

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 534**

21 Número de solicitud: 201530409

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**27.03.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**28.09.2016**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**01.03.2017**

Fecha de la concesión:

**06.03.2017**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**13.03.2017**

73 Titular/es:

**RETINSET, S.L. (100.0%)  
C/ Amposta, 20  
08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**DURAN MUIÑOS, Vicente;  
GUERRERO MARTÍNEZ, Marta ;  
HERNÁNDEZ PASCUAL, Cristina;  
MONTORO RONSANO, José Bruno;  
SIMÓ CANONGE, Rafael;  
SUÑÉ NEGRE, José María y  
TICÓ GRAU, José Ramón**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

54 Título: **Formulación tópica oftálmica de bosentan**

57 Resumen:

Formulación tópica oftálmica de bosentan.  
La presente invención se refiere a una formulación tópica oftálmica de bosentan, preferiblemente en forma de solución acuosa. También se refiere al uso de una formulación tópica oftálmica que comprende bosentan como principio activo para la prevención y/o tratamiento de la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes y/o el envejecimiento.

ES 2 584 534 B1

## DESCRIPCIÓN

### FORMULACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA DE BOSENTAN

#### 5 **Campo de la técnica**

La presente invención pertenece al campo de la medicina y se refiere a formulaciones tópicas oftálmicas que comprenden bosentan como principio activo para el tratamiento de los trastornos oculares inducidos por enfermedades metabólicas, como la diabetes, y/o el envejecimiento.

#### **Estado de la técnica anterior**

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de hiperglucemia que se desencadena cuando el organismo pierde su capacidad de producir suficiente insulina o de utilizarla con eficacia. Hay dos tipos principales de diabetes: el tipo 1 y el tipo 2. La diabetes tipo 2 es el tipo más común de diabetes y suele aparecer en adultos, pero cada vez más hay más casos de niños y adolescentes.

El número de personas con diabetes tipo 2 está en rápido aumento en todo el mundo. Este aumento va asociado al desarrollo económico, que comporta un mayor envejecimiento de la población y cambios en el estilo de vida (dietas poco saludables y disminución de la actividad física).

La diabetes puede causar complicaciones tardías graves que se clasifican en microangiopáticas (retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética) y macroangiopáticas (enfermedad cardiovascular).

La retinopatía diabética (RD) es la complicación más frecuente de la diabetes y la principal causa de disminución de agudeza visual y de ceguera en población en edad laboral en los países desarrollados. La incidencia de la RD aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes. Así, el 90% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 60% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan algún grado de RD a los 20 años de evolución de la diabetes. La prevalencia de RD en los países occidentales es bastante similar y se sitúa alrededor del 30% y en un 10% de los casos la RD se encuentra en fases avanzadas que amenazan seriamente

la visión, tal como se describe en Yau *et al.*, *Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*, *Diabetes Care*, 2012, 35,556-64.

5 Según el *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas (6th Edition, 2014)* (<http://www.idf.org/diabetesatlas>), la cifra de pacientes diabéticos en el mundo crecerá de forma exponencial en los próximos años: se estima que se pasará de los 387 millones de pacientes diabéticos en el año 2014 a 592 millones en el año 2035. En consecuencia, el número de pacientes con RD también aumentará de forma paralela.

10

El control estricto de la glucosa en sangre y de la presión arterial son esenciales para prevenir o enlentecer la progresión de la RD. Sin embargo, los objetivos terapéuticos son difíciles de alcanzar y, en consecuencia, la RD acaba desarrollándose en una elevada proporción de pacientes.

15

Los tratamientos actuales para la RD como la fotocoagulación con láser, las inyecciones intravítreas de corticosteroides o agentes bloqueantes de los factores de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF: ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib, y aflibercept) o la cirugía vítreo-retiniana están indicados en etapas muy avanzadas de la enfermedad, tienen una efectividad limitada y están asociados con efectos adversos significativos. Así, el tratamiento con láser está asociado a la pérdida moderada de visión, a la disminución del campo de visión, a la reducción de la visión del color, y a una reducción de la sensibilidad de contraste. Las inyecciones intravítreas conllevan efectos adversos como infecciones, glaucoma y formación de cataratas y, dado que deben ser administradas de forma repetida, el riesgo de producirse efectos secundarios se multiplica. Además de los efectos locales adversos, los agentes anti-VEGF también pueden producir complicaciones sistémicas debido a su capacidad de pasar a la circulación sistémica. En definitiva, los tratamientos actuales de la RD son aplicables solamente en los estadios avanzados de la enfermedad y están asociados con efectos adversos significativos.

30

La RD ha sido considerada clásicamente como una enfermedad de la microcirculación de la retina. Sin embargo, tal como se describe en Lieth *et al.*, *Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes*, *Clin. Exper. Ophthalmol.*, 2000, 28, 3-8, cada vez hay más pruebas, basadas en observaciones neurofisiológicas, psicométricas, histopatológicas, y bioquímicas, que sugieren que la neurodegeneración de retina es un evento temprano en la patogénesis

35

de la RD que participa en las anomalías que se producen en la microcirculación. Así, las principales características de la neurodegeneración retiniana (apoptosis y activación glial) se han detectado en las retinas de donantes diabéticos que no presentaban alteraciones microvasculares. Clínicamente, la neurodegeneración de la retina produce anomalías  
5 funcionales, tales como la pérdida de la discriminación cromática y de la sensibilidad al contraste. Estas alteraciones pueden ser detectadas en pacientes diabéticos antes de observarse lesiones en el examen del fondo de ojo.

En el artículo de revisión Simó *et al.*, *Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives*, Trends Endocrin. Metab., 2014, 25, 23-33, se describe que los  
10 tratamientos basados en la neuroprotección abren una nueva aproximación para prevenir o detener el desarrollo de la RD. En dicho artículo se describen algunas estrategias que se encuentran en fase experimental, pero todavía faltan ensayos clínicos que avalen la eficacia y seguridad de estos abordajes terapéuticos.

15 En el artículo de Chou *et al.*, *Endothelin Receptor-A Antagonist Attenuates Retinal Vascular and Neuroretinal Pathology in Diabetic Mice*, Invest. Ophthalmol. Vis., 2014, 55, 2516-2525, se describe la administración oral de atrasentan, un fármaco bloqueante selectivo del receptor ET<sub>A</sub> de la endotelina 1, y se observó una reducción significativa de las complicaciones  
20 vasculares y neuroretinales en ratones diabéticos. Dicha administración oral tiene el inconveniente de que puede tener efectos sistémicos asociados. Además, dada la existencia de la barrera hemato-retiniana se requieren altas concentraciones séricas para que puedan alcanzarse concentraciones farmacológicas en la retina.

25 A pesar de las soluciones descritas en el estado de la técnica, persiste la necesidad de disponer de nuevos tratamientos farmacológicos para la prevención y/o tratamiento de la RD, que eviten el tratamiento sistémico o las inyecciones intravítreas, con la finalidad de minimizar los posibles efectos secundarios, y para que puedan administrarse de forma sencilla y durante  
30 periodos prolongados.

### 30 **Objeto de la invención**

El objeto de la presente invención es el uso de una formulación tópica oftálmica que comprende bosentan como principio activo para la manufactura de un medicamento para la  
35 prevención y/o el tratamiento de la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes

y/o el envejecimiento.

También forma parte del objeto de la invención una formulación tópica oftálmica de bosentan.

## 5 Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es el uso de una formulación tópica oftálmica que comprende bosentan como principio activo para la manufactura de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes y/o el envejecimiento.

También forma parte de la invención una formulación tópica oftálmica que comprende bosentan para uso en la prevención y/o el tratamiento de la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes y/o el envejecimiento.

Los autores de la presente invención han observado que una formulación tópica oftálmica que comprende bosentan como principio activo, sorprendentemente, previene la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes y es apropiada para el tratamiento de los estadios iniciales de dicha neurodegeneración. Dicha formulación permite la penetración del principio activo a través de la mucosa oftálmica hasta la retina, que es donde realiza su acción terapéutica.

A pesar de que la vía tópica ocular no se plantea como una ruta de administración adecuada para tratar la RD, porque se considera que los fármacos administrados por esta vía no alcanzan la retina, los ensayos efectuados ponen de manifiesto que la formulación de la presente invención alcanza la retina y previene la neurodegeneración de la misma.

En la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las formas singular “un”, “una” y “el” o “la” incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

En la presente descripción los porcentajes son expresados en tanto por ciento peso/volumen (p/v), a no ser que se indique claramente lo contrario.

35 La neurodegeneración de la retina

Desde el punto de vista histológico, la neurodegeneración de la retina se caracteriza por la activación de las células de la glia (gliosis reactiva) y la muerte por apoptosis de las neuronas, principalmente las neuronas de la capa de células ganglionares.

5

Las principales manifestaciones clínicas de la neurodegeneración de la retina son defectos en la sensibilidad al contraste y en los campos visuales, así como la dificultad de adaptación a la oscuridad, tal como se describe en Di Leo *et al.*, *Presence and further development of retinal dysfunction after 3-year follow up in IDDM patients without angiographically documented vasculopathy*, *Diabetologia*, 1994, 37, 911-916, y en Frost-Larsen *et al.*, *Value of electroretinography and dark adaptation as prognostic tools in diabetic retinopathy*, *Dev. Ophthalmol.*, 1981, 2, 222-234. Desde el punto de vista clínico, es importante la identificación temprana de la neurodegeneración para poder iniciar el tratamiento basado en fármacos con un efecto neuroprotector.

15

Los estadios iniciales de la neurodegeneración de la retina se pueden detectar mediante un examen oftalmológico empleando la tomografía de coherencia óptica de dominio de la frecuencia (FD-OCT) o el electroretinograma multifocal (mfERG), tal como se describe en Simó *et al.*, *op. cit.* Estas exploraciones no están incluidas entre los exámenes oftalmológicos rutinarios que se realizan de forma periódica a los pacientes diabéticos para diagnosticar la RD, ya que en la actualidad no existen tratamientos para la RD basados en la neuroprotección.

20

Preferiblemente el uso de la formulación tópica oftálmica de bosentan es para la prevención y/o el tratamiento de la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes.

25

Preferiblemente dicho uso es para la prevención y/o el tratamiento de los estadios iniciales de la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes y/o el envejecimiento.

30

Preferiblemente dicho uso es para la prevención y/o el tratamiento de los estadios iniciales de la neurodegeneración de la retina inducida por la diabetes.

#### La formulación tópica oftálmica

La formulación tópica oftálmica de la invención puede ser en forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida. La forma farmacéutica líquida puede ser, por ejemplo, solución,

35

suspensión, emulsión fluida, gel fluido, microemulsión, nanoemulsión, o sistema coloidal. La forma farmacéutica semisólida puede ser, por ejemplo, pomada, crema, ungüento, gel, o pasta). La forma farmacéutica sólida puede ser, por ejemplo, implante oftálmico, cataplasma, o apósito.

5

En una realización preferida, la formulación tópica oftálmica es una forma farmacéutica líquida, más preferiblemente una solución acuosa.

10 En una realización todavía más preferida, la formulación tópica oftálmica es una solución acuosa que comprende:

- 1) bosentan como principio activo,
- 2) un disolvente humectante farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo formado por polietilenglicol (PEG), propilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, y
- 15 3) un sistema regulador del pH farmacéuticamente aceptable para ajustar la solución acuosa a un pH comprendido entre 3,5 y 10,5.

Dicha solución acuosa comprende agua como disolvente.

## 20 El principio activo

En la formulación de la invención el principio activo es la 4-(1,1-dimetiletil)-N-[6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxifenoxi)[2,2'-bipirimidin]bencenosul-fonamida, que corresponde a la denominación común internacional de bosentan.

25

La preparación de bosentan se encuentra descrita en la solicitud de patente canadiense CA-A-2071193 de Hoffmann-La Roche, y es un antagonista del receptor de endotelina, que se emplea en medicina como agente antihipertensivo, especialmente en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

30

En el contexto de la invención el término "bosentan" se refiere a bosentan, a sus hidratos y a sus sales, como por ejemplo el monohidrato de bosentan, o la sal sódica de bosentan. En la formulación de la invención, preferiblemente se emplea monohidrato de bosentan.

35 En la formulación de la invención, el bosentan, expresado como bosentan, se encuentra

5 generalmente comprendido entre el 0,1% y el 5% en (p/v) con respecto al volumen total de la formulación, preferiblemente entre 0,2% y 2% y aún más preferiblemente entre el 0,5% y el 1%. En el caso de emplear bosentan en forma de monohidrato u otro hidrato, o en forma de sal sódica u otra sal, el experto en la materia puede calcular fácilmente las cantidades correspondientes.

En la formulación de la invención, el principio activo se puede encontrar incorporado en forma de micropartículas, nanopartículas, liposomas o niosomas.

10 En una realización preferida, la formulación de la invención comprende bosentan en combinación con otro principio activo como, por ejemplo, corticoides, prostaglandinas, factores de crecimiento, factores anti-VEGF, o péptidos. Preferiblemente el bosentan se emplea en combinación con factores de crecimiento.

15 El disolvente humectante

La formulación de la invención comprende un disolvente humectante farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo formado por polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos.

20 Un disolvente humectante, en el contexto de la invención, es un compuesto que tiene propiedades solventes y humectantes.

25 Entre ellos se encuentra el polietilenglicol (PEG), nombre que designa a una amplia familia de polímeros con pesos moleculares diversos, obtenidos por condensación de óxido de etileno y agua en presencia de un catalizador. La fórmula de dichos polímeros se puede representar como  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , en donde n representa el número promedio de grupos oxietileno.

30 El PEG se utiliza ampliamente en composiciones farmacéuticas, incluyendo formulaciones parenterales, tópicas, oftálmicas, orales, y rectales, puesto que es un compuesto estable que es esencialmente no irritante para la piel. Además es un compuesto hidrofílico, fácilmente soluble en agua.

35 El PEG apropiado para ser empleado en la formulación de la invención puede tener un peso molecular comprendido entre 300 y 35000, preferiblemente entre 600 y 20000, más

preferiblemente entre 1000 y 8000, aún más preferiblemente entre 3000 y 6000, y todavía más preferiblemente aproximadamente 4000. Los diferentes PEG se designan mediante un número que acompaña al término PEG. Así PEG 200, significa un PEG que tiene un peso molecular medio aproximado de 200. En función del peso molecular, el PEG es líquido o sólido. Así, los PEG con un peso molecular medio de hasta 800 son líquidos a temperatura ambiente, el PEG 1000 funde a una temperatura comprendida entre 37° C y 40° C, y el PEG 4000 funde entre 50° C y 58° C. Cuanto mayor contenido de óxido de etileno, mayor es el punto de fusión del PEG.

10 El PEG se puede obtener comercialmente, por ejemplo, bajo la denominación Carbowax® suministrado por la compañía Dow Chemical.

El propilenglicol es un líquido incoloro, transparente, viscoso, y prácticamente inodoro, que se obtiene por hidrólisis del óxido de propileno.

15

La glicerina también es un líquido incoloro, transparente, viscoso y prácticamente inodoro, con un ligero sabor dulce.

20 En la formulación de la invención, como disolvente humectante se emplea PEG y/o propilenglicol, más preferiblemente PEG 4000 y/o propilenglicol, y aún más preferiblemente es PEG 4000.

25 En la formulación de la invención el contenido de disolvente humectante se encuentra comprendido habitualmente entre el 1% y el 49% en (p/v) con respecto al volumen total de la formulación, preferiblemente entre el 5% y el 40%, más preferiblemente entre el 10% y el 30%, y aún más preferiblemente entre el 15% y el 25%.

#### El sistema regulador del pH

30 La formulación de la invención comprende un sistema regulador farmacéuticamente aceptable para ajustar el pH de la solución acuosa a un valor comprendido entre 3,5 y 10,5, preferiblemente entre 4,0 y 8,5, más preferiblemente entre 6,0 y 8,2, más preferiblemente entre 7,0 y 8,1, y aún más preferiblemente entre 7,5 y 8,0.

35 El sistema regulador apropiado para obtener dicho pH puede ser seleccionado por el experto

en la materia de entre los sistemas reguladores que se emplean en formulaciones farmacéuticas como, por ejemplo, soluciones reguladoras cítrico/citrato, soluciones reguladoras fosfato, soluciones reguladoras bórico-borato, y mezclas de las mismas. Dicho sistema regulador puede incluir aminoácidos y/o sustancias aminadas.

5

En la formulación de la invención, el sistema regulador del pH preferiblemente se selecciona de entre el sistema regulador formado por ácido bórico, glicina y una amina seleccionada de entre el grupo formado por trometamol, arginina, lisina, metilglucamina, y mezclas de las mismas; el sistema ácido cítrico/citrato, y el sistema fosfato. Preferiblemente el sistema regulador del pH está formado por ácido bórico, glicina y una amina seleccionada de entre el grupo formado por trometamol, arginina, lisina, metilglucamina, y mezclas de las mismas; o el sistema ácido cítrico/citrato. Más preferiblemente el sistema regulador del pH está formado por ácido bórico, glicina y una amina seleccionada de entre el grupo formado por trometamol, arginina, lisina, metilglucamina, y mezclas de las mismas, y aún más preferiblemente el sistema regulador del pH está formado por ácido bórico, glicina y trometamol.

La cantidad de sistema regulador del pH necesaria para ajustar el pH al valor deseado es una tarea habitual que no representa ninguna dificultad para el experto en la materia. En el caso concreto de un sistema regulador del pH formado por ácido bórico, glicina y una amina, habitualmente el contenido de ácido bórico se encuentra comprendido entre el 0,1% y el 10% en (p/v) con respecto al volumen total de la formulación, más preferiblemente entre el 0,5% y el 5%, y aún más preferiblemente entre el 0,75% y el 1,5%; el contenido de glicina se encuentra comprendido entre el 0,5% y el 20% en (p/v) con respecto al volumen total de la formulación, más preferiblemente entre el 0,75% y el 10%, y aún más preferiblemente entre el 1,5% y el 2,5%; y el contenido de amina se encuentra comprendido entre el 0,1% y el 25% en (p/v) con respecto al volumen total de la formulación, preferiblemente entre el 0,5% y el 10%, más preferiblemente entre el 0,75% y el 5%, y aún más preferiblemente entre el 1% y el 2,5%.

### 30 Otros componentes

La formulación tópica oftálmica de la invención puede incluir otros componentes como, por ejemplo, tensioactivos, cosolventes, viscosizantes, conservantes, agentes isotonzantes, agentes isoosmotizantes, potenciadores de la absorción del principio activo, polímeros mucoadhesivos, polímeros no mucoadhesivos, quelantes, estabilizantes, antioxidantes, y

mezclas de los mismos.

Entre los tensioactivos se pueden mencionar, por ejemplo, glicéridos polietoxilados, polisorbatos, poloxámeros, lauril sulfato sódico, fosfolípidos, como fosfatidilcolina o  
5 fosfatidilglicerol y sus derivados, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, ácidos grasos polioxietilenados, mezclas de mono-, di, y triglicéridos de ácidos grasos opcionalmente polioxietilenados, y mezclas de los mismos.

Entre los cosolventes o solubilizantes se pueden mencionar, por ejemplo, los derivados  
10 polioxietilenados del aceite de ricino, estearatos polioxietilenados, polietilenglicol, polisorbatos, poloxámeros, glicerina, triglicéridos de cadena media C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, y mezclas de los mismos.

Entre los agentes viscosizantes se pueden mencionar, por ejemplo, el alcohol polivinílico,  
15 metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómeros, polietilenglicol, y mezclas de los mismos.

Entre los conservantes se pueden mencionar, por ejemplo, cloruro de benzalconio, ácido  
20 bórico, ácido benzoico, ésteres de cadena alquílica C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> del ácido *p*-hidroxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, derivados organometálicos de mercurio, polyquartenium como polyquaternium 1, y mezclas de los mismos.

Entre los agentes isotonzantes e isoosmotizantes se pueden citar, por ejemplo, sales  
25 inorgánicas como cloruro sódico, dextrosa, trehalosa, manitol, aminoácidos, y mezclas de los mismos.

Entre los potenciadores de la absorción del principio activo se pueden mencionar, por ejemplo,  
30 saponina, ácido graso, éster de cadena alquílica C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de un ácido graso, pirrolidona, polivinilpirrolidona, ácido pirúvico, ácido piroglutámico, y mezclas de los mismos.

Entre los polímeros mucoadhesivos se pueden citar, por ejemplo, ácido hialurónico, ácido  
35 poligalacturónico, ácido poliacrílico, carboximetilamilosa, carboximetilquitina, sulfato de condroitina, metilcelulosa, gelatina, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma xantana, quitosano, carbopol, policarbofil, goma gellan, carragenatos, alginatos, pectina, poloxámero, y mezclas de los

mismos.

Entre los polímeros no mucoadhesivos se puede citar, por ejemplo, alcohol polivinílico.

- 5 Entre los quelantes se pueden mencionar, por ejemplo, edetato disódico, y cromoglicolato disódico.

Entre los estabilizantes del principio activo se pueden citar, por ejemplo, ácido cítrico, ácido ascórbico, glicina, arginina, lisina, y mezclas de los mismos.

10

Entre los antioxidantes se pueden mencionar, por ejemplo, metabisulfito sódico, bisulfito sódico, acetilcisteína, ácido ascórbico, y mezclas de los mismos.

- 15 Entre los agentes gelificantes se pueden mencionar, por ejemplo, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, ácido poliacrílico, alginato, quitosano, goma xantana, goma gellan, xiloglucanos, y mezclas de los mismos.

- 20 Entre las bases de emulsiones y microemulsiones se pueden mencionar, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos y glicerina, alcoholes polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, derivados polioxietilenados del aceite de ricino, triglicéridos de cadena media C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, y mezclas de los mismos.

- 25 Entre las bases de pomadas y ungüentos se pueden mencionar, por ejemplo, vaselinas, parafinas, polietilenglicoles de alto peso molecular, siliconas, y mezclas de los mismos.

- 30 Entre los compuestos utilizados para preparar las micropartículas, nanopartículas, liposomas, o niosomas se encuentran, por ejemplo, el ácido poliláctico, ácido poli(láctico-co-glicólico), poliestirenos, quitosano, albúmina, gelatina, lectinas, cianoacrilatos, policaprolactonas, metacrilatos, poliacrilamidas, alginatos, dextranos, agarosa, derivados de sorbitano polioxietilenado, colesterol, alcohol graso polietoxilado, fosfato de dicetilo, fosfatidilcolina y mezclas de los mismos.

- 35 La formulación oftálmica de la invención puede ser estéril, prescindiendo entonces de los conservantes anteriormente referidos. En este caso la formulación se puede preparar según la técnica farmacéutica que el experto en la materia considere más adecuada, ya sea

mediante preparación aséptica, filtración esterilizante, o esterilización de la formulación final.

En una realización preferida, la formulación tópica oftálmica de la invención es una solución acuosa que comprende:

- 5           1) entre el 0,1% y el 0,5% (p/v), preferiblemente entre el 0,2% y el 2%, y más preferiblemente entre el 0,5% y el 1% de bosentan;
- 2) entre el 1% y el 49% (p/v), preferiblemente entre el 5% y el 40%, más preferiblemente entre el 10% y el 30% y aún más preferiblemente entre el 15% y el 25% de disolvente humectante seleccionado de entre PEG y/o propilenglicol, preferiblemente de entre
- 10           PEG 4000 y/o propilenglicol;
- 3) entre el 0,1% y el 10% (p/v), preferiblemente entre el 0,5% y el 5%, y más preferiblemente entre el 0,75% y el 1,5% de ácido bórico;
- 4) entre el 0,5% y el 20% (p/v), preferiblemente entre el 0,75% y el 10%, y más preferiblemente entre el 1,5% y el 2,5% de glicina; y
- 15           5) entre el 0,1% y el 25% (p/v), preferiblemente entre el 0,5% y el 10%, más preferiblemente entre el 0,75% y el 5%, y aún más preferiblemente entre el 1% y el 2,5% de una amina seleccionada de entre el grupo formado por trometamol, arginina, lisina, metilglucamina, y mezclas de las mismas, preferiblemente trometamol;

              en donde el pH de la solución acuosa está comprendido entre 3,5 y 10,5, preferiblemente

20           entre 4,0 y 8,5, más preferiblemente entre 6,0 y 8,2, más preferiblemente entre 7,0 y 8,1, y aún más preferiblemente entre 7,5 y 8,0; y en donde los porcentajes (p/v) están expresados con respecto al volumen total de la formulación. En otra realización más preferida, la formulación de la invención consiste esencialmente de los componentes anteriores con las cantidades reflejadas, y en forma de solución acuosa.

25

En otra realización preferida, la formulación tópica oftálmica de la invención comprende:

- 1) entre el 0,1% y el 0,5% (p/v), preferiblemente entre el 0,2% y el 2%, y más preferiblemente entre el 0,5% y el 1% de bosentan;
- 2) entre el 1% y el 49% (p/v), preferiblemente entre el 5% y el 40%, más preferiblemente
- 30           entre el 10% y el 30% y aún más preferiblemente entre el 15% y el 25% de disolvente humectante seleccionado de entre PEG y/o propilenglicol, preferiblemente de entre PEG 4000 y/o propilenglicol;
- 3) el sistema ácido cítrico/citrato como sistema regulador del pH;

              en donde el pH de la solución acuosa está comprendido entre 3,5 y 10,5, preferiblemente

35           entre 4,0 y 8,5, más preferiblemente entre 6,0 y 8,2, más preferiblemente entre 7,0 y 8,1, y

aún más preferiblemente entre 7,5 y 8,0; y en donde los porcentajes (p/v) están expresados con respecto al volumen total de la formulación. En otra realización más preferida, la formulación de la invención consiste esencialmente de los componentes anteriores y en las cantidades reflejadas y en forma de solución acuosa.

5

#### El procedimiento de preparación

El procedimiento para preparar la formulación de la invención es un procedimiento estándar dentro de la tecnología farmacéutica.

10

En el caso de preparar una solución acuosa, en general, se inicia el proceso introduciendo una parte del agua en el reactor, y a continuación se añade consecutivamente y bajo agitación a temperatura ambiente el o los disolvente(s) humectante(s), los componentes del sistema regulador del pH, y el principio activo. También se puede añadir el principio activo intercalado entre los componentes del sistema regulador del pH, para facilitar su disolución. Es recomendable que tras cada adición se agite el contenido del reactor hasta observar la disolución completa del componente añadido.

15

20

Para la preparación de suspensiones, ungüentos, pomadas y emulsiones, y la selección de los excipientes apropiados, se puede recurrir al conocimiento general común o a manuales de tecnología farmacéutica bien conocidos por el experto en la materia, como, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, o en el artículo de revisión Souza *et al.*, *Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods*, J. Pharm. Pharmacol., 2013, 66, 507-530.

25

#### Ensayos de aplicación

30

Tal como se describe con detalle en el apartado de Ejemplos, la formulación tópica oftálmica de la invención se administró directamente a los ojos de ratones diabéticos (db/db). Estos animales tienen una mutación en el gen que codifica para el receptor de leptina y representan un modelo de diabetes tipo 2 inducida por la obesidad, tal como se describe en, por ejemplo, Duval *et al.*, *Characterization of db/db mice for efficacy/safety pharmacology assessment of antidiabetic drugs*, Safety Pharmacology Society Annual Meeting, Phoenix, 2012.

35

La formulación de la invención se administró durante un período de 14 días, dos veces por

día, y tras el período de ensayo se observó una menor activación glial y una reducción de la apoptosis en todas las capas de la retina de los animales tratados con bosentan.

5 La activación glial (o gliosis reactiva) es la respuesta inflamatoria de las células de la glia (células de soporte de las neuronas) que se produce cuando existe una noxa (por ejemplo, diabetes) que daña la retina. La muerte neuronal por apoptosis representa la fase final del proceso neurodegenerativo de la retina.

10 Esto significa que la administración tópica de bosentan evita la neuroinflamación de la retina y la muerte neuronal inducida por la diabetes.

15 Sorprendentemente, la formulación tópica oftalmológica de la invención permite que el bosentan penetre hasta la retina a través de la mucosa oftálmica y ejerza su acción terapéutica de prevenir y/o tratar la neurodegeneración de la retina.

A continuación se incluyen algunos ejemplos para ilustrar la presente invención, si bien no deben ser considerados como limitantes de la misma.

### Ejemplos

20 Los datos correspondientes a los ensayos con animales se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Se realizaron comparaciones de variables continuas utilizando la prueba t de Student pareada y no pareada. Las comparaciones de las variables categóricas fueron realizadas mediante la prueba de Fisher. Los niveles de significación estadística se fijaron en  
25  $p < 0,05$ .

#### Ejemplo 1:                    Formulación tópica oftálmica

30 En 75 mL de agua desionizada se disolvieron, mediante agitación magnética, 20 g de polietilenglicol 4000, se dejó en agitación hasta su total disolución. A continuación se adicionaron 1,5 g de trometamol y se agitó durante 15 minutos, comprobando su disolución total. Seguidamente se adicionó una cantidad de bosentan monohidrato, equivalente a 0,5 g de bosentan, y se dejó en agitación durante 15 minutos, comprobando su disolución total. A  
35 continuación se añadieron 2 g de glicina y 1 g de ácido bórico y se dejó en agitación hasta su disolución total.

Se enrasó la solución a 100 mL adicionando agua desionizada en cantidad suficiente. Se filtró la solución con papel de filtro, y se obtuvo una solución incolora y transparente, con un pH de 8,06. Se envasó la solución en frascos goteros de colirio con un volumen de 5 mL.

5

Ejemplos 2 a 7:      Composiciones tópicas oftálmicas

Siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, se prepararon las composiciones tópicas oftálmicas que se describen en la Tabla 1:

10

TABLA 1

Componente	Ejemplos					
	2	3	4	5	6	7
Bosentan	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
PEG 4000	20	-	20	20	20	15
Propilenglicol	-	20	-	-	-	7,5
Trometamol	-	1,5	-	-	-	1,5
Arginina	1,5	-	-	-	-	-
Lisina	-	-	-	1,5	-	-
Metilglucamina	-	-	-	-	1,5	-
Á. bórico	1	1	-	1	1	1
Glicina	2	2	-	2	2	2
Á. cítrico/citrato sódico	-	-	c.s.p. pH 4-8,5	-	-	-
Agua c.s.p.	100	100	100	100	100	100

Las cantidades de los componentes se expresan en gramos, y la cantidad de agua se refiere

a 100 mL.

En todos los casos se obtuvieron composiciones transparentes e incoloras con un pH comprendido entre 5 y 8,5.

5

Ejemplos 8 a 19:     Combinación de excipientes

Siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, se prepararon las composiciones tópicas oftálmicas que se describen en las Tablas 2 y 3:

10

TABLA 2

Componente	Ejemplos					
	8	9	10	11	12	13
Bosentan	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
PEG 400	20	-	-	-	14	12
PEG 800	-	20	-	-	-	-
PEG 1000	-	-	20	-	-	-
PEG 4000	-	-	-	20	-	-
Propilenglicol	-	-	-	-	7	8
Trometamol	0,2	0,5	1	5	0,2	0,5
Arginina	5	0,2	0,5	1	5	0,2
Lisina	1	5	0,2	0,5	1	5
Metilglucamina	0,5	1	0,5	0,2	0,5	1
Agua c.s.p.	100	100	100	100	100	100

TABLA 3

	Ejemplos

<b>Componente</b>	14	15	16	17	18	19
Bosentan	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
PEG 400	10	8	-	-	-	-
Glicerina	-		6	8	10	12
Propilenglicol	10	12	14	12	10	8
Trometamol	1	5	0,2	0,5	1	5
Arginina	0,5	1	5	0,2	0,5	1
Lisina	0,2	0,5	1	5	0,2	0,5
Metilglucamina	0,5	0,2	0,5	1	0,5	0,2
Agua c.s.p.	100	100	100	100	100	100

Ejemplos 20 a 24: Pomadas lipófilas

- 5 Siguiendo un procedimiento estándar se prepararon las composiciones tópicas oftálmicas en forma de pomadas lipófilas que se describen en la Tabla 4:

TABLA 4

<b>Componente</b>	<b>Ejemplos</b>				
	20	21	22	23	24
Bosentan	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Vaselina líquida	80	70	75	80	60
Vaselina filante	16	26	20	15	34,5
Arginina	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

Glicina	2	2	3	3	5
---------	---	---	---	---	---

Ejemplos 25 a 29: Pomadas hidrófilas

5 Siguiendo un procedimiento estándar se prepararon las composiciones tópicas oftálmicas en forma de pomadas hidrófilas que se describen en la Tabla 5:

TABLA 5

Componente	Ejemplos				
	25	26	27	28	29
Bosentan	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
PEG 4000	50	60	46	36	50
PEG 400	46	36	50	60	49,5
Arginina	1,5	1,5	3,5	-	-
Glicina	2	2	-	3,5	-

Ejemplos 30 a 34: Hidrogeles

10

Siguiendo un procedimiento estándar se prepararon las composiciones tópicas oftálmicas en forma de hidrogel que se describen en la Tabla 6:

TABLA 6

Componente	Ejemplos				
	30	31	32	33	34
Bosentan	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
HPMC 5 KM	1	2	3	2	1
Arginina	1,5	1,5	-	1,5	1,5
Trometamol	1,5	-	1,5	-	-

Glicina	2	2	-	2	2
Á. cítrico/citrato sódico	c.s.p. pH = 8,5	c.s.p. pH = 7	c.s.p. pH = 7,5	c.s.p. pH = 8	c.s.p. pH = 8,5
Agua	c.s.p. 100 g	c.s.p. 100 g	c.s.p. 100 g	c.s.p. 100 g	c.s.p. 100 g

Ejemplo 35: Solución tópica oftálmica con nanopartículas de bosentan

Las nanopartículas se prepararon mediante la técnica de evaporación de disolvente.

5

Se preparó una disolución de 120 mg de PLGA 50:50 en 60 mL de acetato de etilo. A esta disolución se le incorporó bajo turboagitación una disolución acuosa de 50 mL de agua con 12 mg de bosentan monohidrato y 0,5 mg de alcohol polivinílico. La mezcla resultante se dejó bajo agitación continua y bajo vacío durante 2 horas. A continuación, la preparación resultante se ultracentrifugó y lavó con agua tres veces, para separar las nanopartículas del medio.

10

Las nanopartículas se secaron en estufa de vacío y tras su valoración, se dispersó en una disolución acuosa isotónica la cantidad suficiente para una concentración de 0,5 mg/100 mL de bosentan monohidrato.

15

Ejemplo 36: Solución tópica oftálmica con niosomas de bosentan

Los niosomas se prepararon mediante la técnica de hidratación de película delgada.

20

Se mezclaron el monoestearato de sorbitano polioxietilenado con 20 moles de óxido de etileno, colesterol y el fosfato de dicetilo en una proporción molar 1:0,5:0,1 en un matraz esférico con 10 mL de cloroformo.

Se dejó a 60° C y bajo presión reducida en un rotavapor a 120 rpm hasta evaporación total.

25

La fina película que se formó en el matraz se hidrató con 12 mL de solución reguladora de fosfatos pH 7,4 que contenía 5 mg de bosentan monohidrato.

La suspensión de niosomas se dejó enfriar 12h a 4° C y después se filtró por filtro de nylon de 0,22 µm.

5 Ejemplo 37: Tratamiento con la formulación tópica oftálmica

En los ensayos se emplearon 12 ratas macho db/db de 10 semanas de edad (Harlan Laboratories, Inc.), que fueron divididas en dos grupos: 6 de estas ratas fueron tratadas con una formulación de la invención, y 6 ratas con una solución de cloruro sódico, tal como se describe más abajo. También se emplearon 6 ratas no diabéticas (db/+) de la misma edad como grupo control.

Una gota (5 µl) de la formulación del Ejemplo 1 o una gota de vehículo (5 µl de una solución de cloruro sódico del 0,9% en peso/volumen) se administró mediante una jeringa directamente en la superficie corneal superior de cada ojo de las 12 ratas db/db, dos veces al día, durante 14 días.

El día 15, aproximadamente 1 hora antes de la necropsia, se instiló una gota de formulación de la invención o vehículo en los ojos de los animales. Tras la eutanasia, se extrajeron los ojos de los mismos. A cada animal se le extrajo la neuroretina de uno de los ojos, se congeló en nitrógeno líquido y se mantuvo a una temperatura de -80° C. El otro ojo se fijó con una solución del 4% de paraformaldehído, se procesó de forma habitual, y se incluyó en bloques de parafina.

25 Ejemplo 38: Determinación de la activación glial

La activación glial se evaluó mediante microscopía láser confocal de barrido usando anticuerpos específicos contra GFAP (proteína acídica fibrilar glial). Las secciones de retina fueron fijadas en metanol ácido a una temperatura de -20° C durante 2 min, seguido de tres lavados con solución reguladora de fosfato (PBS) de 5 min cada uno. Las secciones de retina se permeabilizaron con una solución reguladora tris (TBS) con Triton® X-100 del 0,025% y se incubaron durante 2 horas, a temperatura ambiente, en una solución de bloqueo formada por un 1% de BSA (albúmina de suero bovino) y un 10% de suero de cabra en PBS del 10%. Las secciones de retina se incubaron con anticuerpo anti-GFAP de conejo (Abcam Ltd, Cambridge, Reino Unido; dilución 1: 500 preparada en solución de bloqueo) durante la noche,

a una temperatura de 4° C en atmósfera húmeda. Después de tres lavados con solución PBS, de 5 minutos cada uno, las secciones de la retina se incubaron con el anticuerpo secundario Alexa 488 cabra anti-conejo (Invitrogen, San Diego CA, EE.UU.) a una dilución 1: 200 preparada en solución de bloqueo. Las secciones de retina se lavaron tres veces con PBS, se

5 contratiñeron con Hoechst, se montaron con medio de montaje de fluorescencia (Prolong, Invitrogen) y fueron cubiertas con un cubreobjetos. Se registraron imágenes digitales comparativas de las muestras mediante un microscopio confocal láser de barrido (FluoView FV 1000, Olympus) empleando ajustes idénticos de brillo y contraste.

10 Para evaluar el grado de activación glial se utilizó un sistema de puntuación basado en la extensión de la tinción GFAP descrita en Anderson *et al.*, *Glial and endothelial blood-retinal barrier responses to amyloid-β in the neural retina of the rat*, Clin. Ophthalmol., 2008, 2, 801-816. Este sistema de puntuación fue el siguiente:

- 15 – Puntuación 1: solamente región de los pies terminales de las células de Müller/capa ganglionar de la retina (GCL);
- Puntuación 2: región final de los pies terminales de las células de Müller/GCL más algunos procesos proximales;
- Puntuación 3: región de los pies terminales de las células de Müller, pero no se extiende a la capa nuclear externa de la retina (ONL);
- 20 – Puntuación 4: procesos de las células de Müller alcanzando la ONL;
- Puntuación 5: pies terminales y procesos de las células de Müller desde la GCL al extremo exterior de ONL.

La puntuación se evaluó en la retina de cada uno de los animales y en un mínimo de 10

25 secciones por retina.

En la Tabla 7 se muestra el grado de activación glial (porcentaje para cada puntuación de expresión GFAP) para los tres tipos de animales (control, db/db tratados con vehículo, y db/db tratados con bosentan):

30

TABLA 7

Puntuación	Control (db/+)	Vehículo (db/db)	Bosentan (db/db)
1	95	0	85

2	5	0	15
3	0	59	0
4	0	40	0
5	0	1	0

Se puede observar que, como era de esperar, en los animales no diabéticos, la expresión GFAP se limitó mayoritariamente a la capa ganglionar de la retina (GCL) y, por lo tanto, la puntuación GFAP fue  $\leq 2$ .

5

Los animales diabéticos tratados con vehículo presentaron significativamente mayor expresión de GFAP que los ratones no diabéticos de la misma edad. Así, el 100% de los animales diabéticos presentaron una puntuación GFAP  $\geq 3$ , llegando una parte considerable de los mismos (40%) a una puntuación de 4. La administración de bosentan durante dos semanas resultó en una disminución significativa de gliosis reactiva, y la puntuación de la GFAP de los animales tratados con bosentan fue  $< 3$  en todos los casos, siendo una gran mayoría (85%) inferior a 2.

10

Por tanto, se puede comprobar la eficacia de la formulación de la invención para reducir la activación glial.

15

Ejemplo 39: Análisis inmunohistoquímico para la evaluación de la apoptosis

El análisis inmunohistoquímico para la evaluación de la apoptosis se efectuó mediante la tinción TUNEL (Terminal transferasa dUTP Nick-End Labeling) empleando el Kit DeadEnd Fluorometric TUNEL System (Promega, Madison, WI, EE.UU.).

20

Las criosecciones de retina se permeabilizaron mediante incubación durante 2 min en hielo con una solución del 0,1% de Triton® X-100 y 0,1% de citrato de sodio, recién preparada. El anticuerpo secundario fue Alexa 488 cabra anti-conejo (Invitrogen, San Diego CA, EE.UU.). Para la evaluación por microscopía láser confocal de barrido, la longitud de onda de excitación fue de 488 nm y el rango de detección utilizado de 515 a 565 nm, que corresponde al color verde.

25

La valoración se efectuó en la retina de cada uno de los animales y en un mínimo de 10 secciones por retina.

5 En la Tabla 8 se presentan los resultados correspondientes al porcentaje de células positivas a la tinción TUNEL en las distintas capas de la retina. Se exponen los valores medios y la desviación estándar, entre paréntesis, de los porcentajes para cada capa de retina (capa nuclear externa, ONL; capa nuclear interna, INL; capa ganglionar, GCL):

TABLA 8

Capa retina	Control (db/+)	Vehículo (db/db)	Bosentan (db/db)
ONL	0,01 (0,00)	30,85 (2,16)	0 (0,07)
INL	0,01 (0,00)	8,15 (2,10)	0,36 (0,31)
GCL	0,01 (0,00)	36,49 (5,46)	1,42 (0,38)

10

En dicha tabla se puede observar que la tasa de apoptosis en todas las capas de la retina de los animales tratados con la formulación de la invención fue análoga a la tasa de los animales control (no diabéticos), y significativamente inferior a la de los animales diabéticos tratados con vehículo. La significación estadística fue  $p < 0,001$ .

15

Por tanto, se ha comprobado que la administración de la formulación de la invención a los animales diabéticos durante dos semanas, condujo a una prevención significativa de la apoptosis en todas las capas de la retina.

## REIVINDICACIONES

1.- Formulaci3n t3pica oft3lmica, caracterizada porque es una soluci3n acuosa que comprende:

- 1) bosentan como principio activo,
- 2) un disolvente humectante farmac3uticamente aceptable seleccionado de entre el grupo formado por polietilenglicol (PEG), propilenglicol, glicerina, y mezclas de los mismos, y
- 3) un sistema regulador del pH farmac3uticamente aceptable para ajustar la soluci3n acuosa a un pH comprendido entre 3,5 y 10,5.

2.- Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, caracterizada porque el contenido de bosentan est3 comprendido entre el 0,1% y el 5% en (p/v) con respecto al volumen total de la formulaci3n.

3.- Formulaci3n seg3n las reivindicaciones 1 3 2, caracterizada porque comprende un principio activo adicional seleccionado de entre el grupo formado por corticoides, prostaglandinas, factores de crecimiento, factores anti-VEGF, y p3ptidos.

4.- Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el disolvente humectante es PEG y/o propilenglicol.

5.- Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 4, caracterizada porque el disolvente humectante es PEG 4000 y/o propilenglicol.

6.- Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 5, caracterizada porque el disolvente humectante es PEG 4000.

7.- Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el contenido de disolvente humectante se encuentra comprendido entre el 1% y el 49% en (p/v) con respecto al volumen total de la formulaci3n.

8.- Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el sistema regulador del pH se selecciona de entre el sistema formado por ácido bórico, glicina y una amina seleccionada de entre el grupo formado por trometamol, arginina, lisina, metilglucamina, y mezclas de las mismas; el sistema ácido cítrico/citrato, y el sistema fosfato.

9.- Formulación según la reivindicación 8, caracterizada porque el sistema regulador del pH está formado por ácido bórico, glicina y trometamol.

10.- Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque incluye otros componentes seleccionados de entre el grupo formado por tensioactivos, cosolventes, viscosizantes, conservantes, agentes isotonzantes, agentes isoosmotizantes, potenciadores de la absorción del principio activo, polímeros mucoadhesivos, polímeros no mucoadhesivos, quelantes, estabilizantes, antioxidantes, y mezclas de los mismos.

11.- Formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- 1) entre el 0,1% y el 0,5% (p/v) de bosentan;
- 2) entre el 1% y el 49% (p/v) de disolvente humectante seleccionado de entre PEG y/o propilenglicol;
- 3) entre el 0,1% y el 10% (p/v) de ácido bórico;
- 4) entre el 0,5% y el 20% (p/v) de glicina; y
- 5) entre el 0,1% y el 25% (p/v) de una amina seleccionada de entre el grupo formado por trometamol, arginina, lisina, metilglucamina, y mezclas de las mismas,

en donde el pH de la solución acuosa está comprendido entre 3,5 y 10,5; y

en donde los porcentajes (p/v) están expresados con respecto al volumen total de la formulación.

12.- Formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- 1) entre el 0,1% y el 0,5% (p/v) de bosentan;
- 2) entre el 1% y el 49% (p/v) de disolvente humectante seleccionado de entre PEG y/o propilenglicol;
- 3) el sistema ácido cítrico/citrato como sistema regulador del pH;

en donde el pH de la solución acuosa está comprendido entre 3,5 y 10,5; y

en donde los porcentajes (p/v) están expresados con respecto al volumen total de la formulación.

13.- Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el bosentan se incorpora en forma de micropartículas, nanopartículas, liposomas o niosomas.

14.- Uso de una formulación tópica oftálmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la neurodegeneración de la retina inducida por diabetes y/o el envejecimiento.

15.- Uso según la reivindicación 14, para la prevención y/o el tratamiento de los estadios iniciales de la neurodegeneración de la retina inducida por diabetes y/o el envejecimiento.

16.- Uso según la reivindicación 14, para la prevención y/o el tratamiento de la neurodegeneración de la retina inducida por diabetes.

17.- Uso según la reivindicación 15, para la prevención y/o el tratamiento de los estadios iniciales de la neurodegeneración de la retina inducida por diabetes.

18.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizada porque es una solución acuosa.



- ②① N.º solicitud: 201530409  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.03.2015  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/506** (2006.01)  
**A61P27/02** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2003176356 A1 (YORIO THOMAS et al.) 18.09.2003, párrafos [0014]-[0016],[0026],[0087]-[0095]; ejemplo 9; tabla 2; reivindicación 1.	1-4,18-24
A	HOWELL GARETH R et al. Combinatorial targeting of early pathways profoundly inhibits neurodegeneration in a mouse model of glaucoma. Neurobiology of Disease NOV 2014 (11.2014) VOL: 71 Págs: 44-52 ISSN 0969-9961(print) ISSN 1095-953X(electronic) Doi: doi:10.1016/j.nbd.2014.07.016.	1-24
A	KELES SADULLAH et al. The Ocular Endothelin System: A Novel Target for the Treatment of Endotoxin-Induced Uveitis With Bosentan. IOVS JUN 2014 (06.2014) VOL: 55 No: 6 Págs: 3517-3524 ISSN 0146-0404(print) ISSN 1552-5783(electronic) Doi: doi:10.1167/iovs.14-14193.	1-24
A	MCDONALD LOUISE et al. Effects of an Endothelin Receptor Antagonist on a Model of Hypertensive Retinopathy. Ophthalmic Research 2010 (2010) VOL: 43 No: 2 Págs: 99-107 ISSN 0030-3747 Doi: doi:10.1159/000247594.	1-24
A	RAFNSSON A et al. The endothelin receptor antagonist bosentan improves peripheral endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: a randomised trial. Diabetologia; Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism, 20111227 Springer, Berlin, DE 27.12.2011 VOL: 55 No: 3 Págs: 600-607 ISSN 1432-0428 Doi: doi:10.1007/s00125-011-2415-y.	1-24

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
25.11.2015

Examinador  
N. Vera Gutiérrez

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.11.2015

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 5-17	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-4, 18-24	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 5-17	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-4, 18-24	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2003176356 A1 (YORIO THOMAS et al.)	18.09.2003

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere a una formulación tópica oftálmica que comprende bosentan como principio activo, así como al uso de la misma en la prevención y/o tratamiento de la degeneración de retina inducida por diabetes y/o por envejecimiento.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de un antagonista de endotelina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se emplean en el tratamiento de trastornos oculares como retinopatía diabética y otras retinopatías (reivindicación 1). Entre los antagonistas de epitelina se cita como ejemplo el bosentan (párrafo [0016]; Tabla 2). En el ejemplo 9 se prepara una composición tópica oftálmica en forma de solución que comprende un compuesto antagonista de epitelina (0.25-1% p/v) y un sistema regulador de pH (pH 7,4), junto con otros ingredientes como hidroxipropilmetilcelulosa, Polisorbato 80, cloruro de benzalconio, etc.

A la vista de lo divulgado en D01 se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-4, 18-24 no es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen ni dirijan al experto en la materia hacia una formulación tópica oftálmica en forma de solución acuosa que comprenda bosentan, un sistema regulador del pH (a pH entre 3,5 y 10,5) y que incluya como disolvente humectante un compuesto seleccionado entre polietilenglicol, propilenglicol, glicerina o sus mezclas, como se recoge en la reivindicación 5 de la solicitud. Los ensayos efectuados y recogidos en descripción ponen de manifiesto que la formulación de la invención permite la penetración de bosentan a través de la mucosa oftálmica hasta la retina, que es donde realiza su acción terapéutica.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 5-17 de la solicitud cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).