

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS OFTÁLMICAS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

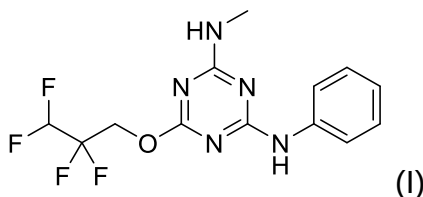
La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos con n.º 62/944.074, presentada el 5 de diciembre de 2019 y la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 63/077.196, presentada el 11 de septiembre de 2020. La descripción de cada una de estas solicitudes se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas.

ANTECEDENTES

El compuesto N²-metil-N⁴-fenil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (el compuesto de fórmula I) es un activador del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) y se ha descrito en, por ejemplo, el documento WO2017112951. Véase también, S. Lee, *et al.*, *J. Med. Chem.* 2017; 60, 3, 1210-1218, que describe la administración ocular del compuesto de fórmula I para aumentar el volumen de lágrimas en ratones. El documento WO2017112951 también describe la administración de activadores de CFTR como útiles en el tratamiento de los trastornos del ojo seco.



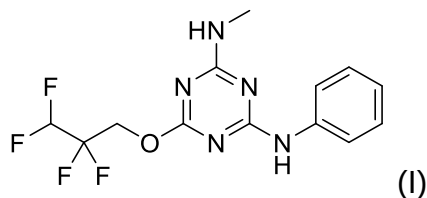
Existe la necesidad de desarrollar formulaciones adecuadas de fármacos que activen el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística para el tratamiento no sistémico de enfermedades o trastornos oculares, incluyendo el trastorno del ojo seco. Lo más particularmente, existe una necesidad de composiciones farmacéuticas oftálmicas estables al almacenamiento del compuesto de Fórmula I y sus sales de adición de ácido que sean adecuadas para la administración ocular.

SUMARIO

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas estables al almacenamiento del compuesto de Fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En algunos aspectos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden

(a) un compuesto de Fórmula I



5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración en dicha composición eficaz para tratar una enfermedad o afección ocular,

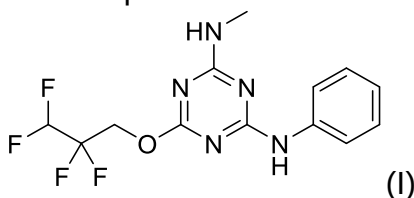
(b) agua,

(c) un solubilizante,

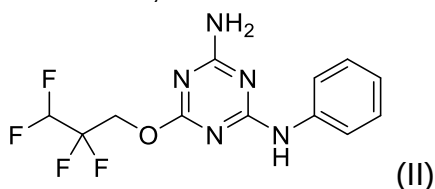
10 (d) un codisolvente y

(e) un sistema antioxidante.

En otros aspectos, la invención proporciona composiciones oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de Fórmula I:

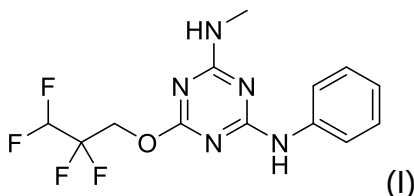


15 y no más del 0,5 %, preferentemente no más del 0,2 %, (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II,

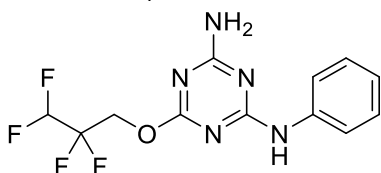


20 en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otros aspectos, la invención proporciona composiciones oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de Fórmula I:

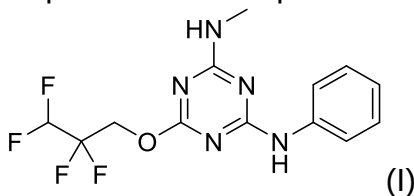


y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II,

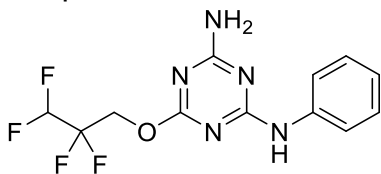


(II) presente en dicha composición no aumenta en más del 200 % medido mediante HPLC, tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otros aspectos más, la invención proporciona composiciones oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de Fórmula I:



y un sistema antioxidante, en donde dicho sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II,



(II) presentes en dicha composición en o por debajo del 0,5 %, preferentemente en o por debajo del 0,2 %, (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

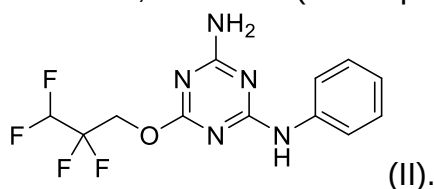
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

La presente invención puede entenderse por referencia a la siguiente descripción detallada que forma parte de la presente divulgación. La invención no está limitada a los métodos específicos, condiciones o parámetros descritos y/o mostrados en el presente documento y que la terminología usada en el presente documento es para los fines de describir las realizaciones particulares a modo de ejemplo solamente y no pretende ser limitante de la invención reivindicada.

Los términos científicos y técnicos usados vinculados con la presente solicitud deberán tener los significados que entienden habitualmente los expertos habituales en la técnica, a menos que se defina de otra manera en el presente documento.

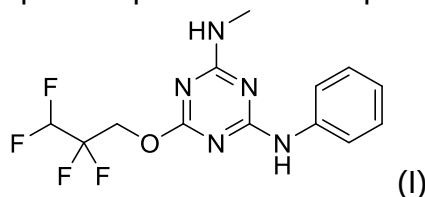
El compuesto de Fórmula I es un compuesto altamente lipófilo que tiene poca solubilidad en agua (<0,01 mg/ml en agua).

Al desarrollar el compuesto de Fórmula I para administración ocular, se produce una impureza de degradación inesperada, N²-fenil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (el compuesto de Fórmula II):



Sorprendentemente, el compuesto de Fórmula II no se forma durante los estudios de degradación forzada del compuesto de Fórmula I. En cambio, el compuesto de Fórmula II se forma durante el almacenamiento. La formación del compuesto de Fórmula II se retarda y/o elimina mediante la inclusión de un "sistema antioxidante", como se describe en el presente documento, en las nuevas composiciones de solución oftálmica descritas en el presente documento.

En algunos aspectos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden un compuesto de Fórmula I



o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica comprende un

compuesto de Fórmula I. En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica comprende una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

5 Como se usa en el presente documento, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son conocidas por los expertos en la técnica. En el documento WO2017112951 se describen ejemplos de dichas sales de los compuestos de Fórmula I.

10 En algunos aspectos, el compuesto de Fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente a una concentración en dicha composición eficaz para tratar una enfermedad o afección ocular. Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o afección ocular" se refiere a cualquier enfermedad o afección del
15 ojo.

Las composiciones de la invención comprenden el compuesto de Fórmula I a una concentración eficaz para tratar la enfermedad o afección ocular. La concentración del compuesto de Fórmula I que es eficaz en este sentido variará dependiendo de las características y estado del sujeto, así como la enfermedad
20 o afección ocular.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección ocular es el trastorno del ojo seco. El "trastorno del ojo seco" (u "ojo seco") se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos con características comunes de reducción del volumen lagrimal e hiperosmolaridad del líquido lagrimal, que conducen a la
25 inflamación en la superficie ocular. Los síntomas del ojo seco incluyen molestias oculares y alteraciones visuales. Las molestias oculares pueden incluir escozor, sensación de ardor o picazón en los ojos; mucosidad fibrosa en o alrededor de los ojos; y enrojecimiento de los ojos. La alteración visual puede incluir sensibilidad a la luz; dificultad para usar lentes de contacto; y dificultad para
30 conducir de noche. Los signos de ojo seco incluyen daño en las células epiteliales de la córnea. En algunas realizaciones, el trastorno del ojo seco es el síndrome de Sjogren.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección ocular es la conjuntivitis alérgica.

35 En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I, o

una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones de la invención es de aproximadamente 0,5 % (p/v) a aproximadamente 0,005 % (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I.

5 En otras realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones de la invención es de aproximadamente 0,2 % (p/v) a aproximadamente 0,01 % (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I.

10 En otras realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones de la invención es de aproximadamente 0,1 % (p/v) a aproximadamente 0,005 % (p/v).

15 En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones de la invención es de aproximadamente 0,034 % (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I.

20 En otras realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones de la invención es 0,034 % (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I.

25 En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones de la invención es de aproximadamente 0,01 % (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I.

30 En otras realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en las composiciones de la invención es 0,01 % (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I.

35 En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden agua. En algunas realizaciones, el agua es agua estéril.

En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden un solubilizante. Un solubilizante es un excipiente que ayuda a la disolución del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, el solubilizante es un tensioactivo.

En algunas realizaciones, el solubilizante es un tensioactivo aniónico.

35 En otras realizaciones, el solubilizante es un tensioactivo catiónico.

En aún otras realizaciones, el solubilizante es un tensioactivo no iónico.

En algunas realizaciones, el solubilizante es un éster graso de polioxietileno, un aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, un polioxietileno polioxipropilenglicol, un estearato de polioxilo, un hidroxiestearato de polioxilo, un poloxámero o una povidona.

En algunas realizaciones, el solubilizante es monooleato de poli(oxietileno)sorbitán, monoestearato de poli(oxietileno)sorbitán, monopalmitato de poli(oxietileno)sorbitán, monolaurato de poli(oxietileno)sorbitán, trioleato de poli(oxietileno)sorbitán o triestearato de poli(oxietileno)sorbitán.

En algunas realizaciones, el solubilizante es aceite de ricino polioxietilenado hidrogenado 10, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 35 (es decir, aceite de ricino polioxilo 35), aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 40, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 50 o aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60,

En algunas realizaciones, el solubilizante es polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, polioxietileno (42) polioxipropileno (67) glicol, polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol, polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol o polioxietileno (20) polioxipropileno (20) glicol.

En algunas realizaciones, el solubilizante es estearato de polioxilo 40, hidroxiestearato de polioxilo 15, povidona K30, povidona K90, poloxámero 407 o poloxámero 188.

En algunas realizaciones, el solubilizante es estearato de polioxilo 40.

En otras realizaciones, el solubilizante es aceite de ricino polioxilo 35.

En algunas realizaciones, la cantidad de solubilizante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención oscila entre aproximadamente el 1 % (p/v) y aproximadamente el 15 % (p/v).

En otras realizaciones, la cantidad de solubilizante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención oscila entre aproximadamente el 4 % (p/v) y aproximadamente el 8 % (p/v).

En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden estearato de polioxilo 40. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden aproximadamente el 5 % (p/v) de estearato de polioxilo 40. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden 5 % (p/v) de estearato de polioxilo 40

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden aproximadamente el 7 % (p/v) de estearato de polioxilo 40. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden un 7 % (p/v) de estearato de polioxilo 40.

5 En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden aceite de ricino polioxilo 35. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden aproximadamente un 5 % (p/v) de aceite de ricino polioxilo 35. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden un 5 % (p/v) de aceite de ricino polioxilo
10 35.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden aproximadamente un 7 % (p/v) de aceite de ricino polioxilo 35. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas comprenden un 7 % (p/v) de aceite de ricino polioxilo 35.

15 En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden un codisolvente. Un codisolvente es un disolvente, distinto de agua, que es adecuado para su uso en una composición oftálmica.

En algunas realizaciones, el codisolvente es un disolvente orgánico soluble en agua.

20 En otras realizaciones, el codisolvente es un disolvente orgánico miscible en agua.

En otras realizaciones, el codisolvente es un polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, etanol, alcohol bencílico o mezclas de los mismos.

25 En algunas realizaciones, el codisolvente es PEG-300, PEG-400, PEG-4000, PEG-8000 o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el codisolvente es PEG-400.

En otras realizaciones, el codisolvente es propilenglicol.

En algunas realizaciones, el codisolvente es una mezcla de PEG-400 y propilenglicol.

30 En algunas realizaciones, la cantidad de codisolvente en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención oscila entre aproximadamente el 0,5 % (p/v) y aproximadamente el 10 % (p/v).

35 En algunas realizaciones, la cantidad de codisolvente en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención oscila entre aproximadamente el 1 % (p/v) y aproximadamente el 3 % (p/v).

En algunos aspectos, la composición farmacéutica oftálmica de la invención comprende PEG, por ejemplo, el documento PEG-400. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden aproximadamente el 1 % (p/v) de PEG-400. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden 1 % (p/v) de PEG-400.

En algunos aspectos, la composición farmacéutica oftálmica de la invención comprende propilenglicol. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden aproximadamente 1 % (p/v) de propilenglicol. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden 1 % (p/v) de propilenglicol.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden aproximadamente el 1 % (p/v) de PEG-400 y aproximadamente el 1 % (p/v) de propilenglicol. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden 1 % (p/v) de PEG-400 y 1 % (p/v) de propilenglicol.

En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden un "sistema antioxidante". Un sistema antioxidante es un excipiente o combinación de excipientes que reduce y/o elimina la formación de productos de degradación de compuestos de Fórmula I en las composiciones oftálmicas de la invención, tras el almacenamiento. Si bien no desea quedar ligado a teoría mecanicista alguna en particular, los sistemas antioxidantes de la invención reducen y/o eliminan la formación de productos de degradación oxidativa del compuesto de Fórmula I en las composiciones oftálmicas de la invención. La N-desmetilación es un ejemplo de un proceso de degradación oxidativa.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante comprende bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio o hidratos del mismo, sulfito sódico, sulfato sódico, palmitato de ascorbilo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sales de los mismos o ácido cítrico o sales del mismo, ácido ascórbico o sales del mismo o combinaciones de estos compuestos.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante comprende EDTA disódico o un hidrato del mismo, tal como, por ejemplo, EDTA disódico dihidrato.

En otras realizaciones, el sistema antioxidante comprende tiosulfato de

sodio pentahidratado.

En otras realizaciones, el sistema antioxidante comprende palmitato de ascorbilo.

5 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante comprende una combinación de EDTA disódico o un hidrato del mismo y tiosulfato de sodio pentahidratado.

En otras realizaciones, el sistema antioxidante comprende una combinación de EDTA disódico o un hidrato del mismo y palmitato de ascorbilo.

10 En algunas realizaciones, la cantidad de sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención oscila entre aproximadamente el 0,01 % (p/v) y aproximadamente el 0,6 % (p/v).

En algunas realizaciones, la cantidad de sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención oscila entre aproximadamente el 0,05 % (p/v) y aproximadamente el 0,5 % (p/v).

15 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente del 0,01 % (p/v) a aproximadamente el 0,40 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo.

20 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente del 0,05 % (p/v) a aproximadamente el 0,20 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo.

25 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente 0,10 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende EDTA disódico al 0,10 % (p/v) o un hidrato del mismo.

30 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente del 0,01 % (p/v) a aproximadamente el 0,40 % (p/v) de tiosulfato de sodio pentahidratado.

35 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente del 0,05 % (p/v) a aproximadamente el 0,25 % (p/v) de tiosulfato de sodio

pentahidratado.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente 0,20 % (p/v) de tiosulfato de sodio pentahidratado.

- 5 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende 0,20 % (p/v) de tiosulfato de sodio pentahidratado.

- 10 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente del 0,01 % (p/v) a aproximadamente el 0,10 % (p/v) de palmitato de ascorbilo.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente del 0,01 % (p/v) a aproximadamente el 0,04 % (p/v) de palmitato de ascorbilo.

- 15 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente 0,02 % (p/v) de palmitato de ascorbilo.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende 0,02 % (p/v) de palmitato de ascorbilo.

- 20 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 0,40 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo, y de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 0,40 % (p/v) tiosulfato de sodio pentahidratado.

- 25 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,20 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo, y de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,25 % (p/v) tiosulfato de sodio pentahidratado.

- 30 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente 0,10 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo, y aproximadamente 0,20 % (p/v) de tiosulfato de sodio pentahidratado.

- 35 En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende 0,10 % (p/v) de EDTA

disódico o un hidrato del mismo y 0,20 % (p/v) de tiosulfato de sodio pentahidratado.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende de aproximadamente el 5 0,01 % (p/v) a aproximadamente el 0,40 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo, y aproximadamente del 0,01 % (p/v) a aproximadamente el 0,10 % (p/v) palmitato de ascorbilo.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende de aproximadamente el 10 0,05 % (p/v) a aproximadamente el 0,20 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo, y aproximadamente del 0,01 % (p/v) a aproximadamente el 0,04 % (p/v) palmitato de ascorbilo.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende aproximadamente el 0,10 % 15 (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo, y aproximadamente el 0,02 % (p/v) de palmitato de ascorbilo.

En algunas realizaciones, el sistema antioxidante en las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprende 0,10 % (p/v) de EDTA disódico o un hidrato del mismo y 0,02 % (p/v) de palmitato de ascorbilo.

20 En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden además un agente de tonicidad. Un agente de tonicidad es un excipiente que ajusta la osmolalidad de la composición oftálmica.

En algunas realizaciones, el agente de tonicidad es cloruro de sodio, cloruro potásico, dextrosa, manitol o glicerina.

25 En algunas realizaciones, el agente de tonicidad es cloruro de sodio.

La cantidad del agente de tonicidad en las composiciones oftálmicas de la invención será una cantidad suficiente para ajustar la osmolalidad de la composición a una osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 600 mOsm/kg. La osmolalidad se mide de 30 acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (USP) <785>.

En algunas realizaciones, la cantidad del agente de tonicidad en las composiciones oftálmicas de la invención será una cantidad suficiente para hacer que la osmolalidad de la composición caiga dentro del rango de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 350 mOsm/kg.

35 En otras realizaciones, la cantidad del agente de tonicidad en las

composiciones oftálmicas de la invención será una cantidad suficiente para ajustar la osmolalidad de la composición desde alrededor de 280 mOsm/kg hasta alrededor de 320 mOsm/kg.

5 En algunas realizaciones, la cantidad del agente de tonicidad presente en las composiciones oftálmicas de la invención es una cantidad de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v).

En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden además un agente de viscosidad. Un agente de viscosidad es un excipiente que aumenta la viscosidad de la composición.

10 En algunas realizaciones, el agente de viscosidad es hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (5 cps, 4000 cps, 15000 cps); hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) sódica (es decir, CMC sódica; por ejemplo, Cekol 150), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP; o povidona), povidona K30, povidona K90, carbómero 940, carbómero 15 974P, carbómero 980, povidona K30, povidona K90, goma gellan o goma xantana.

En algunas realizaciones, el agente de viscosidad es carboximetilcelulosa (CMC) sódica.

20 En algunas realizaciones, la cantidad del agente de viscosidad está presente en las composiciones oftálmicas de la invención en una cantidad suficiente para ajustar la viscosidad de la composición desde aproximadamente 2 cP hasta aproximadamente 60 cP. La viscosidad se mide utilizando un reómetro/viscosímetro rotacional (por ejemplo, un viscosímetro Brookfield, Modelo: LVDV-E con husillo y conjunto de adaptador UL mejorado con camisa 25 de agua); la temperatura de la muestra se mantiene a $25,0 \pm 0,1$ °C durante la medición.

En otras realizaciones, el agente de viscosidad está presente en las composiciones oftálmicas de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,05 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v).

30 En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención comprenden además un sistema tampón. Un sistema tamponador es un excipiente o combinación de excipientes que tamponan el pH de la composición. Un sistema tampón comprende un ácido y su base conjugada.

35 En algunas realizaciones, el sistema tampón es un tampón fosfato, un tampón citrato, un tampón acetato o un tampón borato.

En algunas realizaciones, el sistema tampón es un tampón fosfato.

En algunas realizaciones en las que el sistema tampón es un tampón fosfato, el sistema tampón comprende dihidrógeno fosfato de sodio (también conocido como fosfato monosódico o fosfato de sodio monobásico) y fosfato disódico (también conocido como hidrógeno fosfato de sodio o fosfato de sodio dibásico).

En algunas realizaciones, el sistema tampón es un tampón citrato.

En algunas realizaciones en las que el sistema de tampón es un tampón citrato, el sistema tampón comprende citrato de sodio y ácido cítrico.

En algunas realizaciones, el sistema tampón un tampón acetato.

En algunas realizaciones en las que el sistema tampón es un tampón acetato, el sistema tampón comprende acetato de sodio y ácido acético.

En otras realizaciones, el sistema tampón un tampón borato.

En algunas realizaciones en las que el sistema tampón es un tampón borato, el sistema tampón comprende borato de sodio y ácido bórico.

En algunas realizaciones, el sistema tampón está presente en las composiciones oftálmicas de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 0,5 % (p/v).

En algunas realizaciones, el pH de las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención está dentro del intervalo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. El pH se mide de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (USP) <791>. Las mediciones se realizan a 25 ± 2 °C.

En otras realizaciones, el pH de las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención está dentro del intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0.

En otras realizaciones, el pH de las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención está dentro del intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5.

En otras realizaciones, el pH de las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención está dentro del intervalo de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas de la invención pueden comprender además un agente antimicrobiano. Un antimicrobiano es un excipiente que inhibe el crecimiento de microorganismos en las composiciones farmacéuticas oftálmicas.

En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es cloruro de benzalconio (BAK), clorobutanol, cloruro de bencetonio, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico o timerisol.

5 En algunos aspectos, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,5 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

Como se usa en el presente documento, la frase "mediante HPLC" significa que la cantidad citada se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución.

10 En algunas realizaciones, "mediante HPLC" significa "por % de área de HPLC". En estas realizaciones, el área bajo la curva de respuesta correspondiente al analito en cuestión en un cromatograma de HPLC (en el que el cromatograma de HPLC se genera utilizando un detector UV que controla la longitud de onda de 264 nm) se compara con el área bajo la curva de respuesta
15 correspondiente al compuesto de fórmula I. En estas realizaciones, el cromatograma de HPLC se obtiene en condiciones en las que la respuesta del detector a los analitos de interés varía linealmente con la concentración de los analitos en la muestra. Además, el cromatograma de HPLC se obtiene en condiciones en las que los picos de las impurezas se separan entre sí y del pico
20 del compuesto de Fórmula I.

Por ejemplo, una composición no contiene más del 0,2 % mediante HPLC % del área de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I cuando, tras el análisis de la muestra mediante HPLC como se ha descrito anteriormente, el área bajo el pico de cualquier impureza
25 individual no es superior al 0,2 % del área bajo el pico del compuesto de Fórmula I.

En otras realizaciones, "mediante HPLC" significa "mediante HPLC % en peso". En estas realizaciones, el área bajo la curva de respuesta correspondiente al analito en cuestión en un cromatograma de HPLC se compara con el área bajo
30 la curva de respuesta del compuesto de Fórmula I en un cromatograma de HPLC generado a partir de un estándar que contiene un peso conocido del compuesto de fórmula I. Los cromatogramas de HPLC de la muestra de analito y la muestra estándar se obtienen en las mismas condiciones (por ejemplo, el cromatograma de HPLC se genera usando un detector UV que controla la longitud de onda de
35 264 nm). Es más, en estas realizaciones, los cromatogramas de HPLC se

obtienen en condiciones en las que la respuesta del detector a los analitos de interés varía linealmente con la concentración de los analitos en las muestras. Además, los cromatogramas de HPLC se obtienen en condiciones en las que los picos de las impurezas se separan entre sí y del pico del compuesto de Fórmula I.

5 Por ejemplo, una composición no contiene más del 0,2 % (mediante HPLC en peso %) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I cuando, tras el análisis de la muestra mediante HPLC como se ha descrito anteriormente, el peso de cualquier impureza individual en la muestra no es superior al 0,2 % en peso de la cantidad de Fórmula I.

Como se usa en el presente documento, el término "impureza" se refiere a un compuesto que está presente en la composición y es (o es probable que sea) un producto de degradación del compuesto de fórmula I.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,5 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,4 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,3 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,2 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

30 En otros aspectos, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,5 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la
35 composición.

En otros aspectos, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,4 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otros aspectos, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,3 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otros aspectos, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,2 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otros aspectos, la composición farmacéutica oftálmica de la invención no contiene más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones de la invención descrita en el presente documento, "almacenamiento en un recipiente cerrado" se refiere al almacenamiento en un vial de vidrio tapado. En otras realizaciones de la invención descritas en el presente documento, "almacenamiento en un recipiente cerrado" se refiere al almacenamiento en un vial de vidrio USP Tipo 1 con tapón de caucho de butilo recubierto con Flurotec y sello de aluminio.

En algunas realizaciones de la invención descrita en el presente

documento, "almacenamiento en un recipiente cerrado" se refiere al almacenamiento en una botella de polietileno de baja densidad (LDPE) tapada. En otras realizaciones de la invención descritas en el presente documento, "almacenamiento en un recipiente cerrado" se refiere al almacenamiento en
5 botella de LDPE con tapa de HDPE.

Como se usa en el presente documento, la expresión "fecha de caducidad" para un lote de fabricación de una forma de dosificación acabada de un medicamento se refiere al final del período de tiempo durante el cual una autoridad reguladora está convencida de que se puede esperar que el producto
10 distribuido del lote permanezca lo suficientemente estable bajo el almacenamiento especificado condiciones (es decir, para retener suficiente fuerza, calidad y pureza) para dispensar, de forma que la fecha de caducidad pueda ser comunicada junto con el producto distribuido del lote.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "fecha de caducidad comercialmente aceptable" se refiere a una fecha de caducidad que es lo suficientemente larga para facilitar la distribución eficiente de la fabricación de un medicamento, típicamente un período de tiempo que es igual o mayor a 6 a 12 meses y, más preferentemente un período que sea igual o superior a 18 a 24 meses. Se conocen en la técnica métodos para determinar la estabilidad y
20 satisfacer a las autoridades reguladoras de que la forma de dosificación acabada de un medicamento permanecerá suficientemente estable antes de la fecha de caducidad.

En algunas realizaciones, el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-
25 75 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 2-8 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5-50 °C.

30 En otras realizaciones más, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15-50 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado se realiza en una atmósfera que tiene una humedad relativa de alrededor del 25-80 %.

35 En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a

una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no

más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un vial de vidrio cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un vial de vidrio cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

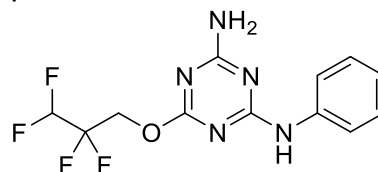
En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la

invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en una botella de LDPE cerrada, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) de cualquier impureza individual, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en una botella de LDPE cerrada, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunos aspectos, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 0,5 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, con



respecto a la cantidad del compuesto de Fórmula I; (II).

En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 0,4 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en

relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 0,3 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 0,2 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

- 10 En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

- 15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- 20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,4 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- 25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,3 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- 30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,2 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- 35 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,2 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la
10 composición.

En algunas realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15-50 °C.

15 En otras realizaciones más, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5-50 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

20 En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad
25 relativa del 25 %.

En algunas realizaciones, el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

En otras realizaciones, el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

30 En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C durante al menos 6 meses, durante al
35 menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o

antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un vial de vidrio cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de

40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- 5 En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un vial de vidrio cerrado, almacenada a una temperatura de
- 10 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de
- 15 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en una botella de LDPE cerrada, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18
- 25 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del
- 35

almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

5 En otras realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica de la invención contiene no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del
10 almacenamiento en una botella de LDPE cerrada, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

15 En otros aspectos, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 2,0 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I. Una composición no contiene más del 2,0 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I cuando, tras el análisis de la muestra mediante HPLC
20 como se ha descrito anteriormente, la suma total del área bajo los picos de las impurezas no es superior al 2,0 % del área bajo el pico del compuesto de Fórmula I.

En otros aspectos, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 1,5 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con
25 la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En otros aspectos, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 1,0 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En otros aspectos, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 0,5 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con
30 la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 2,0 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un
35 recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses,

durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

5 En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 1,5 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

10 En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 1,0 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

15 En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 0,5 % (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

20 En algunas realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 2-8 °C.

25 En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5-50 °C.

En otras realizaciones más, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15-50 °C.

30 En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa

35

del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

En algunas realizaciones, el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

En otras realizaciones, el recipiente cerrado es una botella de LDPE
5 tapada.

En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 % (mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado,
10 almacenada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no
15 contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 % (mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %
20 durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 %
25 (mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de
30 caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 % (mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un vial de vidrio
35 cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una

humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no
5 contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 %
(mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del
compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado,
almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad
relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante
10 al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de
caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no
contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 %
(mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del
15 compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un vial de vidrio
cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una
humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12
meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una
fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

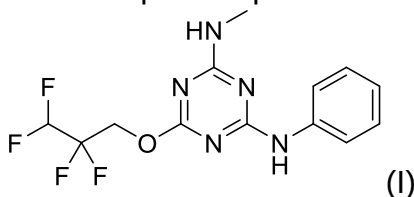
En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no
20 contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 %
(mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del
compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado,
almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad
relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante
25 al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de
caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no
contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 %
30 (mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del
compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en una botella de LDPE
cerrada, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una
humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12
meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una
35 fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

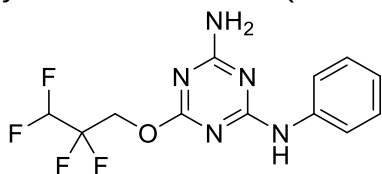
En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 % (mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, las composiciones oftálmicas de la invención no contienen más del 2,0 %, no más del 1,5 %, no más del 1,0 % o no más del 0,5 % (mediante HPLC) del total de impurezas, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en una botella de LDPE cerrada, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunos aspectos, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de Fórmula I:



y no más del 0,5 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II,



(II) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de fórmula I y no más del 0,4 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

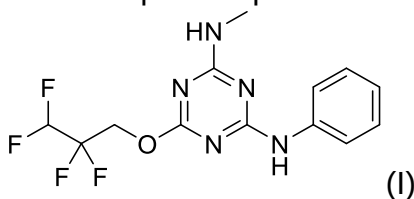
En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de fórmula I y no más del 0,3 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con

la cantidad del compuesto de Fórmula I.

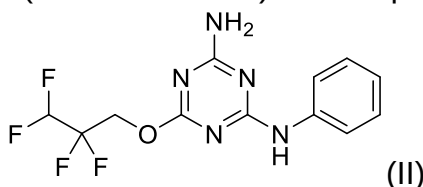
En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de fórmula I y no más del 0,2 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de fórmula I y no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I.

En algunos aspectos, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de Fórmula I:



y no más del 0,5 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II,



en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de fórmula I y no más del 0,4 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de fórmula I y

no más del 0,3 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o
5 antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de fórmula I y no más del 0,2 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con
10 la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de fórmula I y no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento de dicha
15 composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o
20 antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

25 En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 2-8 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5-50 °C.

En otras realizaciones más, el almacenamiento en un recipiente cerrado
30 es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15-50 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a
35 una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 %;

o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

5 En algunas realizaciones, el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

En otras realizaciones, el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del

compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en un vial de vidrio cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en un vial de vidrio cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

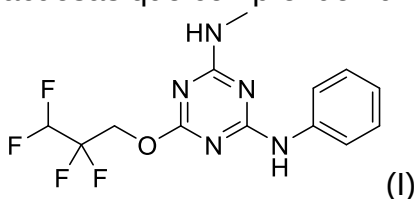
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en una botella de LDPE cerrada, almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12

meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

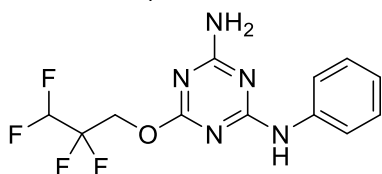
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en un recipiente cerrado, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y no más del 0,5 %, no más del 0,4 %, no más del 0,3 %, no más del 0,2 % o no más del 0,1 % (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, después del almacenamiento en una botella de LDPE cerrada, almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otros aspectos, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de Fórmula I:



y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II,



(II) presente en dicha composición no aumenta en más del 200 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para dicha composición.

Como se usa en el presente documento, la expresión "no aumenta en más

del 200 % medido mediante HPLC" significa que la cantidad del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, medida mediante HPLC, no aumenta en más del 200 % desde el almacenamiento inicial de la composición hasta el final de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición almacenada. Puede determinarse si la cantidad del compuesto de Fórmula II ha aumentado durante el almacenamiento analizando la composición mediante HPLC antes del almacenamiento, analizando la composición mediante HPLC después del almacenamiento y comparando la cantidad de Fórmula II antes del almacenamiento con la cantidad de Fórmula II después del almacenamiento. Además, tal como se ha analizado anteriormente, los cromatogramas de HPLC se generan utilizando un detector UV que controla la longitud de onda de 264 nm. Además, los cromatogramas de HPLC se obtienen en condiciones en las que la respuesta del detector a los analitos de interés varía linealmente con la concentración de los analitos en la muestra. Además, los cromatogramas de HPLC se obtienen en condiciones en las que los picos de las impurezas se separan entre sí y del pico del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en dicha composición no aumenta en más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para dicha composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición no aumenta en más del 200 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses; durante al menos 12 meses; durante al menos 18 meses; durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la

composición no aumenta en más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses; durante al menos 12 meses; durante al menos 18 meses; durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 2-8 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5-50 °C.

En otras realizaciones más, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15-50 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

En algunas realizaciones, el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

En otras realizaciones, el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas

acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado
5 almacenado a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C en una atmósfera con una humedad relativa de aproximadamente 25-80 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

10 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado
15 almacenado a una temperatura de 25 °C en un atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un vial de vidrio cerrado
20 almacenado a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado
30 almacenado a una temperatura de 40 °C en un atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de
35

caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la
5 composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un vial de vidrio cerrado almacenado a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de
10 caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la
composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante
15 HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura de 25 °C en un atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de
caducidad comercialmente aceptable para la composición.

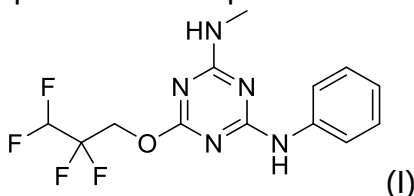
En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la
composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante
20 HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un vial de vidrio cerrado almacenado a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de
25 caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la
composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante
30 HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura de 40 °C en un atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante
35

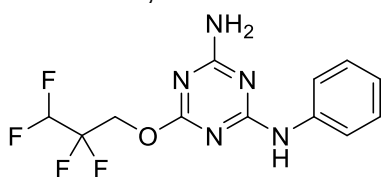
al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la invención comprenden un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición no aumenta en más del 200 %, o más del 100 % medido mediante HPLC tras el almacenamiento de dicha composición en una botella de LDPE cerrada almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunos aspectos, la divulgación se refiere a una composición oftálmica acuosa que comprende un compuesto de Fórmula I:



y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II,



(II) presente en la composición a o por debajo

del 0,5 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a una composición oftálmica acuosa que comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición a o por debajo del 0,4 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a una composición

oftálmica acuosa que comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición a o por debajo del 0,3 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a una composición oftálmica acuosa que comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición a o por debajo del 0,2 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a una composición oftálmica acuosa que comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición a o por debajo del 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado.

En algunas realizaciones, el almacenamiento es de al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 2-8 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5-50 °C.

En otras realizaciones más, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15-50 °C.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

En otras realizaciones, el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

En algunas realizaciones, el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

En otras realizaciones, el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la

cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un vial de vidrio cerrado almacenado a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 60 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con

la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un vial de vidrio cerrado almacenado a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en una botella de LDPE cerrada almacenada a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en un recipiente cerrado almacenado a una temperatura de 40 °C

en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica oftálmica acuosa comprende un compuesto de Fórmula I y un sistema antioxidante, en donde el sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II presente en la composición en o por debajo del 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 % o 0,1 % (mediante HPLC) en relación con
10 la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de la composición en una botella de LDPE cerrada almacenada a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 % durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable
15 para la composición.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la divulgación se envasan individualmente, en cuentagotas transparentes preesterilizados, de 30 µl a 50 µl, tales como cuentagotas de 40 µl.

20 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la divulgación se proporcionan en un kit que comprende viales del compuesto de la solución oftálmica del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el kit comprende 3-10 viales, por ejemplo, 4 o 5 viales que contienen 2-5 ml (por ejemplo, 3 o 4 ml) del compuesto de fórmula (I) como
25 solución oftálmica al 0,03-0,04 % (por ejemplo, 0,034 %). Cada vial se usa una vez al día de dosificación.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la divulgación se almacenan entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F).

En algunas realizaciones, la dosis de las composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de la divulgación es una gota por ojo por día.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para proporcionar una mejor comprensión del tema descrito en el presente documento. Estos ejemplos no deben considerarse como limitantes del objeto descrito. Se entiende que los
35 ejemplos y realizaciones que se describen en el presente documento son tienen

finés ilustrativos y que serán evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos y están incluidos en su alcance, y que se pueden realizar sin apartarse del alcance de la presente invención.

Métodos de HPLC:

5 Los análisis de HPLC se realizan utilizando un sistema de HPLC de Agilent equipado con un detector de UV que monitoriza a 264 nm.

Las separaciones cromatográficas se realizan en un sistema que utiliza una columna Ghostbuster Welch de 4,6 mm x 50 mm, una precolumna Phenomenex C8 de 4,0 mm x 3,0 mm y una columna analítica Halo C8, de
10 4,6 mm x 150 mm, de 2,7 µm. El calentador de la columna se mantiene a 40 °C y el caudal es de 1,0 ml/min.

La muestra se eluye usando un gradiente que comprende un gradiente lineal de 0 a 20 % de eluyente B durante 13 minutos, seguido de 20 a 90 % de eluyente B durante 27 minutos, seguido de 90 a 0 % de eluyente B en 5 minutos
15 y se mantiene durante 5 minutos al 100 % de A durante un tiempo total de carrera de 50 minutos.

El eluyente A es ácido perclórico al 0,05 % en agua desionizada. El eluyente A se prepara mezclando 0,5 ml de ácido perclórico (70 % de ACS de calidad reactiva) con 1000 ml de agua desionizada. La solución se desgasifica
20 antes de su uso.

El eluyente B es acetonitrilo/metanol (80/20) y se prepara mezclando 800 ml de acetonitrilo (calidad HPLC) con 200 ml de metanol (calidad HPLC).

La solución blanco se prepara mezclando 740 ml de agua DI con 260 ml de ACN.

25 El diluyente se prepara mezclando 900 ml de agua desionizada (agua DI) y 100 ml de acetonitrilo (ACN).

Se prepara una solución patrón madre del compuesto de Fórmula I pesando con precisión aproximadamente $34,0 \pm 3$ mg de patrón de referencia de Fórmula I en un matraz aforado de 100 ml, añadiendo aproximadamente 50 ml
30 de ACN para disolver, con sonicación si es necesario para disolver el compuesto de Fórmula (I), y a continuación diluyendo hasta la marca con ACN.

Se prepara una solución patrón de trabajo de Fórmula I añadiendo 5,0 ml de la solución patrón madre en un matraz aforado de 25 ml y diluyendo hasta la marca con Diluyente. Este patrón tiene una concentración nominal de Fórmula I
35 de aproximadamente 68 µg/ml. La concentración de Fórmula I en la solución

patrón de trabajo, o *Cstd* (en microgramos por mililitro), se calcula multiplicando la concentración de Fórmula 1 en la solución patrón madre (*Wstd* (mg)/100 ml) por (1) el % en peso de pureza del patrón de referencia del compuesto de Fórmula (I) utilizado para preparar la solución patrón madre (pureza), por (2) el factor de dilución de 5 ml/25 ml, que es el volumen de la solución patrón madre dividido por el volumen de la solución patrón de trabajo, y por (3) el factor de conversión de µg a mg 1000 µg/mg. Esta relación se muestra mediante la ecuación:

$$Cstd \left(\frac{\mu g}{ml} \right) = \frac{Wstd}{100 ml} \times pureza \times 5,0 \frac{ml}{25ml} \times 1000 \mu g/mg,$$

dónde *Wstd* es el peso del patrón de referencia del compuesto de Fórmula (I) en mg y *pureza* es la pureza del patrón de referencia de Fórmula I.

Se prepara una solución patrón de control de la misma manera que la solución patrón de trabajo.

Se prepara una solución de límite de cuantificación (LOQ) añadiendo 2,0 ml del patrón de trabajo a un matraz aforado de 100 ml y diluyendo hasta la marca con la solución blanco. Se añaden 2,5 ml de la mezcla resultante a un matraz aforado de 50 ml y se diluye hasta la marca con solución blanco.

La solución de muestra se prepara añadiendo 4,0 ml de una composición de la invención a un matraz aforado de 20 ml, añadiendo 4 ml de ACN, con sonicación durante 10 minutos y luego diluyendo hasta la marca con Diluyente. La solución de muestra tiene una concentración nominal del compuesto de Fórmula (I) de 68 µg/ml.

La inyección de la solución de muestra está entre paréntesis con las inyecciones de la solución patrón de trabajo.

El % de la indicación de la etiqueta (la indicación de la etiqueta es la concentración indicada de Fórmula 1) se calcula como:

$$\%LC = \frac{Aspl}{Astd} \times \frac{(Cstd)(DV)}{(Vspl)(1000)(LC)} \times 100$$

en donde:

Aspl = área del pico de la Fórmula I en la muestra;
Astd = área promedio del pico de Fórmula I en dos inyecciones de solución patrón de trabajo entre paréntesis;
Cstd = concentración de la solución patrón de trabajo en µg/ml;
DV – volumen de dilución de la muestra; 20 ml;
Vspl = volumen de muestra, 4,0 ml;

LC = indicación de la etiqueta, 0,34 mg/ml; y

1000 = conversión µg/mg.

El % de impureza (% en peso) se calcula

$$\%IMP = \frac{A_{imp}}{A_{std}} \times \frac{(C_{std})(DV)}{(V_{spl})(1000)(LC)(RRF)} \times 100$$

5 en donde:

A_{imp} = Área del pico de una impureza individual en la Muestra;

A_{std} = área promedio del pico de Fórmula I en dos inyecciones de solución patrón de trabajo entre paréntesis;

C_{std} = concentración de la solución patrón de trabajo en µg/ml;

10 DV – volumen de dilución de la muestra; 20 ml;

V_{spl} = volumen de muestra, 4,0 ml;

LC = indicación de la etiqueta, 0,34 mg/ml;

1000 = conversión µg/mg; y

15 RRF = factor de respuesta relativo de la impureza individual (= 1,00 para la fórmula II).

El % de impurezas totales = la suma del % de impurezas individuales.

Ejemplo 1.

Se determina la solubilidad del compuesto de Fórmula I en varios materiales.

20 Estos estudios muestran que la Fórmula I tiene una solubilidad acuosa deficiente (<0,01 mg/ml en agua) y, entre los disolventes examinados, la solubilidad es máxima en polietilenglicol 400 (14,5 mg/ml), seguido de propilenglicol (4,96 mg/ml), aceite de ricino (1,09 mg/ml), 7 % de estearato de polioxilo 40 en agua (0,62 mg/ml) y 5 % de aceite de ricino de polioxilo 35 en
25 agua (0,48 mg/ml). Los resultados de solubilidad se muestran en la Tabla siguiente:

Tabla A: Evaluación de la solubilidad de la Fórmula I

Nombre de la muestra	Solubilidad en mg/ml
Agua purificada	ND
Tampón a pH 3,0	ND
Tampón a pH 4,0	ND
Tampón a pH 5,0	ND
Tampón a pH 6,0	ND
Tampón a pH 6,5	ND

Nombre de la muestra	Solubilidad en mg/ml
Tampón a pH 7,0	ND
Tampón a pH 7,4	ND
Tampón a pH 8,0	ND
Tampón a pH 8,5	ND
Polietilenglicol 400 (PEG-400)	14,5
Propilenglicol (PG)	4,96
Glicerina	0,10
Aceite mineral	0,04
Aceite de ricino	1,09
1 % Polisorbato-80 en agua	0,10
0,5 % de hipromelosa en agua	ND
Alcohol polivinílico al 1,4 % en agua	0,01
Poloxámero al 0,2 % en agua	0,01
0,5 % de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 en agua	0,07
7 %de estearato de polioxilo 40 en agua	0,62
5 % de aceite de ricino en polioxilo 35 en agua	0,48
CMC de sodio al 0,5 % en agua	0,00

*ND- No detectado (HPLC con detector UV)

Ejemplo 2.

Los experimentos se realizan utilizando palmitato de ascorbilo y EDTA en diferentes cantidades.

El estearato de polioxilo 40 también se evalúa como solubilizante para la Fórmula I.

	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 20
Ingrediente	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
Fórmula I	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Aceite de ricino polioxilo 35	5,0	5,0	5,0			
Estearato polioxilo 40				7,0	7,0	7,0

	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 20
Ingrediente	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
PEG-400	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Propilenglicol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Cloruro de Sodio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
CMC de sodio (Cekol 150)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Palmitato de ascorbilo		0,02	0,02		0,02	0,02
EDTA disódico dihidrato			0,25			0,25
Tampón fosfato a pH 7.4	CS para 100 ml	CS para 100 ml	CS para 100 ml	CS para 100 ml	CS para 100 ml	CS para 100 ml

Los datos de estabilidad acelerada a 50 °C indican que en estas composiciones, una combinación de palmitato de ascorbilo y EDTA mejora la estabilidad de la composición.

- 5 Las composiciones que contienen palmitato de ascorbilo (0,02 % p/v) y EDTA disódico dihidrato (0,25 % p/v) en la composición resultan estables en todas las condiciones de almacenamiento (es decir, 25 °C/60 % HR y 40 °C /75 % RH) y configuraciones de envasado [es decir, viales de vidrio y contenedores de LDPE] hasta 3 meses de duración del estudio.

10 **Ejemplo 3.**

Se evalúa el tiosulfato de sodio pentahidratado (STS) (es decir, 0,0 %-0,2 % p/v) junto con diferentes niveles de EDTA disódico dihidrato (0,05 %-0,20 %) en la formulación.

	Muestra 909	Muestra 910	Muestra 911	Muestra 912	Muestra 913	Muestra 914
Ingrediente	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
Fórmula I	0,034	0,034	0,034	0,034	0,034	0,034
Aceite de ricino polioxilo 35	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	5,0

	Muestra 909	Muestra 910	Muestra 911	Muestra 912	Muestra 913	Muestra 914
Ingrediente	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
Estearato polioxilo 40	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	N/A
PEG-400	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Propilenglicol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Cloruro de Sodio	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
CMC de sodio (Cekol 150)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Tiosulfato de sodio pentahidratado	N/A	N/A	N/A	0,2	0,2	N/A
Palmitato de ascorbilo	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0,02
EDTA disódico dihidrato	0,20	0,10	0,05	0,05	0,10	0,10
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado	0,0262	0,0262	0,0262	0,0262	0,0262	0,0262
Fosfato disódico anhidro	0,115	0,115	0,115	0,115	0,115	0,115
Agua para inyección	CS para 100 ml	CS para 100 ml	CS para 100 ml	CS para 100 ml	CS para 100 ml	CS para 100 ml

La composición que contiene tiosulfato de sodio pentahidratado (0,2 %) y EDTA disódico dihidratado (0,1 %) es estable en todas las condiciones de almacenamiento en viales de vidrio (es decir, 2-8 °C, 25 °C/60 % de HR, 40 °C/75 % HR) y LDPE (es decir, 2-8 °C, 25 °C/40 % de HR, 40 °C/25 % HR) envases de embalaje de hasta 3 meses de duración del estudio.

Ejemplo 4.

Las composiciones de la invención se pueden preparar utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, se prepara una solución del compuesto de Fórmula I en PEG-400 y propilenglicol añadiendo Fórmula I a una mezcla de PEG-400 y propilenglicol con agitación. La solución resultante se mezcla con una solución de estearato de polioxilo 40 y una parte del agua utilizada en la composición. La solución resultante se mezcla con una solución de agua, dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado, fosfato disódico anhidro, CMC sódico, cloruro sódico, tiosulfato de sodio pentahidratado y EDTA disódico dihidratado para dar una solución final que se esteriliza mediante filtración (filtro PES de 0,2 µm). La solución filtrada se llena en viales en condiciones asépticas y se sella. La composición se envasa en un vial transparente de vidrio de 5 ml, 20 mm USP de Tipo I, (recubierto de sílice) con tapones grises de 20 mm y sellos de tipo *flip-off* de 20 mm.

La composición comprende los siguientes ingredientes:

Ingrediente	% p/v
Fórmula I	0,034
Estearato polioxilo 40	5,00
PEG-400	1,00
Propilenglicol	1,00
Cloruro de Sodio	0,05
CMC de sodio (Cekol 150)	0,30
Tiosulfato de sodio pentahidratado	0,20
EDTA disódico dihidrato	0,10
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado	0,0262
Fosfato disódico anhidro	0,115
Agua para inyección	CS para 100 ml

El compuesto de fórmula I utilizado en esta composición se enriqueció con aproximadamente un 2 % del compuesto de fórmula II.

La composición es estable como lo demuestra la siguiente tabla:

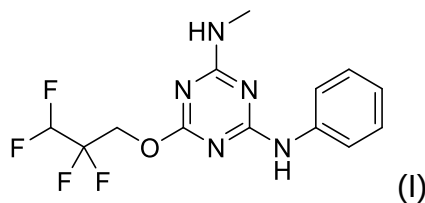
Parámetro de la prueba	Inicial	3 Meses		
		2-8 °C	25 °C/60 % de HR	40 °C/75 % de HR
Aspecto	Transparente, Solución incolora	Transparente, Solución incolora	Transparente, Solución incolora	Transparente, Solución incolora
Ensayo mediante HPLC	94,3 %	94,1 %	94,9 %	94,8 %
Productos de degradación-HPLC				
Fórmula II	1,77 %	1,78 %	1,79 %	1,80 %
Productos de degradación totales (>0,05 %)	2,2 %	2,2 %	2,2 %	2,2 %
Contenido de tiosulfato de sodio	97,5 %	98,3 %	98,1 %	97,5 %
Contenido de EDTA de sodio	100,4 %	99,6 %	99,7 %	99,4 %
pH	7,0	7,1	7,1	7,0
Osmolalidad	300 mOsm/kg			
Partículas y materia extraña	1. $\geq 10 \mu\text{m}$: 2 partículas/ml 2. $\geq 25 \mu\text{m}$: 1 partículas/ml 3. $\geq 50 \mu\text{m}$: 0 partículas/ml			
Viscosidad	5,3 cps			

Parámetro de la prueba	Inicial	3 Meses		
		2-8 °C	25 °C/60 % de HR	40 °C/75 % de HR
Esterilidad	Cumple con los requisitos de la USP<71>			

En algunas realizaciones, la divulgación hace referencia a los siguientes aspectos:

Aspecto 1. Una composición farmacéutica oftálmica que comprende

5 (a) un compuesto de Fórmula I



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en una concentración en dicha composición eficaz para tratar una enfermedad o afección ocular,

10 (b) agua,

(c) un solubilizante,

(d) un codisolvente y

(e) un sistema antioxidante.

Aspecto 2. La composición oftálmica del aspecto 1, en donde dicha
15 composición comprende un compuesto de Fórmula I.

Aspecto 3. La composición oftálmica del aspecto 1, en donde dicha composición comprende una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

Aspecto 4. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos
20 anteriores, en donde el solubilizante es un tensioactivo.

Aspecto 5. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el solubilizante es un tensioactivo no iónico.

Aspecto 6. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos
25 anteriores, en donde el solubilizante es un éster graso de polioxietileno, un aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, un polioxietilen polioxipropilenglicol, un

estearato de polioxilo, un hidroxiestearato de polioxilo, un poloxámero, una povidona o una combinación de los mismos.

Aspecto 7. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el solubilizante es monooleato de poli(oxietileno)sorbitán, monoestearato de poli(oxietileno)sorbitán, monopalmitato de poli(oxietileno)sorbitán, monolaurato de poli(oxietileno)sorbitán, trioleato de poli(oxietileno)sorbitán, triestearato de poli(oxietileno)sorbitán, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 10, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 35 (es decir, aceite de ricino polioxilo 35), aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 40, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 50, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, polioxietileno (42) polioxipropileno (67) glicol, polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol, polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, polioxietileno (20) polioxipropileno (20) glicol, estearato de polioxilo 40, hidroxiestearato de polioxilo 15, povidona K30, povidona K90, poloxámero 407, poloxámero 188 o una combinación de los mismos.

Aspecto 8. La composición oftálmica del aspecto 7, en donde el solubilizante es polioxilo 35 aceite de ricino, estearato de polioxilo 40 o una combinación de los mismos.

Aspecto 9. La composición oftálmica del aspecto 8, en donde el solubilizante es aceite de ricino polioxilo 35.

Aspecto 10. La composición oftálmica del aspecto 8, en donde el solubilizante es estearato de polioxilo 40.

Aspecto 11. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el codisolvente es un disolvente orgánico soluble en agua.

Aspecto 12. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el codisolvente es uno o más de propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, etanol o alcohol bencílico.

Aspecto 13. La composición oftálmica del aspecto 12, en donde el polietilenglicol es uno o más de PEG-400, PEG-300, PEG-4000 o PEG-8000.

Aspecto 14. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el codisolvente es uno o más de propilenglicol o PEG-400.

Aspecto 15. La composición oftálmica del aspecto 14, en donde el codisolvente es propilenglicol.

Aspecto 16. La composición oftálmica del aspecto 14, en donde el codisolvente

es PEG-400.

Aspecto 17. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el sistema antioxidante comprende uno o más de bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio o hidratos del mismo, sulfito

5 sódico, sulfato sódico, palmitato de ascorbilo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sales del mismo, ácido cítrico o sales del mismo o ácido ascórbico o sales del mismo.

Aspecto 18. La composición oftálmica del aspecto 17, en donde el sistema antioxidante comprende EDTA.

10 Aspecto 19. La composición oftálmica del aspecto 17, en donde el sistema antioxidante comprende tiosulfato de sodio pentahidratado.

Aspecto 20. La composición oftálmica del aspecto 17, en donde el sistema antioxidante comprende palmitato de ascorbilo.

Aspecto 21. La composición oftálmica del aspecto 17, en donde el sistema

15 antioxidante comprende palmitato de ascorbilo y EDTA disódico o un hidrato de los mismos.

Aspecto 22. La composición oftálmica del aspecto 17, en donde el sistema antioxidante comprende tiosulfato de sodio pentahidratado y EDTA disódico o un hidrato de los mismos.

20 Aspecto 23. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, que comprende además un agente de tonicidad.

Aspecto 24. La composición oftálmica del aspecto 23, en donde el agente osmótico es cloruro de sodio, cloruro potásico, dextrosa, manitol o glicerina.

Aspecto 25. La composición oftálmica del aspecto 24, en donde el agente de

25 tonicidad es cloruro de sodio.

Aspecto 26. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, que comprende además un agente de viscosidad.

Aspecto 27. La composición oftálmica del aspecto 26, en donde el agente de viscosidad es hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

30 (5 cps, 4000 cps, 15000 cps); hipromelosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) de sodio (es decir, CMC de sodio), alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP; o povidona), povidona K30, povidona K90, carbómero 940, carbómero 974P, carbómero 980, povidona K30, povidona K90, goma gellan o goma xantana.

35 Aspecto 28. La composición oftálmica del aspecto 27, en donde el agente de

viscosidad es carboximetilcelulosa (CMC) sódica.

Aspecto 29. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, que comprende además un agente tampón.

5 Aspecto 30. La composición oftálmica del aspecto 29, en donde el agente tampón es un tampón fosfato, un tampón citrato, un tampón acetato o un tampón borato

Aspecto 31. La composición oftálmica del aspecto 30, en donde el agente tampón es un tampón fosfato.

10 Aspecto 32. La composición oftálmica del aspecto 31, en donde el tampón fosfato comprende dihidrogenofosfato de sodio y fosfato disódico.

Aspecto 33. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde dicha composición tiene un pH dentro del intervalo 4,0 - 8,0.

Aspecto 34. La composición oftálmica del aspecto 33, en donde dicha composición tiene un pH dentro del intervalo 6,5 - 7,5.

15 Aspecto 35. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde dicha composición tiene una osmolalidad dentro del intervalo de 200 - 600 (mOsm/kg).

Aspecto 36. La composición oftálmica del aspecto 35, en donde dicha composición tiene una osmolalidad dentro del intervalo de 250 - 350 (mOsm/kg).

20 Aspecto 37. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el compuesto de Fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente a una concentración de 0,005 – 0,1 % (p/v), sobre una base de compuesto de Fórmula I.

25 Aspecto 38. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el sistema antioxidante está presente a una concentración de 0,01 a 0,6 % (p/v).

Aspecto 39. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde dicha composición no contiene más del 0,2 % (mediante HPLC) de cualquier impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

30

Aspecto 40. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 39, en donde dicha composición no contiene más del 0,2 % (mediante HPLC) de cualquier

35

impureza única, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

5 Aspecto 41. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 40, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

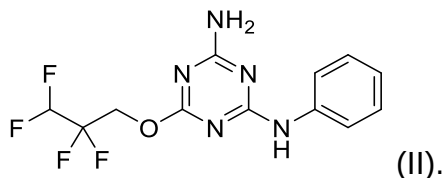
Aspecto 42. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 40 o aspecto 41, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

10 Aspecto 43. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 40 a 42, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad
15 relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

Aspecto 44. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 40 a 43, en donde el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

20 Aspecto 45. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 40 a 43, en donde el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

Aspecto 46. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde dicha composición no contiene más del 0,5 %, preferentemente no más del 0,2 %, (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del
25 almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición;



30 Aspecto 47. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 46, en donde dicha composición no contiene más del 0,5 %, preferentemente no más del 0,2 %, (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente

cerrado antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

5 Aspecto 48. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 47, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

Aspecto 49. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 47 o aspecto 48, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

10 Aspecto 50. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 47 a 49, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una
15 humedad relativa del 25 %.

Aspecto 51. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 47 a 50, en donde el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

Aspecto 52. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 47 a 50, en donde el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

20 Aspecto 53. La composición oftálmica de uno cualquiera de los aspectos anteriores, en donde dicha composición no contiene más del 2,0 %, preferentemente no más del 1,0 %, (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al
25 menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

Aspecto 54. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 53, en donde dicha composición no contiene más del 2,0 %, preferentemente no más del
30 1,0 %, (mediante HPLC) de impurezas totales, en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

35 Aspecto 55. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 54, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza a una temperatura en el

intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

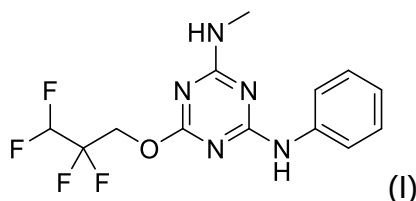
Aspecto 56. La composición farmacéutica oftálmica del aspecto 54 o aspecto 55, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

- 5 Aspecto 57. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 54 a 56, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad
10 relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

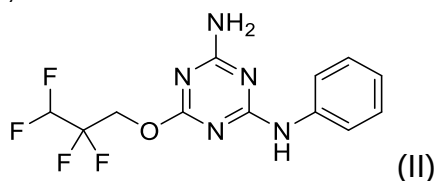
Aspecto 58. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 54 a 57, en donde el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

- 15 Aspecto 59. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 54 a 57, en donde el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

Aspecto 60. Una composición oftálmica acuosa que comprende un compuesto de Fórmula I:



- 20 y no más del 0,5 %, preferentemente no más del 0,2 %, (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II,



- 25 en relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I después del almacenamiento en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

Aspecto 61. La composición oftálmica acuosa del aspecto 60, en donde dicha composición comprende no más del 0,5 %, preferentemente no más del 0,2 %, (mediante HPLC) del compuesto de Fórmula II, en relación con la cantidad del

compuesto de Fórmula I, después del almacenamiento en un recipiente cerrado antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

5 Aspecto 62. La composición oftálmica acuosa del aspecto 61, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

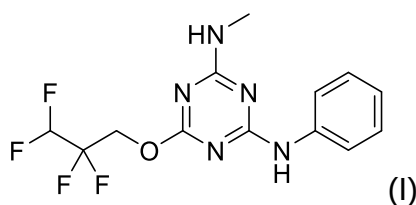
Aspecto 63. La composición oftálmica acuosa del aspecto 61 o aspecto 62, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

10 Aspecto 64. La composición oftálmica acuosa de uno cualquiera de los aspectos 61 a 63, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad
15 relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

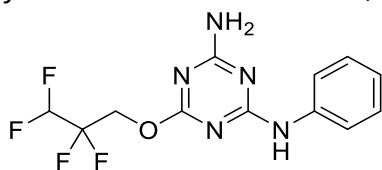
Aspecto 65. La composición oftálmica acuosa de uno cualquiera de los aspectos 61 a 64, en donde el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

Aspecto 66. La composición oftálmica acuosa de uno cualquiera de los
20 aspectos 61 a 64, en donde el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

Aspecto 67. Una composición oftálmica acuosa que comprende un compuesto de Fórmula I:



y un sistema antioxidante, en donde la cantidad del compuesto de Fórmula II,



25 (II) presente en dicha composición no aumenta en más del 200 % medido mediante HPLC, tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la

composición.

Aspecto 68. La composición oftálmica acuosa del aspecto 67, en donde el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado es anterior a una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

- 5 Aspecto 69. La composición oftálmica acuosa del aspecto 67 o aspecto 68, en donde el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

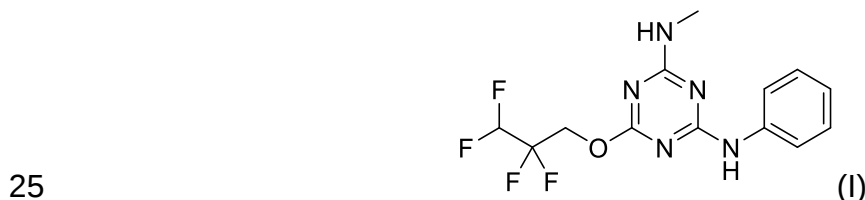
- Aspecto 70. La composición oftálmica acuosa de uno cualquiera de los aspectos 67 a 69, en donde el almacenamiento de dicha composición en un
10 recipiente cerrado es en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

- Aspecto 71. La composición oftálmica acuosa de uno cualquiera de los aspectos 67 a 70, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa del
15 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

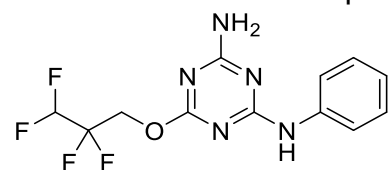
- Aspecto 72. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 67 a 71, en donde el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.
20

Aspecto 73. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 67 a 71, en donde el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

Aspecto 74. Una composición oftálmica acuosa que comprende un compuesto de Fórmula I:



y un sistema antioxidante, en donde dicho sistema antioxidante está presente en una cantidad suficiente para mantener la cantidad del compuesto de Fórmula II,



(II) presentes en dicha composición en o por debajo del 0,5 %, preferentemente en o por debajo del 0,2 %, (mediante HPLC) en

relación con la cantidad del compuesto de Fórmula I, tras el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses, durante al menos 24 meses o antes de una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

Aspecto 75. La composición oftálmica acuosa del aspecto 74, en donde el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado es anterior a una fecha de caducidad comercialmente aceptable para la composición.

Aspecto 76. La composición oftálmica acuosa del aspecto 74 o aspecto 75, en donde el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado es a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-75 °C.

Aspecto 77. La composición oftálmica acuosa de uno cualquiera de los aspectos 74 a 76, en donde el almacenamiento de dicha composición en un recipiente cerrado es en una atmósfera que tiene una humedad relativa de aproximadamente 25-80 %.

Aspecto 78. La composición oftálmica acuosa de uno cualquiera de los aspectos 74 a 77, en donde el almacenamiento en un recipiente cerrado es a una temperatura de 25 °C en una atmósfera que tiene una humedad relativa del 60 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 75 %; o a una temperatura de 25 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 40 %; o a una temperatura de 40 °C en una atmósfera con una humedad relativa del 25 %.

Aspecto 79. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 74 a 78, en donde el recipiente cerrado es un vial de vidrio tapado.

Aspecto 80. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 74 a 78, en donde el recipiente cerrado es una botella de LDPE tapada.

Aspecto 81. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 39-80, en donde mediante HPLC es por % de área de HPLC.

Aspecto 82. La composición farmacéutica oftálmica de uno cualquiera de los aspectos 39-80, en donde mediante HPLC es mediante HPLC % en peso.