

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 324 058**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5575** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2006 PCT/US2006/009124**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2006 WO06101839**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2006 E 06738208 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **27.12.2017 EP 1753434**

54 Título: **Solución oftálmica de bimatoprost mejorada**

30 Prioridad:

**16.03.2005 US 83261**

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

**22.05.2018**

73 Titular/es:

**ALLERGAN SALES LLC (100.0%)**

**2525 Dupont Drive**

**Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, CHIN-MING;**

**CHANG, JAMES N.;**

**SCHIFFMAN, RHETT M.;**

**JORDAN, R. SCOTT y**

**CHANG-LIN, JOAN-EN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 324 058 T5

**DESCRIPCION**

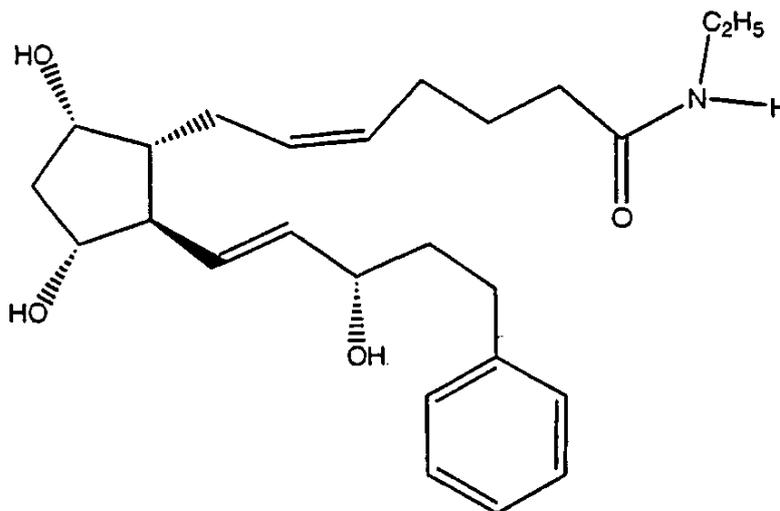
Solución oftálmica de bimatoprost mejorada

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende bimatoprost.

**5 Antecedentes de la invención****Descripción de la técnica relacionada**

El bimatoprost, que se muestra más adelante, es una prostamida comercializada para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.



**Fórmula I**

10

El cloruro de benzalconio (BAK) es un conservante usado en muchos productos oftálmicos comerciales para evitar la contaminación microbiana en productos para múltiples usos. Las gotas oculares comerciales (bimatoprost, Allergan, Inc., Irvine, CA) contienen 0,03% de bimatoprost y 0,005% de BAK. Aunque en la actualidad no se dispone de otras prostamidas comercializadas para el tratamiento del glaucoma, comercialmente disponibles hay varios análogos de prostaglandinas que usan BAK como conservante. Entre estos se incluyen latanoprost (Xalatan), travoprost (Travatan) y unoprostone isopropilo (Rescula), que requieren significativamente más BAK, de 150-200 ppm, para satisfacer las pruebas de eficacia antimicrobiana en Estados Unidos y Europa.

15

La patente de Estados Unidos nº 6.596.765 B2 desvela una composición que comprende 0,005% ó 0,0005% de latanoprost y 0,2 mg/ml de BAK.

20

La patente de Estados Unidos nº 6.646.001 B2 desvela composiciones que comprenden 0,03% de bimatoprost y 0,01% de BAK o "0,01% + 5% en exceso" de BAK.

**Breve descripción de los dibujos de las figuras**

La figura 1 es un gráfico que muestra la concentración en el humor acuoso del ácido parental de bimatoprost tras la administración tópica de varias formulaciones.

25

La figura 2 es un gráfico que muestra la permeabilidad de membrana de bimatoprost en diversas formulaciones diferentes.

**Descripción detallada de la invención**

En la presente memoria descriptiva se desvela una composición que comprende de 0,005% a 0,02% de bimatoprost en peso y de 100 ppm a 250 ppm de cloruro de benzalconio, en la que dicha composición es un líquido acuoso que se formula para administración oftálmica.

30

En la presente memoria descriptiva también se desvela dicha composición para usar en el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular relacionada con el mismo.

Se formula un líquido acuoso para administración oftálmica de modo que se pueda administrar tópicamente en el ojo. La comodidad ha de maximizarse todo lo posible, aunque en ocasiones, las consideraciones de la formulación (p. ej., estabilidad del fármaco) pueden necesitar una comodidad inferior a la óptima.

35

En ciertas composiciones, la concentración de bimatoprost es de 0,01% a 0,02%. En otras composiciones, la concentración de bimatoprost es de 0,015% a 0,02%.

En ciertas composiciones, la concentración de BAK es de 150 ppm a 200 ppm. En otras composiciones, la concentración de BAK es de 150 ppm a 200 ppm. En otras composiciones, la concentración de BAK es de 150 ppm a 250 ppm.

5 En las composiciones oftálmicas se puede usar un agente quelante para potenciar la eficacia conservante. Agentes quelantes adecuados son aquéllos conocidos en la técnica y las sales de edetato (EDTA) son agentes quelantes útiles.

10 En ciertas composiciones, la concentración de EDTA es de al menos 0,001%. En otras composiciones, la concentración de EDTA es de al menos 0,01%. En otras composiciones, la concentración de EDTA es de 0,15% o menor. En otras composiciones, la concentración de EDTA es de 0,1% o menor. En otras composiciones, la concentración de EDTA es de 0,05% o menor.

Ciertas composiciones comprenden de 150 a 250 ppm de BAK y una cantidad eficaz de EDTA.

15 Como se conoce en la técnica, con frecuencia se usan tampones para ajustar el pH hasta un intervalo deseable para uso oftálmico. Generalmente se desea un pH de aproximadamente 6-8, y, en ciertas composiciones, se desea un pH de 7,4. Se conocen muchos tampones, incluidas las sales de ácidos inorgánicos, tales como fosfato, borato y sulfato.

20 Otro excipiente usado con frecuencia en composiciones oftálmicas es un potenciador de la viscosidad, o un agente espesante. Los agentes espesantes se usan por una serie de razones, que varían desde mejorar la forma de la formulación para una administración conveniente hasta mejorar el contacto con el ojo para mejorar la biodisponibilidad. El agente potenciador de la viscosidad puede comprender un polímero que contiene grupos hidrófilos tales como monosacáridos, polisacáridos, grupos de óxido de etileno, grupos hidroxilo, ácidos carboxílicos u otros grupos funcionales cargados. Sin pretender limitar el alcance de la invención, algunos ejemplos de agentes potenciadores de la viscosidad útiles son carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, alcohol polivinílico y polietilenglicol.

25 En las soluciones oftálmicas a menudo se usan agentes de tonicidad para ajustar la composición de la formulación hasta el intervalo isotónico deseado. Los agentes de tonicidad son bien conocidos en la técnica y algunos ejemplos incluyen glicerina, manitol, sorbitol, cloruro sódico y otros electrolitos.

Una composición tiene un pH de 7,4 y consiste esencialmente en 0,015% de bimatoprost, 200 ppm de cloruro de benzalconio, de 0 a 0,03% de EDTA, un tampón fosfato, NaCl y agua.

30 Otra composición tiene un pH de 7,4 y comprende 0,02% de bimatoprost, 200 ppm de cloruro de benzalconio, de 0 a 0,03% de EDTA, un tampón fosfato, NaCl y agua.

Otra composición tiene un pH de 7,4 y consiste en 0,01% de bimatoprost, 200 ppm de cloruro de benzalconio, de 0 a 0,03% de EDTA, un tampón fosfato, NaCl y agua.

El mejor modo de hacer y usar la presente invención se describe en los ejemplos siguientes.

35 Una forma de realización comprende 0,01% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

Otra forma de realización comprende 0,015% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

40 Otra forma de realización comprende 0,015% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico, 0,03% de EDTA y agua; en la que el pH es 7,3.

Otra forma de realización comprende 0,02% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

45 Otra forma de realización consiste esencialmente en 0,01% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

50 Otra forma de realización consiste esencialmente en 0,015% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

Otra forma de realización consiste esencialmente en 0,015% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico, 0,03% de EDTA y agua; en la que el pH es 7,3.

55 Otra forma de realización consiste esencialmente en 0,02% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

Otra forma de realización consiste en 0,01% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato

sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

5 Otra forma de realización consiste en 0,015% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

Otra forma de realización consiste en 0,015% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico, 0,03% de EDTA y agua; en la que el pH es 7,3.

10 Otra forma de realización consiste en 0,02% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico y agua; en la que el pH es 7,3.

Otra forma de realización comprende 0,0125% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, monohidrato, 0,81% de cloruro sódico, suficiente hidruro sódico y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,3 y agua.

15 Otra forma de realización consiste, esencialmente, en 0,0125% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico monohidrato, 0,81% de cloruro sódico, suficiente hidruro sódico y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,3 y agua.

20 Otra forma de realización consiste en 0,0125% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico, heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico monohidrato, 0,81% de cloruro sódico, suficiente hidruro sódico y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,3, y agua.

**Ejemplo 1**

25 Mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica se prepararon formulaciones que contienen 0,268% de fosfato sódico dibásico heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, 0,83% de cloruro sódico, con el pH ajustado a 7,3 en cs de agua y las cantidades de bimatoprost, BAK y EDTA indicadas en la Tabla 1 que figura a continuación.

Tabla 1

Formulación	
1.	0,03% de bimatoprost (50 ppm de BAK) Control
2.	0,03% de bimatoprost -200 ppm de BAK
3.	0,03% de bimatoprost -0,015% de TPGS (sin conservantes)
4.	0,03% de bimatoprost -0,2% de TPGS (sin conservantes)
5.	0,03% de bimatoprost -0,4% de TPGS (sin conservantes)
6.	0,03% de bimatoprost -1,0% de TPGS (sin conservantes)

**Ejemplo 2**

30 Se llevaron a cabo estudios para determinar el efecto del cloruro de benzalconio (BAK) y del succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) sobre la absorción ocular de bimatoprost *in vivo*. Para el estudio *in vivo*, a dieciocho conejos hembra se les administró una única gota ocular de 28 µl bilateralmente y se obtuvieron muestras del humor acuoso (n= 3 animales con 6 ojos por formulación) 60 minutos después de la dosis. Dos conejos (4 ojos) permanecieron sin tratar para que sirvieran como controles bioanalíticos antes de la dosis. Del humor acuoso se extrajeron bimatoprost y su ácido carboxílico parental y las muestras *in vivo* se analizaron mediante espectrometría de masas en tándem con cromatografía de líquidos (CL-EM/ES) con un intervalo de cuantificación de 0,25-60 ng/ml.

35 Debido al prolongado metabolismo del bimatoprost en los ojos de los conejos, se usó su ácido parental como sustituto para determinar la absorción ocular de bimatoprost. La concentración del ácido en el humor acuoso de los conejos después de una única dosis de 6 formulaciones diferentes de bimatoprost se resume en la Figura 1 y la Tabla 2 que se expone a continuación.

40

Tabla 2

Formulación	Humor acuoso <sup>a</sup> (ng/ml)
1. 0,03% de bimatoprost (50 ppm de BAK) Control	51,0 ± 9.4
2. 0,03% de bimatoprost -200 ppm de BAK	87,2 ± 19,0*

(continuación)

Formulación	Humor acuoso <sup>a</sup> (ng/ml)
3. 0,03% de bimatoprost -0,015% de TPGS (sin conservantes)	26,1 ± 3,3*
4. 0,03% de bimatoprost -0,2% de TPGS (sin conservantes)	22,9 ± 3,2 *
5. 0,03% de bimatoprost -0,4% de TPGS (sin conservantes)	19,3 ± 5,6 *
6. 0,03% de bimatoprost -1,0% de TPGS (sin conservantes)	15,4 ± 3,3 *
<sup>a</sup> Media ± SD. Según formulación, N= 3 conejos (6 ojos)	
*Estadísticamente diferentes (p< 0,05) en comparación con 0,03% de bimatoprost	

5 Las formulaciones de prueba que contenían 0,015%, 0,2%, 0,4% y 1,0% de TPGS tuvieron como resultado una concentración menor de ácido carboxílico en el humor acuoso en comparación con bimatoprost 52%, 59%, 62% y 72% respectivamente. En contraste con esto, la formulación con 0,03% de bimatoprost que contenía 200 ppm de BAK tuvo como resultado una concentración de AGN 191522 en el humor acuoso un 57% mayor en comparación con bimatoprost (50 ppm de BAK). En comparación con el bimatoprost control, las formulaciones que contenían TPGS tuvieron como resultado una disminución de la permeabilidad de bimatoprost. En contraste con ello, las formulaciones con BAK más elevado tuvieron como resultado una permeabilidad más elevada.

10 **Ejemplo 3**

Mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica se prepararon formulaciones que contenían 0,268% de fosfato sódico dibásico heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico, 0,83% de cloruro sódico, con el pH ajustado a 7,3 en cs de agua y las cantidades de bimatoprost, BAK y EDTA enumeradas en la Tabla 3 que figura a continuación.

15

Tabla 3

Formulación
A. 0,03% de bimatoprost (50 ppm de BAK) Control
B. 0,015% de bimatoprost (50 ppm de BAK)
C. 0,015% de bimatoprost (50 ppm de BAK) 0,03% de EDTA
D. 0,015% de bimatoprost (200 ppm de BAK)
E. 0,015% de bimatoprost (200 ppm de BAK) 0,03% de EDTA
F. 0,015% de bimatoprost (50 ppm de BAK) 0,015% de EDTA
G. 0,015% de bimatoprost (200 ppm de BAK) 0,015% de EDTA
H. 0,015% de bimatoprost (125 ppm de BAK)
I. 0,015% de bimatoprost (125 ppm de BAK) 0,03% de EDTA
J. 0,015% de bimatoprost (125 ppm de BAK) 0,015% de EDTA
K. 0,015% de bimatoprost (150 ppm de BAK)
L. 0,015% de bimatoprost (150 ppm de BAK) 0,1% de EDTA
M. 0,015% de bimatoprost
N. 0,03% de bimatoprost

**Ejemplo 4**

20

El efecto del cloruro de benzalconio (BAK) y del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) sobre la permeabilidad a bimatoprost en un cultivo primario de capas de células epiteliales corneales de conejo (RCECL). Las células epiteliales corneales se obtuvieron de conejos New Zealand White y se cultivaron sobre filtros Transwell™ hasta la confluencia (día 5). Para el experimento de transporte, en primer lugar las células se equilibraron en tampón de transporte durante 1 hora a 37 °C. A continuación se aplicaron dosis de la solución que contenían 0,015% o 0,03% de bimatoprost con varias concentraciones de BAK y EDTA en el compartimento apical del Transwell™ (2 cultivos; n= 3-4 por cultivo) y las células se incubaron a 37 °C. a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la dosis se tomaron

muestras de 200  $\mu$ l de la cámara basolateral para el transporte apical a basolateral (AB). Las muestras se analizaron mediante espectrometría de masas en tándem con cromatografía de líquidos (CL/EM/ES) con un intervalo de cuantificación de 1-600 ng/ml.

Los resultados se presentan en la figura 2.

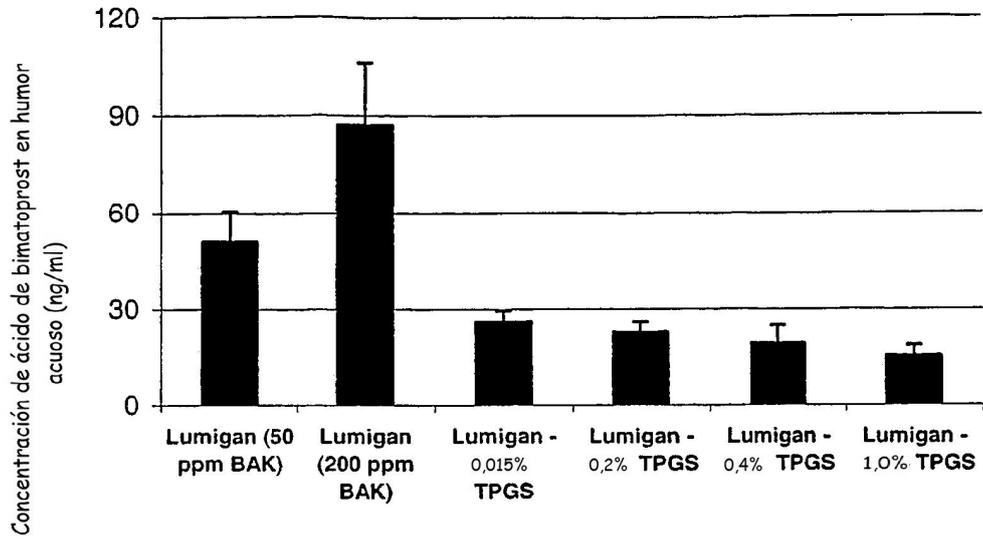
**5 Ejemplo 5**

Una gota de la formulación J se administra una vez al día tópicamente en el ojo de una persona que sufra glaucoma. Después de unas horas, la presión intraocular disminuye más y se observa menos hiperemia de lo que se observaría para la formulación A. La menor presión intraocular persiste durante todo el tiempo que continúe el tratamiento.

**REIVINDICACIONES**

- 1 Una composición que comprende de 0,005% a 0,02% de bimatoprost en peso, y de 100 ppm a 250 ppm de cloruro de benzalconio, en la que dicha composición es un líquido acuoso que se formula para administración oftálmica.
2. La composición de la reivindicación 1, que además comprende una cantidad eficaz de EDTA,
- 5 3. La composición de la reivindicación 2, en la que la concentración de cloruro de benzalconio es de 150 ppm a 200 ppm.
4. La composición de la reivindicación 3, que tiene un pH de 7,4, que consiste esencialmente en 0,015% de bimatoprost, 200 ppm de cloruro de benzalconio, de 0 a 0,03% de EDTA, un tampón fosfato, NaCl y agua.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que la concentración de bimatoprost es de 0,01% a 0,02%.
- 10 6. La composición de la reivindicación 5, en la que la concentración de bimatoprost es de 0,015% a 0,02%.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que la concentración de cloruro de benzalconio es de 150 ppm a 200 ppm.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que la concentración de cloruro de benzalconio es de 200 ppm.
9. La composición de la reivindicación 6, que además comprende una cantidad eficaz de EDTA.
- 15 10. La composición de la reivindicación 9, que tiene un pH de 7,4, que comprende 0,015% de bimatoprost, 200 ppm de cloruro de benzalconio, de 0 a 0,03% de EDTA, un tampón fosfato y NaCl.
11. La composición de la reivindicación 10, que tiene un pH de 7,4, que consiste en 0,015% de bimatoprost, 200 ppm de cloruro de benzalconio, de 0 a 0,03% de EDTA, un tampón fosfato, NaCl y agua.
- 20 12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para tratar el glaucoma o la hipertensión intraocular en un mamífero.
13. La composición de la reivindicación 2, que comprende de 0,001% a 0,15% de EDTA.
14. La composición de la reivindicación 13, que comprende de 0,01% a 0,1% de EDTA.
15. La composición de la reivindicación 14, que comprende de 0,01% a 0,05% de EDTA.
16. La composición de la reivindicación 2, que comprende de 150 a 250 de BAK.
- 25 17. La composición de la reivindicación 5, que comprende de 0,0125% de bimatoprost, 0,02% de cloruro de benzalconio, 0,268% de fosfato sódico dibásico heptahidrato, 0,014% de ácido cítrico monohidrato, 0,81% de cloruro sódico, suficiente hidruro sódico y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,3, y agua.

**Fig. 1**



**Fig. 2**

