

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 160**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2014 PCT/US2014/037512**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14183045**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2014 E 14729803 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2863886**

54 Título: **Composiciones y métodos para la administración tópica de prostaglandinas en la grasa subcutánea**

30 Prioridad:
10.05.2013 US 201361822139 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2017

73 Titular/es:
**TOPOKINE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
241 Nahanton Street
Newton, MA 02459, US**

72 Inventor/es:
**SINGER, MICHAEL, S. y
KALAYOGLU, MURAT, V.**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 604 160 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para la administración tópica de prostaglandinas en la grasa subcutánea

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para la administración por vía tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de latanoprost, que es un agonista del receptor de prostaglandina FP (un compuesto PFPPRA) en el tejido adiposo bajo la piel. El efecto terapéutico es, por ejemplo, la reducción del exceso de grasa bajo la piel, por ejemplo, de la piel del rostro, de los párpados, del cuello, de la barbilla, de la región submentoniana, de las extremidades, de los senos, del abdomen, de las caderas, etc. Más concretamente, la invención se refiere a nuevas composiciones que comprenden un compuesto PFPPRA (latanoprost) y un éster de ácido graso (miristato de isopropilo), que comprenden opcionalmente además una base de pomada tal como una base de hidrocarburos (por ejemplo, vaselina líquida) y/o que comprenden opcionalmente además un alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol). La invención se refiere además a métodos que comprenden la aplicación de la/s composición/es mencionada/s anteriormente en la piel. La invención se refiere además a procesos de fabricación de la/s composición/es mencionada/s.

Experimentalmente, en comparación con una amplia selección de otras composiciones ensayadas, las composiciones desveladas en el presente documento demuestran una eficacia excepcional y sorprendente en la administración de ciertos compuestos PFPPRA a través de la piel *in vitro*, en la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de grasa bajo la piel *in vivo* y/o en la reducción de la grasa subcutánea *in vivo*. En teoría, esta sorprendente eficacia se puede deber a la estructura y a la polaridad similares entre el compuesto PFPPRA (latanoprost) y el éster de ácido graso (miristato de isopropilo), según lo descrito en el presente documento. Las composiciones no son irritantes, se toleran bien y son estéticamente agradables. Como ventaja adicional, se consideran adecuadas para su aplicación en el rostro, en los párpados y/o en la piel periorbital. Además, las composiciones son estables y pueden fabricarse fácilmente, si fuera necesario, de forma estéril.

30 Antecedentes de la invención

El exceso de grasa corporal es una causa importante de enfermedad, discapacidad y la alteración estética en lo seres humanos. Para muchas personas, el exceso de grasa corporal también es motivo de angustia psicosocial y de baja autoestima.

El exceso de grasa corporal puede ser difuso o concentrado en una o varias partes del cuerpo. Es de particular importancia el exceso de grasa corporal en el rostro, por ejemplo, en los párpados, la barbilla o la papada. Otras zonas importantes de exceso de grasa corporal pueden incluir, por ejemplo, los brazos, el abdomen, las nalgas, las caderas, el pecho, los muslos y el cuello. El exceso de grasa corporal también puede afectar al tejido mamario excesivo en las mujeres y en los varones, es decir, la ginecomastia. El exceso de grasa corporal se puede ubicar dentro o cerca de los párpados, y el tratamiento tópico de dicha grasa requiere una composición que sea segura para la aplicación cerca de los ojos, es decir, una formulación oftálmica y/o compatible oftálmicamente. Las acumulaciones locales de grasa corporal se pueden deber a factores constitucionales, a una enfermedad, al estado hormonal, o a efectos secundarios de una medicación u otras sustancias. Incluso en ausencia de enfermedad, las consideraciones estéticas son aplicables a las personas que perciben, sin embargo, un exceso de grasa y desean su eliminación. Por ejemplo, el exceso de grasa submentoniana, comúnmente conocido como "papada", no se considera una enfermedad. Sin embargo, las personas con exceso de grasa submentoniana suelen parecer menos atractivas y menos jóvenes, y pueden tener baja autoestima como consecuencia de ello. Asimismo, un individuo puede tener exceso de grasa subcutánea en el abdomen anterior, exceso de grasa subcutánea en el abdomen oblicuo, por ejemplo, por encima de las crestas ilíacas ("michelines"), exceso de grasa en el pecho, exceso de grasa en los senos, exceso de grasa en las nalgas, exceso de grasa en las caderas, exceso de grasa en los muslos, exceso de grasa en las piernas, exceso de grasa en la parte superior del brazo, exceso de grasa en las mejillas, exceso de grasa en el cuello, etc.

Hay una serie de afecciones médicas que se consideran causantes del exceso de grasa corporal. Los ejemplos incluyen obesidad inducida por fármacos, hipotiroidismo, seudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad del ovario poliquístico, depresión, trastorno por atracón, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohén, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona del crecimiento, resistencia a la hormona de crecimiento, y deficiencia de o resistencia a la leptina. El exceso de depósitos de grasa regionales deformantes, por ejemplo, el exceso de grasa dorsocervical, pueden encontrarse en afecciones tales como la lipodistrofia asociada al VIH, el síndrome de Cushing y el síndrome pseudo-Cushing (es decir, el síndrome característico del exceso de grasa corporal y otros hallazgos debidos a niveles de corticosteroides endógenos o exógenos excesivos), otras lipodistrofias adquiridas, lipodistrofias familiares, lipoma, lipomatosis y la enfermedad de Madelung.

Los medicamentos que se sabe que causan exceso de grasa corporal incluyen cortisol y análogos, otros corticosteroides, megace, sulfonilureas, antirretrovirales, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino

oxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, anticonceptivos orales, insulina, risperidona, clozapina y tiazolidindionas.

5 Los cambios en el estado hormonal, incluyendo los cambios fisiológicos tales como el embarazo o la menopausia, pueden dar lugar a obesidad en un sujeto. Dejar de fumar habitualmente conduce al aumento de peso y al exceso de grasa corporal. Los traumatismos pueden favorecer la acumulación de exceso de grasa corporal en virtud de la inmovilidad o la falta de uso de una extremidad. Problemas similares pueden afectar a un sujeto inmóvil, por ejemplo, como consecuencia de una lesión. Algunos tumores, por ejemplo, los lipomas y los liposarcomas, se caracterizan por acumulaciones locales de células de grasa. La lipomatosis es cualquier afección que se caracteriza por la formación de múltiples lipomas en el cuerpo, por ejemplo, lipomatosis múltiple familiar, dolorosis por adiposis (enfermedad de Dercum), lipomatosis pélvica, etc.

15 Incluso en ausencia de una patología subyacente, un sujeto puede tener problemas estéticos por los depósitos de grasa corporal locales o difusos. Estos, por lo general, se pueden atribuir a factores hereditarios o de constitución, la historia del desarrollo, la edad, el sexo, la dieta, el consumo de alcohol u otros aspectos del estilo de vida. Los individuos en dichas circunstancias comúnmente desean reducir la cantidad de grasa del rostro, de los párpados, del mentón, de los brazos, del cuello, del abdomen, del pecho, de los senos, de las nalgas, de las caderas, de los muslos y/o de las piernas. En algunos casos, un exceso local de la grasa se puede deber al prolapso, al desplazamiento y/o a la migración de la grasa, como en el prolapso de la grasa orbital relacionado con la edad o el descenso los depósitos de grasa malares. La oftalmopatía de Graves (enfermedad ocular relacionada con la tiroides) es una afección que se puede tratar mediante la reducción del volumen de la grasa orbital.

20 Se ha desarrollado una serie de métodos para reducir o eliminar el exceso de grasa corporal. Es útil clasificar estos métodos como extractivos, metabólicos o adipolíticos. Los métodos extractivos, tales como la lipoplastia (por ejemplo, la liposucción) o la escisión local, son métodos mediante los cuales se elimina la grasa físicamente de las zonas de interés. Dichos métodos son costosos y pueden implicar cicatrices, deformidad posquirúrgica o regresión, molestias, infección y otras reacciones adversas.

30 En contraste con los métodos extractivos, los métodos metabólicos, que incluyen medicamentos, suplementos nutricionales, dispositivos y ejercicio u otro tratamiento corporal, tratan de modificar el metabolismo del sujeto (por ejemplo, la ingesta de calorías, el gasto, o ambos) de manera que haya una pérdida neta de grasa en el sujeto. Una desventaja es que, por lo general, estos métodos no se pueden dirigir a una determinada parte del cuerpo. Otra desventaja es la potencial pérdida concomitante de agua, hidratos de carbono, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes. Además, los medicamentos dietéticos tradicionales pueden tener efectos secundarios no deseados, por ejemplo, palpitaciones, temblores, insomnio y/o irritabilidad en un sujeto que usa estimulantes como supresores del apetito. A pesar del valor para la salud, los métodos metabólicos dietéticos tradicionales y el ejercicio no son prácticos para todo el mundo.

40 Los métodos adipolíticos pretenden causar una rotura de los adipocitos y/o su contenido de lípidos. Por ejemplo, los depósitos de grasa pueden reducirse mediante la exposición a temperaturas frías o a desoxicolato, un solubilizante que lisa las membranas celulares y produce la necrosis local. Los inconvenientes de estos métodos pueden incluir una mala diferenciación entre el tejido adiposo y otros tejidos cercanos, obstáculos para la liberación que requieren agujas hipodérmicas o equipos especiales, y efectos adversos tales como necrosis, inflamación y dolor.

45 Los compuestos de la clase de los agonistas del receptor de prostaglandina FP (compuesto PFPPRA), por ejemplo, latanoprost y tafluprost, se pueden administrar en la piel para reducir localmente el tejido adiposo que se encuentra bajo la misma, es decir, la grasa subcutánea. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 8.426.471 y la publicación de EE.UU. n.º 2010/0234466. El desarrollo de la administración tópica del compuesto PFPPRA plantea retos importantes ya que la administración en la grasa subcutánea comprende la administración a través del estrato córneo, la epidermis, la dermis y la microcirculación dérmica, y la grasa de debajo.

50 Por ejemplo, la piel, en particular, el estrato córneo, presenta una barrera física formidable para la penetración del fármaco. Véase, por ejemplo, Dayan N., "Delivery System Design in Topically Applied Formulations: An Overview", en Rosen M., "Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products", William Andrew, 2005, pág. 103-104. Para cualquier fármaco en particular, la formulación debe seleccionarse empíricamente. La formulación debe ser física y químicamente compatible con el fármaco.

60 Además, dado que una formulación permite a un fármaco atravesar la piel para llegar a la grasa subcutánea, también se debe evitar lo que se conoce como el "estado de sumidero" de la circulación dérmica. Véase, por ejemplo, Dayan N., "Delivery System Design in Topically Applied Formulations: An Overview", en Rosen M., "Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products", William Andrew, 2005, pág. 103-104; Kao J., "In Vitro Assessment of Dermal Absorption", en Hobson D. W., "Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods", CRC Press, 1991, pág. 272-273. Debido a que la dermis está sitiada por una red de capilares con flujo rápido de sangre, para cualquier soluto (por ejemplo, un fármaco) que penetre en la dermis, se crea un amplio gradiente de concentración entre la piel y el torrente sanguíneo. Por lo tanto, existe una fuerte tendencia a que los fármacos que penetran en la dermis se difundan rápidamente por este gradiente en el torrente sanguíneo. Este fenómeno de

sumidero favorece la administración sistémica (por ejemplo, en el torrente sanguíneo, como ocurre con un parche de nicotina), pero socava los intentos de administración local (por ejemplo, en la grasa subcutánea, como es el caso de la presente invención). No hay ningún método de razonamiento ni de predicción disponible en la técnica para sugerir qué formulaciones, si las hay, pueden evitar el estado de sumidero. Por lo tanto, el experto en la materia debe buscar dichas formulaciones empíricamente, y sin el conocimiento previo de la mera existencia de dicha formulación.

La formulación también debe tener un perfil favorable de exposición sistémica al fármaco, por ejemplo, que evite los niveles excesivos de fármaco en el torrente sanguíneo. Este requisito se ve más dificultado por el estado de sumidero.

Además, la formulación debe suministrar el principio activo con una eficiencia razonable. Una medida de la eficiencia es la capacidad de minimizar la concentración del principio activo en el producto final y, aún así, mantener el efecto terapéutico deseado. Esto tiene implicaciones para la fabricación, el coste de los bienes, y la seguridad y tolerabilidad locales. Otra medida de la eficiencia es la capacidad para minimizar la frecuencia de la dosis, manteniendo a la vez el efecto terapéutico deseado, lo que tiene implicaciones para la comodidad del paciente y la comerciabilidad del producto.

A su vez, la formulación debe causar poca o ninguna irritación en la piel. Si se aplica en la piel cercana al ojo, por ejemplo, en el párpado, la formulación se considera una formulación oftálmica. En general, una formulación oftálmica debe ser estéril, por ejemplo, de acuerdo con el capítulo <71> de la Farmacopea de los EE.UU. Preferentemente, una formulación oftálmica también debe estar exenta o esencialmente exenta de endotoxinas bacterianas, por ejemplo, de acuerdo con el capítulo <85> de la Farmacopea de los EE.UU., por ejemplo, con un nivel de endotoxina <10 UE (unidades de endotoxina) por gramo de composición. Si se aplica en la piel cerca del ojo, la formulación debe ser oftálmicamente compatible, es decir, la formulación no debe causar irritación clínicamente significativa en el ojo, y no debe ser tóxica para el ojo, por ejemplo, la superficie ocular, por ejemplo, la córnea. El potencial de irritación y la toxicidad ocular se estudian empíricamente mediante modelos preclínicos convencionales o en ensayos con seres humanos. Aunque el potencial de irritación en la piel y en los ojos de ingredientes inactivos individuales es de conocimiento general, las combinaciones de ingredientes inactivos y activos pueden causar una irritación inesperada, que se debe ensayar empíricamente.

Además, la formulación debe poseer otras cualidades necesarias para preparar una formulación tópica y comercializarla a los consumidores: facilidad de fabricación, estabilidad física y química, y aspecto, olor y cualidades táctiles comercialmente aceptables. El documento EP 2228058 describe una emulsión de aceite en agua aniónica coloidal que comprende una prostaglandina, un aceite que tiene un valor de yodo de ≤ 2 , un tensioactivo y agua, siempre que la emulsión de aceite en agua aniónica no contenga alcohol polivinílico. También se describe el uso de dichas emulsiones de aceite en agua aniónicas para potenciar la estabilidad de dichas prostaglandinas, para el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma, para potenciar el crecimiento de las pestañas y/o para el tratamiento de la hipotricosis de las pestañas. Mamta Shah *et al.*, PLoS ONE, 8(5), pág. 1-7, 2013 describen la relación entre el uso de análogos de prostaglandina y las características anexiales oculares.

Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas composiciones para la administración tópica de un compuesto PFPRA en el tejido adiposo que hay bajo la piel.

Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora experimentalmente que ciertas composiciones tópicas que comprenden un compuesto PFPRA (latanoprost) y ciertos ésteres de ácidos grasos (miristato de isopropilo) proporcionan una administración excepcionalmente eficaz del compuesto y de su metabolito activo en la grasa subcutánea, y por lo tanto, tienen usos y ventajas particulares, según lo descrito en el presente documento. En teoría, dicha eficacia puede deberse a la estructura y a la polaridad similares entre el compuesto PFPRA (latanoprost) y el éster de ácido graso (miristato de isopropilo), según lo descrito en el presente documento.

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona una composición útil en la reducción de la grasa subcutánea que comprende un compuesto PFPRA, que es latanoprost, y un éster de ácido graso, que es miristato de isopropilo, en el que la composición comprende entre el 1 por ciento y el 20 por ciento en peso de miristato de isopropilo del peso total de la composición. En ciertas realizaciones, la concentración de latanoprost en la composición es de entre aproximadamente el 0,0001 por ciento al aproximadamente 1 por ciento en peso, como una proporción del peso total de la composición, por ejemplo, entre aproximadamente el 0,05 por ciento y aproximadamente el 0,5 por ciento en peso, o entre aproximadamente el 0,01 por ciento y aproximadamente 0,1 por ciento en peso de la composición final. La concentración final del éster de ácido graso (miristato de isopropilo) es de entre aproximadamente el 1 por ciento y el 20 por ciento en peso, por ejemplo, de entre aproximadamente el 1 por ciento y aproximadamente el 10 por ciento en peso de la composición. En ciertas realizaciones, la composición comprende además una base de pomada, por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como vaselina líquida. En algunas realizaciones, la concentración final de la base de pomada es de entre aproximadamente el 50 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento en peso, por ejemplo, de entre aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento en peso, del peso total de la composición. En algunas realizaciones, la composición comprende además un alcohol

orgánico (por ejemplo, propilenglicol). En algunas realizaciones, la concentración final del alcohol orgánico es de entre aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 50 por ciento en peso, por ejemplo, de entre aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento en peso, del peso total de la composición. En algunas realizaciones, la composición no es una emulsión. En algunas realizaciones, la composición es inmiscible en agua. En algunas realizaciones, la composición es una composición oftálmica y es oftálmicamente compatible. En algunas realizaciones, la composición es estéril.

También se describe en el presente documento un método de reducción de la grasa corporal en un sujeto, que comprende administrar por vía tópica una composición según lo descrito en el presente documento a un sujeto que la necesita, siendo el método un método cosmético.

En otro aspecto, se proporciona una composición según lo descrito en el presente documento para su uso en la reducción de la grasa corporal en un sujeto.

En otro aspecto, se proporciona una composición para su uso en la reducción de grasa en un sujeto que padece esteatoblefaron. En otro aspecto, se proporciona una composición según lo descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento del esteatoblefaron en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición según lo descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar esteatoblefaron en un sujeto.

Según lo descrito en el presente documento, se proporciona un kit que comprende una composición según lo descrito en el presente documento e instrucciones para su uso.

En otro aspecto, se proporciona un proceso de fabricación de una o más de las composiciones de la invención de una manera estéril, mediante el que la composición es estéril, está exenta de endotoxinas es y oftálmicamente compatible, y por lo tanto, adecuada para su uso en el párpado o cerca del ojo. Por ejemplo, en una realización, se proporciona un proceso de fabricación de una pomada estéril, que comprende las etapas de disolver un compuesto PFPRA (latanoprost) en un éster de ácido graso (miristato de isopropilo) para preparar una solución; microfiltrar la solución para formar una sustancia filtrada; y combinar la sustancia filtrada con una base de pomada (por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como vaselina líquida). En ciertas realizaciones, el método comprende además la disolución de un conservante (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (miristato de isopropilo).

Otros objetos y ventajas se pondrán de manifiesto para los expertos en la materia teniendo en cuenta la siguiente descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones.

Descripción de las figuras

La *Figura 1* representa modelos moleculares tridimensionales de miristato de isopropilo y latanoprost en configuraciones de energía minimizada (resueltas al vacío). Los átomos de carbono se muestran en gris, y los átomos de oxígeno, en rojo; no se muestran los hidrógenos. Las distancias medidas de extremo a extremo (entre los centros de los átomos pesados) son de 19,9 Å para el miristato de isopropilo y de 17,7 Å para el latanoprost.

Definiciones

Definiciones químicas

A continuación, se describen más detalladamente las definiciones de grupos funcionales, y las expresiones y los términos químicos específicos. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos de la versión CAS, "Handbook of Chemistry and Physics", 75ª Ed., Cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen, en general, según lo descrito en la misma. Además, los principios generales de la Química orgánica, así como las fracciones funcionales específicas y la reactividad se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; "Smith and March March's Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, "Some Modern Methods of Organic synthesis", 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Ciertos compuestos, según lo descrito en el presente documento, pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden estar en la forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los compuestos según lo descrito en el presente documento son compuestos enantiopuros. En otras ciertas realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros.

Además, ciertos compuestos, según lo descrito en el presente documento, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir bien como el isómero *cis* o *trans*, o el isómero *E* o *Z*, a menos que se indique lo contrario. La

invención engloba además los compuestos como isómeros individuales esencialmente exentos de otros isómeros y, como alternativa, como mezclas de varios isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de isómeros E/Z o mezclas enriquecidas en un isómero E/Z.

- 5 Las expresiones "enantioméricamente enriquecido", "enantioméricamente puro" y "no racémico", como se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es superior a la cantidad de dicho enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (por ejemplo, superior a 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero (S) significa una preparación del compuesto que tiene más del 50 % en peso del enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R), más preferentemente al menos el 75 % en peso, e incluso más preferentemente al menos el 80 % en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser muy superior al 80 % en peso, lo que proporciona una preparación "esencialmente enantioméricamente enriquecida", "esencialmente enantioméricamente pura" o "esencialmente no racémica", que se refiere a las preparaciones de composiciones que tienen al menos el 85 % en peso de un enantiómero con respecto al otro enantiómero, más preferentemente al menos el 90 % en peso, e incluso más preferentemente al menos el 95 % en peso. En realizaciones preferidas, la composición enantioméricamente enriquecida tiene una potencia mayor con respecto a la utilidad terapéutica por unidad de masa que la mezcla racémica de esa composición. Los enantiómeros se pueden aislar de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía quiral líquida de alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los enantiómeros preferidos se pueden preparar mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates and Resolutions" (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. "Stereochemistry of Carbon Compounds" (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H. "Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions", pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).
- 10
- 15
- 20
- 25 Cuando se menciona un intervalo de valores, pretende englobar cada valor y subintervalo que haya dentro del intervalo.

Como se usan en el presente documento, los términos "sal", "sal aceptable" o "sal farmacéuticamente aceptable" hacen referencia a las sales que son, dentro del alcance del juicio médico fundamentado, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una proporción razonable de beneficios/riesgos. En la técnica, se conocen bien las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, Berge, *et al.* describen las sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente Invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y sales de N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, de amonio cuaternario y de amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

30

35

40

45

50

Otras definiciones

"Enfermedad", "trastorno" y "afección" se usan indistintamente en la presente invención.

55

Como se usa en el presente documento, un "individuo" o "sujeto" para el que se contempla la administración incluye, pero sin limitación, seres humanos (es decir, un varón o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)), otros primates (por ejemplo, macaco cangrejero, macaco Rhesus) y mamíferos de interés comercial, tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros. En cualquier aspecto y/o realización de la invención, el mamífero es un ser humano.

60

Como se usa en el presente documento, "administración local" o "administrar localmente" o "efecto local" significan la administración/aplicación del principio activo o metabolito activo del mismo, o cerca de, una parte del cuerpo, tejido o lesión en la que se pretende que dicha sustancia activa ejerza su acción. Esta puede incluir, por ejemplo, la administración tópica en una parte de la piel.

65

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, "administración tópica" o "por vía tópica" significan la aplicación en la superficie de la piel, por ejemplo, de una manera no invasiva.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "una cantidad suficiente" de un compuesto significa el nivel, la cantidad o la concentración del compuesto necesario para tratar la enfermedad, el trastorno o la afección, o para reducir o disminuir un determinado parámetro (por ejemplo, la grasa corporal) en el cuerpo de un sujeto, sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos en el cuerpo o el tejido tratado. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede englobar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite los síntomas o las causas de la enfermedad o afección, o aumente la eficacia terapéutica de otro agente terapéuticamente activo.

Como se usan en el presente documento, los términos "reducir", "reducción", "que reduce", "inferior", o "disminución" significan disminuir o reducir el volumen, el tamaño, la masa, la densidad, la cantidad y/o la cantidad de una sustancia (por ejemplo, grasa corporal, tejido adiposo) en el cuerpo de un sujeto.

Como se usa en el presente documento, el término "eliminar" significa eliminar completamente cualquier volumen, tamaño, masa, densidad, cantidad y/o cantidad de una sustancia no deseada (por ejemplo, exceso de grasa corporal, exceso de tejido adiposo) en el cuerpo de un sujeto.

Como se usa en el presente documento, "sufrir", "que sufre" o "que padece" se refiere a un sujeto diagnosticado de una determinada enfermedad o afección. Como se usa en el presente documento, "con tendencia a padecer" se refiere a un sujeto que no ha sido diagnosticado de una determinada enfermedad o afección por un médico, pero que tiene una predisposición (por ejemplo, predisposición genética y/o fisiológica), o que presenta signos o síntomas de la enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un sujeto padece la enfermedad o afección especificada, lo que reduce la gravedad de la enfermedad o afección, o retarda o retrasa la progresión de la enfermedad o afección.

Como se usan en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un sujeto empiece a sufrir la enfermedad o afección especificada, lo que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o afección.

Las afecciones para las que se contemplan el tratamiento y la prevención se pueden clasificar además como una afección médica o una afección cosmética. Una "afección médica", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección anormal que afecta al cuerpo. Una "afección cosmética", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección distinta de una afección médica que afecta al aspecto físico del cuerpo. Una afección cosmética puede ocurrir, por ejemplo, debido a los procesos normales del organismo, tal como el envejecimiento, el embarazo, la pubertad y la exposición al sol o a los elementos, o debido a las características normales del organismo, tales como los rasgos faciales heredados o las formas corporales que se encuentran en individuos sanos. En el presente documento, se encuentran diversas afecciones médicas y cosméticas. Un "método cosmético" se refiere a un método o procedimiento destinado a mejorar una afección cosmética en el sujeto, por ejemplo, para el embellecimiento del cuerpo del sujeto o de una parte del mismo, y una "composición cosmética" se contempla útil para dicho fin. Un "método terapéutico" se refiere a un método o procedimiento destinado a tratar o prevenir una afección médica, y una "composición farmacéutica" se contempla útil para dicho fin. Sin embargo, mientras que las composiciones farmacéuticas se contemplan útiles para fines terapéuticos y profilácticos, y las composiciones cosméticas se contemplan útiles para fines cosméticos, existe una superposición entre las dos composiciones en términos del uso de la composición. Por ejemplo, una composición farmacéutica también se contempla útil para fines de embellecimiento.

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, "el exceso de grasa submentoniana" significa el exceso de grasa en la región del cuerpo que incluye el mentón, la parte inferior de la mandíbula y la parte anterior del cuello, por ejemplo, a la altura del borde inferior del cricoides.

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, "esteatoblefaron" se refiere a una afección caracterizada por el exceso de grasa en los párpados y/o en el tejido periorbital. El exceso de grasa se puede deber a un prolapso de la grasa orbital o periorbital. El esteatoblefaron puede producirse en el párpado superior o inferior, o en ambos. El esteatoblefaron puede considerarse una causa de las "bolsas de los ojos".

La presencia, la cantidad o la gravedad del exceso de grasa se pueden evaluar objetivamente, por ejemplo, mediante formación de imágenes por resonancia magnética, tomografía computarizada, biopsia o pinzas cutáneas, o subjetivamente, por ejemplo, por un médico, un paciente u otro observador, opcionalmente, con referencia a una escala o a un sistema de clasificación fotonumérico, verbal o descriptivo, por ejemplo, una escala de gravedad de cinco etapas.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones estables, que se pueden fabricar, bien toleradas, estéticamente agradables que, cuando se aplican por vía tópica en la piel, proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de latanoprost a la grasa subcutánea. Más concretamente, la invención se refiere a composiciones para la administración de latanoprost en la grasa subcutánea que comprenden latanoprost y un éster de ácido graso (miristato de isopropilo). Las formulaciones son útiles para la reducción local de la grasa subcutánea, y para otros usos terapéuticos según lo descrito en el presente documento. La invención también se refiere a un proceso de fabricación de una o más de las composiciones de la invención, por ejemplo, de una manera estéril, mediante el que la composición es estéril, está exenta de endotoxinas y es oftálmicamente compatible, y por lo tanto, adecuada para su uso en el párpado o cerca del ojo. Una ventaja particular de las formulaciones de la invención es su idoneidad para la aplicación en el rostro y/o en la piel periorbital.

Como se describe en el presente documento, no había un marco teórico disponible para que los inventores seleccionaran o mejoraran una composición para la administración de latanoprost en la grasa subcutánea. Más bien, los inventores encontraron que era necesario ensayar una amplia selección de condiciones tanto *in vitro* como *in vivo*, con diferentes componentes de la formulación a diferentes concentraciones y en diferentes combinaciones. Dicho ensayo condujo al descubrimiento de que la inclusión de un éster de ácido graso (miristato de isopropilo) en la composición confería un rendimiento excepcionalmente mejor para la administración de latanoprost y la reducción de la grasa subcutánea en comparación con, por ejemplo, el uso de 1,3-butanodiol, monoetiléter de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, etanol, monooleato de glicerol, hidroxipropilcelulosa, lactato de laurilo, laurato de metilo, alcohol oleílico, polisorbato 80, propilenglicol y sus combinaciones.

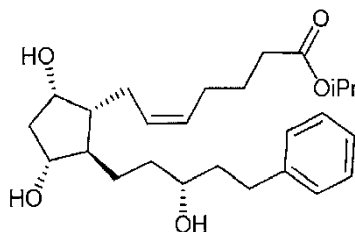
Sin el deseo de quedar ligados a teoría alguna, las propiedades especiales conferidas por la combinación de un éster de ácido graso (miristato de isopropilo) y latanoprost se pueden deber a ciertas similitudes entre el éster de ácido graso (miristato de isopropilo) y el latanoprost, es decir, estructura similar y polaridad similar. Tanto el latanoprost (véanse los Ejemplos 1-3) como el miristato de isopropilo son ésteres de isopropilo con ácidos precursores que comprenden colas alifáticas de longitud de cadena similar (miristato de isopropilo, 13 átomos de carbono alifáticos en la cola lipídica; latanoprost, 13 átomos de carbono alifáticos si no se cuentan los átomos de carbonos de ciclación 9 a 11 del anillo de ciclopentilo). Como se muestra en la *Figura 1*, en sus configuraciones tridimensionales de energía minimizada, ambos compuestos son más o menos lineales y de longitud similar. Además, de acuerdo con esta hipótesis estructural, el latanoprost en sí podría servir como un potenciador de la penetración en este contexto, en el que el doble enlace 5-*cis* del latanoprost puede conducir a una mejora particular en las características de penetración del miristato de isopropilo, pues se sabe que el acodamiento estructural de las moléculas insaturadas interfiere con el empaquetado compacto de la bicapa fosfolipídica, pudiendo así mejorar la penetración.

En ciertas realizaciones, la composición comprende además una base de pomada. Como se usa en el presente documento, una pomada es un preparado semisólido homogéneo, viscoso, que comprende una base de pomada grasa que tiene una viscosidad de media a alta, que está destinada a una aplicación tópica en la piel. Las bases de pomada ilustrativas incluyen, pero sin limitación, bases/ceras de hidrocarburo (por ejemplo, ceras vegetales y animales (por ejemplo, cera de abeja, lanolina, cera carnauba), ceras derivadas del petróleo (por ejemplo, cera de parafina dura o cera de parafina blanda, es decir, vaselina líquida), cera microcristalina, cera de ceresina, cera blanca, cera amarilla y cera de cetilésteres). En ciertas realizaciones, la base de pomada es una base de hidrocarburos, por ejemplo, cera de parafina blanda, por ejemplo, vaselina líquida. La vaselina líquida (también conocida como vaselina, vaselina blanca, parafina blanda o multihidrocarburo) es un preparado semisólido que normalmente comprende (o consiste en) uno o más hidrocarburos saturados con números de átomos de carbono principalmente superiores a 25 (normalmente, de 25 a 50, tal como de 25 a 40, tal como de 25 a 35). Por lo general, tiene un punto de ebullición de aproximadamente 250 °C a aproximadamente 350 °C, tal como de aproximadamente 280 °C a aproximadamente 320 °C, preferentemente de aproximadamente 300 °C, y un punto de fusión de aproximadamente 36 °C a aproximadamente 60 °C. En ciertas realizaciones, la vaselina líquida se obtiene en forma estéril o se esteriliza antes de la fabricación de la composición. En ciertas realizaciones, la vaselina líquida es vaselina líquida blanca ultrapura.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un alcohol orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1,3-butanodiol, etilenglicol o propilenglicol. En ciertas realizaciones, el alcohol orgánico es propilenglicol. Sin embargo, en ciertas realizaciones, se excluye el 1,3-butanodiol.

En la práctica clínica, la administración tópica de los compuestos por la piel normalmente se basa en el principio de la difusión pasiva. Este principio indica que un compuesto solo puede fluir desde una zona de potencial termodinámico superior a una de potencial termodinámico inferior. Un soluto firmemente sujeto por un vehículo mostrará una difusión escasa o nula. Por lo tanto, el experto en la materia espera que el latanoprost (que es un compuesto liposoluble) penetre mejor desde un vehículo acuoso que desde un vehículo oleoso (véase, por ejemplo, Barrett C. W., "Skin penetration". *J. Soc. Cosmetic Chemists* 1969; 20:487-499). Hasta la fecha, esta teoría se ha puesto en práctica, como formulaciones de compuesto PFPRA para uso tópico, se han seleccionado repetidas veces el agua y el etanol como vehículo preferido para uso clínico. Véanse, por ejemplo, los prospectos para Xalatan®,

Travatan®, Lumigan® y Zioptan®. Véase también Blume-Peytavi U. *et al*, Blume-Peytavi U *et al.*, “A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1 % on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia”, *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:794-800. Así pues, otro aspecto sorprendente de la invención es que las composiciones que comprenden latanoprost formuladas con un éster de ácido graso (miristato de isopropilo) y una base de pomada, por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como vaselina líquida, administran el latanoprost de manera más eficaz que una selección de otros vehículos, según lo desvelado en el presente documento. En ciertas realizaciones, la composición no incluye un componente acuoso o hidrosoluble tal como un alcohol orgánico. Sin embargo, en ciertas realizaciones, la composición sí comprende un alcohol orgánico, por ejemplo, propilenglicol y, en ciertas realizaciones, la composición comprende el alcohol orgánico en no más del 50 % en peso. En ciertas realizaciones, la composición es hidrófoba, por ejemplo, la composición no es miscible en el agua. En ciertas realizaciones, la composición no es una emulsión. En ciertas realizaciones, la composición no contiene aceite mineral. El compuesto PFPRA usado en la composición de la invención es:



también denominado en el presente documento latanoprost.

Composiciones y formulaciones

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones para la administración tópica de una composición que comprende latanoprost, como se describe en el presente documento, y un éster de ácido graso (miristato de isopropilo). Las composiciones, como se usan en el presente documento, engloban composiciones farmacéuticas, así como composiciones cosméticas.

En ciertas realizaciones, la composición comprende latanoprost, éster de ácido graso (miristato de isopropilo) y una base de pomada. En algunas realizaciones, la composición comprende además un alcohol orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1,3-butanodiol, etilenglicol o propilenglicol. En ciertas realizaciones, el alcohol orgánico es propilenglicol. En ciertas realizaciones, la composición comprende latanoprost, miristato de isopropilo y una base de pomada. En ciertas realizaciones, la composición consiste esencialmente en los componentes citados anteriormente. En ciertas realizaciones, la composición no es irritante para la piel. En ciertas realizaciones, la composición es estéril, está exenta de endotoxinas o esencialmente exenta de endotoxinas, es oftálmica y/o oftálmicamente compatible.

Kalayoglu (documentos PCT/US2012/021692; WO2012/099942) enseña ciertas formulaciones para la administración sistémica (transdérmica) de un PFPRA en el torrente sanguíneo. Estas incluyen dos emulsiones (Lipoderm u organogel plurónico de lecitina). Las emulsiones son difíciles de fabricar y susceptibles a la separación de fases; por ejemplo, el organogel plurónico de lecitina tiende a sufrir separación de fases a temperaturas de aproximadamente 5 °C o inferiores. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición es una no emulsión, es decir, no es una emulsión. En algunas realizaciones, la composición es una no emulsión que comprende latanoprost, éster de ácido graso (miristato de isopropilo) y una base de pomada. En algunas realizaciones, la composición es una no emulsión que comprende latanoprost, éster de ácido graso (miristato de isopropilo), un alcohol orgánico y una base de pomada.

El compuesto PFPRA es latanoprost, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato, un solvato, un estereoisómero, un polimorfo, un tautómero o un derivado isotópicamente enriquecido del mismo.

El compuesto PFPRA es latanoprost; en algunas realizaciones, la concentración final de latanoprost es de entre aproximadamente el 0,001 por ciento y aproximadamente el 1 por ciento, el 0,001 y aproximadamente el 0,003 por ciento, aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,003 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,03 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 0,03 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 0,3 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 1 por ciento, aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 5 por ciento, o aproximadamente el 0,3 y aproximadamente el 1 por ciento (en peso), ambos inclusive.

La concentración final del éster de ácido graso (miristato de isopropilo) es del 1 por ciento al 20 por ciento en peso, ambos inclusive. En algunas realizaciones, la concentración final es de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el

1 y aproximadamente el 2 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 3 por ciento, aproximadamente el 2 y aproximadamente el 4 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 4 y aproximadamente el 6 por ciento, aproximadamente el 5 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 6 y aproximadamente el 8 por ciento, aproximadamente el 7 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 15 por ciento, o aproximadamente el 15 y aproximadamente el 20 por ciento, ambos inclusive. En ciertas realizaciones, la concentración final del éster de ácido graso (miristato de isopropilo) es del 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 por ciento en peso. Dichos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

El compuesto PFPRA es latanoprost; en algunas realizaciones, la concentración final de latanoprost es de entre aproximadamente el 0,001 por ciento y aproximadamente el 1 por ciento, el 0,001 y aproximadamente el 0,003 por ciento, aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,003 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,03 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,03 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 0,3 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 1 por ciento, aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 5 por ciento, o aproximadamente el 0,3 y aproximadamente el 1 por ciento (en peso), ambos inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (miristato de isopropilo) es de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 2 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 3 por ciento, aproximadamente el 2 y aproximadamente el 4 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 4 y aproximadamente el 6 por ciento, aproximadamente el 5 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 6 y aproximadamente el 8 por ciento, aproximadamente el 7 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 15 por ciento, o aproximadamente el 15 y aproximadamente el 20 por ciento, en peso, ambos inclusive. Dichos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición comprende una base de pomada, por ejemplo, una base de hidrocarburo. En algunas realizaciones, la base de hidrocarburo se selecciona del grupo que consiste en cera blanca, cera amarilla, cera de parafina dura, vaselina líquida y cera de cetilésteres. En algunas realizaciones, la concentración final de base de pomada es de entre aproximadamente el 50 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento en peso. En algunas realizaciones, la concentración final de base de pomada es de entre aproximadamente el 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 80 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 80 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, aproximadamente el 80 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento, aproximadamente el 85 por ciento y aproximadamente el 95 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 95 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, y aproximadamente el 95 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, ambos inclusive. En algunas realizaciones, la base de pomada es vaselina líquida, y la concentración final de vaselina líquida es de entre aproximadamente el 50 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento en peso, ambos inclusive. En algunas realizaciones, la concentración final de vaselina líquida es de entre aproximadamente el 50 por ciento y 60 por ciento, el 50 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 80 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 80 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, aproximadamente el 80 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento, aproximadamente el 85 por ciento y aproximadamente el 95 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 95 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, y aproximadamente el 95 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, ambos inclusive.

El compuesto PFPRA es latanoprost; en algunas realizaciones, la concentración final de latanoprost es de entre aproximadamente el 0,001 por ciento y aproximadamente el 1 por ciento, 0,001 y aproximadamente el 0,003 por ciento, aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,003 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,03 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 0,03 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 0,3 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 1 por ciento, o aproximadamente el 0,3 y aproximadamente el 1 por ciento (en peso), ambos inclusive; la concentración final de éster de ácido graso (miristato de isopropilo) es de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 2 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 3 por ciento, aproximadamente el 2 y aproximadamente el 4 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 4 y aproximadamente el 6 por ciento, aproximadamente el 5 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 6 y aproximadamente el 8 por ciento, aproximadamente el 7 y aproximadamente el 10 por ciento,

aproximadamente el 10 y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 15 por ciento, o aproximadamente el 15 y aproximadamente el 20 por ciento, en peso, ambos inclusive; y la concentración final del base de pomada (por ejemplo, vaselina líquida) es de entre aproximadamente el 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 80 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 80 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, aproximadamente el 80 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 85 por ciento y aproximadamente el 95 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 95 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, y aproximadamente el 95 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, ambos inclusive. Dichos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol). En algunas realizaciones, la concentración final de propilenglicol es de entre aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 50 por ciento en peso, ambos inclusive. En algunas realizaciones, la concentración final del alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol) es de entre aproximadamente el 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 10 por ciento y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 10 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 15 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 15 por ciento y aproximadamente el 25 por ciento, aproximadamente el 20 por ciento y aproximadamente el 25 por ciento, aproximadamente el 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente el 25 por ciento y aproximadamente el 30 por ciento, aproximadamente el 25 por ciento y aproximadamente el 35 por ciento, aproximadamente el 30 por ciento y aproximadamente el 35 por ciento, aproximadamente el 30 por ciento y aproximadamente el 40 por ciento, aproximadamente el 35 por ciento y aproximadamente el 40 por ciento, aproximadamente el 35 por ciento y aproximadamente el 45 por ciento, aproximadamente el 40 por ciento y aproximadamente el 50 por ciento, aproximadamente el 40 por ciento y aproximadamente el 45 por ciento, o aproximadamente el 45 por ciento y aproximadamente el 50 por ciento, ambos inclusive.

El compuesto PFPRA es latanoprost; en algunas realizaciones, la concentración final de latanoprost es de entre aproximadamente el 0,001 por ciento y aproximadamente el 1 por ciento, 0,001 y aproximadamente el 0,003 por ciento, aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,003 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,03 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 0,03 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 0,3 y aproximadamente el 0,3 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 1 por ciento, o aproximadamente el 0,3 y aproximadamente el 1 por ciento (en peso), ambos inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo) es de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 2 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 3 por ciento, aproximadamente el 2 y aproximadamente el 4 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 4 y aproximadamente el 6 por ciento, aproximadamente el 5 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 6 y aproximadamente el 8 por ciento, aproximadamente el 7 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 15 por ciento, o aproximadamente el 15 y aproximadamente el 20 por ciento, en peso, ambos inclusive; y la concentración final del alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol) es de entre aproximadamente el 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 10 por ciento y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 10 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 15 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 15 por ciento y aproximadamente el 25 por ciento, aproximadamente el 20 por ciento y aproximadamente el 25 por ciento, aproximadamente el 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente el 25 por ciento y aproximadamente el 30 por ciento, aproximadamente el 25 por ciento y aproximadamente el 35 por ciento, aproximadamente el 30 por ciento y aproximadamente el 35 por ciento, aproximadamente el 30 por ciento y aproximadamente el 40 por ciento, aproximadamente el 35 por ciento y aproximadamente el 40 por ciento, aproximadamente el 35 por ciento y aproximadamente el 45 por ciento, aproximadamente el 40 por ciento y aproximadamente el 50 por ciento, aproximadamente el 40 por ciento y aproximadamente el 45 por ciento, o aproximadamente el 45 por ciento y aproximadamente el 50 por ciento, ambos inclusive. Dichos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

El compuesto PFPRA es latanoprost; en algunas realizaciones, la concentración final de latanoprost es de entre aproximadamente el 0,001 por ciento y aproximadamente el 1 por ciento, 0,001 y aproximadamente el 0,003 por ciento, aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,003 y aproximadamente el 0,01 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,03 por ciento, aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 0,03 y aproximadamente el 0,1 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 0,3 por ciento, aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 1 por ciento, o aproximadamente

el 0,3 y aproximadamente el 1 por ciento (en peso), ambos inclusive; y la concentración final de éster de ácido graso (miristato de isopropilo) es de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 2 por ciento, aproximadamente el 1 y aproximadamente el 3 por ciento, aproximadamente el 2 y aproximadamente el 4 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 5 por ciento, aproximadamente el 3 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 4 y aproximadamente el 6 por ciento, aproximadamente el 5 y aproximadamente el 7 por ciento, aproximadamente el 6 y aproximadamente el 8 por ciento, aproximadamente el 7 y aproximadamente el 10 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 15 por ciento, o aproximadamente el 15 y aproximadamente el 20 por ciento, en peso, ambos inclusive; la concentración final del alcohol orgánico (por ejemplo, propilenglicol) es de entre aproximadamente el 5 por ciento y 10 por ciento, aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 10 por ciento y aproximadamente el 15 por ciento, aproximadamente el 10 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 15 por ciento y aproximadamente el 20 por ciento, aproximadamente el 15 por ciento y aproximadamente el 25 por ciento, aproximadamente el 20 por ciento y aproximadamente el 25 por ciento, aproximadamente el 20 por ciento y 30 por ciento aproximadamente el 25 por ciento y aproximadamente el 30 por ciento, aproximadamente el 25 por ciento y aproximadamente el 35 por ciento, aproximadamente el 30 por ciento y aproximadamente el 35 por ciento, aproximadamente el 30 por ciento y aproximadamente el 40 por ciento, aproximadamente el 35 por ciento y aproximadamente el 40 por ciento, aproximadamente el 35 por ciento y aproximadamente el 45 por ciento, aproximadamente el 40 por ciento y aproximadamente el 50 por ciento, aproximadamente el 40 por ciento y aproximadamente el 45 por ciento, o aproximadamente el 45 por ciento y aproximadamente el 50 por ciento, ambos inclusive; y la concentración final de base de pomada (por ejemplo, vaselina líquida) es de entre aproximadamente el 50 por ciento y 60 por ciento, 50 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento y aproximadamente el 80 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 80 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento, aproximadamente el 80 por ciento y aproximadamente el 90 por ciento, aproximadamente el 85 por ciento y aproximadamente el 95 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 95 por ciento, aproximadamente el 90 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, y aproximadamente el 95 por ciento y aproximadamente el 99 por ciento, ambos inclusive. Dichos porcentajes se expresan en peso del peso total de la composición.

En ciertas realizaciones, la composición puede comprender además otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo, pero sin limitación, disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, lubricantes y similares. Se pueden encontrar consideraciones generales sobre la formulación y/o fabricación de composiciones tópicas, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", décimo sexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

En algunas realizaciones, la composición es estéril. En general, los métodos de fabricación de una composición estéril incluyen irradiación gamma, calor (por ejemplo, autoclave o calor seco) y microfiltración (por ejemplo, con un filtro de 0,2 micrómetros); sin embargo, algunos de estos métodos pueden no ser adecuados para ciertas composiciones. Por ejemplo, la irradiación gamma o el calor pueden provocar la degradación del compuesto PFPRA; las bases oleaginosas tales como la vaselina líquida no son susceptibles de esterilización en autoclave; y algunos excipientes pueden ser incompatibles o poco compatibles con un filtro de 0,2 micrómetros.

Las composiciones pueden prepararse, envasarse y/o comercializarse a granel, como una sola dosis unitaria y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad diferenciada de la composición que comprende una cantidad predeterminada del compuesto PFPRA. En general, la cantidad del compuesto PFPRA es igual a la dosis del compuesto PFPRA que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosis.

Las cantidades relativas del compuesto PFPRA, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquiera de los ingredientes adicionales en una composición pueden variar, dependiendo de la identidad, del tamaño y/o del estado del sujeto tratado, y además dependiendo de la vía por la que la composición se vaya a administrar.

Otras características de las composiciones

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de las composiciones proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o de granulación, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tampón, agentes lubricantes y/o aceites. Excipientes tales como agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes perfumantes y protectores solares también pueden estar presentes en la composición.

65

- 5 Los ejemplos de agentes de granulación y/o dispersantes incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón de sodio, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, productos de celulosa y de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinil-pirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetil-almidón de sodio (glicolato de almidón de sodio), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio, silicato de aluminio y magnesio (Veegum), laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, etc., y combinaciones de los mismos.
- 10 Los ejemplos de agentes tensioactivos y/o emulsionantes incluyen lípidos/emulsionantes naturales (por ejemplo, goma arábiga, agar, ácido algínico, alginato de sodio, goma de tragacanto, chondrux, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, lanolina, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de magnesio y aluminio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, alcohol polivinílico), carbómeros (por ejemplo, carboxipolimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenano, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), ásteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de polioxietilensorbitán [Tween 20], polioxietilensorbitán [Tween 60], monooleato de polioxietilensorbitán [Tween 80], monopalmitato de sorbitán [Span 40], monoestearato de sorbitán [Span 60], triestearato de sorbitán [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán [Span 80]), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor), éteres de polioxietileno, (por ejemplo, lauriléter de polioxietileno [Brlj 30]), poli(vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, laurilsulfato de sodio, Pluronic F 68, Poloxámero 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, etc. y/o combinaciones de los mismos.
- 20 Los ejemplos de agentes aglutinantes incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melazas, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma de panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinil-pirrolidona), silicato de aluminio y magnesio (Veegum) y arabogalactán de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, etc., y/o combinaciones de los mismos.
- 30 Los ejemplos de conservantes incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes.
- 35 Los ejemplos de antioxidantes incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.
- 40 Los ejemplos de agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales e hidratos del mismo (por ejemplo, edetato de sodio, edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de calcio disódico, edetato dipotásico y similares), ácido cítrico y sales e hidratos del mismo (por ejemplo, monohidrato de ácido cítrico), ácido fumárico y sales e hidratos del mismo, ácido mélico y sales e hidratos del mismo, ácido fosfórico y sales e hidratos del mismo, y ácido tartárico y sales e hidratos del mismo. Los ejemplos de agentes antimicrobianos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal. El clorobutanol, por ejemplo, se puede usar como conservante en una formulación de pomada a una concentración del 0,001 % al 1 % en peso (tal como del 0,5 % en peso) del peso total de la composición final.
- 45 Los ejemplos de conservantes antifúngicos incluyen butilparabén, metilparabén, etilparabén, propilparabén, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.
- 50 Los ejemplos de conservantes de alcohol incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico.
- 55 Los ejemplos de conservantes ácidos incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico.
- 60
- 65

Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de tocoferol, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato de sodio (SLS), laurilétersulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabén, Germall 115, Germaben II, Neolene, Kathon y Euxyl. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

Los ejemplos de agentes tampón incluyen soluciones tampón de citrato, soluciones tampón de acetato, soluciones tampón de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, hidróxido de fosfato de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido alginico, agua exenta de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, etc., y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de agentes lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio, etc., y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de aceites incluyen aceites de almendra, semilla de albaricoque, aguacate, babassu, bergamota, semilla de grosella negra, borraja, cade, manzanilla, colza, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, semilla de lino, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón, Litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semillas de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, aceite de oliva, naranja, reloj anaranjado, palma, almendra de palma, hueso de melocotón, cacahuete, semilla de amapola, semillas de calabaza, semillas de colza, salvado de arroz, romero, azafrán, sándalo, sasquana, ajedrea, espino amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol de té, cardo, Tsubaki, vetiver, nogal y germen de trigo. Los ejemplos de aceites incluyen, pero sin limitación, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y combinaciones de los mismos.

Una composición de la invención se puede combinar con, incorporarse en y/o administrarse por medio de un parche o un apósito, que a menudo tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada del compuesto PFPRA al organismo. Como alternativa o además, la velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad y/o dispersando el compuesto PFPRA en una matriz polimérica y/o un gel.

La composición puede comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el ingrediente adicional es un protector solar, una crema hidratante, un colorante, un antibiótico, un antifúngico, un antiviral, un antifibrótico, un antiinflamatorio, un anestésico, un analgésico, un vasoconstrictor, un vasodilatador, una vitamina o un mineral, o un antioxidante.

Aunque las descripciones de las composiciones proporcionadas en el presente documento se dirigen principalmente a composiciones que son adecuadas para la administración tópica a los seres humanos, el experto en la materia entenderá que dichas composiciones, en general, son adecuadas para la administración a animales de todo tipo. Se conoce bien la modificación de composiciones adecuadas para la administración a seres humanos con el fin de volver las composiciones adecuadas para la administración a diversos animales, y el farmacólogo veterinario experto habitual puede diseñar y/o realizar dicha modificación con la experimentación habitual. Se pueden encontrar consideraciones generales para la formulación y/o fabricación de composiciones, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practise of Pharmacy" 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

También se describen en el presente documento kits que comprenden una composición de la invención como se describe en el presente documento e instrucciones para su uso. Los kits proporcionados pueden comprender una composición proporcionada y un recipiente (por ejemplo, un tubo, un vial, una ampolla, un bote, una jeringa y/o un envase dispensador, u otro recipiente adecuado).

Uso

Como se describe en general en el presente documento, las composiciones descritas en el presente documento se contemplan útiles en la reducción de la grasa subcutánea en un sujeto que lo necesita. Los métodos de uso incluyen métodos cosméticos, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un método para reducir la grasa corporal en un sujeto, que comprende administrar tópicamente una composición como se describe en el presente documento a un sujeto que la necesita. En otro aspecto, se proporciona una composición de la presente invención para su uso en el método de reducción de la grasa corporal en un sujeto. En otro aspecto,

se proporciona el uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para reducir la grasa corporal en un sujeto. En ciertas realizaciones, el método es un método cosmético.

5 La reducción de grasa puede incluir la reducción de grasa medida en al menos uno de entre volumen, tamaño, masa, densidad y/o cantidad. Se espera que la presente invención reduzca la grasa en más del o igual al 75 %, más del o igual al 70 %, más del o igual al 60 %, más del o igual al 50 %, más del o igual al 40 %, más del o igual al 30 %, más del o igual al 25 %, más del o igual al 20 %, más del o igual al 15 %, más del o igual al 10 % o más del o igual al 5 %. Por ejemplo, la reducción de grasa también puede incluir la reducción de la cantidad de células adiposas (por ejemplo, el número de células adiposas), la reducción del volumen de células adiposas, la reducción de la maduración de las células adiposas y/o la desdiferenciación de una célula adiposa.

En ciertas realizaciones, la grasa corporal es local, por ejemplo, se concentra en el rostro, la barbilla, el cuello, los brazos, el abdomen, el pecho, los senos, las nalgas, las caderas, los muslos, las piernas y/o las rodillas.

15 En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es probable que padezca obesidad, exceso de grasa en la mama, exceso de grasa en la barbilla, ginecomastia, obesidad inducida por fármacos, hipotiroidismo, seudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad del ovario poliquístico, depresión, trastorno por atracón, obesidad posparto, obesidad asociada con el abandono del tabaquismo, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohén, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona del crecimiento, resistencia a la hormona de crecimiento, deficiencia de o resistencia a la leptina, síndrome de Cushing, el síndrome pseudo-Cushing, hipertrofia de la grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), cara de luna llena, lipodistrofia asociada al VIH, prolapso de la grasa orbital, ascendencia relacionada con la edad de la grasa anormal, otra lipodistrofia adquirida, lipodistrofia familiar, lipoma, lipomatosis o enfermedad de Madelung. En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es probable que padezca obesidad, ginecomastia, lipodistrofia asociada con el VIH, lipoma, esteatoblefaron, exceso de grasa en el párpado, exceso de grasa periorbital o el exceso de grasa en la barbilla. En ciertas realizaciones, el sujeto tiene una afección cosmética.

20 En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es susceptible de padecer exceso de grasa submentoniana. Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la grasa en un sujeto que padece exceso de grasa submentoniana. En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del exceso de grasa submentoniana en un sujeto.

25 En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es susceptible de padecer esteatoblefaron. Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona una composición para su uso en la reducción de la grasa en un sujeto que padece esteatoblefaron. En otro aspecto, se proporciona una composición como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del esteatoblefaron en un sujeto. En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición como se describe en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar el esteatoblefaron en un sujeto.

30 Como se describe en el presente documento, la vía de administración es tópica. En ciertas realizaciones, la administración es en una parte del cuerpo seleccionada del grupo que consiste en el rostro, la barbilla, la región submentoniana, la mandíbula, las mejillas, la piel periorbital, el cuello, los brazos, el abdomen, el pecho, los senos, las nalgas, las caderas, los muslos, las piernas y las rodillas.

35 En ciertas realizaciones, el sujeto tiene exceso de grasa corporal como un efecto secundario de la medicación (por ejemplo, cortisol y análogos, corticosteroides, Megace, sulfonilureas, antirretrovirales, antidepresivos, inhibidores de la monoamino oxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, anticonceptivos orales, insulina o una forma de insulina, risperidona, clozapina y tiazolidindionas).

40 En ciertas realizaciones, el sujeto tiene exceso de grasa corporal debido a cambios en el estado hormonal (por ejemplo, como resultado de cambios fisiológicos tales como el embarazo o la menopausia).

En ciertas realizaciones, el sujeto con exceso de grasa corporal está dejando de fumar o acaba de dejar de fumar recientemente.

45 En ciertas realizaciones, el sujeto tiene grasa corporal de importancia cosmética, por ejemplo, debido al prolapso de la grasa orbital relacionado con la edad, exceso de grasa submentoniana o descenso de los depósitos de grasa malar.

50 Dicho aspecto de la invención también puede ser útil como un complemento de cualquiera de los diversos tipos de cirugía y/o terapia no invasiva, bien los usados en el período preoperatorio, perioperatorio o postoperatorio. La invención contempla además usos previos a la cirugía abdominal, torácica, oncológica, endocrina, neurológica, de trasplante y dermatológica, mediante los que se puede mejorar la exposición quirúrgica; previos o posteriores a procedimientos ortopédicos, mediante los que se puede mejorar la exposición quirúrgica, así como la recuperación postoperatoria; y previos a procedimientos cosméticos que usan láser, otro tipo de radiación, terapia térmica, crioterapia, ultrasonidos, electrólisis, tratamiento químico y similares, por ejemplo, estiramiento de la piel, rejuvenecimiento de la piel, remodelación del colágeno y similares.

Proceso de fabricación de una pomada estéril

Para uso oftálmico, por ejemplo, la aplicación en el párpado para la reducción del esteatoblefaron, se prefiere una composición estéril. Algunas de las formulaciones de la invención (por ejemplo, una composición que comprende latanoprost, miristato de isopropilo y vaselina) no son compatibles con todas las formas de esterilización. Por ejemplo, los inventores encontraron que la irradiación gamma provocó la degradación del latanoprost (Ejemplo 14). La vaselina líquida es incompatible con la esterilización en autoclave y poco adecuada para la microfiltración.

Los inventores buscaron una alternativa viable. Habiendo descubierto que el latanoprost es excepcionalmente soluble en el miristato de isopropilo (Ejemplo 3), los inventores desarrollaron un proceso de fabricación (véase el Ejemplo 4) que comprendía las etapas de: (1) disolver el PFPRA (latanoprost) y, opcionalmente, otros componentes (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (miristato de isopropilo) para preparar una solución; (2) microfiltración de la solución (por ejemplo, en condiciones asépticas) para preparar una sustancia filtrada estéril; y (3) adición de la sustancia filtrada a vaselina líquida estéril, que opcionalmente se licua, por ejemplo, mediante calentamiento (por ejemplo, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 °C); y (4) mezclar para obtenerse una mezcla uniforme. Tras la lectura de los ejemplos, el experto en la materia puede apreciar varias ventajas para combinar el latanoprost y el compuesto PFPRA antes de la microfiltración, a diferencia de la filtración de estos componentes por separado: el latanoprost es muy viscoso y poco adecuado para la microfiltración; en general, el volumen del latanoprost es bajo y, por lo tanto, tiende a dar errores de medición (es decir, imprecisión) y pérdidas en el denominado "espacio muerto" del microfiltro; y la dilución del latanoprost en el miristato de isopropilo potencia la uniformidad del latanoprost en la composición final. Sin embargo, el experto en la materia también apreciará que la estrategia de disolver el latanoprost en el miristato de isopropilo no sería posible, a excepción de la buena solubilidad encontrada por casualidad por los inventores (Ejemplo 3). Además, una propiedad sorprendente y ventajosa de la mezcla del miristato de isopropilo en la vaselina líquida es que reduce esencialmente la viscosidad de la mezcla, en comparación con la vaselina líquida pura. Esto no solo facilita la mezcla (potenciando así la uniformidad de la mezcla), sino que también vuelve a la composición más fluida y untada en la piel, es decir, la composición farmacéutica es más fácil de dispensar desde un recipiente y de aplicarse en la piel.

Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona un proceso de fabricación de una o más de las composiciones de la invención de una manera estéril, mediante la que la composición es estéril, está exenta de endotoxinas y es oftálmicamente compatible, y por lo tanto, adecuada para su uso en el párpado o cerca del ojo. Por ejemplo, en una realización, se proporciona un proceso de fabricación de una pomada estéril, que comprende disolver un compuesto PFPRA (latanoprost) en un éster de ácido graso (miristato de isopropilo) para preparar una solución; la microfiltración de la solución para preparar una sustancia filtrada; y combinar la sustancia filtrada con una base de pomada (por ejemplo, una base de hidrocarburo tal como vaselina líquida). En ciertas realizaciones, el método comprende además la disolución de un conservante (por ejemplo, clorobutanol) en el éster de ácido graso (miristato de isopropilo).

Ejemplos

A lo largo de la descripción, donde se describen composiciones que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que estas composiciones también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, los componentes citados. Además, se ha de entender que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones no son relevantes, siempre que la invención permanezca operativa. Es más, se pueden realizar simultáneamente dos o más etapas o acciones. A la luz de la descripción anterior, los ejemplos específicos que se presentan a continuación tienen fines ilustrativos y, en ningún modo, pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Se preparó una composición para la reducción local de la grasa subcutánea de la siguiente manera:

Tabla 1.	
Ingredientes	Cantidad
Latanoprost	100 mg
Miristato de isopropilo	5 g
Propilenglicol	15 g
Vaselina líquida blanca	79,9 g

Se añadió latanoprost puro a una mezcla de propilenglicol y miristato de isopropilo. A la mezcla resultante, se añadió vaselina líquida fundida. Se agitó bien la mezcla y se dejó enfriar, produciendo aproximadamente 100 gramos de una pomada con una concentración final de latanoprost del 0,1 % (p/p). Se observó que en comparación con la vaselina pura, la mezcla era más fluida, más untada, se mezclaba más fácilmente (es decir, requería menos fuerza para la mezcla) y se dispensaba más fácilmente desde un recipiente, por ejemplo, un tubo entrecubierto o compresible (es decir, requería menos fuerza y fluía de una manera más controlada).

Ejemplo 2

Se preparó una composición para la reducción local de la grasa subcutánea de la siguiente manera:

Tabla 2.	
Ingredientes	Cantidad por 100 g de composición
Latanoprost	0,3 g
Clorobutanol, anhidro	0,5 g
Miristato de isopropilo	5 g
Vaselina líquida blanca	94,2 g

5 Se disolvió clorobutanol en miristato de isopropilo, y a la solución resultante, se añadió latanoprost puro y se disolvió. A la solución resultante, se añadió vaselina líquida fundida. Se agitó bien la mezcla y se dejó enfriar, produciendo aproximadamente 100 gramos de una pomada con una concentración final de latanoprost del 0,3 % (p/p). Las composiciones se prepararon de acuerdo con la fórmula anterior en varias escalas que variaban de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 g. Además, se prepararon formulaciones comparables que comprendían el 0,1 %, 0,15 % y 0,5 % (p/p), del mismo modo, con la diferencia en el contenido de latanoprost equilibrado por la cantidad de vaselina líquida. En el análisis HPLC, se encontró que estas composiciones eran uniformes y tenían la potencia correcta.

15 *Ejemplo 3*

Se evaluó la solubilidad de latanoprost en una solución a 10:1 de miristato de isopropilo y clorobutanol mediante un protocolo (USP) convencional a 25 °C. El límite superior de solubilidad a esta temperatura resultó ser de aproximadamente 60 a aproximadamente 85 mg/g. Este alto grado de solubilidad era sorprendente, porque el latanoprost es insoluble o poco soluble en la mayoría de los disolventes. Además, este alto grado de solubilidad fue crucial para la práctica del proceso aséptico descrito en el siguiente ejemplo.

Ejemplo 4

25 Se preparó una composición estéril, oftálmicamente compatible, para la reducción local de la grasa de la siguiente manera:

Tabla 3.	
Ingredientes	Cantidad
Latanoprost	100 mg
Clorobutanol, anhidro	0,5 g
Miristato de isopropilo	5 g
Vaselina líquida blanca	94,4 g

30 El proceso se llevó a cabo en condiciones asépticas. Se disolvió clorobutanol (CB) en miristato de isopropilo (IM). A esta solución, se añadió latanoprost y se disolvió fácilmente. Se filtró la solución resultante a través de un filtro de 0,2 micrómetros, produciendo una sustancia filtrada, que se colocó en un recipiente estéril. Al recipiente, se añadió vaselina líquida fundida, estéril. Se agitó bien la mezcla, produciendo aproximadamente 100 gramos de una pomada uniforme con una concentración final de latanoprost del 0,1 % (p/p). En los análisis de laboratorio, la pomada resultó ser estéril y estar exenta de endotoxinas. Se preparó una pomada comparable que comprendía un 0,3 % (p/p), con el latanoprost adicional reemplazando una cantidad similar de vaselina líquida. El experto en la materia apreciará que el proceso anterior requiere una solubilidad del latanoprost en la solución de IM:CB de al menos 18 o 55 mg/g para el 0,1 % y 0,3 % de los productos, respectivamente.

Ejemplo 5

40 Se prepararon las composiciones de acuerdo con el Ejemplo 2 y se almacenaron en un recipiente cerrado herméticamente a temperatura ambiente. Se verificaron la concentración de latanoprost, la uniformidad y la falta de impurezas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se almacenó la composición y se volvió a analizar y se ensayó mediante HPLC a intervalos regulares durante 2 meses. En cada intervalo, el examen organoléptico mostró la estabilidad física de la composición, y la HPLC mostró una concentración de latanoprost estable y la falta de productos de degradación conocidos (por ejemplo, ácido libre de latanoprost, 15-ceto-latanoprost). Por lo tanto, se concluyó que la composición demuestra una excelente estabilidad física y química.

Ejemplo 6

50 Se realizaron estudios de permeación de la piel con varias formulaciones de latanoprost, *ex vivo*, en la piel humana recién extraída. La piel humana recién extraída se obtuvo de donantes vivos sometidos a abdominoplastia y se montó en un aparato de celda de difusión convencional (de tipo Franz). Todas las formulaciones contenían un 0,8 %

de latanoprost, expresado en peso de latanoprost por peso total de la composición. Se aplicó cada artículo de ensayo (8 mg) de manera uniforme en una superficie de la piel de 0,8 cm². Todas las formulaciones se ensayaron sobre la piel de al menos dos donantes diferentes. Se dejó la piel tratada abierta a la atmósfera para simular las condiciones clínicas. El fluido receptor fluyó de manera continua durante más de 24 horas y se recogió en fracciones. La cantidad de fármaco (ácido libre de latanoprost) en estas fracciones se determinó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección ultravioleta. Se recuperaron las siguientes cantidades de fármaco del fluido receptor durante 24 horas:

Formulación de vehículo	Masa de fármaco (ng, media)
15 % de PG, 5 % de IM, 80 % WPJ	10.808
15 % de PG, 5 % de PS, 80 % de WPJ	3.795
7,5 % de PG, 7,5 % de LL, 5 % de PS, 80 % de WPJ	3.635
7,5 % de PG, 5 % de PS, 87,5 % de WPJ	2.082
15 % de PG, 15 % de PS, 70 % de WPJ	1.127
70 % de Etanol, 30 % de PG	3.930
75 % de Etanol, 25 % de DGME	1.260
75 % de Etanol, 25 % de LL	890
50 % de Etanol, 25 % de LL, 25 % de DGME	840
Gel de 99 % de DMSO 99 %	5.850

DGME = monometiléter de dietilenglicol, DMSO = dimetilsulfóxido, IM = miristato de isopropilo, LL = lactato de laurilo, PG = Propilenglicol, PS = polisorbato 80, WPJ = vaselina líquida blanca.

Por lo tanto, una formulación de latanoprost que comprendía miristato de isopropilo en una base de hidrocarburo proporcionó esencialmente más penetración del fármaco en la piel en comparación con formulaciones similares que carecían de miristato de isopropilo. La formulación que comprendía miristato de isopropilo también proporcionó una penetración del fármaco superior a la de un control positivo, que es gel de 99 % de DMSO y en comparación con una selección de otras formulaciones que comprendían potenciadores tales como lactato de laurilo, polisorbato 80 y monometiléter de dietilenglicol.

Ejemplo 7

Se realizaron estudios de permeación de la piel con diversas formulaciones de latanoprost, *ex vivo*, en piel de cerdo recién extraída, de acuerdo con métodos descritos en el ejemplo anterior. Todas las formulaciones contenían 0,25 % de latanoprost, expresado en peso de latanoprost por peso total de la composición. Se observaron los siguientes valores de flujo para LFA durante 24 horas:

Formulación de vehículo	Flujo de LFA (ng/cm ² /h)
15 % de MO, 5 % de IM, 80 % de WPJ	8
5 % de IM, 95 % de WPJ	18
15 % de MO, 85 % de WPJ	6
5 % de IM, 95 % de MO	2

IM = miristato de isopropilo, MO = aceite mineral, WPJ = vaselina líquida blanca

Por lo tanto, una formulación de latanoprost que comprendía vaselina líquida y miristato de isopropilo, pero que carecía de aceite mineral, proporcionó una administración superior de LFA a las formulaciones de latanoprost que comprendían aceite mineral con miristato de isopropilo, vaselina líquida o ambos.

Ejemplo 8

Se ensayaron las composiciones descritas en el Ejemplo 2, que comprendían latanoprost a una concentración final del 0,1 % o 0,5 %, en cerdos enanos Göttingen (3 animales por concentración de dosis). Todos los animales se trataron una vez al día durante 10 días sobre el 10 % de la superficie corporal de la piel dorsal. Los animales fueron controlados para determinar el estado de la piel, el peso corporal y la seguridad. Se tomaron muestras de plasma en serie para evaluar la farmacocinética. Veinticuatro horas después de la última dosis, se sacrificaron los animales. Se diseccionó la piel y la grasa de la zona de tratamiento. Se examinaron los tejidos histológicamente. El tejido también se usó para medir las concentraciones del fármaco (LFA) en la grasa subcutánea (profundidad media del tejido) mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). El producto fue bien tolerado, sin efectos adversos en ningún animal. En la Tabla 6, se muestran las concentraciones de LFA en grasa subcutánea y en plasma del día 10.

Formulación	Duración	LFA en grasa a profundidad media (µg/g) (nivel valle)
Latanoprost al 0,10%, IM al 0,5 %, CB al 0,5 %, vaselina líquida al 94,4 %	10 días	0,2
Latanoprost al 0,50 %, IM al 5 %, CB al 0,5 %, vaselina líquida al 94 %	10 días	1

CB = clorobutanol; IM = miristato de isopropilo

Por lo tanto, las composiciones fueron bien toleradas y, tras la aplicación a un mamífero de piel gruesa, administraron LFA a nivel local en la grasa subcutánea.

5

Ejemplo 9

Se ensayaron las composiciones descritas en el Ejemplo 2, que comprendían latanoprost a una concentración final del 0,1 % o del 0,5 %, en la piel periorcular de cerdos enanos Göttingen (3 animales por concentración de dosis). Todos los animales se trataron una vez al día durante 10 días. Los animales fueron controlados para determinar el estado de la piel, el peso corporal y la seguridad. Veinticuatro horas después de la última dosis, los animales se sacrificaron. Se disecaron la piel y la grasa de la zona de tratamiento. Parte de este tejido se examinó histológicamente. El producto fue bien tolerado, sin efectos adversos en ningún animal.

10

Ejemplo 10

Se ensayaron las formulaciones que consistían en latanoprost (0,1 % o 0,5 %), 0,5 % de clorobutanol, 5 % de miristato de isopropilo y c.s. de vaselina líquida blanca (todo en p/p) en un ensayo convencional de irritación ocular en conejos. Las formulaciones no causaron ningún efecto adverso.

20

Ejemplo de referencia 9a

Se aplicó una composición que comprendía el 5 % de miristato de isopropilo, 15 % de propilenglicol y 80 % de vaselina líquida blanca (sin principio activo) en la piel de los antebrazos volares en varones y mujeres adultos sanos (n = 4). La superficie de aplicación fue de 5 cm x 5 cm. La aplicación fue una vez al día durante 7 días consecutivos. Se observaron el estado de la piel y la experiencia de los participantes diariamente, con los siguientes resultados:

25

Participante	Estado de la piel	Experiencia del participante
1	Normal (100 %)	Bien tolerada, estéticamente agradable
2	Normal (100 %)	Bien tolerada, estéticamente agradable
3	Normal (100 %)	Bien tolerada, estéticamente agradable
4	Normal (100 %)	Bien tolerada, estéticamente agradable

Por lo tanto, las formulaciones anteriores fueron no irritantes y estéticamente agradables cuando se aplicaron en la piel humana.

30

Ejemplo 10a

Se ensayan diferentes composiciones, que comprenden latanoprost, por ejemplo, 0,1 % p/p, en ratones obesos. Los ratones de aproximadamente seis semanas de vida, todos con masa corporal basal similar, se asignan al azar y se tratan de forma prospectiva de la siguiente manera (n = 5 animales por grupo):

35

Grupo	Compuesto	Formulación (p/p)
A	Solo vehículo	100 % de vaselina líquida blanca
B	Solo vehículo	5 % de IM, 0,5 % de CB, vaselina líquida blanca c.s.
C	Latanoprost	Vaselina líquida blanca c.s.
D	Latanoprost	5 % de IM, 0,5 % de CB, vaselina líquida blanca c.s.

La dosis es de 0,1 cm³ en el flanco derecho, todos los días. Los ratones se alimentan a voluntad y se pesan diariamente durante aproximadamente 28 días. En o en torno al día 28, los ratones se sacrifican y se extraen muestras de piel con grasa subcutánea para su examen histológico. Se prevé que después de aproximadamente 28 días, los ratones del Grupo D mostrarán un aumento de peso relativamente menor (o mayor pérdida de peso) y relativamente menos adiposidad en comparación con los ratones de cualquiera de los Grupos A, B o C. Por lo tanto, se prevé que en un modelo de obesidad en ratones, los resultados anteriores muestren una reducción superior de la adiposidad con una formulación de latanoprost que comprende vaselina líquida, clorobutanol y miristato de

40

45

isopropilo, en comparación con una formulación de latanoprost equimolar con un vehículo que consiste esencialmente en vaselina líquida.

Ejemplo 11

5 Se administró una composición que consistía esencialmente en 0,5 % de latanoprost, 5 % de miristato de isopropilo, 0,5 % de clorobutanol y 94 % vaselina líquida blanca (todo en p/p) en la piel dorsal (10 % de la superficie corporal) de seis cerdos enanos Göttingen, una vez al día durante 13 semanas. Se trató un número igual de animales con una
10 composición de placebo, que consistía esencialmente en 5 % de miristato de isopropilo, 0,5 % de clorobutanol y 94,5 % de vaselina líquida blanca (todo en p/p). Los animales se observaron en cuanto a la seguridad y la tolerabilidad. Las composiciones se toleraron bien en todos los animales. Después de 13 semanas, los animales se sacrificaron, y se diseccionaron la piel dorsal, la grasa y los músculos en bloque a partir de una porción estandarizada de la zona de tratamiento. En comparación con los animales tratados con la composición de placebo, no hubo una
15 atrofia manifiesta, es decir, una reducción del espesor del 30 % al 70 %, de la grasa subcutánea en los animales tratados con el artículo de 0,5 % de latanoprost.

Ejemplo 12

20 A partir del estudio descrito en el Ejemplo 11, se fijó una parte del tejido en formalina, se tiñó con hematoxilina y eosina, y se examinó histopatológicamente. Se midió el espesor de la grasa subcutánea de forma sistemática, por ejemplo, midiendo el espesor de la grasa de la dermis hasta el pániculo carnoso usando un software de análisis de imágenes tal como ImageJ (National Institutes of Health). De otra parte del tejido, se diseccionó la grasa subcutánea, se lavó, se pulverizó y se homogenizó, sometiendo la materia homogenizada a la cuantificación de la
25 concentración de ácido libre de latanoprost usando cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (un método conocido en la técnica). Se prevé que la composición que contiene latanoprost se asocie con una reducción del espesor de la grasa subcutánea, en comparación con el control. Se prevé además que la composición de latanoprost se asocie con cantidades de ácido libre de latanoprost en la grasa subcutánea que se consideran terapéuticamente eficaces, con referencia a otros experimentos *in vivo* y ensayos *in vitro*. Se prevé además que la composición de latanoprost del presente ejemplo se asocie con concentraciones tisulares más altas de ácido libre de
30 latanoprost y/o un mayor grado de reducción de la grasa subcutánea en comparación con otras formulaciones desveladas hasta la fecha.

Ejemplo 13

35 El siguiente experimento describe un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, con ocultación doble en seres humanos para ensayar la seguridad y la eficacia de una composición de compuesto PFPRA para la reducción de la grasa submentoniana. La composición puede ser, por ejemplo, como la descrita en el Ejemplo 2, en la que el compuesto PFPRA es latanoprost.

40 Se introducen los sujetos seleccionables (por ejemplo, n = 60) con exceso de grasa submentoniana en un estudio aleatorizado, con doble ocultación. Los sujetos se asignan al azar a 1:1 para recibir bien la composición activa (por ejemplo, que comprende 0,3 % de latanoprost) o el vehículo inactivo correspondiente. Los sujetos son instruidos para aplicarse, una vez al día, una dosis de 0,5 ml en una película fina en la barbilla. Se realizan evaluaciones clínicas en serie, fotografías y exploraciones de imágenes por resonancia magnética (MRI) antes de la primera dosis
45 y, después, a las 13 semanas. El tratamiento continúa durante un total de 13 semanas. Se contempla que a lo largo del tiempo, por ejemplo, tras 13 semanas de tratamiento, la composición que comprende latanoprost se asocia con una mayor reducción de la profundidad y/o el volumen de la grasa submentoniana, medida mediante la evaluación clínica y/o MRI, en comparación con el vehículo solo.

Ejemplo 14

50 El siguiente experimento describe un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de doble ocultación en seres humanos para ensayar la seguridad y la eficacia de una composición de compuesto PFPRA para la reducción de la grasa periorbital. La composición puede ser, por ejemplo, una composición estéril como la descrita en el Ejemplo 4, en la que el compuesto PFPRA es latanoprost.

55 Se introducen los sujetos seleccionables (por ejemplo, n = 60) con exceso de grasa periorbital en un estudio aleatorizado, con doble ocultación. Los sujetos se asignan al azar a 1:1 para recibir bien la composición activa (por ejemplo, que comprende 0,1 % de latanoprost) o el vehículo inactivo correspondiente. Los sujetos son instruidos para aplicarse, una vez al día, una dosis de 0,1 ml en una película fina en la piel periorbital. Se realizan evaluaciones clínicas en serie y fotografías antes de la primera dosis y, después, a las 6 y 12 semanas. El tratamiento continúa durante un total de 12 semanas. Se contempla que a lo largo del tiempo, por ejemplo, tras 12 semanas de
60 tratamiento, la composición que comprende latanoprost se asocia con una mayor reducción del volumen de la grasa periorbital, medida mediante la evaluación clínica, en comparación con el vehículo solo.

65

Ejemplo 15

5 Se preparó una pomada de latanoprost de acuerdo con el Ejemplo 2 y se sometió a diversas dosis de radiación gamma, como las usadas comúnmente para la esterilización. Se usó un método de HPLC validado para evaluar la pomada en cuanto al contenido de latanoprost y sustancias de degradación. Se observó la degradación significativa del latanoprost a todas las dosis de radiación gamma. Por lo tanto, se encontró que la irradiación gamma no es adecuada para la esterilización de composiciones que comprenden latanoprost.

Otras realizaciones

10 En las reivindicaciones, los artículos tales como "un", "uno(a)", "el" y "la" pueden significar uno o más de uno, a no ser que se indique lo contrario o, si no, que sea evidente por el contexto. Las reivindicaciones o las descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo, se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo, están presentes en, se emplean en, o si no, son relevantes para un determinado producto o proceso, a menos que se indique lo contrario o, si no, que sea evidente por el contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, se emplea en o, si no, es relevante para un producto o un proceso dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en o, si no, son relevantes para un producto o un proceso dado. También cabe señalar que las expresiones "que comprende" y "que contiene" pretenden ser abiertas y permitir la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se dan intervalos, se incluyen los valores de los extremos.

20 Los expertos en la materia reconocerán o serán capaces de determinar, usando tan solo la experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en el presente documento. El alcance de las presentes realizaciones descritas en el presente documento no pretende limitarse a la descripción anterior, sino que, más bien, es como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

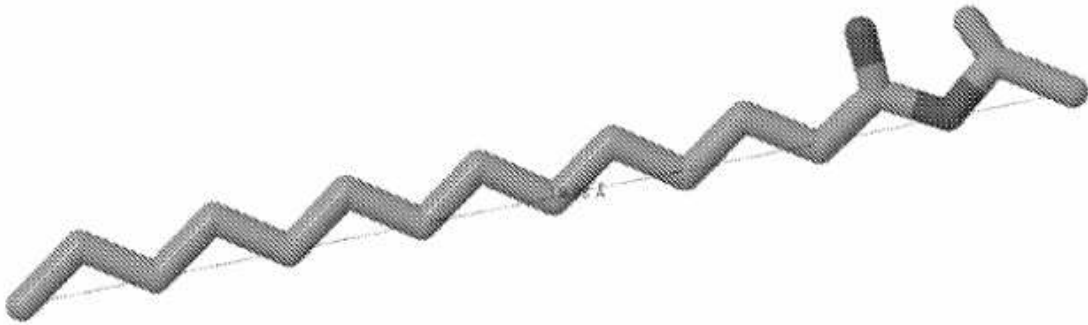
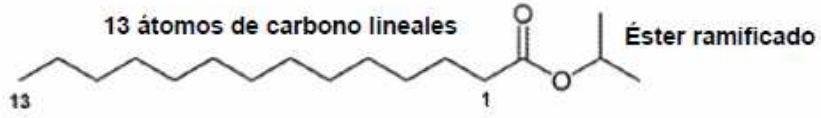
25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende latanoprost y miristato de isopropilo, en la que la composición comprende entre el 1 por ciento y el 20 por ciento de miristato de isopropilo, en peso del peso total de la composición.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la concentración de latanoprost es de entre el 0,01 por ciento y el 0,5 por ciento de la composición final, en peso del peso total de la composición.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende entre el 1 por ciento y el 10 por ciento de miristato de isopropilo, en peso del peso total de la composición.
- 20 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además una base de pomada.
- 25 5. La composición de la reivindicación 4, en la que la base de pomada es vaselina líquida.
- 30 6. La composición de la reivindicación 4, en la que la composición comprende entre el 70 por ciento y el 99 por ciento de vaselina líquida, en peso del peso total de la composición.
- 35 7. La composición de la reivindicación 1, que comprende además propilenglicol.
- 40 8. La composición de la reivindicación 7, en la que la composición comprende entre el 5 por ciento y el 20 por ciento de propilenglicol, en peso del peso total de la composición.
- 45 9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende además un conservante.
10. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición es estéril.
11. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método de reducción de la grasa corporal en un sujeto.
12. La composición para el uso de la reivindicación 11, en la que el sujeto padece esteatoblefaron.
13. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en la reducción de la grasa de los párpados.
14. Un proceso de fabricación de una pomada estéril, que comprende:
disolver latanoprost en miristato de isopropilo para preparar una solución;
la microfiltración de la solución para preparar una sustancia filtrada; y
combinar la sustancia filtrada con vaselina líquida.
15. El proceso de la reivindicación 14, que comprende además disolver un conservante en el miristato de isopropilo.
16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en el que la microfiltración de la solución se realiza en condiciones asépticas.

Figura 1

Miristato de isopropilo



Latanoprost

