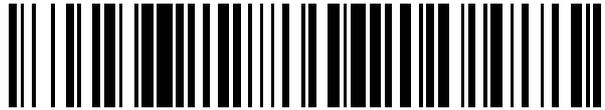


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 432**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2016 PCT/EP2016/062990**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16198434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2016 E 16729525 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3307241**

54 Título: **Gel oftálmico de bimatoprost capaz de formar gotas**

30 Prioridad:

09.06.2015 EP 15171233

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

08.03.2019

73 Titular/es:

**MEDPROJECT PHARMA-ENTWICKLUNGS- UND
VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH (100.0%)
Bajuwarenring 14,
82041 Oberhaching, DE**

72 Inventor/es:

**POLZER, HEINZ;
ELENA, PIERRE-PAUL y
SENGE, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 703 432 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

Gel oftálmico de bimatoprost capaz de formar gotas

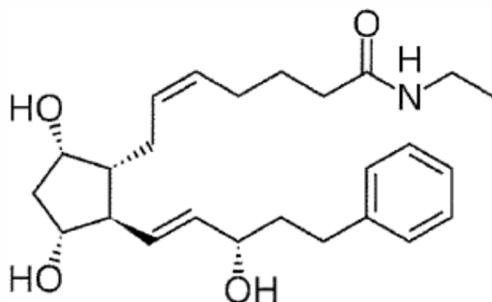
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un gel oftálmico de bimatoprost capaz de formar gotas, en donde dicho gel tiene una composición que comprende bimatoprost; poliacrilato (carbómero); povidona (PVP), dextrano, polietilenglicol (PEG) o poli(alcohol vinílico) (PVA); un agente de isotonzación; una sal para ajustar la viscosidad; una base para ajustar el pH de 6 a 8; excipientes usados normalmente en geles oftálmicos y agua. Dicho gel está destinado para su uso como una medicina y para su uso en el tratamiento de presión intraocular (IOP) elevada.

Antecedentes de la invención

Los análogos de la prostaglandina aplicados por vía tópica actualmente son las medicaciones innovadoras más recientes para reducir la presión intraocular. Además de su potente efecto sobre la IOP, la ausencia de efectos secundarios sistémicos significativos y la dosificación una vez al día han situado rápidamente a los análogos de prostaglandina entre los tratamientos de primera línea del glaucoma y de la hipertensión ocular. Se han autorizado varios agentes formulados como gotas oculares acuosas "clásicas" con conservantes o sin conservantes. Al parecer, el bimatoprost muestra la mayor eficacia en la reducción de la IOP en esta clase farmacológica, sin embargo, entre los efectos secundarios comunes descritos con mayor frecuencia de este grupo, tales como hiperemia conjuntival e irritación, las gotas oculares de bimatoprost pueden tener una mayor incidencia de hiperemia.

El bimatoprost es un análogo de la prostaglandina con el nombre químico (IUPAC) (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-enil]ciclopentil]-N-etilhept-5-enamida y la Fórmula I:



Fórmula I

La eficacia de un producto que contiene el 0,03 % en peso de bimatoprost y el 0,005 % en peso de cloruro de benzalconio (conservante) ha dado lugar a esfuerzos considerables para mejorar la tolerancia local mediante la reducción, en especial, de la incidencia de la hiperemia conjuntival.

El documento EP 1 753 434 desvela una composición que comprende del 0,005 % al 0,02 % en peso de bimatoprost y de 100 ppm a 250 ppm de cloruro de benzalconio, en donde dicha composición es un líquido acuoso que está formulado para la administración tópica al ojo.

Un método alternativo para mejorar la tolerabilidad local y reducir la incidencia de efectos secundarios tópicos consiste en aplicar gotas oculares sin conservantes. El documento EP 2 598 117 describe una solución de bimatoprost al 0,03 % sin conservantes que se ha visto que es "no inferior y equivalente" a bimatoprost al 0,03 % con conservantes con un perfil de seguridad similar para ambos productos.

Los documentos EP 2 127 638 y EP 2 178 504 desvelan formulaciones que contienen bimatoprost diferentes de las del documento EP 2 598 117. El documento EP 2 127 638 se refiere a una solución oftálmica acuosa que comprende un análogo de PGF_{2α}, solución que contiene tensioactivo no iónico, agente estabilizante y sustancialmente nada de conservantes en un recipiente que consiste en esencia en polietileno. El análogo de PGF_{2α} está seleccionado de un grupo que consiste en latanoprost, isopropil unoprostona, travoprost, bimatoprost y tafluprost.

El documento EP 2 178 504 desvela una solución oftálmica sin conservante antimicrobiano que incluye como sustancia activa al menos una prostaglandina y un tensioactivo como agente solubilizante, caracterizada por que el solubilizante es polioxil-15-hidroxiestearato, y caracterizada por que la concentración de prostaglandina en la solución está entre 0,02 y 1,5 g/l. Se nombran las siguientes prostaglandinas: latanoprost, travoprost, bimatoprost, tafluprost, unoprostona. El documento US 2011/319487 A1 desvela una solución oftálmica cuyo principio activo incluye al menos una prostaglandina sin agentes antimicrobianos. Además, la solución oftálmica comprende un

agente solubilizante, un agente gelificante, un agente inhibidor de la polimerización de carbómero y un agente co-gelificante/co-solubilizante y muestra una viscosidad de 8 a 20 mPa*s.

En este contexto, la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) regula con respecto a la formulación de medicinas oculares aplicadas por vía tópica: "Las preparaciones oculares son estériles... Las gotas oculares pueden contener excipientes, por ejemplo, para ajustar la tonicidad o la viscosidad de la preparación, para ajustar o estabilizar el pH, para aumentar la solubilidad de la sustancia activa o para estabilizar la preparación. Estas sustancias no afectan de forma adversa a la acción médica pretendida ni, a la concentración usada, causan irritación local excesiva.

Las preparaciones acuosas suministradas en recipientes multidosis contienen un conservante antimicrobiano adecuado en una concentración apropiada excepto cuando la propia preparación tiene propiedades antimicrobianas adecuadas. El conservante antimicrobiano elegido debe ser compatible con los demás ingredientes de la preparación y debe permanecer eficaz a lo largo del periodo de tiempo durante el cual se están usando las gotas oculares".

Sumario de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar geles oftálmicos de bimatoprost estables capaces de formar gotas de acuerdo con las normas de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) que regulan el desarrollo, la formulación y la fabricación de preparaciones oculares y gotas oculares, permitiendo un tiempo de retención prolongado en el ojo para mejorar su potencial eficacia y tolerabilidad local y para minimizar los efectos secundarios en comparación con el estado de la técnica. Además, solamente se deben emplear ingredientes bien conocidos ya usados en preparaciones oculares y métodos convencionales para fabricar tales productos.

Es esencial que los geles que se vayan a aplicar al ojo tengan las siguientes propiedades:

- para garantizar el cumplimiento terapéutico del paciente, es indispensable la manipulación apropiada y conveniente de los geles, es decir, la viscosidad de los geles se debe ajustar a un intervalo de modo que sean capaces de formar gotas desde viales o recipientes disponibles en el mercado (de forma similar a gotas oculares y a diferencia de las pomadas oculares).
- por otro lado, la viscosidad de la mezcla generada por la gota de gel aplicada y la película lacrimonal debe estar en el intervalo tolerado por los ojos.

Por lo tanto, un objeto de la invención es desarrollar formulaciones con el propósito de preparar geles capaces de formar gotas que tengan un tiempo de retención prolongado en la superficie ocular, que estén diseñados específicamente para el principio activo bimatoprost usado en oftalmología.

Las nuevas formulaciones consideran los requisitos de la Ph. Eur. relacionados con las siguientes características: tonicidad: sales y/o sustancias orgánicas neutras en cantidades suficientes para ajustar la osmolalidad en el intervalo de tolerancia del ojo (es decir, aproximadamente 200-400 mosmol/kg), el intervalo preferido es 270-330 mosmol/kg. Ya que también pueden estar contenidas sales con una función diferente al ajuste de la osmolalidad, se tiene que tener en cuenta su contribución a la tonicidad, requiriendo ajustes apropiados con los agentes de tonicidad. Son agentes muy adecuados para ajustar la tonicidad en geles oftálmicos que contienen poliacrilato los polialcoholes orgánicos, tales como por ejemplo manitol, sorbitol o glicerol. El agente especialmente preferente es glicerol, ya que las cantidades de sustancia necesarias son menores que en el caso de manitol o sorbitol, debido a su menor masa molecular. El glicerol es un líquido, mientras que el manitol y el sorbitol son sólidos. Por tanto, la formulación contiene más líquido y agua y se aproxima más al contenido natural de la película lacrimonal, otra ventaja del glicerol.

Viscosidad: el poliacrilato (carbómero) es el componente principal que genera la viscosidad de los geles. De acuerdo con la presente invención, se puede usar cualquier tipo disponible en el mercado de poliacrilato (tipos de carbómero). Es útil elegir tipos solubles en agua que tengan un peso molecular entre 1.000.000 y 4.000.00, en el caso específico, estos eran carbómero 934, 934P, 940, 941 951, 954, 974, 974P, 980, 981 (compárese con H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 3ª edición 1989, Edición Cantor Aulendorf, palabras clave: poli(ácido acrílico), Carbopol).

Ya que las formulaciones de carbómero en términos de viscosidades son sensibles a compuestos iónicos de origen inorgánico y orgánico, se debe encontrar un soporte polimérico que sea adecuado para estabilizar la "estructura de gel" y evitar la precipitación en el gel. Se añade un segundo polímero como soporte (compárese, por ejemplo, con el documento EP 0562445) para mejorar la estabilidad y la capacidad de manipulación en el intervalo de la viscosidad deseada (de 200 a 2000 mPa*s; Viscosímetro Brookfield RVDV-II con SSA 27/13R, husillo SC4-27, 100 rpm, 25 °C). Son segundos polímeros adecuados povidona (PVP), dextranos o polietilenglicoles (PEG) o carboximetilcelulosa (CMC) o poli(alcohol vinílico) (PVA); los más preferidos son poli(alcohol vinílico) (PVA) y povidona (PVP).

Ajuste de la viscosidad: además se debe ajustar la viscosidad del producto de tal modo que permita la carga en

frascos de plástico habituales con equipamiento convencional tradicional para cargar gotas oculares. Aunque básicamente cualquier sal monovalente conseguiría esto, se usa preferentemente acetato de sodio para ajustar en consecuencia la viscosidad de la formulación (ya que este compuesto es una impureza sintética en el carbómero). Además, las pruebas de la fabricación de geles de carbómero que contienen un segundo polímero mostraron que cantidades fijas de acetato de sodio no proporcionaron de forma sistemática la viscosidad tal como se especifica con cualquier lote de carbómero disponible en el mercado. Esta observación se debe a la inevitable varianza interlotes de la viscosidad del carbómero, aunque el material de partida de carbómero cumple con la especificación.

Ajustar o estabilizar el pH: las soluciones de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o bases orgánicas son adecuadas para ajustar el pH al intervalo tolerado por el ojo (pH de aproximadamente 6 a 8, preferentemente pH de 7,3). La base orgánica más preferente es trometamol (tris(hidroximetil)-aminometano), ya que es un compuesto no iónico que no afecta a la viscosidad interfiriendo con la estructura de gel de poliacrilato.

Solubilizante (aumenta la solubilidad de la sustancia activa): aunque la solubilidad de bimatoprost es mejor que la de algunos otros análogos de prostaglandina, los solubilizantes adecuados facilitan la fabricación y estabilizan el producto acabado. El solubilizante preferido es polisorbato.

Conservante antimicrobiano: si un gel contiene un conservante, se prefiere cloruro de benzalconio (BAC), aunque se pueden usar asimismo los conservantes incorporados habitualmente en gotas oculares. Cualquier sustancia usada en las nuevas formulaciones debe ser compatible con carbómero (además de los requisitos de la Ph. Eur.).

Ahora se ha encontrado que es posible mejorar la potencial eficacia y reducir los efectos secundarios en comparación con el estado de la técnica con una composición de gel oftálmico estable capaz de formar gotas de acuerdo con la reivindicación 1. Incluso con dosis de bimatoprost menores en comparación con el estado de la técnica se podría alcanzar una potencial eficacia y tolerabilidad local comparables.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un gel oftálmico capaz de formar gotas, comprendiendo dicho gel

- 1) bimatoprost en una cantidad del 0,003 al 0,03 % en peso,
- 2a) poliacrilato (carbómero) en una cantidad de >0,2 % en peso,
- 2b) povidona (PVP), dextrano, polietilenglicoles (PEG), carboximetilcelulosa (CMC) o poli(alcohol vinílico) (PVA) en una cantidad del 0,2 al 10,0 % en peso,
- 3) un agente de isotonización en una cantidad para producir una osmolalidad de 200 a 400 mosmol/kg, preferentemente de 270 a 330 mosmol/kg,
- 4) una sal para ajustar la viscosidad en una cantidad del 0,05 al 0,4 % en peso,
- 5) una base en una cantidad para ajustar el pH de 6 a 8, preferentemente un pH de 7,3,
- 6) excipientes usados normalmente en geles oftálmicos, por ejemplo solubilizante y
- 7) agua ("cantidad suficiente"),

que tiene una viscosidad en el intervalo de 200 a 2000 mPa·s; medida con un Viscosímetro Brookfield RVDV-II a 25 °C.

Es necesario poliacrilato (carbómero) en una cantidad de > 0,2 % en peso en la mezcla compleja para proporcionar un gel oftálmico capaz de formar gotas que tenga una viscosidad en el intervalo de 200 a 2000 mPa·s.

El contenido de los ingredientes en % en peso se refiere al peso total del gel oftálmico. Se desvelan realizaciones preferentes del gel en las reivindicaciones dependientes 2 a 11.

Preferentemente, la cantidad de poliacrilato está en el intervalo de > 0,2 al 3,0 % en peso, preferentemente en el intervalo de > 0,02 % al 0,7 % en peso.

Preferentemente, el gel comprende bimatoprost en una cantidad de menos del 0,01 % en peso, más preferentemente en una cantidad de menos del 0,0045 % en peso.

Con una cantidad de menos del 0,003 % en peso de bimatoprost, el efecto fue insuficiente.

Preferentemente, el gel contiene como poliacrilato los tipos que tienen un peso molecular entre 1.000.000 y 4.000.000. Preferentemente, los segundos polímeros usados son poli(alcoholes vinílicos) o povidona.

Si se usa poli(alcohol vinílico) como segundo polímero en una cantidad del 0,2 al 0,8 %, está preferentemente en un estado completamente hidrolizado, es decir, el grado de hidrólisis es de al menos el 99 % y el peso molecular está entre 15.000 y 200.000.

Si el segundo polímero es povidona (polivinilpirrolidona o PVP), el gel comprende preferentemente povidona en una cantidad de > 0,8 al 10,0 % en peso; más preferentemente, povidona en una cantidad de > 2,5 % al 10 % en

peso, debido a que estos geles mostraron, sorprendentemente, un mejor efecto que los geles con poli(alcohol vinílico) como segundo polímero (compárese con la Tabla 2 y la Figura 2). Preferentemente, la povidona es de tipo K25 o de tipo K30.

5 Preferentemente, el gel comprende además sorbitol, manitol o glicerol en una cantidad del 1,2 al 5,5 % en peso como un agente de isotonización para producir una osmolalidad de 200 a 400 mosmol/kg, preferentemente de 270 a 330 mosmol/kg. Más preferentemente, el agente de isotonización es glicerol en una cantidad del 1,2 al 3 % en peso, más preferentemente del 2 % en peso.

10 Preferentemente, el gel comprende una base en una cantidad del 0,1 al 0,8 % en peso para ajustar el pH a de 6 a 8, preferentemente a un pH de 7,3.

Preferentemente, la base es trometamol, es decir, tris(hidroximetil)-aminometano.

15 Preferentemente, el gel está exento de conservantes.

Preferentemente, el gel contiene conservantes antimicrobianos como excipientes.

20 Preferentemente, el gel conservado comprende cloruro de benzalconio como un conservante, más preferentemente en el intervalo del 0,005 al 0,02 % en peso.

Además, el gel de acuerdo con la presente invención muestra una viscosidad de 200 a 2000 mPa·s (Viscosímetro Brookfield). Está destinado a su uso como una medicina y para su uso en el tratamiento de la presión intraocular elevada.

25 Los excipientes, es decir, cualquier sustancia usada en las nuevas formulaciones, deben ser compatibles con carbómero (además de los requisitos de la Ph. Eur.) y, preferentemente, un ingrediente bien conocido de preparaciones oculares.

30 Proceso de fabricación

Preferentemente, el gel se prepara en un recipiente con un agitador o agitadores incorporados. Está equipado para trabajar al vacío y con esterilización por vapor saturado. La esterilización del producto de gel acabado se puede realizar mediante esterilización por vapor. Como alternativa, las soluciones mezcladas de excipientes resistentes a las condiciones del proceso se esterilizan por vapor y la solución con bimatoprost más solubilizante, si lo hay, y las soluciones de excipientes no resistentes a esterilización por vapor se añaden a las soluciones mezcladas esterilizadas por vapor previamente de excipientes mediante filtración por membrana (el procedimiento convencional para esterilizar gotas oculares acuosas de baja viscosidad).

40 Finalmente, el producto acabado esterilizado se carga asépticamente en recipientes de plástico multidosis pre-esterilizados, respectivamente en recipientes monodosis (estériles), si el gel ocular no está conservado, es decir, por ejemplo, sin cloruro de benzalconio (BAC).

Breve descripción de los dibujos

45 La Figura 1 es un gráfico de la farmacocinética de bimatoprost con una comparación de valores de la ABC (área bajo la curva) del gel de acuerdo con la invención (barras negras) en comparación con el estado de la técnica (barras grises). La Figura 2 muestra los valores de ABC para comparar geles de acuerdo con la invención que contienen poli(alcohol vinílico) (PVA) (barras con puntos) o polivinilpirrolidona (PVP) (barras negras) con el estado de la técnica (barras grises).

Ejemplo 1

Gel de bimatoprost al 0,004 % conservado que contiene poli(alcohol vinílico):

55 Solución A: disolver 1,6 g de poli(alcohol vinílico) en 30,4 g de agua purificada mediante calentamiento a 95 °C mientras que se mezcla.

Solución B: disolver 1,05 g de trometamol en 10 g de agua purificada.

60 Solución C: disolver 8 mg de bimatoprost, 4 ml de solución de cloruro de benzalconio al 1 %, 4,8 g de glicerol, 0,44 g de acetato de sodio · 3 H₂O en 90 g de agua purificada y dispersar finalmente 0,70 g de carbómero.

Combinar la Solución C con la Solución A, después añadir la Solución B y completar con agua purificada hasta el peso final de 200,0 g. Mezclar durante 30 minutos. Someter la mezcla durante 20 min a autoclave a 121-124 °C. Usar equipamiento de desgasificación al vacío si es necesario para obtener un gel sin burbujas.

65 El gel es claro, transparente e incoloro, tiene un pH de 7,47, una viscosidad de 450 mPa·s y una osmolalidad de

291 mosm/kg.

Ejemplo 2

5 Gel de bimatoprost al 0,004 % no conservado que contiene poli(alcohol vinílico):

Solución A: disolver 0,8 g de poli(alcohol vinílico) en 15,2 g de agua purificada mediante calentamiento a 95 °C mientras se mezcla.

Solución B: disolver 0,5 g de trometamol en 10 g de agua purificada.

10 Solución C: disolver 4 mg de bimatoprost, 50 µl de polisorbato 80, 2,4 g de glicerol, 0,22 g de acetato de sodio · 3H₂O en 45 g de agua purificada y dispersar finalmente 0,35 g de carbómero.

15 Combinar la Solución C con la Solución A, después añadir la Solución B y completar con agua purificada hasta el peso final de 100,0 g. Mezclar durante 30 minutos. Someter la mezcla durante 20 min a autoclave a 121-124 °C. Usar equipamiento de desgasificación al vacío si es necesario para obtener un gel sin burbujas.

El gel es claro, transparente e incoloro, tiene un pH de 7,30, una viscosidad de 422,5 mPa·s y una osmolalidad de 295 mosm/kg.

20 Ejemplo 3

Gel de bimatoprost al 0,004 % conservado que contiene povidona:

Solución A: disolver 4,0 g de povidona y 1,02 g de trometamol en 40 g de agua purificada.

25 Solución B: disolver 8,4 g de bimatoprost (exceso del 5 %) en 5 g de agua purificada.

Solución C: disolver 0,37 g de acetato de sodio · 3H₂O, 4 ml de solución de cloruro de benzalconio al 1 % y 4,6 g de glicerol en 80 g de agua purificada, después dispersar 0,7 g de carbómero. Usar un total de 10 g de agua purificada en porciones adecuadas para enjuagar los recipientes durante las etapas de adición. Agitar la mezcla durante 30 minutos, después someter la Mezcla C durante 20 min a autoclave a 121-124 °C.

30 Preparación del gel acabado: añadir la Solución B a la Mezcla C a través de un filtro de membrana estéril (tamaño de poro 0,22 µm), enjuagar con agua purificada, después añadir la Solución A a través de un filtro de membrana estéril (tamaño de poro 0,22 µm), enjuagar con agua purificada; usar un total de 30 g de agua purificada divididos en porciones adecuadas para enjuagar los recipientes y los filtros de membrana durante las etapas de adición. Eventualmente completar el procedimiento con agua purificada mediante el ajuste al peso final de 200,0 g.

35 Usar equipamiento de desgasificación al vacío si es necesario para obtener un gel sin burbujas.

40 El gel es claro, transparente, de color amarillo muy claro y tiene un pH de 7,20, una viscosidad de 465 mPa·s y una osmolalidad de 295 mosm/kg.

Ejemplo 4

45 Gel de bimatoprost al 0,004 % no conservado que contiene polivinilpirrolidona:

Solución A: disolver 4,0 g de povidona y 1,02 g de trometamol en 30 g de agua purificada.

Solución B: disolver 8,4 g de bimatoprost (exceso del 5 %) en 5 g de agua purificada.

50 Solución C: disolver 0,37 g de acetato de sodio · 3H₂O y 4,6 g de glicerol en 80 g de agua purificada, después dispersar 0,7 g de carbómero. Usar un total de 10 g de agua purificada en porciones adecuadas para enjuagar los recipientes durante las etapas de adición. Agitar la mezcla durante 30 minutos, después someter la Mezcla C durante 20 min a autoclave a 121-124 °C.

55 Preparación del gel acabado: añadir la Solución B a la Mezcla C a través de un filtro de membrana estéril (tamaño de poro 0,22 µm), enjuagar con agua purificada, después añadir la Solución A a través de un filtro de membrana estéril (tamaño de poro 0,22 µm), enjuagar con agua purificada; usar un total de 30 g de agua purificada divididos en porciones adecuadas para enjuagar los recipientes y los filtros de membrana durante las etapas de adición. Eventualmente completar el procedimiento con agua purificada mediante el ajuste al peso final de 200,0 g.

60 Usar equipamiento de desgasificación al vacío si es necesario para obtener un gel sin burbujas.

El gel es claro, transparente, de color amarillo muy claro y tiene un pH de 7,22, una viscosidad de 467,5 mPa·s y una osmolalidad de 292 mosm/kg.

Estudios de farmacocinética en conejos

65 Los estudios de farmacocinética en conejos proporcionan por lo general una confirmación no clínica de que las

formulaciones con diferente composición podrían comportarse de forma comparable a la preparación autorizada del estado de la técnica Lumigan® (compárese con "Assessment report for Lumigan®" (Ref: EMA/105752/2010)).

La composición de las gotas oculares Lumigan® 0,1 mg/ml es la siguiente: bimatoprost 0,1 mg/ml, cloruro de benzalconio 0,2 mg/ml, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, ácido cítrico monohidrato, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (para ajustar el pH), agua purificada.

La composición de las gotas oculares Lumigan® 0,3 mg/ml es la siguiente: bimatoprost 0,3 mg/ml, cloruro de benzalconio 0,05 mg/ml, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, ácido cítrico monohidrato, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (para ajustar el pH), agua purificada.

La absorción ocular de bimatoprost según se determina en el humor acuoso y en el iris-cuerpo ciliar es una medida aceptada de la "biodisponibilidad ocular" que permite evaluar la eficacia clínica. Se han ensayado diversos geles oculares que contienen bimatoprost en el siguiente diseño: conejos pigmentados (cepa HY79b), 6 por grupo, 3 por punto de tiempo, recibieron una única instilación de 30 µl en los ojos derecho e izquierdo. 1 y 4 horas después de la administración se tomaron muestras de humor acuoso (AH) e iris-cuerpo ciliar (ICB) de ambos ojos tratados. El ensayo de bimatoprost y ácido de bimatoprost (el principal metabolito activo de bimatoprost) en las muestras de AH e ICB proporciona perfiles de concentración usados para calcular el área bajo la curva (ABC) entre 0 y 4 h. En farmacocinética ocular, la ABC se determina en gráficos de concentración de fármaco en AH e ICB. La concentración se mide en puntos definidos en el tiempo y se usa la regla del trapecio para calcular la ABC como concentración * tiempo (unidad [ng*h/ml] en AH y [ng*h/g] en ICB). Se añadieron contenidos de bimatoprost y ácido de bimatoprost, transferido a bimatoprost, para cada punto de tiempo antes del cálculo de la ABC 0-4. Las columnas "ABC 0-4 h" en la Tabla 1 y la Tabla 2 muestran los resultados (compárese con la Figura 1 y la Figura 2), que pueden considerarse un equivalente de la cantidad de sustancia farmacológica que ha penetrado los tejidos oculares.

Tabla 1:

Producto	% de bim	% de BAC	% de polisorbato	ABC 0-4 h	Relación frente a Lum 0,03 %	Relación frente a Lum 0,01 %
Gel con PVA	0,004	0,02	0	80,3044	0,73	1,06
Gel con PVA	0,004	0,015	0	80,8389	0,74	1,07
Gel con PVA	0,004	0,01	0	71,1765	0,65	0,94
Gel con PVA	0,004	0,009	0	73,9179	0,68	0,98
Gel con PVA	0,004	0	0	38,2796	0,35	0,51
Gel con PVA	0,004	0	0,05	36,3144	0,33	0,48
Gel con PVA	0,006	0	0	52,7179	0,48	0,70
Gel con PVA	0,008	0	0	63,7572	0,58	0,85
Gel con PVA	0,01	0	0	99,0791	0,91	1,31
Gel con PVA	0,01	0	0	105,8715	0,97	1,40
Gel con PVA	0,01	0	0,05	136,3845	1,25	1,81
Gel con PVA	0,01	0,02	0,05	228,9203	2,09	3,03
Lumigan® 0,01 %	0,01	0,02	0	77,9388	0,71	1,03
Lumigan® 0,01 %	0,01	0,02	0	80,3515	0,73	1,07
Lumigan® 0,01 %	0,01	0,02	0	80,8019	0,74	1,07
Lumigan® 0,01 %	0,01	0,02	0	62,6922	0,57	0,83
Gel con PVA	0,03	0	0	464,0063	4,24	6,15
Gel con PVA	0,03	0	0,05	400,1780	3,66	5,30
Lumigan® 0,03 %	0,03	0	0	123,5723	1,13	1,64
Lumigan® 0,03 %	0,03	0	0	95,2608	0,87	1,26

En la sexta y séptima columna se indican la relación de ABC frente a ABC promedio de Lumigan® 0,3 mg/ml (= Lum 0,03 % en peso) (sin conservantes) y la relación de ABC frente a ABC promedio de Lumigan® 0,1 mg/ml (= Lum 0,01 % en peso). La Tabla 2 muestra el mismo diseño, sin embargo, la sexta columna Relación frente a Lum 0,03 % de la Tabla 1 se sustituye por el Contenido de PVP en la Tabla 2.

Tabla 2:

Producto %	% de bim	% de BAC	% de polisorbato	ABC 0-4 h	Contenido de PVP	Relación frente a Lum 0,01 %
Gel con PVA	0,01	0	0	77,7524	-	1,50
Gel con PVP	0,0105	0	0	220,7574	2 %	4,25

Producto %	% de bim	% de BAC	% de polisorbato	ABC 0-4 h	Contenido de PVP	Relación frente a Lum 0,01 %
<i>Gel con PVP</i>	0,0105	0	0	202,2001	2 %	3,89
<i>Lumigan® 0,01 %</i>	0,01	0,02	0	62,6922	-	1,21
<i>Lumigan® 0,01 %</i>	0,01	0,02	0	41,2092	-	0,79
<i>Gel con PVP</i>	0,0305	0,005	0	611,3325	2 %	11,77
<i>Lumigan® 0,03 %</i>	0,03	0,005	0	195,1924	-	3,76

En las Figuras 1 y 2 se representan los valores de ABC en el eje vertical y se representan diferentes concentraciones de bimatoprost en el eje horizontal. Por encima de cada barra se representa la diferente cantidad de cloruro de benzalconio (BAC). Una cantidad del 0,02 % en peso (0,02 % en peso) significa una cantidad de 200 ppm con respecto a la composición de bimatoprost. Por ejemplo, en la composición más a la izquierda, la cantidad de BAC es 200 ppm. En las Figuras 1 y 2, la línea de puntos representa la ABC promedio de las muestras de Lumigan® 0,01 % ensayadas (valores medios: 75,44 en la Figura 1 y 51,95 en la Figura 2).

En la Figura 1, los geles de bimatoprost de acuerdo con la invención, que comprenden adicionalmente el 0,05 % en peso de polisorbato 80 (PS), están marcados con "+PS" por encima de la correspondiente barra.

El sorprendente resultado es que, basándose en las concentraciones de bimatoprost, los geles consiguen un aumento de dos a tres veces en la biodisponibilidad ocular de bimatoprost en comparación con Lumigan®. Diversos geles de bimatoprost con solamente el 40 % de la preparación de Lumigan® 0,01 % proporcionan una biodisponibilidad ocular en esencia similar (compárese con la Figura 1). Como se puede ver en la Fig. 1, los geles de acuerdo con la invención (barras negras) con una cantidad de únicamente el 0,004 % en peso de bimatoprost muestran valores de ABC comparables a los valores de ABC de la preparación del estado de la técnica Lumigan® (barras grises y línea de puntos para valores promedios de Lumigan® 0,01 %) con una mayor concentración de bimatoprost (0,01 e incluso 0,03 % en peso).

Además, los geles de acuerdo con la invención con una concentración del 0,01 % en peso y sin BAC (0 ppm) muestran valores de ABC aumentados en comparación con Lumigan® con la misma concentración del 0,01 % en peso y 200 ppm de BAC.

El efecto más pronunciado se pudo ver en la comparación entre el 0,03 % en peso de la preparación de Lumigan® con los geles de acuerdo con la invención. Se pudo observar un aumento de tres veces en la biodisponibilidad ocular de bimatoprost en comparación con la preparación de Lumigan® (cuatro barras en el extremo derecho de los gráficos en la Figura 1).

Incluso, de forma más sorprendente (compárese con la Fig. 2), los geles de acuerdo con la invención con povidona como segundo polímero (barras negras) que contienen la misma cantidad de bimatoprost (0,01 % en peso) que la preparación del estado de la técnica Lumigan® (barras grises y línea de puntos para valores promedios de Lumigan® 0,01 %) y el gel de bimatoprost con poli(alcohol vinílico) como segundo polímero (barras negras con puntos) mostraron valores de ABC alrededor de cuatro veces tan altos como los valores de ABC de Lumigan® y 1,5 veces tan altos como los valores de ABC de gel de bimatoprost con poli(alcohol vinílico). Con una mayor concentración de bimatoprost (0,03 % en peso) se pudo observar un aumento de tres veces en la biodisponibilidad ocular de bimatoprost para el gel de bimatoprost conservado con povidona como segundo polímero en comparación con la preparación de referencia conservada Lumigan® (dos barras en el extremo derecho de los gráficos en la Figura 2).

Obviamente, el nuevo vehículo de gel respalda la penetración de bimatoprost en tejidos oculares de forma mucho más eficaz que el de la "solución oftálmica estéril, incolora, isotónica, clara" de Lumigan®.

La tolerabilidad ocular investigada en un modelo de conejo en términos de quemosis, lagrimeo, opacidad corneal y enrojecimiento conjuntival fue igual para cualquiera de los productos indicados en las Tablas 1 y 2 y en las Figuras.

REIVINDICACIONES

1. Un gel oftálmico capaz de formar gotas, comprendiendo dicho gel
- 5 1) bimatoprost en una cantidad del 0,003 al 0,03 % en peso,
 2a) poliacrilato en una cantidad de >0,2 % en peso,
 2b) povidona, dextrano, polietilenglicol, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico) en una cantidad del 0,2 al
 10,0 % en peso,
 3) un agente de isotonización en una cantidad para producir una osmolalidad de 200 a 400 mosmol/kg,
 10 preferentemente de 270 a 330 mosmol/kg,
 4) una sal para ajustar la viscosidad en una cantidad del 0,05 al 0,4 % en peso,
 5) una base en una cantidad para ajustar el pH de 6 a 8, preferentemente un pH de 7,3,
 6) excipientes usados normalmente en geles oftálmicos y
 7) agua,
- 15 y teniendo una viscosidad en el intervalo de 200 a 2000 mPa·s, medida con un Viscosímetro Brookfield RVDV-II a
 25 °C.
- 20 2. El gel oftálmico capaz de formar gotas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la cantidad
 de poliacrilato está en el intervalo de >0,2 % al 3,0 % en peso, preferentemente en el intervalo de >0,2 % al 0,7 %
 en peso.
- 25 3. El gel oftálmico capaz de formar gotas de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** la
 cantidad de povidona está en el intervalo de >0,8 % al 10,0 % en peso, preferentemente >2,5 % al 10 % en peso.
- 30 4. El gel de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la cantidad de bimatoprost es menor
 del 0,01 % en peso, preferentemente menor del 0,0045 % en peso.
- 35 5. El gel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** comprender sorbitol,
 manitol o glicerol como un agente de isotonización en una cantidad del 1,2 al 5,5 % en peso.
- 40 6. El gel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** comprender una base
 en una cantidad del 0,1 al 0,8 % en peso.
- 45 7. El gel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la base es
 trometamol.
- 50 8. El gel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** contener como el
 poliacrilato aquellos tipos que tienen un peso molecular entre 1.000.000 y 4.000.000.
- 55 9. El gel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** no comprender
 conservantes.
- 60 10. El gel de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por** comprender cloruro de benzalconio como
 un conservante.
11. El gel de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por que** la cantidad de cloruro de benzalconio está
 en el intervalo del 0,005 al 0,02 % en peso.
12. Un recipiente monodosis que contiene el gel oftálmico sin conservantes capaz de formar gotas de acuerdo con
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
13. Un recipiente de plástico multidosis que contiene el gel oftálmico conservado capaz de formar gotas de acuerdo
 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 10 u 11.
14. Un gel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.
15. Un gel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de presión
 intraocular elevada.

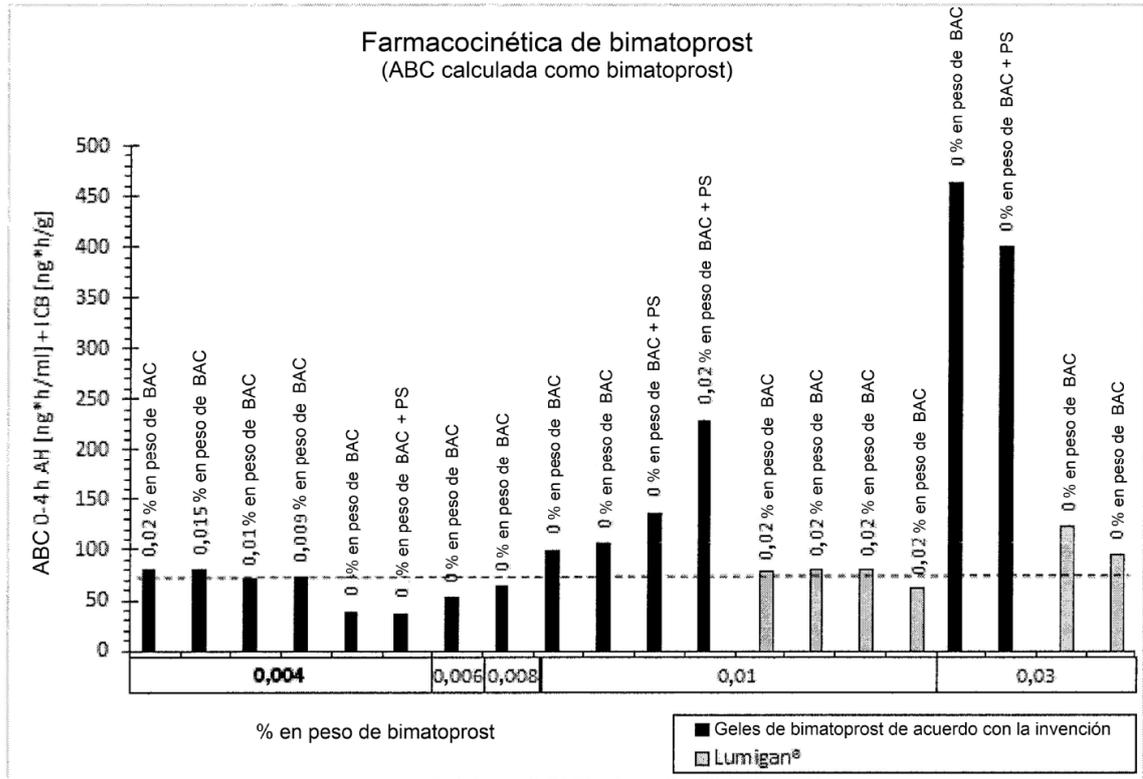


Figura 1

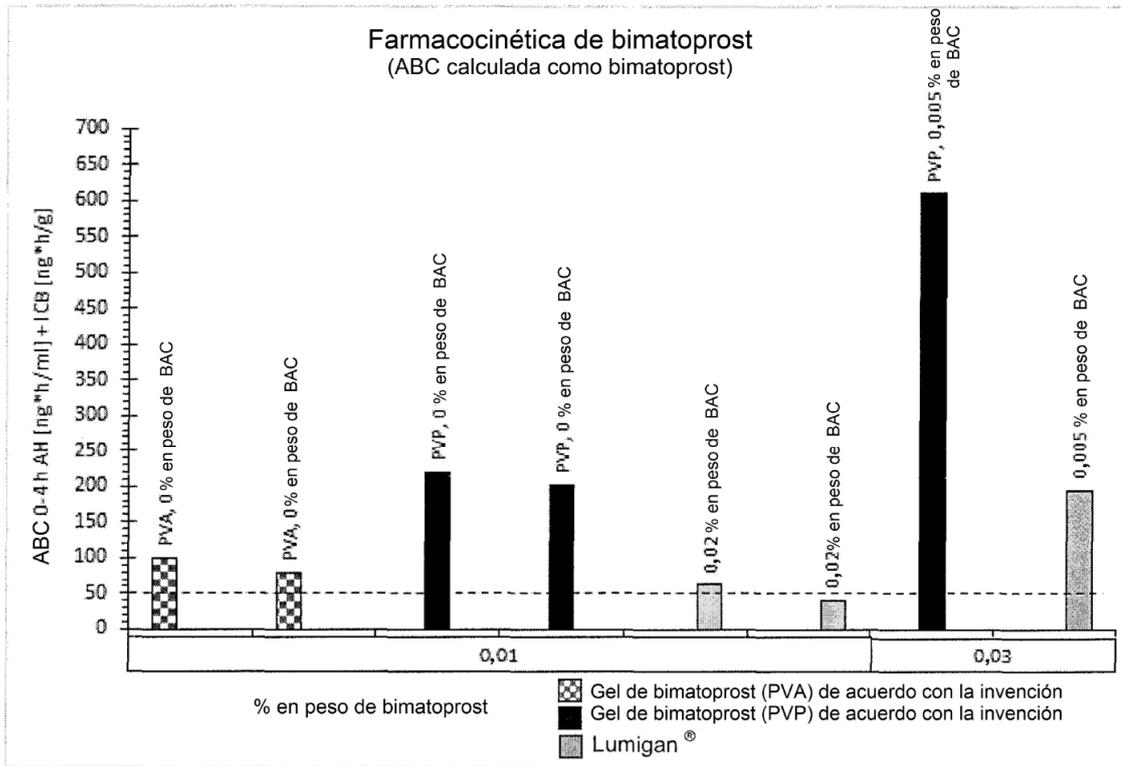


Figura 2