

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 837**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

**A61K 31/5575** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2009 E 14001862 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2772249**

54 Título: **Método y composición para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma**

30 Prioridad:

**30.05.2008 EP 08397513**

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

**31.07.2017**

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
9-19, Shimoshinjo 3-chome  
Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**REUNAMAKI, TIMO;  
PELLINEN, PERTTI;  
OKSALA, OLLI y  
LEHMUSAAARI, KARI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU SLP, .**

**ES 2 627 837 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**

Método y composición para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma

**Campo técnico de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a una composición oftálmica acuosa sin conservantes que contiene análogos de la prostaglandina PGF2 $\alpha$  (en lo sucesivo análogos de la PGF2 $\alpha$ ) para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma, a un método para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma administrando la citada composición a un paciente que necesite dicho tratamiento y a un método para incrementar la solubilidad acuosa y mejorar la estabilidad de análogos de la PGF2 $\alpha$  en una composición acuosa.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Se han usado ampliamente análogos de la PGF2 $\alpha$  para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular debido a su eficacia en disminuir la presión intraocular y a sus bajos efectos secundarios sistémicos. Los análogos de la PGF2 $\alpha$  incluyen todos los análogos conocidos de la PGF2 $\alpha$ , por ejemplo, tafluprost, latanoprost, isopropilunoproston, travoprost, bimatoprost y los análogos indicados en las patentes de Estados Unidos 5.886.035, 5.807.892 y 6.096.783.

- 15 El tafluprost es el éster isopropílico fluorado de la PGF2 $\alpha$ , un análogo de nueva generación, que es un potente agente hipotensor ocular (documento EP 0 850 926).

- 20 La concentración de los análogos de la PGF2 $\alpha$  usados para el tratamiento del glaucoma es muy baja. Por ejemplo, se ha encontrado que una concentración eficaz de tafluprost de 0,0005 a 0,005% (peso/volumen) (p/v), preferiblemente de aproximadamente 0,0015%, en una composición oftálmica es suficiente para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma. Sin embargo, como sustancias lipófilas, los análogos de la PGF2 $\alpha$ , como el tafluprost, son susceptibles de ser absorbidos a frascos o envases resinosos (de plástico) usados comúnmente para almacenar soluciones oftálmicas y, por lo tanto, puede disminuir aún más la concentración del fármaco, ya de por sí baja, en la solución oftálmica.

**Conservantes**

- 25 En composiciones oftálmicas tradicionalmente se han usado conservantes que presentan un efecto antimicrobiano suficiente sobre bacterias y hongos. Además de esto, es necesario que los conservantes sean estables y que homogeneicen y estabilicen la composición interactuando con los ingredientes, por ejemplo, dispersando homogéneamente o disolviendo los ingredientes en el excipiente o base (véanse los documentos EP 0 969 846, EP 1 916 002 y EP 1 547 599). Actualmente los conservantes usados más comúnmente en soluciones oftálmicas disponibles comercialmente son cloruro de benzalconio (BAK) y otras sales de amonio cuaternario. Otros conservantes farmacéuticamente aceptables para soluciones oftálmicas son, por ejemplo, ácido bórico-poliol-cloruro de cinc (documento EP 1 115 406) o compuestos de óxido de cloro (documento EP 1 905 453), gluconato de clorhexidina, cloruro de bencetonio, ácido sórbico, sorbato potásico, p-hidroxibenzoato de etilo y p-hidroxibenzoato de butilo.

- 35 Sin embargo, también se sabe que los conservantes son la etiología principal de trastornos de la queratoconjuntivitis y, por seguridad, se prefiere que la concentración de un conservante, como el cloruro de benzalconio (BAK), sea la más baja posible. También se han desarrollado soluciones oftálmicas sin conservantes.

- 40 Por otro lado, el BAK contribuye a la prevención de la degradación de prostaglandinas y a la inhibición de la absorción de prostaglandinas a las paredes resinosas de los envases. La absorción de tafluprost y de otros análogos de la PGF2 $\alpha$  a las paredes resinosas de los envases ha sido un problema, especialmente en envases fabricados de polietileno. Debido a sus propiedades, como suficiente flexibilidad y blandura, buena facilidad de fabricación y aceptación por los usuarios, el polietileno es el material de elección preferido para envases de composiciones oftálmicas, especialmente en forma de dosis unitarias.

- 45 Además, la absorción de análogos de la PGF2 $\alpha$  a las paredes resinosas de los envases depende del área de la superficie de las paredes del envase. Una preparación de dosis unitaria contiene una cantidad muy pequeña de composición oftálmica y el área de la superficie de contacto de la preparación con el envase es muy grande. Por lo tanto, la absorción de análogos de la PGF2 $\alpha$  a las paredes del envase es un problema grave en preparaciones de dosis unitarias.

- 50 Por lo tanto, antes de la presente invención ha sido imposible en la práctica preparar soluciones oftálmicas estables sin conservantes que contengan análogos de la PGF2 $\alpha$  y que puedan ser envasadas y almacenadas en envases que consisten esencialmente en polietileno. De acuerdo con el documento EP 1011728, composiciones acuosas de prostaglandinas envasadas en envases de polipropileno son más estables que las envasadas en envases de polietileno. Basándose en los resultados de estabilidad de la citada publicación, los expertos no han sido estimulados a elegir polietileno aunque es probable que lo rechacen como material de envases, especialmente para  
55 todos los compuestos muy lipófilos, como los análogos de la PGF2 $\alpha$ . También son posibles copolímeros de

polipropileno-polietileno que comprenden polietileno como componente menor aunque no aluden a polietileno como material único o como componente principal de la resina (documento EP 1 829 545).

Además, casi todos los análogos de la PGF2 $\alpha$  son prácticamente insolubles en agua. Por lo tanto es necesario resolver también el problema de solubilidad en agua para formular análogos de la PGF2 $\alpha$  en soluciones oftálmicas, especialmente para preparaciones de dosis unitarias. En los documentos EP 1 321 144 y US 2007/248697, se añade un tensioactivo no iónico a la solución oftálmica para evitar que un derivado de la prostaglandina sea adsorbido a un envase resinoso. Otros intentos para compensar las dificultades en formular análogos muy lipófilos de prostaglandinas en agua se han descrito, por ejemplo, en los documentos EP 0 969 846, EP 1 666 043, EP 1 011 728 y WO 2007/042262, pero no mencionan ninguna composición sin conservantes.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una solución acuosa oftálmica que comprende análogos de la PGF2 $\alpha$  y sustancialmente sin conservantes, en la que se evita la absorción de análogos de la PGF2 $\alpha$  a los envases resinosos que consisten esencialmente en polietileno y en la que los citados análogos permanecen solubles, estables y biodisponibles en una preparación sin conservantes. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la invención proporciona una ventaja clínica significativa porque es actualmente una necesidad clínica no satisfecha de gotas oculares de prostaglandina sin conservantes para pacientes de glaucoma.

### Compendio de la invención

La presente invención se refiere a una solución acuosa oftálmica para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma, que comprende como ingrediente activo un análogo de la PGF2 $\alpha$ , solución que contiene un tensioactivo no iónico y un agente estabilizante y sustancialmente ningún conservante, en un envase que consiste esencialmente en polietileno.

La presente invención se refiere también a un método para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma, método que comprende administrar a un paciente que necesite el citado tratamiento una solución acuosa oftálmica que comprende como ingrediente activo un análogo de la PGF2 $\alpha$ , en el que la solución oftálmica contiene un tensioactivo no iónico, un agente estabilizante y sustancialmente ningún conservante.

También, la presente invención se refiere al uso de análogos de la PGF2 $\alpha$  para fabricar una solución acuosa oftálmica para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma, en el que la citada solución contiene un tensioactivo no iónico, un agente estabilizante y sustancialmente ningún conservante, y se almacena en un envase que consiste esencialmente en polietileno.

Otro objeto de la invención es incrementar la solubilidad acuosa y mejorar la estabilidad de análogos de la PGF2 $\alpha$  en una solución acuosa oftálmica, que comprende las etapas de preparar una solución acuosa oftálmica que contiene un análogo de la PGF2 $\alpha$ , un tensioactivo no iónico, un agente estabilizante y sustancialmente ningún conservante, y envasar la solución oftálmica sin conservantes en un envase que consiste esencialmente en polietileno.

En esta memoria, "sustancialmente sin conservantes" o "sin conservantes" significa que la solución no contiene absolutamente conservantes o que la solución contiene conservantes a una concentración no detectable o que no proporciona efecto conservante.

### Breve descripción de las figuras

Las figuras 1-3 muestran el efecto de polisorbato 80 (Tween 80; TW) sobre la absorción de tafluprost sin conservantes a envases de polietileno de baja densidad a tres concentraciones diferentes de polisorbato a 5, 25 y 40°C, respectivamente.

La figura 4 muestra la concentración de la forma ácida de tafluprost en humor acuoso de conejo después de una única instilación de tafluprost al 0,0015% conservado por BAK en solución oftálmica [BAK (+)], solución oftálmica de tafluprost al 0,0015% sin conservantes que contiene 0,20% de Tween 80 [BAK(-) 0,2% Tween 80], o solución oftálmica de tafluprost al 0,0015% sin conservantes que contiene 0,05% de Tween 80 [BAK(-) 0,05% Tween 80]. Las barras representan el error estándar de la media ( $\sigma$ ) de la concentración de la forma ácida de tafluprost en cada punto de tiempo y los asteriscos representan la diferencia estadísticamente significativa en concentraciones de la forma ácida de tafluprost entre soluciones de BAK(-) 0,2% Tween 80 y BAK(-) 0,05% Tween 80 ( $p < 0,05$  con  $N=8$ ).

### Descripción detallada de la invención

A la solución oftálmica de acuerdo con la invención se añaden tensioactivos no iónicos por su efecto solubilizante y para evitar la absorción de análogos de la PGF2 $\alpha$  a las paredes resinosas del envase. Ejemplos de tensioactivos no iónicos son en ésteres grasos de polioxietileno, como polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno-sorbitán), polisorbato 60 (monosteato de polioxietileno-sorbitán), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietileno-sorbitán), monolaurato de polioxietileno-sorbitán, trioleato de polioxietileno-sorbitán y polisorbato 65 (tristearato de polioxietileno-sorbitán); aceites de ricino hidrogenados-polioxietileno, como aceite de ricino hidrogenado 10-polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado 40-polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado 50-polioxietileno y aceite de ricino hidrogenado 60-polioxietileno; polioxipropilenglicoles, como polioxietilén (160)-polioxipropilén (30)-glicol

[Pluronic F68], polioxietilén (42)-polioxipropilén (67)-glicol [Pluronic P123], polioxietilén (54)-polioxipropilén (39)-glicol [Pluronic P85], polioxietilén (196)-polioxipropilén (67)-glicol [Pluronic F127] y polioxietilén (20)-polioxipropilén (20)-glicol [Pluronic L-44]; estearato de polioxilo 40 y ésteres grasos de sacarosa. Los tensioactivos no iónicos se pueden usar solos o combinados. Un ejemplo preferido de tensioactivo no iónico es polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno-sorbitán). Otros tensioactivos no iónicos preferidos son aceite de ricino hidrogenado 60-polioxietileno y estearato de polioxilo 40.

La cantidad de tensioactivo(s) no iónico(s) en la solución oftálmica de acuerdo con la invención se puede seleccionar dependiendo de la cantidad y tipo de análogo de la prostaglandina y del tensioactivo específico, y está dentro de la capacidad de los expertos en la materia. En el caso del polisorbato 80, la concentración está por ejemplo en el intervalo de 0,05 a 0,5% (p/v), aún más preferiblemente de 0,05 a 0,1%, y lo más preferiblemente es aproximadamente 0,075%. También los presentes inventores han encontrado que una concentración demasiado alta del tensioactivo no iónico tiene un efecto irritante sobre la capa del epitelio corneal y un efecto negativo sobre la biodisponibilidad de la prostaglandina de la solución oftálmica. Por ejemplo, en el caso del tafluprost es posible un límite superior de 0,5% del tensioactivo no iónico polisorbato 80.

La solución oftálmica de acuerdo con la invención contiene también agentes estabilizantes para inhibir la descomposición de análogos de la PGF2 $\alpha$  en la solución oftálmica. Ejemplos preferidos de agentes estabilizantes son ácido etilendiaminotetraacético y sus sales, como edetato disódico, y dibutilhidroxitolueno. También se pueden usar otros agentes estabilizantes, como nitrito sódico, ácido ascórbico, estearato del ácido L-ascórbico, hidrogenosulfito sódico,  $\alpha$ -tioglicerol, ácido eritórbito, hidrocloreto de cisteína, ácido cítrico, acetato de tocoferol, dicloroisocianurato potásico, 2,6-di-t-butil-4-metilfenol, lecitina de soja, tioglicolato sódico, tiomalato sódico, vitamina E natural, tocoferol, pashiminato de ascorbilo, piro-sulfito sódico, butilhidroxianisol, 1,3-butilenglicol, tetrakis[3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)]propionato de pentaeritrilo, galato de propilo, 2-mercaptobencimidazol y sulfato de oxiquinolina.

La cantidad de agentes estabilizantes en la solución oftálmica de acuerdo con la invención se puede seleccionar dependiendo del agente estabilizante específico y está dentro de la capacidad de los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando el agente estabilizante es edetato disódico, la concentración es usualmente 0,005 a 0,2% (p/v), preferiblemente 0,01 a 0,1%, aún más preferiblemente aproximadamente 0,05%.

Un análogo de la PGF2 $\alpha$  preferido para uso en la solución acuosa oftálmica de acuerdo con la invención es el tafluprost. Sin embargo, también se pueden usar todos los análogos conocidos de la PGF2 $\alpha$ , especialmente otros análogos de la PGF2 $\alpha$   $\omega$ -sustituidos en el anillo fenílico, como el latanoprost, travoprost y bimatoprost, o una mezcla de dos o más prostaglandinas. Fármacos alternativos para uso en la solución acuosa oftálmica de acuerdo con la invención son otras prostaglandinas y sus derivados, como la prostaglandina E y sus análogos (véase la patente de Estados Unidos 6.344.477 y las referencias citadas en ella). También son posibles combinaciones de prostaglandinas o análogos y otros fármacos oculares, por ejemplo, agentes  $\beta$ -bloqueantes, como timolol.

La cantidad de análogos de la PGF2 $\alpha$  en la solución oftálmica de acuerdo con la invención se puede seleccionar dependiendo de la prostaglandina específica en cuestión, de las enfermedades a tratar y de sus síntomas. Para el tafluprost, se considera suficiente una cantidad de, por ejemplo, 0,0001 a 0,01%, preferiblemente de aproximadamente 0,0005 a 0,0025%, aún más preferiblemente de 0,0010 a 0,0025% (p/v). Concentraciones preferibles de otros análogos de la PGF2 $\alpha$  para tratar el glaucoma son 0,001 a 0,004% para el travoprost, aproximadamente 0,005% para el latanoprost, aproximadamente 0,03% para el bimatoprost y aproximadamente 0,15% para la unoprostona.

La solución oftálmica de acuerdo con la invención también puede comprender excipientes convencionales usados en composiciones oftálmicas, como agentes tampón, disolventes, agentes de ajuste del pH, agentes de toxicidad, etc. Ejemplos de agentes tampón adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, dihidrogenofosfato sódico dihidrato, ácido bórico, bórax, ácido cítrico o ácido  $\epsilon$ -aminocaproico. Ejemplos específicos de agentes de toxicidad incluyen, pero sin carácter limitativo, glicerol, sorbitol, manitol y otros alcoholes azúcares, propilenglicol, cloruro sódico, cloruro potásico y cloruro cálcico.

El pH de la solución acuosa oftálmica de acuerdo con la invención es preferiblemente de 4 a 8, más preferiblemente de 5 a 7. Como agentes de ajuste del pH se pueden usar agentes comunes de ajuste del pH, como hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico.

El material del envase resinoso consiste esencialmente en polietileno. El material del envase puede contener cantidades menores de otros materiales distintos del polietileno, por ejemplo, polipropileno, poli(tereftalato de etileno), poli(cloruro de vinilo), resinas acrílicas, poliestireno, poli(metacrilato de metilo) y nailon 6. La cantidad de los citados materiales es preferiblemente no mayor que aproximadamente 5 a 10% del material total del envase. El polietileno se clasifica en varios tipos de acuerdo con su densidad, a saber, polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de media densidad (MDPE), polietileno de alta densidad (HDPE), etc., y todos estos polietilenos están incluidos en esta invención. El polietileno preferido es LDPE.

Los envases para envasar y almacenar la solución acuosa oftálmica de acuerdo con la invención incluyen todas las formas de envases adecuadas para una administración tópica fácil de la solución oftálmica por el usuario. En

consecuencia, los envases se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en frascos, tubos, ampollas, pipetas y dispensadores de fluidos, en forma de dosis unitarias simples o en forma de dosis múltiples. De acuerdo con una realización preferida de la invención, la solución acuosa oftálmica está en forma de dosis única o dosis unitaria.

5 Los envases para la solución oftálmica de acuerdo con la invención se fabrican preferiblemente por el método de moldeo por soplado-extrusión. El moldeo por soplado-extrusión da una superficie interior del envase más lisa que el moldeo por soplado-inyección, que es el método usado más comúnmente para, por ejemplo, frascos de polietileno de dosis múltiples. La superficie interior más lisa da mejor estabilidad química de la prostaglandina en el envase de polietileno comparado con el envase de polietileno fabricado mediante moldeo por soplado-inyección. Además,  
10 cuando se usan envases de dosis únicas, estos se esterilizan durante el proceso de moldeo por calor y no es necesaria ninguna esterilización adicional de los envases, lo cual mejora también la estabilidad de la prostaglandina en un envase de dosis única (véanse los documentos EP 1 825 855 y EP 1 349 580).

En general, el envase para solución oftálmica de dosis unitarias fabricado por el método de moldeo por soplado tiene un volumen de aproximadamente 1 ml y se llena con aproximadamente 0,2 a 0,5 ml de solución. Se conoce una gran variedad de formas de dichos envases. Ejemplos típicos se indican en las patentes de Estados Unidos 5.409.125 y 6.241.124. Aunque para los fines de la invención se prefieren envases de dosis unitarias, la solución acuosa oftálmica de acuerdo con la invención también permanece soluble, estable y biodisponible en dispensadores de fluidos que dispensan cantidades mínimas de fluido sin gérmenes o en otros tipos de envases en los que la solución acuosa oftálmica está en contacto con material de envases que consiste esencialmente en polietileno.  
20 Dichos dispensadores de fluidos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 5.614.172.

La solución acuosa oftálmica sin conservantes de acuerdo con la invención se puede almacenar a temperatura ambiente en los envases adecuados antes mencionados, incluidas pipetas y dispensadores de dosis unitarias. Estudios de estabilidad han demostrado que una solución acuosa oftálmica de tafluprost sin conservantes de acuerdo con la invención es estable en un envase de polietileno durante un período largo, de por lo menos 12 meses a 25°C y de por lo menos 30 meses a 5°C.  
25

Una realización preferida de acuerdo con la invención es una solución acuosa oftálmica para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma, que comprende:

0,0001-0,01% (p/v) de análogos de la PGF<sub>2α</sub>,

0,05-0,5% (p/v) de tensioactivo no iónico

30 0,005-0,2% (p/v) de agente estabilizante,

sustancialmente sin conservantes, y

opcionalmente agentes tampón, agentes de ajuste del pH y agentes de toxicidad usados convencionalmente en soluciones oftálmicas,

en un envase que consiste esencialmente en polietileno.

### 35 Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin limitar su alcance en modo alguno.

#### Ejemplo 1

Se estudió durante 20 semanas a 5, 25 y 40°C el efecto de un tensioactivo no iónico sobre la absorción de tafluprost sin conservantes a envases de polietileno de baja densidad. Se usaron tres concentraciones diferentes de polisorbato 80 (Tween 80), a saber, 0,05, 0,075 y 0,1%. La composición del tafluprost acuoso sin conservantes,  
40 excepto el polisorbato 80, fue 0,0015% de tafluprost, 2,25% de glicerol, 0,2% de dihidrogenofostato sódico dihidrato, 0,05% de edetato disódico e hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 5,0-6,7.

Se cargó 0,3 ml de la composición preparada antes mencionada en la parte principal del envase de dosis unitaria (LDPE) y se selló calentando la parte superior del envase (LDPE). El volumen interior del envase de dosis unitaria fue aproximadamente 1 ml. El envase se recubrió con una lámina de aluminio-polietileno recubierta con papel y se almacenó en un refrigerador o incubadora.  
45

Se midió por HPLC la concentración remanente de tafluprost. Los resultados se representan en las figuras 1-3. Los resultados demuestran que la concentración de polisorbato tiene influencia sobre la absorción del tafluprost al polietileno. El polisorbato (0,05 a 0,1%) inhibe la absorción de tafluprost, especialmente incluso a una temperatura elevada (40°C). Una cantidad de 0,075 a 0,1% de polisorbato muestra buen efecto de inhibición de la absorción de tafluprost.  
50

Ejemplo 2

Se estudió la concentración de ácido libre de tafluprost en humor acuoso de conejo después de un instilación simple de

- 5
- (1) solución oftálmica de tafluprost al 0,0015%, con conservante, que contiene 0,01% de BAK y 0,05% de polisorbato 80, o
  - (2) solución oftálmica de tafluprost al 0,0015%, sin conservante, que contiene 0,20% de polisorbato 80, o
  - (3) solución oftálmica de tafluprost al 0,0015%, sin conservante, que contiene 0,05% de polisorbato 80.

10 Las concentraciones de ingredientes, excepto el polisorbato 80, en las soluciones sin conservante fueron las siguientes: 2,25% de glicerol, 0,2% de dihidrogenofosfato sódico dihidrato, 0,05% de edetato sódico, e hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 5,0-6,7.

Se aplicó a conejos las soluciones oftálmicas antes descritas. Los conejos se sacrificaron en cada punto de tiempo (4 animales por tratamiento y punto de tiempo) y se extrajo una muestra de humor acuoso. Se midió la concentración de la forma ácida de tafluprost usando el método validado de LC-MS/MS.

En la figura 4 se representan los resultados (N=8 para cada solución de ensayo y punto de tiempo).

15 Por los resultados se puede ver que la cantidad de tensioactivo no iónico tiene un efecto sobre la biodisponibilidad ocular. Cuando la cantidad de tensioactivo no iónico supera un cierto límite, empieza a disminuir la penetración del agente activo en el humor acuoso. Así, la cantidad del tensioactivo no iónico tiene que ser balanceada, por un lado para minimizar la absorción de análogo de la PGF2 $\alpha$  a las paredes del envase, y por otro lado para maximizar la biodisponibilidad ocular.

20

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una solución acuosa oftálmica para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma, que comprende como ingrediente activo un análogo de la PGF2 $\alpha$  y un agente  $\beta$ -bloqueante, en la que la citada solución acuosa oftálmica contiene tensioactivo no iónico, agente estabilizante y sustancialmente ningún conservante, en un envase que consiste esencialmente en polietileno; y el polietileno es polietileno de baja densidad (LDPE).
2. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el análogo de la PGF2 $\alpha$  se selecciona del grupo que consiste en latanoprost, isopropilunoproston, travoprost, bimatoprost y tafluprost o una mezcla de dos o más de estos.
3. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el análogo de la PGF2 $\alpha$  es tafluprost.
- 10 4. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el análogo de la PGF2 $\alpha$  es latanoprost.
5. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en un envase que comprende cantidades menores de polipropileno, poli(tereftalato de etileno), poli(cloruro de vinilo), resinas acrílicas, poliestireno, poli(metacrilato de metilo) o nailon 6.
- 15 6. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en ésteres grasos de polioxietileno, como polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno-sorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno-sorbitán), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietileno-sorbitán), monolaurato de polioxietileno-sorbitán, trioleato de polioxietileno-sorbitán y polisorbato 65 (triestearato de polioxietileno-sorbitán); aceites de ricino hidrogenados-polioxietileno, como aceite de ricino hidrogenado 10-polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado 40-polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado 50-polioxietileno y aceite de ricino hidrogenado 60-polioxietileno; polioxipropilenglicoles, como polioxietilén (160)-polioxipropilén (30)-glicol [Pluronic F68], polioxietilén (42)-polioxipropilén (67)-glicol [Pluronic P123], polioxietilén (54)-polioxipropilén (39)-glicol [Pluronic P85], polioxietilén (196)-polioxipropilén (67)-glicol [Pluronic F127] y polioxietilén (20)-polioxipropilén (20)-glicol [Pluronic L-44]; estearato de polioxilo 40 y ésteres grasos de sacarosa.
- 20 7. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el tensioactivo no iónico es polisorbato 80.
- 25 8. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el tensioactivo no iónico es aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico 40.
9. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la cantidad del tensioactivo no iónico es 0,05 a 0,5% (p/v).
- 30 10. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético y sus sales, nitrito sódico, ácido ascórbico, estearato del ácido L-ascórbico, hidrogenosulfito sódico,  $\alpha$ -tioglicerol, ácido eritórbico, hidrocloreuro de cisteína, ácido cítrico, acetato de tocoferol, dicloroisocianurato potásico, 2,6-di-t-butil-4-metilfenol, lecitina de soja, tioglicolato sódico, tiomalato sódico, vitamina E natural, tocoferol, pashiminato de ascorbilo, piro-sulfito sódico, butilhidroxianisol, 1,3-butilenglicol, tetrakis[3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)]propionato de pentaeritrilo, galato de propilo, 2-mercaptobencimidazol y sulfato de oxiquinolina.
- 35 11. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el agente estabilizante es edetato disódico.
12. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la cantidad de agente estabilizante es 0,005 a 0,2%.
- 40 13. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de dosis individual o dosis unitaria.
14. Una solución acuosa oftálmica que comprende 0,0001-0,01% (p/v) de tafluprost, timolol, 0,05-0,5% (p/v) de tensioactivo no iónico, 0,005-0,2% (p/v) de agente estabilizante, y opcionalmente agentes tampón, agentes de ajuste del pH y agentes de tonicidad usados convencionalmente en soluciones oftálmicas, y sustancialmente ningún conservante, en un envase de dosis individual o dosis unitarias que consiste esencialmente en polietileno o en contacto con material de envases que consiste esencialmente en polietileno, en el que el citado envase es polietileno de baja densidad (LDPE).
- 45 15. Una solución acuosa oftálmica que comprende 0,0001-0,01% (p/v) de latanoprost, timolol, 0,05-0,5% (p/v) de tensioactivo no iónico, 0,005-0,2% (p/v) de agente estabilizante, y opcionalmente agentes tampón, agentes de ajuste del pH y agentes de tonicidad usados convencionalmente en soluciones oftálmicas, y sustancialmente ningún conservante, en un envase de dosis individual o dosis unitarias que consiste esencialmente en polietileno o en contacto con material de envases que consiste esencialmente en polietileno, en el que el citado envase es polietileno de baja densidad (LDPE).
- 50 16. La solución acuosa oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente  $\beta$ -bloqueante es timolol.

FIG.1

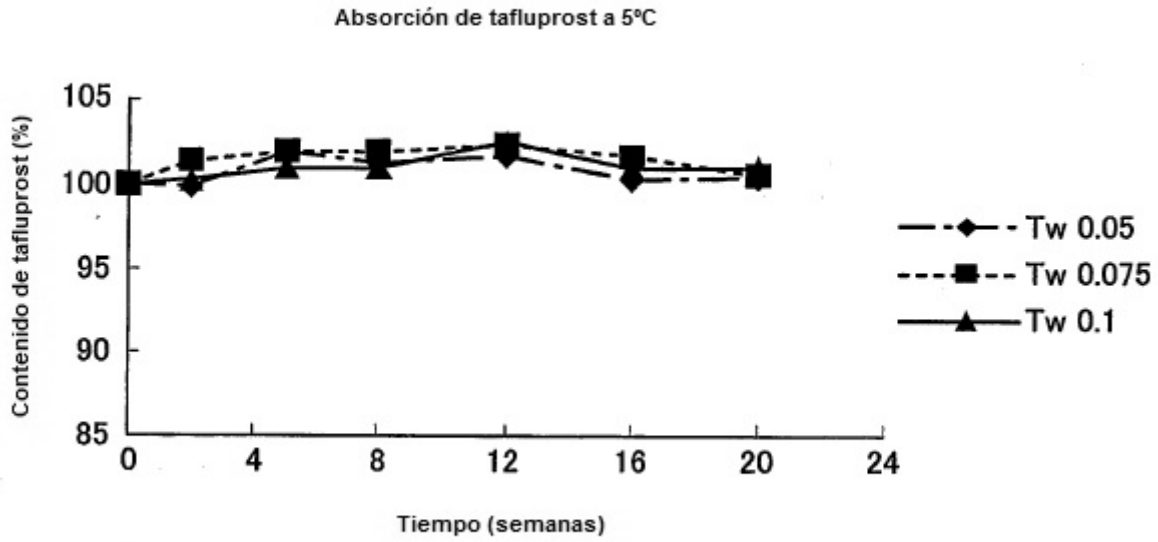


FIG.2

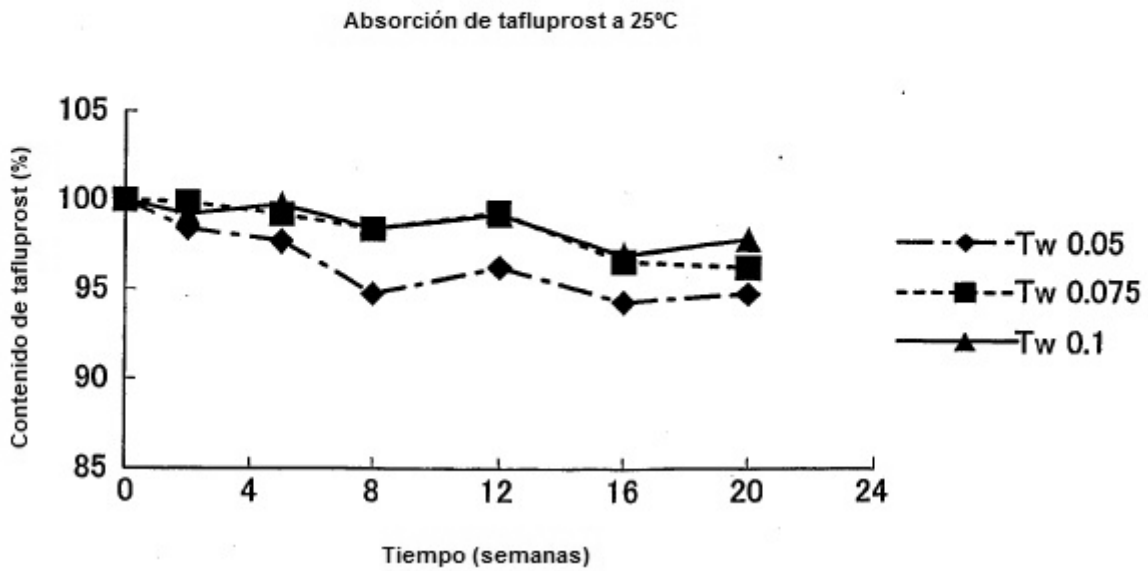




FIG.3

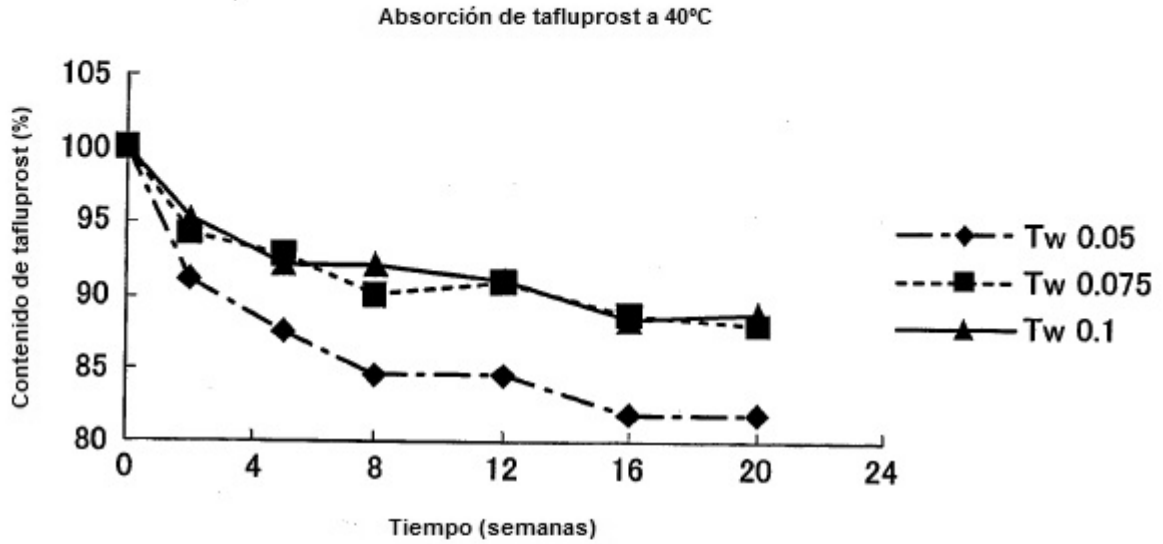


FIG.4

