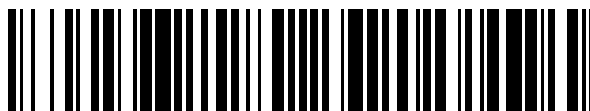


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 302**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2015 E 15171233 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3103439**

54 Título: **Gel oftálmico de bimatoprost aplicable en gotas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2020

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:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 747 302 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 aplicable en gotas

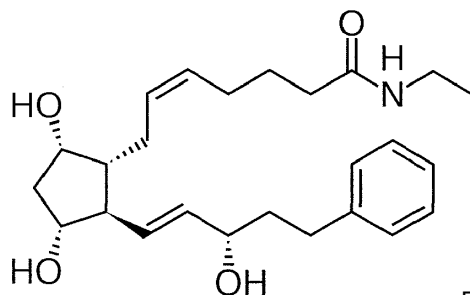
5 **Campo de la invención**

10 **[0001]** La presente invención se refiere a un gel oftálmico de bimatoprost aplicable en 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 isotonzante; una sal para ajustar la viscosidad; una base para ajustar el pH a 6 - 8; excipientes normalmente utilizados en geles oftálmicos y agua. Dicho gel está destinado a su uso como medicamento y en el tratamiento de la presión intraocular elevada (PIO).

Antecedentes de la invención

15 **[0002]** Actualmente, los análogos de prostaglandina de aplicación tópica son los medicamentos innovadores más recientes para reducir la presión intraocular. Además de su poderoso efecto sobre la PIO, la carencia de efectos secundarios sistémicos significativos y la dosificación una vez al día colocaron rápidamente a los análogos de prostaglandina entre los tratamientos de primera línea para el glaucoma y la hipertensión ocular. Se han aprobado varios agentes formulados como gotas oculares acuosas "clásicas" con conservantes o sin conservantes. 20 Aparentemente, el bimatoprost muestra la mayor eficacia en la reducción de la PIO en esta clase farmacológica, sin embargo, entre los efectos secundarios comunes más frecuentes de este grupo, como la hiperemia e irritación conjuntival, las gotas oculares de bimatoprost pueden tener una incidencia ligeramente más alta de hiperemia.

25 **[0003]** El bimatoprost es un análogo de 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

30 **[0004]** La eficacia de un producto que contiene 0,03% en peso de bimatoprost y 0,005% en peso de cloruro de benzalconio (conservante) inició esfuerzos considerables para mejorar la tolerancia local al reducir especialmente la incidencia de hiperemia conjuntival.

35 **[0005]** El documento EP 1 753 434 describe una composición que comprende de 0,005% a 0,02% de bimatoprost en peso y de 100 ppm a 250 ppm de cloruro de benzalconio, en donde dicha composición es un líquido acuoso que está formulado para administración tópica en el ojo.

40 **[0006]** Un método alternativo para mejorar la tolerabilidad local y reducir la incidencia de efectos secundarios tópicos consiste en aplicar gotas para los ojos sin conservantes. El documento EP 2 598 117 describe una solución de bimatoprost al 0,03% sin conservantes que se encuentra que es "no inferior y equivalente" al bimatoprost al 0,03% conservado con un perfil de seguridad similar de ambos productos.

45 **[0007]** El documento EP 2 127 638 y el documento EP 2 178 504 describen 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 PGF₂α cuya solución contiene tensioactivo no iónico, agente estabilizante y sustancialmente ningún conservante en un recipiente que consiste esencialmente en polietileno. El análogo de PGF₂α se selecciona del grupo que consiste en latanoprost, isopropil unoprostona, travoprost, bimatoprost y tafluprost.

50 **[0008]** El documento EP 2 178 504 describe una solución oftálmica sin conservante antimicrobiano que incluye como sustancia activa al menos una prostaglandina y un tensioactivo como agente solubilizante, caracterizada porque el solubilizante es polioxil-15-hidroxiestearato, y caracterizado porque 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.

[0009] El documento US 2011/0319487 A1 describe una solución oftálmica que incluye al menos una prostaglandina, sin agentes antimicrobianos, un agente solubilizante, un agente gelificante del tipo de carbómero, un agente inhibidor de la polimerización de carbómero y un agente cogelificante/co-solubilizante en donde la solución tiene una viscosidad Brookfield en 25°C que está entre 8 y 20 mPa·s, ventajosamente entre 10 y 14 mPa·s y en donde la concentración del agente gelificante de tipo carbómero está entre 0,05 y 0,15% (p/v).

[0010] En este contexto, las reglas de la farmacopea europea (Ph. Eur.) con respecto a la formulación de medicamentos para los ojos aplicados tópicamente describen lo siguiente: "Las preparaciones para los ojos son estériles ... Las gotas para los ojos 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 negativamente a la acción medicinal prevista, ni causan, a las concentraciones utilizadas, irritación local indebida.

[0011] Las preparaciones acuosas suministradas en envases de múltiples dosis contienen un conservante antimicrobiano adecuado en la 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 efectivo durante todo el período de tiempo durante el cual se usan las gotas para los ojos".

Compendio de la invención

[0012] El objeto de la presente invención es proporcionar geles oftálmicos de bimatoprost estables, aplicables en gotas, de acuerdo con las reglas de la farmacopea europea (Ph. Eur.) que rigen el desarrollo, formulación y fabricación de preparaciones oculares y gotas para los ojos, permitiendo un tiempo de retención prolongado en el ojo para mejorar su eficacia potencial y tolerabilidad local, y para minimizar los efectos secundarios en comparación con el estado de la técnica. Además, solo tenían que emplearse ingredientes bien conocidos ya utilizados en preparaciones oculares y métodos convencionales para fabricar tales productos.

[0013] Es esencial que los geles que se apliquen al ojo tengan las siguientes propiedades:

- Para garantizar el cumplimiento del paciente, es indispensable un manejo adecuado y conveniente de los geles, es decir, la viscosidad de los geles debe ajustarse a un intervalo para que se puedan aplicar en gotas desde envases o viales disponibles comercialmente (similar a las gotas para los ojos y en contraste con las pomadas para los ojos).
- Por otro lado, la viscosidad de la mezcla generada a partir de la gota de gel aplicada y la película lagrimal debe estar en el intervalo tolerado por los ojos.

[0014] Por lo tanto, un objeto de la invención es desarrollar formulaciones con el objetivo de preparar geles que se puedan aplicar en gotas que tengan un tiempo de retención prolongado en la superficie ocular que estén diseñados específicamente para el ingrediente activo bimatoprost utilizado en oftalmología.

[0015] 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. Dado que también pueden estar contenidas sales con otra función que no sea el ajuste de la osmolalidad, su contribución a la tonicidad debe tenerse en cuenta al requerir ajustes apropiados con los agentes de tonicidad. Los agentes muy adecuados para ajustar la tonicidad en geles oftálmicos que contienen poliacrilato son los polialcoholes orgánicos, como por ejemplo manitol, sorbitol o glicerol. El agente especialmente preferido es el glicerol ya que las cantidades de sustancia necesarias son más bajas que con manitol o sorbitol debido a su menor masa molecular. El glicerol es un líquido, mientras que el manitol y el sorbitol son sólidos. Por lo tanto, la formulación contiene más líquido y agua y se acerca al contenido natural en la película lagrimal, una ventaja adicional del glicerol.

[0016] Viscosidad: El poliacrilato (carbómero) es el componente principal que genera la viscosidad de los geles. Según la presente invención, se puede utilizar cualquier tipo de poliacrilato comercialmente disponible (tipos de carbómero). Es útil elegir tipos solubles en agua que tengan un peso molecular de entre 1.000.000 y 4.000.000, en el caso específico, estos fueron carbómero 934, 934P, 940, 941 951, 954, 974, 974P, 980, 981 (véase, H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 3ª edición 1989, Edición Cantor Aulendorf, palabras clave: poli(ácido acrílico), Carbopol).

[0017] Puesto que las formulaciones de carbómeros son sensibles a los compuestos iónicos de origen inorgánico y orgánico, se tuvo que encontrar un vehículo polimérico que fuera adecuado para estabilizar la "estructura del gel" y evitar la precipitación en el gel. Se añade un segundo polímero como portador (véase, p. ej., el documento EP

0562445) para mejorar la estabilidad y manejabilidad en el intervalo de la viscosidad deseada (200 a 2000 mPa·s; viscosímetro Brookfield RVDV-II con SSA 27/13R, husillo SC4-27, 100 rpm, 25°C). Los segundos polímeros adecuados son povidona (PVP), dextranos o polietilenglicoles (PEG) o carboximetilcelulosa (CMC) o poli(alcohol vinílico) (PVA); el más preferido es el poli (alcohol vinílico) (PVA).

5 **[0018]** Ajuste de la viscosidad: Adicionalmente, la viscosidad del producto tuvo que ajustarse de tal manera que permitiera el llenado en botellas de plástico regulares con el equipo convencional tradicional para cargar las gotas para los ojos. Aunque básicamente cualquier sal monovalente lograría esto, se utiliza preferiblemente acetato de sodio para ajustar la viscosidad de la formulación en consecuencia (ya que este compuesto es una impureza sintética en el carbómero). Además, la evidencia de la fabricación de geles de carbómero que contienen un segundo polímero mostró que cantidades fijas de acetato de sodio no produjeron uniformemente la viscosidad que se especifica con cualquier lote de carbómero disponible comercialmente. Esta observación se debe a la inevitable variación entre lotes de la viscosidad del carbómero, aunque el material de partida del carbómero cumple la especificación.

15 **[0019]** Ajuste o estabilización del 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, preferiblemente pH de 7,3). La base orgánica más preferida es el trometamol (tris(hidroxitometil)-aminometano) ya que es un compuesto no iónico que no afecta la viscosidad al interferir con la estructura del gel de poliacrilato.

20 **[0020]** Solubilizador (aumenta la solubilidad de la sustancia activa): Aunque la solubilidad del bimatoprost es mejor que la de algunos otros análogos de prostaglandinas, los solubilizadores adecuados facilitan la fabricación y estabilizan el producto acabado. El solubilizador preferido es el polisorbato.

25 **[0021]** Conservante antimicrobiano: Si un gel contiene un conservante, se prefiere el cloruro de benzalconio (BAC), aunque también se pueden utilizar los conservantes que generalmente se incorporan en las gotas para los ojos. Cualquier sustancia utilizada en las nuevas formulaciones debe ser compatible con el carbómero (además de los requisitos de Ph. Eur.).

30 **[0022]** Ahora se ha descubierto que es posible mejorar la eficacia potencial y reducir los efectos secundarios en comparación con el estado de la técnica, con una composición estable de gel oftálmico aplicable en gotas según la reivindicación 1. Incluso con dosis más bajas de bimatoprost en comparación con el estado de la técnica, se podrían alcanzar una eficacia potencial y tolerabilidad local comparables.

35 **[0023]** Por consiguiente, la presente invención se refiere a un gel oftálmico aplicable en gotas, comprendiendo dicho gel

- 40 1) bimatoprost en una cantidad de 0,003 a 0,03% en peso,
 2a) poliacrilato (carbómero) en una cantidad de 0,15 a 0,7% en peso,
 2b) povidona (PVP), dextrano, polietilenglicoles (PEG), carboximetilcelulosa (CMC) o poli(alcohol vinílico) (PVA) en una cantidad de 0,2 a 0,8% en peso,
 3) un agente isotonzante en una cantidad para producir una osmolalidad de 200 a 400 mosmol/kg, preferiblemente de 270 a 330 mosmol/kg,
 4) una sal para ajustar la viscosidad en una cantidad de 0,05 a 0,4% en peso,
 45 5) una base en una cantidad para ajustar el pH de 6 a 8, preferiblemente un pH de 7,3,
 6) excipientes normalmente utilizados en geles oftálmicos, por ejemplo, solubilizadores y
 7) agua ("quantum satis")

50 y que tiene una viscosidad en el intervalo de 200 a 2000 mPa·s, medida con un viscosímetro Brookfield RVD-II a 25°C.
 El contenido de los ingredientes en % en peso se refiere al peso total del gel oftálmico.

[0024] Las realizaciones preferidas del gel se describen en las reivindicaciones dependientes 2 a 11.

55 **[0025]** Preferiblemente, el gel comprende bimatoprost en una cantidad inferior a 0,01% en peso, más preferiblemente en una cantidad inferior a 0,0045% en peso.

[0026] A una cantidad inferior a 0,003% en peso de bimatoprost, el efecto fue insuficiente.

60 **[0027]** Preferiblemente, el gel comprende adicionalmente sorbitol, manitol o glicerol en una cantidad de 1,2 a 5,5% en peso como agente isotonzante para producir una osmolalidad de 200 a 400 mosmol/kg, preferiblemente de 270 a 330 mosmol/kg. Más preferiblemente, el agente isotonzante es glicerol en una cantidad de 1,2 a 3% en peso, lo más preferiblemente con 2% en peso.

[0028] Preferiblemente, el gel comprende una base en una cantidad de 0,1 a 0,8% en peso para ajustar el pH a 6 - 8, preferiblemente a un pH de 7,3.

[0029] Preferiblemente, la base es trometamol, es decir, Tris(hidroxi metil)-aminometano.

[0030] Preferiblemente, el gel contiene como poliacrilato tipos tales que tienen un peso molecular entre 1.000.000 y 4.000.000.

[0031] Preferiblemente, el gel no contiene conservantes.

[0032] Preferiblemente, el gel contiene conservantes antimicrobianos como excipientes.

[0033] Preferiblemente, el gel conservado comprende cloruro de benzalconio como conservante, más preferiblemente en el intervalo de 0,005 a 0,02% en peso.

[0034] El PVA es preferiblemente de grado completamente hidrolizado, es decir, el grado de hidrólisis es de al menos 99% y un peso molecular entre 15.00 y 200.000.

[0035] Además, el gel según la presente invención presenta una viscosidad de 200 a 2000 mPa·s (viscosímetro Brookfield). Está destinado para su uso como medicamento y para el tratamiento de la presión intraocular elevada.

[0036] Los excipientes, es decir, cualquier sustancia utilizada en las nuevas formulaciones, deben ser compatibles con el carbómero (además de los requisitos de Ph. Eur.), y preferiblemente un ingrediente bien conocido de las preparaciones oculares.

Procedimiento de fabricación

[0037] Preferiblemente, el gel se compone en un recipiente con uno o varios agitadores incorporados. Está equipado para trabajo a vacío y esterilización con vapor de agua saturado. La esterilización del producto de gel acabado se puede realizar mediante esterilización con vapor de agua. Alternativamente, las mezclas disolventes de excipientes, excepto la solución que contiene bimatoprost, se esterilizan con vapor de agua, y la solución con bimatoprost más solubilizador, si lo hubiera, se añade a los excipientes mezclados mediante filtración de membrana (el procedimiento convencional para esterilizar gotas oculares acuosas de baja viscosidad).

[0038] Finalmente, el producto acabado esterilizado se carga asépticamente en recipientes de plástico multidosis pre-esterilizados, respectivamente en recipientes de dosis única (estériles), si el gel para los ojos no está conservado, es decir, por ejemplo, sin cloruro de benzalconio (BAC).

Breve descripción del dibujo

[0039] La Figura 1 es un gráfico de la farmacocinética de bimatoprost con una comparación de los valores de AUC (área bajo la curva) del gel según la invención (barras de color negras) en comparación con el estado de la técnica (barras de color gris).

Ejemplo 1

Gel de bimatoprost al 0,004% conservado:

[0040] Solución A: Disolver 1,6 g de poli(alcohol vinílico) en 30,4 g de agua purificada calentando a 95°C mientras se mezcla.

[0041] Solución B: Disolver 1,05 g de trometamol en 10 g de agua purificada.

[0042] 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 finalmente dispersar 0,70 g de carbómero.

[0043] Combinar la Solución C con la Solución A, a continuación, añadir la Solución B y completar con agua purificada hasta el peso final de 200,0 g. Mezclar durante 30 minutos. Esterilizar en autoclave la mezcla durante 20 minutos a 121-124°C. Utilizar equipo de desgasificación a vacío, si fuera necesario para obtener un gel sin burbujas.

[0044] 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**Gel de bimatoprost al 0,004% no conservado:**

[0045] Solución A: Disolver 0,8 g de poli(alcohol vinílico) en 15,2 g de agua purificada calentando a 95°C mientras se mezcla.

[0046] Solución B: Disolver 0,5 g de trometamol en 10 g de agua purificada.

[0047] Solución C: Disolver 4 mg de bimatoprost, 50 µl de polisorbato 80, 2,4 g de glicerol, 0,22 g de acetato de sodio · 3 H₂O en 45 g de agua purificada, y finalmente dispersar 0,35 g de carbómero.

[0048] Combinar la Solución C con la Solución A, a continuación, añadir la Solución B y completar con agua purificada hasta el peso final de 100,0 g. Mezclar durante 30 minutos. Esterilizar en autoclave la mezcla durante 20 minutos a 121-124°C. Utilizar equipo de desgasificación a vacío, si fuera necesario para obtener un gel sin burbujas.

[0049] 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.

Estudios farmacocinéticos en conejos.

[0050] Los estudios farmacocinéticos en conejos generalmente proporcionan confirmación no clínica de que las formulaciones con diferente composición podrían funcionar de manera comparable a la preparación más avanzada aprobada Lumigan® (véase "Assesment report for Lumigan®" (Ref: EMA/105752/2010)).

[0051] La composición de las gotas para los ojos de 0,1 mg/ml Lumigan® es la siguiente: 0,1 mg/ml de Bimatoprost, 0,2 mg/ml de Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Fosfato de sodio heptahidratado dibásico, Monohidrato de ácido cítrico, Ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua purificada.

[0052] La composición de gotas para ojos de 0,3 mg/ml Lumigan® es la siguiente: 0,3 mg/ml de Bimatoprost, 0,05 mg/ml de Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Fosfato de sodio heptahidratado dibásico, Monohidrato de ácido cítrico, Ácido clorhídrico o hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua purificada.

[0053] La absorción ocular de bimatoprost como se determina en humor acuoso y el cuerpo iris-ciliar es una medida aceptada de "biodisponibilidad ocular" que permite evaluar la eficacia clínica. Se han probado varios geles oculares que contienen bimatoprost en el siguiente diseño:

Conejos pigmentados (cepa HY79b), 6 por grupo, 3 por punto en el tiempo recibieron una instilación única de 30 µl en los ojos derecho e izquierdo. 1 y 4 horas después de la administración, se toman muestras de humor acuoso (AH) y cuerpo iris-ciliar (ICB) de ambos ojos tratados. El ensayo de bimatoprost y ácido de bimatoprost (el principal metabolito activo de bimatoprost) en las muestras AH e ICB arroja perfiles de concentración utilizados para calcular el área bajo la curva (AUC) entre 0 y 4 h. En farmacocinética ocular, el AUC se determina en parcelas de concentración de fármaco en AH e ICB. La concentración se mide en puntos definidos en el tiempo, y se utiliza la regla trapezoidal para calcular el AUC como concentración * tiempo (unidad [ng*h/ml] en AH y [ng*h/g] en ICB). Se añadió el contenido de bimatoprost y ácido de bimatoprost, transferido a bimatoprost para cada punto en el tiempo antes del cálculo del AUC 0-4. La columna "AUC 0-4 h" en la Tabla 1 muestra los resultados (véase la Figura 1), que se pueden considerar como un equivalente para la cantidad de sustancia farmacológica que ha penetrado en los tejidos oculares.

Tabla 1:

Producto	% Bim	% BAC	% Polisorbato	AUC 0-4 h	Razón vs Lum 0,03%	Razón vs Lum 0,01%
Gel	0,004	0,02	0	80,3044	0,73	1,06
Gel	0,004	0,015	0	80,8389	0,74	1,07
Gel	0,004	0,01	0	71,1765	0,65	0,94
Gel	0,004	0,009	0	73,9179	0,68	0,98
Gel	0,004	0	0	38,2796	0,35	0,51
Gel	0,004	0	0,05	36,3144	0,33	0,48
Gel	0,006	0	0	52,7179	0,48	0,70
Gel	0,008	0	0	63,7572	0,58	0,85
Gel	0,01	0	0	99,0791	0,91	1,31

Producto	% Bim	% BAC	% Polisorbato	AUC 0-4 h	Razón vs Lum 0,03%	Razón vs Lum 0,01%
Gel	0,01	0	0	105,8715	0,97	1,40
Gel	0,01	0	0,05	136,3845	1,25	1,81
Gel	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	0,03	0	0	464,0063	4,24	6,15
Gel	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 razón de AUC vs AUC promedio de Lumigan® a 0,3 mg/ml (= 0,03% en peso) (sin conservantes) y la razón de AUC vs AUC promedio de Lumigan® a 0,1 mg/ml (= 0,01 % en peso).

5 **[0054]** En la Figura 1, los valores de AUC se trazan en el eje vertical y las diferentes concentraciones de bimatoprost se trazan en el eje horizontal. Por encima de cada barra se representa la cantidad diferente de cloruro de benzalconio (BAC). Una cantidad de 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 de 200 ppm. En la Figura 1, la línea de puntos representa el AUC promedio de las cuatro muestras de Lumigan® al 0,01% sometidas a ensayo (valor medio: 75,4461).

10 **[0055]** En la Figura 1, los geles de bimatoprost de acuerdo con la invención, que comprenden adicionalmente 0,05% en peso de polisorbato 80 (PS), están marcados con "+ PS" encima de la barra correspondiente.

15 **[0056]** El resultado sorprendente es que, basándose en las concentraciones de bimatoprost, los geles logran un aumento de dos a tres veces en la biodisponibilidad ocular de bimatoprost en comparación con Lumigan®. Varios geles de bimatoprost con solo 40% de la preparación de Lumigan® al 0,01% proporcionan una biodisponibilidad ocular esencialmente similar (véase la Figura 1). Como se puede observar en la Fig. 1, los geles de acuerdo con la invención (barras de color negro) con una cantidad de solo 0,004% en peso de bimatoprost muestran valores de AUC comparables a los valores de AUC de la preparación del estado de la técnica Lumigan® (barras de color gris y línea punteada para valores promedio de Lumigan® al 0,01%) con una mayor concentración de bimatoprost (0,01 e incluso 0,03% en peso).

20 **[0057]** Además, los geles según la invención con una concentración de 0,01% en peso y sin BAC (0 ppm) muestran un aumento de los valores de AUC en comparación con Lumigan® con la misma concentración de 0,01% en peso y 200 ppm de BAC.

25 **[0058]** El efecto más pronunciado se podría observar en la comparación entre el 0,03% en peso de la preparación de Lumigan® con los geles según 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).

30 **[0059]** Obviamente, el nuevo vehículo de gel ayuda a la penetración de bimatoprost en los tejidos oculares de manera mucho más eficaz que la de la "solución oftálmica clara, isotónica, incolora, estéril" Lumigan®.

35 **[0060]** La tolerabilidad ocular investigada en un modelo de conejo en términos de quemosis, desgarro, opacidad corneal y enrojecimiento conjuntival fue igual para cualquiera de los productos indicados en la Tabla 1 y en la Figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Un gel oftálmico que gotea, comprendiendo dicho gel
- 5 1) bimatoprost en una cantidad de 0,003 a 0,03% en peso,
 2a) poliacrilato en una cantidad de 0,15 a 0,7% en peso,
 2b) povidona, dextrano, polietilenglicol, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico) en una cantidad de 0,2 a
 0,8% en peso,
 3) un agente isotonzante en una cantidad para producir una osmolalidad de 200 a 400 mosmol/kg,
 10 preferiblemente de 270 a 330 mosmol/kg,
 4) una sal para ajustar la viscosidad en una cantidad de 0,05 a 0,4% en peso,
 5) una base en una cantidad para ajustar el pH de 6 a 8,
 preferiblemente un pH de 7,3,
 6) excipientes normalmente utilizados en geles oftálmicos, y
 15 7) agua,
- y que tiene 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 según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la cantidad de bimatoprost es inferior a 0,01% en peso.
3. El gel según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la cantidad de bimatoprost es inferior a 0,0045% en
 peso.
- 25 4. El gel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** comprende sorbitol, manitol o
 glicerol como agente isotonzante en una cantidad de 1,2 a 5,5% en peso.
5. El gel según la reivindicación 4, **caracterizado porque** la cantidad de glicerol es de 1,2 al 3% en peso, más
 preferiblemente de 2% en peso.
- 30 6. El gel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** comprende una base en una
 cantidad de 0,1 a 0,8% en peso.
7. El gel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la base es trometamol.
- 35 8. El gel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** contiene como poliacrilato tipos
 tales que tienen un peso molecular entre 1.000.000 y 4.000.000.
9. El gel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** no contiene conservantes.
- 40 10. El gel según las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** comprende cloruro de benzalconio como
 conservante.
11. El gel según la reivindicación 10, **caracterizado porque** la cantidad de cloruro de benzalconio está en el
 intervalo de 0,005 a 0,02% en peso.
- 45 12. Un recipiente de dosis única que contiene el gel oftálmico aplicable en gotas sin conservantes según cualquiera
 de las reivindicaciones 1 a 9.
- 50 13. Un recipiente de plástico multidosis que contiene el gel oftálmico conservado por goteo según cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 8, 10 u 11.
14. El gel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.
- 55 15. El gel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de la presión intraocular
 elevada.

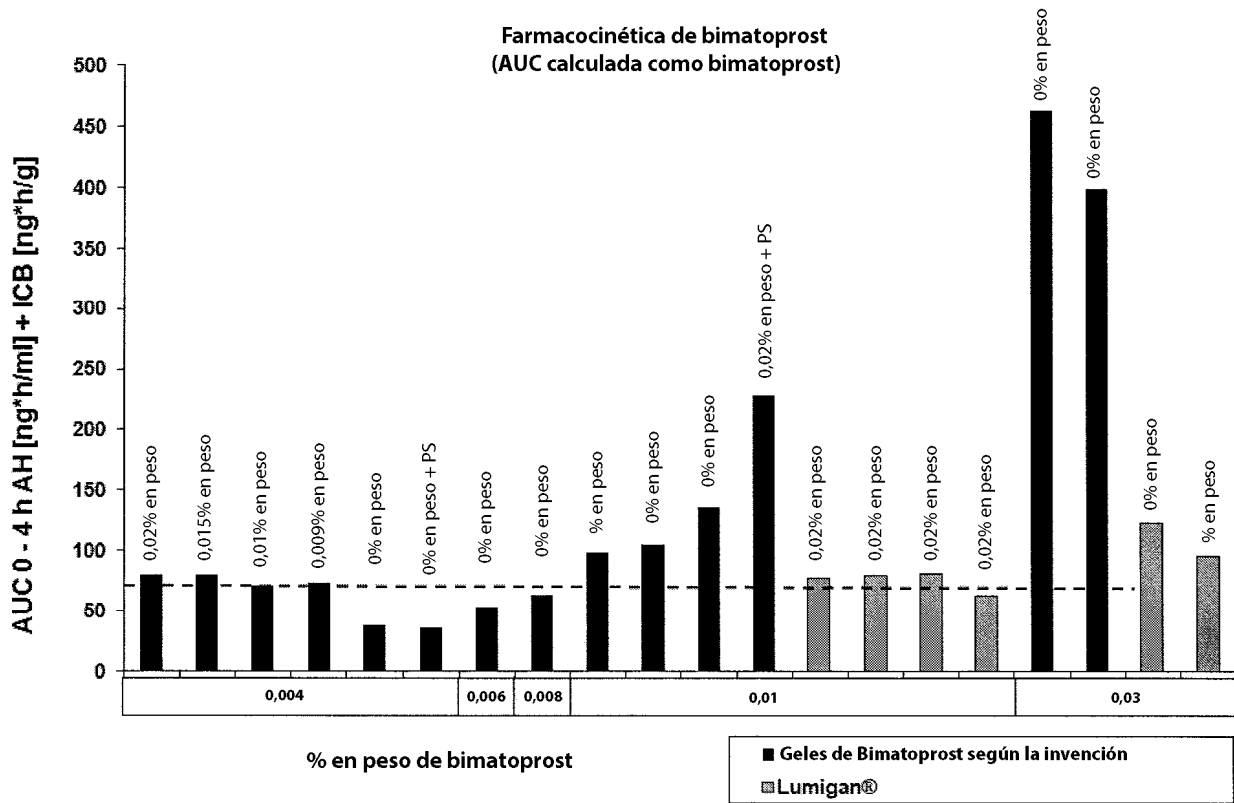


Figura 1