabe en la bibliografía que la tensión superficial de una solución cambia fuertemente con la concentración del tensioactivo. En tanto y cuanto el contenido de Cremophor RH-40 aumente, se forman más micelas en la solución acuosa dando como resultado el fuerte atrapamiento de moléculas de fármaco. Tras la introducción de Cremophor RH-40 en el sistema, inicialmente se dividirán en la interfase. La energía libre del sistema se reduce disminuyendo la energía de la interfase (calculada como área multiplicada por la tensión superficial) y eliminando las partes hidrófobas del tensioactivo del contacto con agua.

Posteriormente, cuando aumenta la cobertura superficial por el Cremophor RH-40, disminuye la energía libre de superficie (tensión superficial) y el tensioactivo comienza a agregarse en micelas, disminuyendo de nuevo así la energía libre del sistema disminuyendo el área de contacto de las partes hidrófobas del tensioactivo con agua.

Teniendo en cuenta el estudio de exploración con Cremophor RH-40, se prefieren composiciones de Cremophor RH-40 con un contenido superior al 1,5% p/v.

En la siguiente etapa, el desarrollo de la formulación se centra en Cremophor EL.

Tabla 5. Composiciones 6-8 de Latanoprost

Composiciones	6	7	8
	% p/v		
Latanoprost	0,005	0,005	0,005
Cremophor EL	0,500	2,500	5,000
NaCl	0,548	0,470	0,420
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,620	0,620	0,620
Na ₂ HPO ₄	0,100	0,100	0,100
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00		
Agua para inyecciones	c.s. 100,0		

Tabla 6. Composiciones 6-8 de Latanoprost-Timolol

Composiciones	6	7	8
	% p/v		
Latanoprost	0,005	0,005	0,005
Timolol	0,500	0,500	0,500
Maleato de Timolol	0,683	0,683	0,683
Cremophor EL	0,500	2,500	5,000
NaCl	0,400	0,360	0,320
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,720	0,720	0,720
Na ₂ HPO ₄	0,300	0,300	0,300
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00		
Agua para inyecciones	c.s. 100,0		

Las propiedades fisicoquímicas y el análisis de las Composiciones 6-8 se presentan en las Tablas 7 y 8 a continuación.

Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas y análisis de las Composiciones 6-8 de Latanoprost

	6	7	8
pH	6,02	6,04	6,04
Osmolalidad (mOsmol/kg)	265	262	259
Tensión superficial (mN/m)	45,05	44,38	43,93
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,37	1,40	1,44
Gravedad específica	1,009	1,010	1,010
Apariencia	Transparente, solución incolora		
Análisis de Latanoprost	99,1%	98,9%	99,6%

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas y análisis de las Composiciones 6-8 de Latanoprost-Timolol

	6	7	8
pH	6,02	6,04	6,03
Osmolalidad (mOsmol/kg)	294	296	292
Tensión superficial (mN/m)	46,16	44,36	43,49
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,39	1,40	1,44
Gravedad específica	1,012	1,012	1,013
Apariencia	Transparente, solución incolora		
Ensayo de Latanoprost	98,5%	99,0%	99,3%

- 5 Es obvio que cuanto mayor sea el contenido de Cremophor EL, menor será la tensión superficial de la solución. Teniendo en cuenta el estudio de exploración, con Cremophor EL, se prefieren composiciones de Cremophor EL con un contenido superior al 2,5% p/v.

- 10 Aparte de los derivados de aceite de ricino (Cremophor EL & HR-40), el desarrollo de la formulación también se centra en agentes solubilizantes alternativos. El poloxámero 407 se aplica como único tensioactivo en la solución o en combinación con Cremophor RH-40 (Tablas 9 y 10). El desarrollo se centra en la combinación de agentes solubilizantes como propuesta clave en la disminución de la tensión superficial.

Tabla 9. Composiciones 9-12 de Latanoprost

Composiciones	9	10	11	12
	% p/v			
Latanoprost	0,005	0,005	0,005	0,005
Cremophor RH-40	-	-	1,500	2,500
Poloxámero 407	0,200	1,500	1,500	1,500
NaCl	0,540	0,380	0,387	0,300
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,620	0,890	0,867	0,885
Na ₂ HPO ₄	0,105	0,160	0,160	0,160
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00			
Agua para inyecciones	c.s. 100,0			

Tabla 10. Composiciones 9-12 de Latanoprost-Timolol

Composiciones	9	10	11	12
	% p/v			
Latanoprost	0,005	0,005	0,005	0,005
Timolol	0,500	0,500	0,500	0,500
Maleato de Timolol	0,683	0,683	0,683	0,683
Cremophor RH-40	-	-	1,500	2,500
Poloxámero 407	0,200	1,500	1,500	1,500
NaCl	0,500	0,400	0,340	0,340
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,680	0,680	0,680	0,680
Na ₂ HPO ₄	0,250	0,250	0,240	0,240
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00			
Agua para inyecciones	c.s. 100,0			

Las propiedades fisicoquímicas y el análisis de las Composiciones 9-12 se presentan en las Tablas 11 y 12 a continuación.

Tabla 11. Propiedades fisicoquímicas y análisis de las Composiciones 9-12 de Latanoprost

	9	10	11	12
pH	6,02	6,08	6,07	6,03
Osmolalidad (mOsmol/kg)	261	264	267	261
Tensión superficial (mN/m)	47,25	39,85	42,81	41,46
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,34	1,38	1,52	1,64
Gravedad específica	1,009	1,011	1,012	1,013
Apariencia	Transparente, solución incolora			
Análisis de Latanoprost	99,5%	98,6%	98,9%	98,4%

Tabla 12. Propiedades fisicoquímicas y análisis de las composiciones 9-12 de Latanoprost-Timolol

	9	10	11	12
pH	6,03	6,02	6,05	6,03
Osmolalidad (mOsmol/kg)	294	292	293	292
Tensión superficial (mN/m)	47,02	39,23	42,35	41,73
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,36	1,38	1,55	1,66
Gravedad específica	1,012	1,012	1,013	1,014
Apariencia	Transparente, solución incolora			
Análisis de Latanoprost	99,0%	99,5%	99,2%	98,9%

Según los resultados, se prefiere el poloxámero 407 al 1,5% p/v. Las sinergias desarrolladas entre Cremophor RH-40 y poloxámero 407 disminuyen eficazmente la tensión superficial en comparación con composiciones que comprenden únicamente Cremophor RH-40. Esto puede explicarse por la mayor formación de micelas sinérgicas en la solución que atrapan moléculas de fármaco que resulta en una disminución extendida de la energía libre superficial del sistema.

- 5 De manera similar, el desarrollo de la formulación se centra en composiciones que comprenden polisorbato 20 ya sea únicamente como agente solubilizante o en combinación con Cremophor RH-40.

Tabla 13. Composiciones 13-15 de Latanoprost

Composiciones	13	14	15
	% p/v		
Latanoprost	0,005	0,005	0,005
Cremophor RH-40	-	-	2,500
Polisorbato 20	0,050	1,000	1,000
NaCl	0,530	0,510	0,370
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,620	0,620	0,885
Na ₂ HPO ₄	0,100	0,100	0,160
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00		
Agua para inyecciones	c.s. 100,0		

Tabla 14. Composiciones 13-15 de Latanoprost-Timolol

Composiciones	13	14	15
	% p/v		
Latanoprost	0,005	0,005	0,005
Timolol	0,500	0,500	0,500
Maleato de Timolol	0,683	0,683	0,683
Cremophor RH-40	-	-	2,500
Polisorbato 20	0,050	1,000	1,000
NaCl	0,500	0,400	0,360
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,680	0,680	0,730
Na ₂ HPO ₄	0,200	0,200	0,260
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00		
Agua para inyecciones	c.s. 100,0		

10

Las propiedades fisicoquímicas y el análisis de las Composiciones 13-15 se presentan en las Tablas 15 y 16 a continuación.

Tabla 15. Propiedades fisicoquímicas y análisis de las Composiciones 13-15 de Latanoprost

	13	14	15
pH	6,00	6,00	6,04
Osmolalidad (mOsmol/kg)	265	258	262
Tensión superficial (mN/m)	43,20	39,94	42,77
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,36	1,40	1,37
Gravedad específica	1,008	1,008	1,012
Apariencia	Transparente, solución incolora		
Análisis de Latanoprost	98,5%	99,6%	99,2%

Tabla 16. Propiedades fisicoquímicas y análisis de las Composiciones 13-15 de Latanoprost-Timolol

	13	14	15
pH	6,02	6,04	6,03
Osmolalidad (mOsmol/kg)	295	296	292
Tensión superficial (mN/m)	43,40	41,64	42,77
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,38	1,40	1,48
Gravedad específica	1,008	1,012	1,013
Apariencia	Transparente, solución incolora		
Análisis de Latanoprost	98,5%	99,1%	99,0%

- 5 Según los resultados, se prefiere el polisorbato 20 al 1% p/v. De manera similar a Cremophor RH-40, cuanto mayor sea el contenido de polisorbato 20, mayor será la formación de micelas en la solución, menor será la energía libre del sistema. Las sinergias desarrolladas entre Cremophor RH-40 y polisorbato 20 disminuyen eficazmente la tensión superficial en comparación con las composiciones que comprenden únicamente Cremophor RH-40. Esto puede explicarse por la mayor formación de micelas sinérgicas en la solución que atrapan moléculas de fármaco que resulta en una disminución extendida de la energía libre superficial del sistema.
- 10

De manera similar, el desarrollo de la formulación se centra en la fórmula que comprende edetato disódico deshidratado en combinación con Cremophor RH-40.

Tabla 17. Composición 16 de Latanoprost

Composición	16
	% p/v
Latanoprost	0,005
Cremophor RH-40	2,500
Edetato disódico deshidratado	0,111
NaCl	0,370
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,900

Na ₂ HPO ₄	0,130
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00
Agua para inyecciones	c.s. 100,0

Tabla 18. Composición 16 de Latanoprost-Timolol

Composición	16
	% p/v
Latanoprost	0,005
Timolol	0,500
Maleato de timolol	0,683
Cremophor RH-40	2,500
Edetato disódico deshidratado	0,111
NaCl	0,360
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,800
Na ₂ HPO ₄	0,250
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00
Agua para inyecciones	c.s. 100,0

Las propiedades fisicoquímicas y el análisis de la composición 16 se presentan en las Tablas 19 y 20 a continuación.

Tabla 19. Propiedades fisicoquímicas y análisis de la composición 16 de Latanoprost

	16
pH	6,02
Osmolalidad (mOsmol/kg)	263
Tensión superficial (mN/m)	45,73
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,40
Gravedad específica	1,010
Apariencia	Transparente, solución incolora
Análisis de Latanoprost	99,5%

Tabla 20. Propiedades fisicoquímicas y análisis de la composición 16 de Latanoprost-Timolol

	16
pH	6,02
Osmolalidad (mOsmol/kg)	293
Tensión superficial (mN/m)	44,89
Viscosidad (cP) - 100 rpm, husillo 00	1,39

Gravedad específica	1,013
Apariencia	Transparente, solución incolora
Análisis de Latanoprost	99,2%

Según los resultados, la formulación de edetato disódico deshidratado/Cremophor RH-40 al 2,5% p/v (Composición 16) tiene propiedades fisicoquímicas similares a las de la formulación de Cremophor RH-40 al 2,5% (Composición 4). Se espera que el agente quelante mejore la permeabilidad del fármaco en el epitelio corneal mientras que previene la incomodidad causada por el cloruro de benzalconio. Además, la expansión de espacios intercelulares en lugar de la alteración de la integridad de la membrana epitelial en el caso del cloruro de benzalconio, muestra los beneficios del EDTA como un potenciador alternativo de la permeabilidad a los fármacos.

Ya se sabe en la bibliografía que el mecanismo de estabilización del Latanoprost es la formación de micelas. Los tensioactivos forman micelas al dispensarlos en la solución e inhiben la adsorción a los recipientes de colirios, así como la hidrólisis de Latanoprost. Es común que la hidrólisis de Latanoprost se acompañe de la producción de ácido de Latanoprost.

Según el desarrollo de la formulación, se examina el perfil de estabilidad de las composiciones 1, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 14 y 16. El dispositivo es un recipiente PF multidosis que dispensa gotas mientras mantiene la esterilidad y el volumen de gota constante. Los recipientes se cargan en cámaras de estabilidad y se monitorizan con un método de HPLC. Los recipientes se esterilizan previamente y cumplen las especificaciones de la farmacopea.

Los datos de estabilidad de la formulación optimizada tras el almacenamiento a tiempo cero, 3 y 6 meses en un refrigerador (5°C ± 3 °C), en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C/60% HR), intermedio (30 °C/60% HR) y acelerado (40 °C/75% HR) se presentan en las Tablas 21 y 22.

Tabla 21. Resultados de estabilidad de las Composiciones 1, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 14, 16 de Latanoprost

Análisis de Latanoprost (%)	Tiempo cero	3 meses				6 meses			
		5 °C	25 °C	30 °C	40 °C	5 °C	25 °C	30 °C	40 °C
1	100,4	98,1	98,4	97,3	93,2	96,5	93,2	93,2	86,2
3	101,8	102,2	99,7	99,9	100,4	99,4	98,2	97,8	91,3
4	102,2	101,8	101,3	100,6	100,9	101,2	100,8	100,2	99,8
5	99,3	99,1	98,6	98,5	97,9	98,4	98,2	98,4	98,3
7	103,0	101,6	100,8	99,2	98,9	103,2	102,9	99,9	97,6
10	97,8	93,9	94,2	93,2	42,5	89,9	91,0	29,3	5,1
12	99,0	98,9	98,9	99,0	97,6	98,8	98,4	98,1	97,2
14	99,2	99,8	98,2	97,8	93,2	98,9	97,6	94,0	75,6
16	99,5	99,7	99,8	99	98,9	99,4	98,7	98,5	98,2

Tabla 22. Resultados de estabilidad de las Composiciones 1, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 14, 16 de Latanoprost-Timolol

Análisis de Latanoprost (%)	Tiempo cero	3 meses				6 meses			
		5 °C	25 °C	30 °C	40 °C	5 °C	25 °C	30 °C	40 °C
1	100,6	99,1	98,4	97,2	94,6	97,0	94,1	93,8	88,5
3	101,6	99,7	99,8	99,2	98,6	98,9	98,1	97,6	92,0
4	101,1	100,1	99,6	99,5	99,2	99,9	100,2	99,1	98,9
5	102,5	103,2	101,8	102,0	100,1	102,0	102,3	101,7	99,6

7	102,8	103,5	103,1	101,9	101,0	102,4	102,0	101,1	99,7
10	99,8	97,1	96,8	96,4	58,7	91,2	90,7	48,7	27,1
12	98,9	99,3	99,2	99,0	99,1	99,3	99,5	98,5	98,3
14	99,8	100,3	98,9	98,2	97,3	99,3	98,0	97,7	82,3
16	99,2	99,3	99,0	99,0	99,1	98,7	98,6	98,2	98,1

Ensayo de timolol (%)	Tiempo cero	3 meses				6 meses			
		5 °C	25 °C	30 °C	40 °C	5 °C	25 °C	30 °C	40 °C
1	99,7	100,1	99,4	99,1	99,2	99,2	99,4	99,0	98,7
3	100,8	100,2	100,0	100,3	99,8	99,8	100,3	99,2	99,3
4	99,2	99,5	99,9	98,7	98,4	100,1	99,5	98,8	98,4
5	100,3	99,7	100,0	99,2	99,3	100,5	99,0	99,4	98,5
7	101,5	101,3	101,2	102,6	101,3	101,3	101,2	101,8	102,8
10	102,0	101,5	101,0	102,5	101,4	100,9	101,9	102,0	101,7
12	100,9	100,4	100,2	100,6	100,1	100,3	100,5	100,8	100,3
14	101,4	101,3	101,2	101,3	102,3	102,9	103,2	102,8	101,8
16	101,9	100,9	101,3	101,2	103,0	101,2	101,4	102,8	100,5

Según los datos de estabilidad, el mayor contenido de Cremophor RH-40 potencia la estabilidad química de la formulación farmacéutica de prostaglandina mediante el mecanismo de formación de micelas.

Los contenidos de Cremophor RH-40 superiores al 1,5% están indicados para la estabilización de Latanoprost, ya que el perfil de estabilidad de la composición es estable incluso en condiciones de almacenamiento aceleradas (40 °C/75% de HR). Ni el polisorbato 20 ni el poloxámero 407 pueden estabilizar las composiciones de prostaglandina ya que el ensayo de Latanoprost disminuye en todas las condiciones de almacenamiento. Las micelas de estos tensioactivos no son lo suficientemente fuertes como para inhibir la adsorción de Latanoprost al recipiente o su hidrólisis. Por el contrario, la combinación de Cremophor RH-40 al 2,5% y poloxámero 407 al 1,5% (Composición 12), así como la combinación de Cremophor RH-40 al 2,5% y edetato disódico deshidratado (Composición 16) estabilizan la composición ya que el análisis de Latanoprost es constante incluso en condiciones de almacenamiento acelerado.

Basándose en las propiedades fisicoquímicas y el perfil de estabilidad de las presentes composiciones, la fórmula optimizada puede comprender un derivado de aceite de ricino como agente solubilizante (p. ej., Cremophor EL o Cremophor RH-40) o una combinación de Cremophor RH-40 con poloxámero 407 o una combinación de Cremophor RH-40 con edetato disódico deshidratado.

Para garantizar que el filtro utilizado durante el proceso de fabricación no retenga la sustancia farmacológica Latanoprost y no cause impurezas en el producto final, se realizó un estudio de filtración. El procedimiento simuló la filtración durante la producción, usando diferentes membranas filtrantes. Se recogieron muestras de la solución antes y después de la filtración y se analizaron mediante un método de determinación del contenido de fármaco y de impurezas. En total, se ensayaron cuatro materiales de membrana, PVDF modificado hidrófilo, PTFE, polietersulfona-PES y nailon.

Antes de la filtración, se seleccionaron 5 porciones de 2 mL cada una de la solución y la muestra de mezcla se analizó para determinar el contenido de fármaco y de sustancias relacionadas. Después de la filtración por cada membrana de filtro, se seleccionaron 5 porciones de 2 mL de la solución y la muestra de mezcla se analizó para determinar el contenido de fármaco y de sustancias relacionadas. Los resultados del estudio de filtración se presentan en las Tablas 23 y 24 a continuación.

Criterios de aceptación

El análisis (%) de API después de la filtración debe estar entre $\pm 2\%$ del análisis antes de la filtración.

La diferencia en % en las impurezas totales después de la filtración no debe ser mayor que 5% en comparación con las impurezas totales antes de la filtración.

5

Tabla 23. Resultados del estudio de filtración para Latanoprost

Antes de la filtración	
Análisis	
Muestra	Análisis (%) de Latanoprost
Promedio antes	98,8%

Impurezas	
ESPECIFICACIONES (LÍMITE)	Impurezas (%)
	Antes de la filtración
Impurezas totales (%) de Latanoprost (NMT 6,0%)	0,08%

Después de la filtración				
Análisis				
	Análisis (%)			
Muestra	Filtro 1 PVDF	Filtro 2 PES	Filtro 3 PTFE (hidrófilo)	Filtro 4 Nailon
Análisis (%) de Latanoprost	98,7%	97,9%	98,6%	98,5%

Impurezas				
ESPECIFICACIONES (LÍMITE)	Impurezas (%)			
	Filtro 1 PVDF	Filtro 2 PES	Filtro 3 PTFE (hidrófilo)	Filtro 4 Nailon
Impurezas totales (%) de Latanoprost (NMT 6,0%)	0,08%	0,08%	0,09%	0,08%

Tabla 24. Resultados del estudio de filtración para Latanoprost-Timolol

Antes de la filtración		
Análisis		
Muestra	Análisis (%) de Latanoprost	Análisis (%) de Timolol
Promedio antes	100,4%	95,3%

Impurezas	
-----------	--

ESPECIFICACIONES (LÍMITE)	Impurezas (%)
	Antes de la filtración
Impurezas totales (%) de Latanoprost (NMT 6,0%)	0,05%
Impurezas totales (%) de Timolol (NMT 3,0%)	0,01%

Después de la filtración				
Análisis				
	Análisis (%)			
Muestra	Filtro 1 PVDF	Filtro 2 PES	Filtro 3 PTFE (hidrófilo)	Filtro 4 Nailon
Análisis de Latanoprost (%)	100,6%	100,4%	101,0%	101,0%
Análisis de Timolol (%)	95,5%	95,5%	96,2%	95,6%

Impurezas				
ESPECIFICACIONES (LÍMITE)	Impurezas (%)			
	Filtro 1 PVDF	Filtro 2 PES	Filtro 3 PTFE (hidrófilo)	Filtro 4 Nailon
Impurezas (%) totales de Latanoprost (NMT 6,0%)	0,09%	0,08%	0,09%	0,11%
Impurezas (%) totales de Timolol (NMT 3,0%)	0,01%	0,02%	0,01%	0,01%

A partir de los resultados de todos los filtros estudiados no hay indicación de absorción de fármaco en ninguna membrana filtrante ya que el análisis parece ser estable antes y después de la filtración.

- 5 Aunque los filtros de nailon, PES y PTFE parecen no ser susceptibles de aumentar el nivel de sustancias relacionadas en el proceso de filtración, se selecciona el filtro de PVDF y se usará en el proceso de fabricación de la presente invención.

- 10 Con el fin de investigar la contaminación potencial de la punta durante el uso, es decir, tocando accidentalmente el ojo humano, se ha realizado un ensayo de exposición microbiana. Se preparó una suspensión de exposición que contenía *Brevundimonas Diminuta*. El cuentagotas del sistema PF multidosis se accionó sumergiendo la punta en la suspensión de exposición y se dejó a temperatura ambiente para simular las condiciones de uso.

La esterilidad de las formulaciones optimizadas también se comprobó tras el almacenamiento en el recipiente PF multidosis durante 6 meses a 40 °C. Los resultados de estos ensayos se presentan en la Tabla 25 a continuación.

Tabla 25. Resultados de los ensayos de esterilidad para la solución de colirio de Latanoprost y Latanoprost-Timolol PF en el recipiente PF multidosis.

Esterilidad tras el almacenamiento		
Ensayo	Requisitos	Resultado
Producto a tiempo cero	Estéril	Conforme
Producto después del almacenamiento durante 6 meses a 40 °C	Estéril	Conforme

Ensayo de esterilidad durante el uso		
Ensayo	Requisitos	Resultado
Producto a tiempo cero	Estéril	Conforme
Producto después del ensayo de uso	Estéril	Conforme

Ensayo de exposición de esterilidad durante el uso		
Análisis	Requisitos	Resultado
Producto a tiempo cero	Estéril	Conforme
Producto después de la exposición e incubación	Estéril	Conforme

Es obvio que el recipiente PF multidosis cumple los requisitos de esterilidad para la solución de colirio PF de Latanoprost y Latanoprost-Timolol.

Las composiciones preferidas según la presente invención se presentan en las Tablas 26 y 27 a continuación.

Tabla 26. Composiciones preferidas de solución de colirio PF de Latanoprost

Ingredientes	% p/v		
	Según la invención		
	No	No	Sí
Latanoprost	0,005	0,005	0,005
Cremophor RH-40 o Cremophor EL	1,500-5,000	1,500-5,000	2,500
Poloxámero 407	-	1,500-3,000	-
Edetato disódico deshidratado	-	-	0,111
NaCl	0,350-0,500	0,250-0,400	0,370
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,600-0,950	0,600-0,950	0,900
Na ₂ HPO ₄	0,100-0,200	0,100-0,200	0,130
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00		
Agua para inyecciones	c.s. 100,0		

Tabla 27. Composiciones preferidas de solución de colirio PF de Latanoprost-Timolol

Ingredientes	% p/v		
	Según la invención		
	No	No	Sí
Latanoprost	0,005	0,005	0,005
Timolol	0,500	0,500	0,500
Maleato de Timolol	0,683	0,683	0,683
Cremophor RH-40 o Cremophor EL	1,500-5,000	1,500-5,000	2,500
Poloxámero 407	-	1,500-3,000	-
Edetato disódico deshidratado	-	-	0,111
NaCl	0,300-0,450	0,300-0,400	0,360
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	0,650-0,800	0,600-0,750	0,800
Na ₂ HPO ₄	0,250-0,350	0,200-0,300	0,250
NaOH/HCl 1N	c.s. pH 6,00		
Agua para inyecciones	c.s. 100,0		

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oftálmica acuosa exenta de conservantes que consiste en Latanoprost o una combinación de Latanoprost y Timolol, una cantidad eficaz de un agente solubilizante para proporcionar una solubilidad adecuada, en donde dicho agente solubilizante es aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 en una cantidad de 1,5% a 5% p/v, los agentes tamponantes son dihidrogenofosfato de sodio dihidrato y fosfato disódico anhidro, el agente de tonicidad es cloruro de sodio, el agente quelante es edetato disódico deshidratado y, si es necesario, se añade hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para el ajuste del pH.
2. La composición farmacéutica oftálmica exenta de conservantes según la reivindicación 1, en donde la cantidad de cloruro de sodio en la composición es de 0,25% a 0,50% p/v.
3. La composición farmacéutica oftálmica exenta de conservantes según la reivindicación 1, en donde la cantidad de edetato disódico deshidratado es de hasta 0,15% p/v.
4. La composición farmacéutica oftálmica exenta de conservantes según cualquier reivindicación anterior, en donde el valor de pH está entre 5,8 y 6,2.
5. La composición farmacéutica oftálmica exenta de conservantes según cualquier reivindicación anterior, en donde la composición se esteriliza por filtración con una membrana de PVDF modificada hidrófila.
6. La composición farmacéutica oftálmica exenta de conservantes según cualquier reivindicación anterior, en donde se envasa en un recipiente multiuso equipado con un sistema de protección bacteriana integral.
7. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oftálmica acuosa exenta de conservantes que consiste en Latanoprost o una combinación de Latanoprost y Timolol, una cantidad eficaz de un agente solubilizante para proporcionar una solubilidad adecuada, en donde dicho agente solubilizante es aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 en una cantidad de 1,5% a 5% p/v, los agentes tamponantes son dihidrogenofosfato de sodio dihidrato y fosfato disódico anhidro, el agente de tonicidad es cloruro de sodio, el agente quelante es edetato disódico deshidratado y, si es necesario, se añade hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para el ajuste del pH, en donde dicho procedimiento tiene las siguientes etapas:
 - Adición sucesivamente en agua para inyección de cantidades apropiadas de cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, fosfato disódico anhidro, edetato disódico deshidratado y Timolol en el caso del producto FDC (combinación de dosis fija) para formar la Solución A.
 - Adición en agua para inyección de una cantidad apropiada de agente solubilizante y Latanoprost para formar la Solución B.
 - Mezclado de las soluciones A y B.
 - Ajuste del pH de la solución obtenida a 6 añadiendo hidróxido sódico o ácido clorhídrico.
 - Ajuste al volumen final añadiendo agua para inyección y agitación hasta homogeneización completa.
 - Ajuste del pH de nuevo, si es necesario, a 6 añadiendo hidróxido sódico o ácido clorhídrico.
 - Llenado aséptico de los viales mediante una membrana filtrante de esterilización.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en donde la composición se esteriliza bajo filtración con una membrana de PVDF modificada hidrófila.