

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 793**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2011 E 11727707 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2588078**

54 Título: **Sistema polimérico de administración para una solución a base de prostaglandina no viscosa sin conservantes**

30 Prioridad:

29.06.2010 US 359699 P

29.06.2010 FR 1055236

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

19.08.2014

73 Titular/es:

LABORATOIRES THÈA (100.0%)

**12, rue Louis Bléroid Zone Industrielle du Brezet
63100 Clermont-Ferrand, FR**

72 Inventor/es:

MERCIER, FABRICE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 486 793 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema polimérico de administración para una solución a base de prostaglandina no viscosa sin conservantes

5 Campo de la invención

La invención se refiere a gotas para los ojos o a una solución oftálmica cuyo principio activo incluye al menos una prostaglandina, no conteniendo dicha solución agentes antimicrobianos, en particular del tipo de amonio cuaternario (tales como cloruro de benzalconio [BAK]).

10 De forma más precisa, y en el contexto de la invención, se ha desarrollado un sistema de administración polimérico para permitir que la solución de prostaglandina sea tan eficaz como una solución que contiene BAK, pero sin las desventajas desde un punto de vista toxicológico y alérgico.

15 Técnica anterior

Las prostaglandinas son principios activos bien conocidos administrados por vía tópica en seres humanos o en animales en forma de gotas para los ojos para el tratamiento del glaucoma. La dosis habitual de estas fórmulas es 1 gota al día en cada ojo, en el entendimiento de que las prostaglandinas también se pueden usar en combinación con un segundo agente antiglaucoma tal como, por ejemplo, bloqueadores beta, inhibidores de la anhidrasa carbónica o agonistas alfa-adrenérgicos.

20 La primera desventaja de las prostaglandinas es que no son solubles en agua, lo que significa que requieren una etapa de solubilización antes de incluirlas en la solución de gotas para los ojos.

25 Además, otra limitación para el formulador es proponer una solución oftálmica que sea químicamente estable en el tiempo a temperatura ambiente, en la práctica durante un período de 18 a 24 meses. Otra característica requerida de la solución oftálmica es que debería permanecer estable en relación con el envase en el que se almacena, en particular envases de plástico tales como polietileno de baja densidad (LDPE).

30 Una última restricción que puede surgir es evitar la contaminación de la solución oftálmica por agentes antimicrobianos, en particular en envases de múltiples dosis. Este problema se puede resolver, sin embargo, usando un envase de una sola dosis unitaria o un sistema especializado para éste (sistemas ABAK[®] o COMOD[®], por ejemplo).

35 Por lo tanto, hasta la fecha, la mayoría de las soluciones oftálmicas a base de prostaglandina en el mercado incluyen un conservante que, más allá de sus propiedades antimicrobianas, también asegura la solubilización del principio activo y, parcialmente, su estabilización. Un ejemplo de esto es el producto comercializado por Pfizer bajo la marca Xalatan[®], que combina latanoprost y BAK a un 0,02 % en peso. Se debería señalar que, a pesar de la presencia de BAK, estas gotas oculares no son estables a temperatura ambiente y se deben almacenar en frío, a una temperatura de aproximadamente 5 °C. Además, la compañía Allergan comercializa gotas para los ojos bajo la marca Lumigan[®], que combina bimatoprost y BAK a un 0,005 % en peso.

45 Sin embargo, muchas publicaciones no recomiendan el uso de conservantes antimicrobianos, y en particular BAK, para tratamientos a largo plazo en oftalmología, tal como es en particular el caso del glaucoma, debido a problemas de tolerancia (sobre esta materia, véase "The New Class of Ophthalmic Agents: Here's how to choose the right prostaglandin for the each patient" de J. James Thimons, O.D., F.A.A.O. - Optometric Management, mayo de 2002).

50 Por lo tanto, en la actualidad se ha establecido que los conservantes antimicrobianos son tóxicos para el uso a largo plazo, hasta tal punto que hoy en día existe una tendencia a limitar su uso mediante la reducción de su concentración tanto como sea posible en gotas para los ojos o, incluso mejor, para eliminarlos completamente de las fórmulas.

55 Este problema se tuvo en cuenta en el documento WO 97/29752, por ejemplo, que desvela el uso de un agente no iónico de tipo Cremophor[®] en lugar de BAK. En la fórmula propuesta, la concentración de BAK se limita a un 0,01 % en peso, siendo la concentración de Cremophor[®] EL de un 0,05 % en peso. Un producto comercializado por Alcon, denominado Travatan[®], se puede encontrar en el mercado, que combina Travoprost, BAK y Cremophor[®].

60 Además, se ha propuesto Polisorbato 80 en soluciones oftálmicas para reducir parcialmente la concentración de BAK, tal como es el caso, por ejemplo, del producto comercializado por Novartis bajo la marca Rescula[®], que combina unoprostona con una mezcla de BAK y polisorbato 80 a un 0,015 % en peso de la solución.

65 Por otro lado, el documento US2004/0082660 describe una solución oftálmica sin BAK y que contiene una mezcla de latanoprost y polisorbato 80. Otra técnica anterior relevante es el documento FR 2 918 891.

Por lo tanto, el problema que la invención propone resolver es desarrollar una fórmula a base de prostaglandina que satisfice al menos las siguientes condiciones:

- 5 - no contiene conservantes antimicrobianos;
 - es estable en el tiempo en una solución a temperatura ambiente (de 18 a 24 meses, como mínimo);
 - es compatible con el envase de plástico en el que se almacena normalmente, en particular envases de LDPE;
 - es prácticamente tan eficaz, en términos de reducción de la presión intraocular (IOP), tal como los productos disponibles con una base de BAK.
- 10 Otro objetivo es proponer una formulación que es suficientemente fluida para su envasado usando una técnica de envasado aséptico tal como "Soplado-Llenado-Sellado" (unidad de una sola dosis).

Descripción de la invención

- 15 El Solicitante ha desarrollado un nuevo sistema de administración que permite que la prostaglandina actúe con la misma eficacia que la indicada con BAK.

Más allá de su papel conservante, BAK, y más en general las moléculas de amonio cuaternario, tienen un efecto denominado "jabón" que proporciona una mayor penetración de las moléculas de principio activo en el tejido ocular, pero por otro lado, tienen un efecto tóxico (irritación, sequedad ocular, inflamación, etc.). Por lo tanto, el sistema de administración desarrollado en la invención proporciona penetración y actividad equivalentes usando un mecanismo de acción diferente. En cualquier caso, no presenta las desventajas de los conservantes convencionales del tipo BAK.

- 25 De forma más precisa, la presente invención se refiere a una solución oftálmica que incluye:

- al menos una prostaglandina;
- un agente de solubilización;
- un agente de gelificación de tipo carbómero;
- 30 - un agente que inhibe la polimerización del carbómero;
- un agente de co-gelificación/co-solubilización.

Tal como se ha mencionado anteriormente, una solución de este tipo no contiene ventajosamente conservantes antimicrobianos, ventajosamente del tipo de amonio cuaternario, e incluso más ventajosamente cloruro de benzalconio (BAK).

En el resto de la descripción, "conservante antimicrobiano" designa un conservante con propiedades antimicrobianas, es decir, un compuesto capaz de proteger la solución oftálmica de una posible contaminación microbiana. Dicho conservante tal como se menciona en la invención se va a distinguir de los conservantes que actúan en la conservación química de la solución, por ejemplo, antioxidantes tales como EDTA.

La solución que se reivindica contiene al menos una prostaglandina como su principio activo. En la práctica, existe al menos una prostaglandina en la solución y éstas se eligen entre el grupo que incluye éster de isopropilo de 17-fenil-13,14 dihidro trinor prostaglandina $F_{2\alpha}$ (latanoprost), 20-etil prostaglandina $F_{2\alpha}$, éster de isopropilo de (+)-fluprostenol (travoprost), amida de 17-fenil trinor prostaglandina $F_{2\alpha}$, etil amida de 17-fenil-13,14 dihidro trinor prostaglandina $F_{2\alpha}$ (bimatoprost), tafluprost prostaglandina $F_{2\alpha}$ etanolamida, bimatoprost (ácido libre)-d₄, bimatoprost-d₄, etil amida de latanoprost, 13,14 dihidro-15-ceto-20-etil prostaglandina $F_{2\alpha}$ (unoproston), éster de isopropilo de 13,14 dihidro-15-ceto-20-etil prostaglandina $F_{2\alpha}$ (éster de isopropilo de unoproston). De forma ventajosa, se usa latanoprost.

De acuerdo con otra característica, la concentración de prostaglandina en la solución está entre un 0,002 y un 0,15 % (p/v).

Convencionalmente, la prostaglandina o prostaglandinas se pueden combinar con un segundo principio activo, en particular con otras clases de agentes antiglaucoma para que de este modo pueden trabajar de forma sinérgica. Por ejemplo, éstos pueden incluir los bloqueadores beta elegidos entre el grupo que incluye maleato de timolol y cloruro de carteolol, inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como los que, por ejemplo, se eligen entre el grupo que incluye cloruro de dorzolamida, o agonista alfa-adrenérgico tal como, por ejemplo, tartrato de brimonidina. Ejemplos de combinaciones de prostaglandinas y bloqueadores beta incluyen, por ejemplo:

- Xalacom[®] - Pfizer: Latanoprost al 0,005 % + Timolol al 0,5 %,
- Ganfort[®] - Allergan: Bimatoprost al 0,03 % + Timolol al 0,5 %
- DuoTrav[®] - Alcon: Travoprost al 0,004 % + Timolol al 0,5 %.

65 En la práctica, el agente antiglaucoma representa entre un 0,1 y un 0,5 % (p/v) de la solución.

Tal como se ha indicado anteriormente, dicha solución requiere la presencia de un así denominado agente de solubilización capaz de solubilizar la prostaglandina o prostaglandinas. Este agente de solubilización, preferentemente no iónico, tiene ventajosamente propiedades de superficie activa. Idealmente, éste sería el hidroxistearato de macroglicérol (aceite de ricino etoxilado hidrogenado o Aceite de Ricino Hidrogenado PEG-40; número CAS 61788-85-0). Otro candidato potencial es el hidroxistearato de polioxilo 15 o hidroxistearato de macrogol 15 (número CAS 70142-34-6), o polisorbato 20 (número CAS 9005-64-5), o polisorbato 60 (número CAS 9005-67-8) o polisorbato 80 (número CAS 9005-65-6). Por lo general, la concentración del agente de solubilización en la solución está entre un 0,1 y un 20 % (p/v), ventajosamente entre un 0,5 y un 5 % (p/v).

Otra característica importante de la solución oftálmica es su viscosidad. Esta está ventajosamente entre 8 y 20 mPa.s (cP), incluso más ventajosamente entre 10 y 14 mPa.s (cP), cuando se mide con un viscosímetro de rotación Brookfield RVDV III a 25 °C. De hecho, esta solución se puede distinguir de un gel acuoso, caracterizado por lo general por una viscosidad entre 400 y 800 mPa.s (cP) y constituye una forma de acción prolongada para obtener una liberación sostenida del principio activo.

La presente invención se basa en el desarrollo de un sistema de gelificación adecuado, basado en la combinación de dos agentes de gelificación para obtener un sistema de administración polimérico no viscoso:

- un primer agente de gelificación, un carbómero en este caso, normalmente adecuado para la polimerización y la formación de un gel pero cuya polimerización, expansión o mantenimiento en forma de gel se inhibe mediante un denominado agente de rotura. Dicho agente inhibe la polimerización del carbómero y puede ser una fuente de iones de sodio, ventajosamente EDTA sódico, acetato sódico o cloruro sódico. Como alternativa, puede ser un poliol con un peso molecular bajo, tal como glicerol (véase el documento FR 2 604 906). Además, el carbómero está presente en la solución en concentraciones controladas, ventajosamente entre un 0,05 y un 0,2 % (p/v). Obviamente, la concentración relativa del agente de inhibición también es importante: entre un 0,01 y un 1 % (p/v) en el caso de iones de sodio, por ejemplo de un 0,02 a 0,1 % para el EDTA sódico de 0,5 a un 3 % (p/v) en el caso de los polioles, por ejemplo glicerol;
- un segundo agente, denominado un agente de co-gelificación/co-solubilización, se usa para asegurar el nivel deseado de viscosidad y para potenciar la solubilización del principio activo, la prostaglandina. Por lo general, éste es un polímero tal como polietilenglicol (PEG) o derivados de vinilo tales como alcohol de polivinilo (PVA) o polivinilpirrolidona (PVP). Ventajosamente, su concentración está entre un 0,5 y un 2,5 % (p/v).

En el marco de la presente invención, un carbómero se define de acuerdo con la Farmacopea Europea, es decir, "un polímero reticulado de ácido acrílico de masa molecular relativa muy elevada, que comprende una gran proporción de grupos carboxílicos" y por su número CAS 9003-01-4. Existen varias calidades de carbómeros que se pueden usar en la invención: 910 / 934 / 934P / 940 / 941 / 971 y 974P, ventajosamente 974P.

En el marco de la presente invención, PEG o macrogol se define de acuerdo con la Farmacopea Europea, es decir "una mezcla de polímeros con la fórmula general $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$ en la que n representa el número medio de grupos oxietileno". El tipo de macrogol se define por un número que indica la masa molecular relativa media. Más ventajosamente, se usa el PEG 4000 que tiene el número CAS 25322-68-3.

Por supuesto, la composición de la invención puede contener los aditivos habituales excluyendo conservantes antimicrobianos. Estos pueden incluir, por ejemplo, agentes ionizantes no iónicos tales como polioles (sorbitol, por ejemplo). También pueden ser antioxidantes o sistemas tampón (por ejemplo, hidróxido de sodio como un agente de neutralización).

De acuerdo con una realización preferente, la composición que se reivindica se prepara con los ingredientes que se enumeran en la tabla que sigue a continuación, ventajosamente en las cantidades que se mencionan:

PRODUCTOS	FUNCIÓN	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 ml)
Carbómero 974 P	Agente de gelificación	0,10
Sorbitol	Agente isotónico	3,50
PEG 4000	Agente de co-gelificación / co- solubilización	1
EDTA	Fuente de iones Na ⁺	0,05
hidróxido sódico	Agente de neutralización	cs pH = 7.0
Prostaglandina F2α	Principio activo	0,005
Macrogol glicerol hidroxistearato 40	Agente de solubilización	5,0

PRODUCTOS	FUNCIÓN	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 ml)
agua	vehículo	csp 100 ml

La formulación de la invención se puede presentar en frascos de un solo uso (unidad de una sola dosis) o en frascos de múltiples dosis, por ejemplo Abak[®] o Comod[®] o su equivalente, permitiendo dichos frascos la aplicación de las gotas para los ojos durante varios días sin conservantes.

5 Por lo tanto, el objetivo de la invención es un frasco de un solo uso (unidad de una sola dosis) o de múltiples dosis que contiene la solución oftálmica que se ha descrito anteriormente, fabricada con LDPE con calidad EP que no contiene aditivos.

10 De hecho, la fluidez de la solución, combinada con la estabilidad del producto cuando se envasa en un envase de LDPE, hace que su producción sea compatible con la tecnología BFS.

Además, la solución de acuerdo con la invención es estable durante al menos 18 meses, o incluso al menos 24 meses, a temperatura ambiente (25 °C – 30 °C).

15 Por supuesto, la invención también se refiere al uso de la solución oftálmica tal como se ha descrito anteriormente en la producción de un medicamento para tratar el glaucoma en seres humanos o en animales, en particular, a su capacidad para reducir la presión intraocular y/o proporcionar neuroprotección al tejido de la retina.

20 Por lo tanto, en este contexto, se ha demostrado que este sistema de administración es menos agresivo para el tejido ocular que los sistemas de solubilización de la técnica anterior, en la medida en que la reducción de la presión intraocular es más regular y lineal después de la administración de la solución.

En la práctica, las gotas para los ojos se administran a una dosis de una gota al día en cada ojo.

25 La invención también se refiere a un método para el tratamiento terapéutico del glaucoma en seres humanos o en animales que consisten en infundir la solución oftálmica que se ha descrito anteriormente a una dosis de una gota al día en cada ojo.

30 La presente solicitud pone de manifiesto que, contrariamente a las soluciones técnicas que se desvelan en la técnica anterior, la administración de una composición de acuerdo con la presente invención conduce a una disminución regular y progresiva de la presión intraocular (IOP), sin un aumento de la IOP inicial intermedia. Gracias a la presente composición, la disminución de la IOP comienza antes, con un efecto final al menos igual, posiblemente, mejor. Sin estar ligado a una teoría, este efecto sobre la IOP se podría deber a la presencia del sistema de administración capaz de contrarrestar o al menos atenuar la agresividad del agente de solubilización. Además, una composición de acuerdo con la invención es segura y bien tolerada.

La invención y las ventajas resultantes se harán más evidentes con las siguientes realizaciones con el apoyo de la figura adjunta.

40 La Figura 1 ilustra los efectos de 2 formulaciones de gotas para los ojos que contienen latanoprost al 0,005 % (la composición del EJEMPLO 1 indicada con triángulos completos y Xalatan[®] indicada con círculos completos) sobre la presión intraocular (IOP) en ratas.

45 La Figura 2 presenta datos clínicos con respecto a la tolerabilidad de la composición del EJEMPLO 1 frente a Xalatan[®]: A/ puntuación de los síntomas subjetivos oculares después de la instilación; B/ síntomas subjetivos oculares no después de la instilación; C/ hiperemia conjuntival global.

1/ Composiciones de acuerdo con la presente invención:

50 1a/ Composición del EJEMPLO 1:

PRODUCTOS	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 ml)
Carbómero / agente de gelificación	0,10 g
Sorbitol / agente isotónico	3,50 g
PEG / agente de co-gelificación / co- solubilización	1,00 g

PRODUCTOS	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 ml)
EDTA / fuente de iones Na ⁺	0,05 g
hidróxido sódico 1 N / Agente de neutralización	cs pH = 7,0
Latanoprost / Principio activo	0,005 g
Hidroxiestearato de Macrogol glicerol 40 / agente de solubilización	5,00 g
agua de calidad WFI / Vehículo	cs 100 ml

1b/ Composición del EJEMPLO 2:

PRODUCTOS	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 ml)
Carbómero / agente de gelificación	0,10 g
Sorbitol / agente isotónico	3,50 g
PVP / agente de co-gelificación / co- solubilización	2,00 g
Acetato sódico / fuente de iones Na ⁺	0,8 g
hidróxido sódico 1 N / Agente de neutralización	cs pH = 7,0
Latanoprost / Principio activo	0,005 g
Hidroxiestearato de Macrogol glicerol 40 / agente de solubilización	5,00 g
agua de calidad WFI / Vehículo	cs 100 ml

5 1c/ Composición del EJEMPLO 3:

PRODUCTOS	FÓRMULA CENTESIMAL (g/100 ml)
Carbómero / agente de gelificación	0,15 g
Sorbitol / agente isotónico	2,25 g
PVA / agente de co-gelificación / co- solubilización	0,50 g
Cloruro sódico / fuente de iones Na ⁺	0,25 g
hidróxido sódico 1 N / Agente de neutralización	cs pH = 7,0
Travoprost / Principio activo	0,004 g
Hidroxiestearato de Macrogol 15 / agente de solubilización	0,50 g
agua de calidad WFI / Vehículo	cs 100 ml

2/ Caracterización de la formulación del EJEMPLO 1:

- 10 La solución obtenida es opalescente, libre de partículas visibles, con un pH entre 6,6 y 7,2 (formulación de pH neutro) y osmolaridad entre 270 y 340 mosmol/kg (formulación isotónica). La viscosidad de la solución, medida con a viscosímetro de rotación Brookfield (Cámara de medición móvil nº 00 / UL), está entre 8,0 y 14,0 mPa.s a 25 °C.
- 15 Además, se ha demostrado que la solución es estable durante al menos 24 meses a temperatura ambiente (25 o 30 °C).

3/ Eficacia de la composición del EJEMPLO 1: Evaluación de la eficacia en la reducción de la presión intraocular después de la administración a los ojos de ratas albinas normotensas

- 20 Los efectos de las gotas para los ojos en la formulación del Ejemplo 1 sobre la presión intraocular se evaluaron en ratas normotensas, en comparación con las gotas para los ojos clínicamente disponibles, es decir Xalatan[®], conteniendo cada producto latanoprost a una concentración de un 0,005 %. Es importante destacar que, Xalatan[®]

contiene el agente antimicrobiano cloruro de benzalconio (BAK), mientras que la formulación del Ejemplo 1 no lo contiene.

5 Dieciséis ratas macho albinas (Wistar) participaron en este estudio. Se distribuyeron en 2 grupos de 8 animales cada uno, dedicados a la formulación del EJEMPLO 1 y al producto de referencia, Xalatan[®], respectivamente. Todos los animales se trataron en el ojo derecho con 4 instilaciones de 10 µl cada una, una vez cada 2 min, para una cantidad total de 2 µg de latanoprost. La presión intraocular (IOP) se midió usando el sistema de "tonómetro de rebote Tonolab" en ambos ojos 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas y 8 horas después de la administración.

10 Los resultados de este estudio se muestran en la figura 1. En la rata Wistar, la dosis de Xalatan[®] administrada produce un cambio bifásico en la IOP, es decir un aumento en la presión inicial (+11,4 %), con un pico en 1 hora, seguido de una respuesta hipotensora prolongada de 2 a 8 horas después del tratamiento, con un pico de reducción de la IOP a t = 4 horas (-18,4 %). La misma dosis (2 µg) de latanoprost en la formulación del EJEMPLO 1 redujo la IOP constante y progresivamente, consiguiendo una reducción de un 16 % a t = 4 horas después de la
15 administración por vía tópica. Este efecto se prolongó durante 4 a 8 horas, con un pico de reducción máximo de IOP (-20 %) a t = 6 horas.

En conclusión, se debería señalar que:

- 20
- existe una fase de hipertensión temprana que está presente con Xalatan[®] pero que no existe con la formulación del EJEMPLO 1 en ratas normotensas;
 - la formulación del EJEMPLO 1 provocó una reducción de la IOP que es relativamente similar a la observada con el producto de referencia clínicamente disponible, es decir Xalatan[®];
 - la ausencia de BAK en la solución del EJEMPLO 1 no compromete su efecto sobre la reducción de la d IOP.

25

4/ Tolerancia ocular a la composición del EJEMPLO 1:

La tolerancia ocular al producto del EJEMPLO 1 en comparación con Xalatan[®] se sometió a ensayo a los 28 días con dos instilaciones al día (50 µl) en conejos pigmentados.

30 El estudio proporcionó los siguientes resultados:

- En cuanto a la tolerancia general, todos los animales presentaban un desarrollo normal en términos de peso corporal, buena salud y ningún síntoma en particular. Además, el consumo de agua y de alimento también eran normales.
- 35 - En cuanto a la tolerancia ocular, la administración del producto del EJEMPLO 1 no causó ningún efecto ocular, excepto un ligero enrojecimiento transitorio en 1 animal de cada 10. Xalatan[®] no causó ningún efecto ocular a excepción de un ligero enrojecimiento transitorio en 2 animales de cada 10. Cualquiera que sea el tratamiento, se observó coloración de la córnea en algunos animales:

- 40
1. • EJEMPLO 1: leve a moderada para 6 animales de cada 10;
 2. • Xalatan[®]: leve para 4 animales de cada 10;
 3. • Grupo de control: leve a moderada para 7 animales de cada 10.

45 Este efecto ocular se observa normalmente durante los ensayos de tolerancia que implican la administración por vía tópica diaria repetida a los ojos durante 28 días consecutivos.

No se observaron otros efectos oculares durante este estudio.

- 50
- La administración del EJEMPLO 1 o de Xalatan[®] no tuvo ningún efecto macroscópico en los órganos.
 - El análisis histológico de ambos ojos (tratados y sin tratar) no reveló ningún signo de patología, cualquiera que fuera el tratamiento.
 - Tal como fue el caso para Xalatan[®], la administración del EJEMPLO 1 no tuvo ningún efecto microscópico ocular.

55 En conclusión, después de dos instilaciones diarias de 50 µl del EJEMPLO 1 (latanoprost al 0,005 %) durante 28 días en el ojo derecho de conejos pigmentados, se observaron efectos oculares muy leves, similares a los del grupo de control tratado con gotas para los ojos de Xalatan[®] al 0,005 %. Se considera que los efectos oculares observados son no específicos y básicamente se deben a las instilaciones diarias repetidas durante 28 días consecutivos. En consecuencia, en estas condiciones experimentales, la administración del EJEMPLO 1 fue tolerada muy bien en los
60 niveles macroscópicos y microscópicos, tal como fue el caso para Xalatan[®].

5/ Ensayos clínicos en la composición del EJEMPLO 1:

5-1/ EFICACIA

65

Introducción

Un estudio clínico piloto de fase II cruzado, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, exploratorio de 3 meses que incluía 30 pacientes se diseñó para comparar la farmacocinética, eficacia y seguridad de la preparación oftalmológica del EJEMPLO 1 (latanoprost al 0,005 %) en comparación con otra preparación oftalmológica que también contenían latanoprost al 0,005 % (Xalatan®) en pacientes recién diagnosticados con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

El objetivo de este estudio fue comparar la preparación oftálmica unitaria de una sola dosis de latanoprost (sin conservante) y gotas para los ojos Xalatan® (conservadas con cloruro de benzalconio) después de un tratamiento de 6 semanas con una medicación y 6 semanas con la otra medicación en pacientes con glaucoma recién diagnosticado y en pacientes con ocular hipertensión recién diagnosticada.

Este estudio se realizó de acuerdo con los patrones aceptados de Buena Práctica Clínica (BPC), las directrices específicas en su caso, y de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2004) y reglamentos locales.

Protocolo

En la primera visita (Visita 1), los pacientes se eligieron al azar para recibir uno de los 2 tratamientos siguientes:

- Formulación de Latanoprost al 0,005 % con un conservante (Dosis múltiples [MD], Xalatan®) una vez al día a las 8 PM durante 6 semanas en ambos ojos;
- Formulación de Latanoprost al 0,005 % sin conservantes (Unidad de una sola dosis [SDU], EJEMPLO 1) una vez al día a las 8 PM durante 6 semanas en ambos ojos.

Después de estas 6 semanas, se intercambiaron los sujetos y tomaron el otro medicamento de estudio (sin período de lavado), es otras palabras, los que recibieron la primera formulación con el conservante recibieron la formulación sin conservantes durante el segundo período, y viceversa. El segundo período también duró 6 semanas.

Todos los pacientes acudieron a 3 visitas en el centro de investigación durante el estudio: la visita de inclusión (Día 0), la visita de seguimiento (Día 42) y la visita final (Día 84). La IOP se evaluó en cada ojo en el Día 0, el Día 42 y el Día 84, a las 8 AM (\pm 30 min), 12 PM (\pm 30 min), 4 PM (\pm 30 min) y a las 8 PM (\pm 30 min). El investigador también evaluó la eficacia global. Además, se evaluaron la seguridad y la tolerancia tanto por los pacientes como por los investigadores.

Resultados

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

IOP promedio obtenida después del tratamiento con Xalatan® o con el EJEMPLO 1

IOP Media a	Medida Inicial	Después de 6 semanas de tratamiento		
		Xalatan®	EJEMPLO 1	Xalatan® - EJEMPLO 1
8 AM	22,63	16,20	16,91	-0,71
12 PM	23,56	16,43	16,85	-0,42
4 PM	22,55	16,47	16,28	0,19
8 PM	21,62	16,71	16,43	0,27
Media diurna	22,59	16,45	16,65	-0,20

Las diferencias entre la IOP media entre los dos productos no eran estadísticamente significativas cualquiera que fuera el punto temporal. La IOP diurna media se redujo de 0,82 kPa (27,2 %) después de 6 semanas de terapia con Xalatan y de 0,79 kPa (26,3 %) después de 6 semanas de terapia con el EJEMPLO 1.

Por lo tanto, la eficacia en la reducción de la IOP era comparable con ambos tratamientos, con una IOP "normal" que se obtiene después de ambos tratamientos.

Teniendo en cuenta las mediciones en el pico fisiológico de la IOP a las 8 AM, Xalatan® tuvo un efecto reductor sobre la IOP que fue ligeramente mejor en aproximadamente 0.1 kPa. Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,118$).

Además, esta tendencia disminuye a lo largo del día y se invierte durante la tarde y la noche. Por lo tanto, esto ilustra el efecto a lo largo del día de la formulación del EJEMPLO 1, ya observado en el estudio de evaluación sobre la reducción de la IOP en ratas normotensas.

5 En consecuencia, la formulación del EJEMPLO 1 es eficaz en la IOP a partir de las 8 AM y sigue siendo igual de eficaz durante todo el día, a pesar de que no contiene ningún conservante.

10 En conclusión, las IOP diurnas después de 6 semanas de los 2 tratamientos no fueron estadísticamente diferentes, con una eficacia, caracterizada por una así llamada IOP "normal", mantenida durante todo el día con la formulación del EJEMPLO 1 que no contiene conservantes.

5-2/ SEGURIDAD

Introducción

15 El objetivo de este estudio (ensayo clínico / fase III) era evaluar la seguridad del EJEMPLO 1 (gotas para los ojos sin conservantes de una sola dosis de Latanoprost al 0,005 %) frente a Xalatan (gotas para los ojos con conservante de Latanoprost al 0,005 %) después del tratamiento una vez al día durante 3 meses en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma.

Protocolo

20 2 grupos de estudio paralelos, con investigador enmascarado, aleatorizado, multicéntrico, internacional frente al producto de referencia en 360 pacientes evaluables tratados durante 3 meses. Se planificaron una visita de identificación sistemática (D-42), una visita de inclusión (D0) y 3 visitas después de la medida inicial (D15, D42, D84).

25 Se seleccionaron un total de 463 pacientes, se incluyeron y se seleccionaron al azar 404 pacientes y 402 tomaron el tratamiento del estudio: 213 en el grupo del EJEMPLO 1 y 189 en el grupo de Xalatan. En todos, 392 pacientes completaron el estudio: 206 en el grupo del EJEMPLO 1 y 186 en el grupo de Xalatan.

30 El Conjunto de Seguridad se componía de 213 pacientes en el grupo del EJEMPLO 1 y 189 pacientes en el grupo de Xalatan. El Conjunto modificado de Intención de tratar (mITT) estaba formado por 353 pacientes: 189 en el grupo del EJEMPLO 1 y 164 en el grupo de Xalatan. El Conjunto de Por protocolo (PP) estaba formado por 177 pacientes en el grupo del EJEMPLO 1 y 153 en el grupo de Xalatan.

35 En el Conjunto de Seguridad, no había diferencia relevante entre los grupos de tratamiento para la demografía y otras características de la medida inicial, excepto una velocidad ligeramente más elevada de los pacientes femeninos en el grupo del EJEMPLO 1 (53,5 %) que en el grupo de Xalatan (45,5 %). La edad variaba entre 24 y 93 años con un valor para media \pm DT de $64,7 \pm 11,5$ años.

40 En el Conjunto de Seguridad, el espesor de la córnea a D-42 variaba entre 500 y 610 μm con un valor para media \pm SD de $542 \pm 22 \mu\text{m}$ en el grupo del EJEMPLO 1 y de $543 \pm 22 \mu\text{m}$ en el grupo del Xalatan.

45 La duración media del tratamiento (un promedio de 83 días) fue similar en ambos grupos de tratamiento. El cumplimiento del tratamiento en base a la instilación era $> 98 \%$ en cada grupo de tratamiento.

Resultados

50 Sucesos oculares adversos

Los sucesos oculares adversos (AE) se informaron en 18 (8,5 %) pacientes en el grupo del EJEMPLO 1 frente a 22 (11,6%) en el grupo de Xalatan. El AE ocular más frecuente independientemente de los grupos de tratamiento era intolerancia al fármaco que se informó en 1 (0,5 %) pacientes en el grupo del EJEMPLO 1 frente a 4 (2,1 %) pacientes en el grupo de Xalatan. Había una molestia ocular grave informaba en el grupo del EJEMPLO 1 y la mayoría de otros acontecimientos adversos oculares fueron de intensidad leve o moderada.

Los AE oculares con una relación con el fármaco del estudio se informaron en 8 (3,8 %) pacientes en el grupo del EJEMPLO 1 (incluyendo 1 paciente con 1 fotofobia moderada, y 1 paciente con hemorragia leve del disco óptico, por lo que la relación no se pudo evaluar) frente a 10 (5,3 %) pacientes en el grupo de Xalatan.

60 El fármaco de estudio se retiró debido a un AE ocular en 2 pacientes del grupo del EJEMPLO 1 (1 con intolerancia al fármaco moderada en D7 y 1 con prurito ocular moderado en D28) y en 1 paciente en el grupo de Xalatan (1 con conjuntivitis alérgica moderada en D9). Todos los AE oculares que provocan la retirada del fármaco se relacionaron con el fármaco de estudio de acuerdo con el investigador. Todos los pacientes se recuperaron cuando se retiró el fármaco. No se informó de AE ocular grave en este estudio.

Sucesos adversos sistémicos

Se informó de AE sistémicos en 28 (13,1 %) pacientes en el grupo del EJEMPLO 1 frente a 32 (16,9 %) en el grupo de Xalatan. Ninguno de los AE sistémicos estaban relacionados con el fármaco del estudio en el grupo del EJEMPLO 1 mientras que 6 AE informados en 4 (2,1 %) pacientes en el grupo de Xalatan fueron considerados por el investigador, relacionados con el tratamiento (2 con dolores de cabeza en el mismo paciente, 1 con mareos, 1 con migraña, y 1 con palpitación y 1 con debilidad muscular). Todos eran de intensidad leve. Una depresión mayor en el grupo del EJEMPLO 1 y una migraña leve en el grupo de Xalatan condujo a estudiar la retirada del fármaco. Seis pacientes presentaban unos AE sistémicos graves (SAE): 5 pacientes en el grupo del grupo EJEMPLO 1 (1 con fractura de tibia, 1 con depresión mayor, 1 con síncope, 1 con dolor en el pecho, y 1 con fractura de peroné y 1 paciente en el grupo de Xalatan (1 con cólico renal). Ninguno tuvo una relación con el tratamiento de acuerdo con el investigador.

Síntomas subjetivos después de la instilación

En general, la puntuación de los síntomas subjetivos oculares después de la instilación (prurito, ardor/picazón, ojos pegajosos, sensación de sequedad en los ojos, sensación de cuerpo extraño) fueron significativamente menos frecuentes en el grupo del que en el grupo de Xalatan en D42 ($p = 0,001$) y D84 ($p = 0,001$) (véase la tabla que sigue a continuación). Esto se debió principalmente a ardor/picazón: un 5,2 % frente a un 14,0 % en D15 ($p = 0,004$), un 6,8 % frente a un 15,1 % en D42 ($p = 0,006$), y un 7,3 % frente a un 19,9 % en D84 ($p < 0,001$) y al prurito (un 1,5 % frente a un 5,4 % en D42 y un 2,4 % frente a un 6,0 % en D84).

Puntuaciones totales de síntomas oculares subjetivos después de la instilación en cada visita (Conjunto de Seguridad)				
Visita		EJEMPLO 1	Xalatan	Valor de P*
D15	n	209	186	
	Media \pm DT	0,25 \pm 0,81	0,40 \pm 0,89	0,085
	95 % CI	[0,14 ; 0,36]	[0,27 ; 0,53]	
D42	n	208	186	
	Media \pm SD	0,15 \pm 0,51	0,41 \pm 1,03	0,001
	95 % CI	[0,08 ; 0,22]	[0,26 ; 0,56]	
D84	n	206	186	
	Media \pm SD	0,18 \pm 0,66	0,46 \pm 1,05	0,001
	95 % CI	[0,09 ; 0,27]	[0,31 ; 0,61]	

* ANOVA ajustado según el país

Los resultados correspondientes se muestran en la figura 2A.

Síntomas subjetivos no después de la instilación

En general, hubo una tendencia para menos síntomas oculares subjetivos no después de la instilación en el ojo más afectado en el grupo del EJEMPLO 1 en comparación con el grupo de Xalatan en D42 (0,47 \pm 1,19 frente a 0,65 \pm 1,54, $p = 0,057$), y en D84 (0,47 \pm 1,37 frente a 0,69 \pm 1,73, $p = 0,053$). Se mostraron resultados similares para los ojos contralaterales.

Tanto en los ojos peores como contralaterales, la irritación/ardor/escozor no después la instilación fueron menos frecuentes en el grupo del EJEMPLO 1 que en el grupo de Xalatan en D42 (un 7,2 % frente a un 13,4 %) y en D84 (un 6,8 % frente a un 12,9 %) en el ojo más afectado. Los resultados correspondientes se muestran en la figura 2B.

Aunque las diferencias no fueron consistentemente significativas de forma estadística, existe una tendencia a favor del EJEMPLO 1 que confirma lo que ya se observa para los síntomas después de la instilación.

Examen de lámpara de hendidura

En general, la hiperemia de la conjuntiva era menos frecuente en el grupo del EJEMPLO 1 que en el grupo de Xalatan en el ojo más afectado con una incidencia significativamente más baja en el grupo del EJEMPLO 1 que en el grupo de Xalatan en D42 (un 20,2 % frente a un 30,6 %, $p = 0,003$) y en D84 (un 21,4 % frente a un 29,1 %, $p = 0,019$). Los resultados correspondientes se muestran en la figura 2C. Para otro examen, no se mostró diferencia entre el tratamiento.

Evaluación global por el investigador y por el paciente

50

5 De acuerdo con el investigador, la tolerancia era muy satisfactoria o satisfactoria para más de un 97 % de los pacientes en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, la velocidad de la tolerancia muy satisfactoria era más elevada en el grupo del EJEMPLO 1 que en el grupo de Xalatan en D15 (un 65,1 % frente a un 59,7 %), en D42 (un 74,0 % frente a un 65,1 %) y en D84 (un 71,4 % frente a un 62,9 %). Teniendo en cuenta todas las evaluaciones, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento para D42 ($p = 0,013$) y D84 ($p = 0,047$).

Los resultados no pudieron alcanzar significación estadística.

10 En D42 y D84, más de un 99 % de los pacientes en el grupo del EJEMPLO 1 y más de un 96 % de los pacientes en el grupo de Xalatan encontraron que el tratamiento era conveniente.

15 En conjunto, los resultados de seguridad sugieren una mejor capacidad de tolerancia local del EJEMPLO 1 frente a Xalatan con menos síntomas subjetivos después de la instilación (en particular prurito, y ardor/picazón), y menos hiperemia. La tolerancia se clasificó más frecuentemente "muy satisfactoria" en pacientes tratados con el EJEMPLO 1.

En conclusión, este estudio demuestra que la capacidad de tolerancia local para el EJEMPLO 1 parecía ser mejor que para Xalatan, con al menos la misma eficacia en la Presión Intra ocular.

REIVINDICACIONES

1. Una solución oftálmica que incluye:
 - 5 - al menos una prostaglandina;
 - un agente de solubilización;
 - un agente de gelificación de tipo carbómero;
 - un agente que inhibe la polimerización del carbómero;
 - un agente de co-gelificación/co-solubilización,
- 10 En la que:
 - la solución tiene una viscosidad de Brookfield a 25 °C que está entre 8 y 20 mPa.s;
 - la solución no contiene conservantes antimicrobianos.
- 15 2. Solución de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que tiene una viscosidad de Brookfield a 25 °C que está entre 10 y 14 mPa.s.
3. Solución de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que los conservantes antimicrobianos son de tipo amonio cuaternario, e incluso más ventajosamente cloruro de benzalconio (BAK).
- 20 4. Solución de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que la concentración del agente de gelificación está entre un 0,05 y un 0,15 % (p/v).
- 25 5. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que la prostaglandina se elige entre el grupo que incluye éster de isopropilo de 17-fenil-13,14 dihidro trinor prostaglandina $F_{2\alpha}$ (latanoprost), 20-etil prostaglandina $F_{2\alpha}$, éster de isopropilo de (+)- fluprostenol (travoprost), amida de 17-fenil trinor prostaglandina $F_{2\alpha}$, etil amida de 17-fenil-13,14 dihidro trinor prostaglandina $F_{2\alpha}$ (bimatoprost), tafluprost prostaglandina $F_{2\alpha}$ etanolamida, bimatoprost (ácido libre)-d₄, bimatoprost-d₄, etil amida de latanoprost, 13,14 dihidro-15-ceto-20-etil prostaglandina $F_{2\alpha}$ (unoprostona), éster de isopropilo de 13,14 dihidro-15-ceto-20-etil prostaglandina $F_{2\alpha}$ (éster de isopropilo de unoprostona), de forma ventajosa latanoprost.
- 30 6. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que la concentración de prostaglandinas en la solución está entre un 0,002 y un 0,15 % (p/v).
- 35 7. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el agente que inhibe la polimerización del carbómero es una fuente de iones sodio, ventajosamente EDTA sódico, acetato sódico o cloruro sódico.
- 40 8. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el agente de solubilización es hidroxistearato de macrogolglicerol.
- 45 9. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que el agente de co-gelificación / co-solubilización es un polímero elegido entre el grupo que incluye polietilenglicol (PEG), alcohol de polivinilo (PVA) o polivinilpirrolidona (PVP).
- 50 10. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que la solución es estable durante al menos 18 meses a temperatura ambiente (25 o 30 °C).
- 55 11. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que la solución es compatible con frascos de un solo uso o de múltiples usos fabricados con LDPE que no contiene aditivos.
- 60 12. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que también contiene un agente antiglaucoma elegido entre el grupo que incluye bloqueadores beta, inhibidores de la anhidrasa carbónica y agonistas alfa-adrenérgicos.
- 65 13. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por que también contiene un aditivo elegido entre el grupo que incluye agentes isotónicos, antioxidantes y sistemas tampón.
14. Solución tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso para tratar glaucoma y/o reducir la presión intraocular.
15. Solución de acuerdo con la reivindicación 14 que consiste en administrar por vía tópica una gota de dicha solución un día a cada ojo en seres humanos o en animales.
16. Frasco de un solo uso o de múltiples dosis fabricado con LDPE que no contiene aditivos que contiene la solución oftálmica cubierta por cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

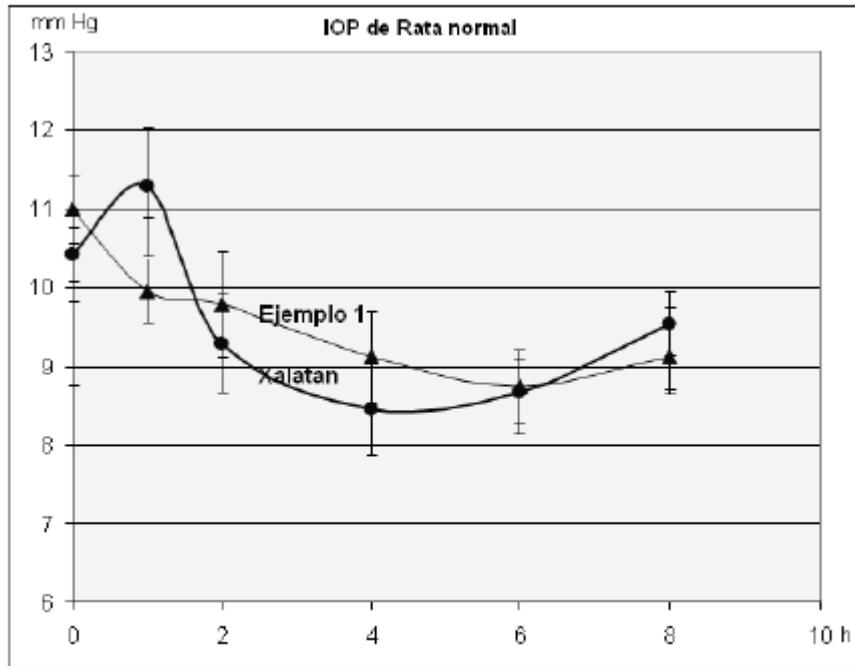


Figura 1

A/

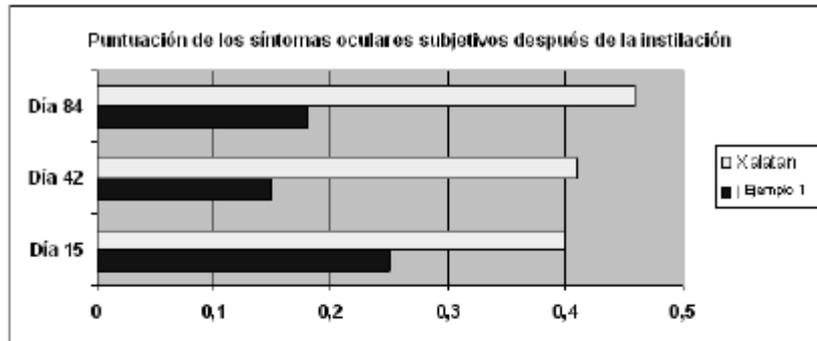


Figura 2A

B/

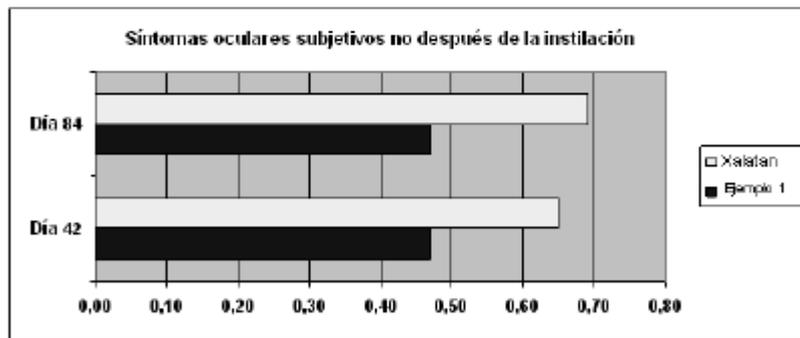


Figura 2B

C/

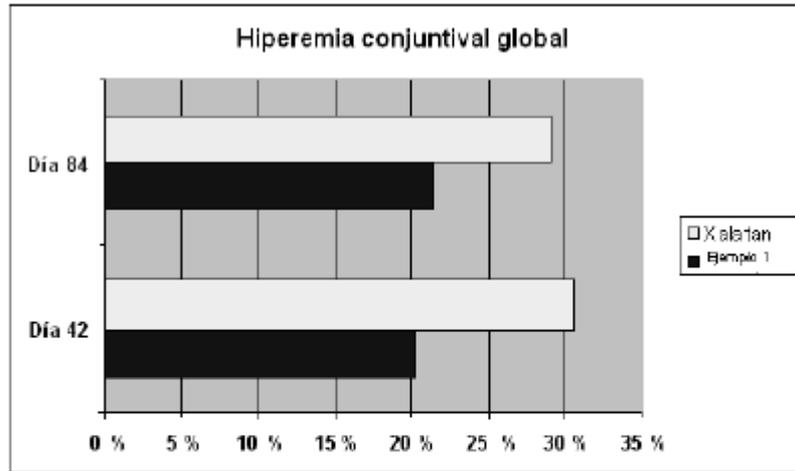


Figura 2C