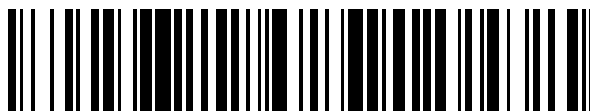


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 061**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2012** **PCT/EP2012/003810**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013** **WO13037479**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2012** **E 12759652 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020** **EP 2763654**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que comprenden derivados de prostaglandina F2 alfa y ácido hialurónico**

30 Prioridad:

12.09.2011 EP 11306137

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

06.11.2020

73 Titular/es:

UNITHER PHARMACEUTICALS (100.0%)
151 rue André Durouchez, CS 28028
80084 Amiens Cedex 2

72 Inventor/es:

HADJ-SLIMANE, RÉDA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 792 061 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones oftálmicas que comprenden derivados de prostaglandina F2 alfa y ácido hialurónico

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición libre de conservantes para tratar la hipertensión ocular y el glaucoma, en donde dicha composición comprende al menos un análogo de prostaglandina y al menos un polímero de ácido hialurónico. La invención también se refiere a una composición farmacéutica y a un medicamento que comprende dicha composición, y al uso de la misma para tratar la hipertensión ocular y/o el glaucoma. La invención también se refiere a un proceso para fabricar dicha composición.
- 10 **Antecedentes de la invención**
- El glaucoma es una enfermedad ocular caracterizada por daños en la cabeza del nervio óptico y defectos relacionados del campo visual, a menudo acompañados de presión intraocular (PIO) elevada. El glaucoma se caracteriza por la degeneración lenta y progresiva de las células ganglionares de la retina y los axones del nervio óptico. La enfermedad afecta a más de 66 millones de personas en todo el mundo, causando ceguera bilateral en 6.8 millones.
- 15 Se puede dividir el glaucoma en glaucoma primario sin causa precedente conocida, y glaucoma secundario. El glaucoma primario puede estar determinado genéticamente. El término glaucoma secundario se refiere al glaucoma causado por algunos antecedentes oculares conocidos o enfermedades concomitantes. Además, el glaucoma primario se puede clasificar de forma anatómica en cuatro divisiones principales: glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma mixto y glaucoma congénito. El de ángulo abierto primario es el tipo más frecuente de
- 20 glaucoma. El glaucoma de ángulo abierto representa una neuropatía óptica crónica, lentamente progresiva, caracterizada por la excavación progresiva de la cabeza del nervio óptico y un patrón distintivo de defectos del campo visual. La enfermedad es de origen multifactorial y se asocia más estrechamente con una presión intraocular elevada (PIO) que resulta en lo principal del drenaje reducido del humor acuoso.
- 25 Existen varios factores de riesgo reconocidos para el glaucoma, como un aumento de la presión intraocular (PIO), envejecimiento, antecedentes familiares, alta miopía, hipertensión sistémica, enfermedad cardiovascular, migraña, vasoespasma periférico y daños nerviosos previos. El daño visual ocasionado por el glaucoma se considera irreversible. Sin embargo, puede tratarse si se diagnostica en una etapa lo suficientemente temprana.
- Los medicamentos implican inhibir el flujo de entrada de humor acuoso, mejorar el flujo de salida del humor acuoso, proteger los nervios ópticos y manipular la presión osmótica entre el plasma y los ojos.
- 30 Los medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento del glaucoma pertenecen a varias clases farmacológicas, incluidos los bloqueadores β -adrenérgicos (maleato de timolol, carteolol, betaxolol), agonistas colinérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica (dorzolamida, brinzolamida) o bloqueadores de los receptores adrenérgicos (brimonidina).
- 35 Otro método para reducir la PIO es mejorar el flujo de humor de los ojos mediante el uso de agonistas del receptor de acetilcolina muscarínico. Este mecanismo es indirecto e implica una contracción mediada por el receptor de acetilcolina muscarínico (M3) del músculo ciliar. La contracción provoca el ensanchamiento de los espacios en la malla trabecular. La clase más nueva de fármacos que utiliza esta estrategia son los derivados de prostaglandina F2 α (como, por ejemplo, unoprostone, latanoprost, travoprost, bimatoprost, tafluprost y similares). Todos estos medicamentos operan bajo un mecanismo por el cual se baja la PIO. Estas terapias generalmente se administran como gotas para los ojos.
- 40 Los análogos de prostaglandinas son unidades estructurales químicas, que se encuentran en los tejidos u órganos de los humanos, y exhiben una amplia gama de actividades fisiológicas. Por ejemplo, el latanoprost, también conocido como ciclopentil-5-heptenoato de isopropil-(Z)-7-[[1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentilo], es un agonista del receptor de prostaglandina F2 α , que disminuye la PIO promoviendo una salida uveoesclerótica de humor acuoso (Camras, C.B.; Podos, S.M.; Rosenthal, J.S.; Lee, P.Y.; Severin, C.H. "Multiple dosing of prostaglandin F2
- 45 alpha or epinephrine on cynomolgus monkey eyes. I. Aqueous humor dynamics" Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1987, 28, 463). Tales propiedades del latanoprost permiten mostrar un efecto duradero de controlar la PIO y un efecto superior de reducir la PIO. Además, el cumplimiento en los pacientes con este medicamento es alto, y su seguridad ha sido establecida por su excelente tolerancia ocular (Sudesh, S.; Cohen, E.J.; Rapuano, C.J.; Wilson, R.P. "Corneal toxicity associated with latanoprost" Arch. Ophthalmol. 1999, 117, 539).
- 50 El latanoprost, el travoprost y el bimatoprost se han introducido en el mercado bajo las marcas registradas de Xalatan®, Travatan® y Lumigan® respectivamente, como soluciones oftálmicas en gotas oculares para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma. Xalatan® es, hasta la fecha, el medicamento contra el glaucoma más recetado en el mundo.

Sin embargo, los problemas asociados con los análogos de prostaglandinas son su escasa solubilidad en agua y su inestabilidad química, especialmente en soluciones acuosas. Para resolver estos problemas, se han desarrollado formulaciones oftálmicas que comprenden análogos de prostaglandinas.

Por ejemplo, la mayoría de las composiciones oftálmicas de gotas para los ojos que comprenden análogos de prostaglandina usan un agente conservante que, además de tener propiedades antimicrobianas sobre bacterias y hongos, también solubiliza los análogos de prostaglandina y la estabiliza a temperatura fría. Los agentes conservantes pueden actuar a través de una interacción con el análogo de prostaglandina y/o a través de su dispersión o disolución homogénea en la solución de gotas para los ojos.

Actualmente, el conservante más utilizado en soluciones oftálmicas disponibles comercialmente es el cloruro de benzalconio (CBA). El CBA (cloruro de alquildimetilbencilamonio) es un compuesto de amonio cuaternario a base de nitrógeno que demuestra una actividad antimicrobiana de amplio espectro. El CBA es uno de los conservantes antimicrobianos más utilizados para formulaciones oftálmicas, pero también se ha utilizado ampliamente en la formación de microemulsiones oftálmicas (véase, por ejemplo, el documento US 5,698,219) debido a su carga positiva que estabiliza las gotitas. El Xalatan® contiene 0.005% de latanoprost y se envasa en recipientes multidosis de 2.5 mL conservados con 0.02% de CBA. El Travatan® contiene 0.004% de travoprost, y se envasa en un recipiente multidosis de 2.5 o 5 mL conservado con 0.02% de CBA. El Lumigan® contiene 0.01% o 0.03% de bimatoprost, y se envasa en un recipiente multidosis de 3 mL conservado con 0.005% de CBA.

Aunque estos medicamentos son muy apreciados para el tratamiento del glaucoma, tienen efectos secundarios, algunos de los cuales pueden deberse a la presencia del agente conservante. Después de unos meses de tratamiento de esta enfermedad crónica de por vida, estas gotas para los ojos pueden comenzar a irritar y herir la superficie ocular.

De hecho, los estudios han demostrado las propiedades alergénicas (Park, H.J.; Kang, H.A.; Lee, J.Y.; Kim, H.O. "Allergic contact dermatitis from benzalkonium chloride in antifungal eye solution" Contact Derm. 2000, 42, 306) y la toxicidad de BAC (Marple, B.; Roland, P.; Benninger, M. "Safety review of benzalkonium chloride as a preservative used in intranasal solutions: an overview of Conflicting data and opinions" Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004, 130, 131). Además, un estudio ha demostrado que el uso repetido de CBA a largo plazo (a una concentración de 0.02%) distorsiona la córnea e induce daño ocular irreversible (Swan, K.C. "Reactivity of the Ocular Tissues to Wetting Agents" Am. J. Ophthalmol. 1944, 27, 118). Finalmente, un estudio más reciente realizado en 2009 mostró que el CBA indujo resistencia de la bacteria tipo *Pseudomonas aeruginosa* al antibiótico ciprofloxacino (Mc Cay, P.H.; Ocampo-Sosa A.A.; Fleming, G.T.A. "Effect of subinhibitory concentrations benzalkonium chloride on the Competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa* grown in continuous culture" Microbiology 2010, 156, 30).

Todos estos efectos secundarios promueven una tendencia médica a limitar el uso de agentes conservantes en soluciones oftálmicas para gotas oculares reduciendo su concentración o eliminándolos de las composiciones.

El documento EP 1 759 702 describe una solución oftálmica que comprende latanoprost, ácido hialurónico y ciclodextrina.

El documento WO 2010/111449 y el documento US 2010/104654 describen sistemas de administración de fármacos sólidos intraoculares tales como implantes o microesferas que contienen ácido hialurónico.

El documento US 2011/118349 describe una composición que comprende prostaglandina F2α y análogos para curar lesiones oculares, que contiene ácido hialurónico y está libre de conservantes.

El documento WO 2010/130462 describe una composición farmacéutica libre de fosfato que comprende al menos un análogo de prostaglandina y que puede contener ácido hialurónico. Sin embargo, para el conocimiento del solicitante, actualmente no se encuentra en el mercado ninguna composición de análogos de prostaglandina que esté libre o esencialmente libre de conservantes y en donde dicho análogo de prostaglandina permanezca soluble, estable y biodisponible. En consecuencia, todavía existe la necesidad de productos oftalmológicos de análogos de prostaglandina que sean al menos tan eficientes como los productos comerciales, que presenten una mayor estabilidad química de los análogos de prostaglandina, que sean menos tóxicos, más física y químicamente estables que los productos convencionales, es decir, que sean estables por mayor tiempo y que presenten una buena tolerabilidad para el paciente.

Más específicamente, en la actualidad existe la necesidad de una composición análoga de prostaglandinas, que permanezca estable a temperatura ambiente, evitando así su refrigeración. Sorprendentemente, el solicitante en el presente documento muestra que la adición de ácido hialurónico a una composición de prostaglandina conduce a su estabilización a temperatura ambiente.

Resumen

La presente invención se refiere así a una composición como se define en la reivindicación 1

Esta composición puede ser como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7.

En una realización de la invención, la composición es estable por mayor tiempo, lo que significa que la composición cumple los requisitos de la Prueba de Recuperación A y/o de la Prueba de Recuperación B. En otra realización de la invención, la composición permanece estable después de la filtración, lo que significa que la composición cumple los requisitos de la Prueba de Filtración C. En una realización de la invención, el ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de 1.6 a 3 MDa, más preferiblemente de 1.6 a 2.4 MDa. En una realización, la composición comprende una cantidad de ácido hialurónico que varía de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.15% p/v.

El al menos un análogo de prostaglandina se selecciona del grupo que comprende 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinorprostaglandina F2 α isopropiléster (latanoprost), 20-etilprostaglandina F2 α (+)-fluprostenol isopropiléster (travoprost), 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinorprostaglandina F2 α -etilamida (bimatoprost), o una mezcla de dos o más de los mismos. En una realización, la composición comprende una cantidad de al menos un análogo de prostaglandina que varía de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.5% en peso con respecto al volumen total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.0005 a aproximadamente 0.1% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.05% p/v.

En una realización de la invención, la composición comprende además otro ingrediente activo, preferiblemente otro agente antiglaucoma, más preferiblemente maleato de timolol.

En una realización de la invención, la composición comprende:

- Latanoprost en una cantidad que varía de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.05% p/v, preferiblemente de aproximadamente 0.002 a aproximadamente 0.01% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.005% p/v;
- Ácido hialurónico, en una cantidad que varía de 0.1 a 0.2% p/v, más preferiblemente de 0.1% p/v; dicho ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de 1.6 a 4 MDa, preferiblemente de 1.6 a aproximadamente 3 MDa, más preferiblemente de 1.6 a aproximadamente 2.4 MDa;
- Excipientes, preferiblemente cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio deshidratado y fosfato de disodio anhidro; y
- Agua.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende la composición como se describió anteriormente en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Otro objeto de la invención es un medicamento que comprende la composición de la invención.

Otro objeto de la invención es una composición, una composición farmacéutica o un medicamento como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma en un sujeto que lo necesite.

En una realización de la invención, la composición, composición farmacéutica o medicamento es para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma en un sujeto que lo necesite mediante administración tópica en el ojo, preferiblemente en forma de gotas oculares, ungüento para ojos, gel oftálmico, solución para lavado de ojos, rímel y similares. En otra realización, la composición, composición farmacéutica o medicamento se administra al menos una vez al día.

En una realización de la invención, la composición, composición farmacéutica o medicamento de la invención se envasa en una dosis unitaria o en una forma multidosis. En una realización, la dosis unitaria o en una forma multidosis es una dosis unitaria o en un recipiente multidosis hecho de LPDE.

Otro objeto de la invención es un proceso para fabricar la composición de la invención, que comprende los pasos de:

- mezclar el ácido hialurónico o una sal del mismo, el análogo de prostaglandina y el excipiente;
- filtrar la composición resultante; y
- envasar la composición filtrada, preferiblemente en un recipiente moldeado justo antes del llenado.

Definiciones

En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- "Aproximadamente" que precede a una cifra significa más o menos 10% del valor de dicha cifra.
- "Composición libre de conservantes": se refiere a una composición libre de conservantes con propiedades antimicrobianas, es decir, un agente que tiene propiedades microbicidas o microestáticas en la composición. Como se usa en este documento, un agente microbida es un agente que mata microbios, mientras que un agente microestático solo inhibe el crecimiento de microbios. En una realización de la invención, el término "sin conservantes" también puede referirse a una composición que comprende una cantidad no microbida y/o no microestática de un agente que normalmente se denomina agente conservante.

En lo que respecta a esta invención, los conservantes con propiedades antimicrobianas deben distinguirse de los agentes auxiliares implicados en el mantenimiento de las características fisicoquímicas del compuesto activo o de la solución: ejemplos de dichos agentes auxiliares incluyen, entre otros, EDTA y Vitamina E. Algunos agentes auxiliares pueden estar presentes en la composición de la invención. En una realización, el término "sin conservantes" se refiere más específicamente a una composición que no comprende un conservante seleccionado de la lista que comprende

haluros de amonio cuaternario, en donde el haluro es preferiblemente cloruro o bromuro, tal como, por ejemplo, haluro de benzalconio (tal como, por ejemplo, CBA), haluro de benzododecinio (como, por ejemplo, bromuro de benzododecinio), haluro de benzetonio (como, por ejemplo, cloruro de benzetonio), haluro de lauralconio (como, por ejemplo, cloruro de lauralconio), cetrimida, haluro de hexadeciltrimetilamonio (como, por ejemplo, bromuro de hexadeciltrimetilamonio), haluro de tetradeciltrimetilamonio (tal como, por ejemplo, bromuro de tetradeciltrimetilamonio), haluro de dodeciltrimetilamonio (tal como, por ejemplo, bromuro de dodeciltrimetilamonio), haluro de cetrimonio, haluro de behenalconio, haluro de cetalconio (tal como, por ejemplo, cloruro de cetalconio), haluro de cetethildimonio, haluro de cetilpiridinio, haluro de benzododecinio, cloralil haluro de metanamina, haluro de miristalconio, haluro de estearalconio o una mezcla de dos o más de los mismos; ácido bórico y ácido tartárico.

- 10 • "Composición oftálmica" se refiere a una composición destinada a ser administrada al ojo.
- "Análogo de prostaglandina": se refiere a las moléculas que se unen a un receptor de prostaglandina
- "Tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas; en donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) la condición o trastorno patológico objetivo. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen el trastorno, así como aquellos propensos a tener el trastorno o aquellos en quienes se debe prevenir el trastorno. Un sujeto es "tratado" con éxito por glaucoma o hipertensión ocular si, después de recibir una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con la presente invención, el sujeto muestra una reducción observable y/o medible en o la ausencia de uno o más de los siguientes: reducción en uno o más de los síntomas asociados con glaucoma o hipertensión ocular; y mejora en la calidad de vida. Los parámetros anteriores para evaluar el tratamiento exitoso y la mejora de la enfermedad se pueden medir fácilmente mediante procedimientos de rutina familiares para un médico.
- 15 • "Cantidad efectiva" se refiere al nivel o cantidad de agente al que se hace referencia, sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos para el objetivo, (1) retrasar o prevenir la aparición de glaucoma y/o hipertensión ocular; (2) ralentizar o detener la progresión, agravamiento o deterioro de uno o más síntomas de glaucoma y/o hipertensión ocular; (3) provocar mejoras de los síntomas de glaucoma y/o hipertensión ocular; (4) reducir la gravedad o incidencia de glaucoma y/o hipertensión ocular; o (5) curar el glaucoma y/o la hipertensión ocular. Se puede administrar una cantidad efectiva antes del inicio del glaucoma y/o hipertensión ocular, para una acción profiláctica o preventiva. Alternativa o adicionalmente, la cantidad efectiva puede administrarse después del inicio del glaucoma y/o hipertensión ocular, para una acción terapéutica.
- 20 • "Estéril" se refiere a una composición que está libre o esencialmente libre de cualquier forma de vida, como, por ejemplo, libre de bacterias u otros microorganismos vivos.
- "Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administra a un animal, preferiblemente un ser humano. Puede incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo exigen los estándares de la FDA Office of Biologics Standards.
- 30 • "Cantidad de estabilización" se refiere a la cantidad de ácido hialurónico presente en una composición que comprende un análogo de prostaglandina que tiene como objetivo estabilizar el análogo de prostaglandina, es decir, la cantidad de ácido hialurónico que conduce a una recuperación deseada del análogo de prostaglandina después de la conservación de la composición para un período de tiempo específico a una temperatura específica. Más específicamente, una cantidad estabilizante de ácido hialurónico se refiere a la cantidad que conduce a una composición que es estable por mayor tiempo, es decir, una composición que pasa la Prueba de Recuperación A y/o la Prueba de Recuperación B como se describe a continuación. Dicha cantidad puede depender del peso molecular del ácido hialurónico y/o de la cantidad de análogo de prostaglandina en la composición.
- 40 • "Sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano. En una realización de la invención, un sujeto también puede referirse a una mascota, tal como, por ejemplo, un perro, un gato, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón, un hurón, un conejo y similares.

Descripción detallada

50 La presente invención se refiere así a una composición como se reivindica en la reivindicación 1. La composición de la invención es una composición oftálmica. En una realización, la composición es para tratar, o para su uso en el tratamiento de, hipertensión ocular y/o glaucoma en un sujeto que lo necesite.

El al menos un ácido hialurónico o una sal del mismo está actuando en la composición como un agente estabilizante. Dicho ácido hialurónico o una sal del mismo está presente en una cantidad estabilizante.

55 Ejemplos de sales de ácido hialurónico que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hialuronato de sodio, hialuronato de zinc, hialuronato de calcio y hialuronato de potasio.

En una realización de la invención, el ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 1 600 000 a aproximadamente 3 000 000 Da, más preferiblemente de aproximadamente 1 600 000 a aproximadamente 2 400 000 Da.

Los métodos para determinar el peso molecular del ácido hialurónico son bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 En una realización preferida de la invención, el método utilizado para determinar el peso molecular del ácido hialurónico es el método descrito por Laurent (Laurent et al, Biochem. Biophys. Acta, 1960, 42, 476).

De acuerdo con el método descrito por Laurent et al, el peso molecular del ácido hialurónico se calcula a partir de datos de viscosidad limitante, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[\eta] = 0.0036 M^{0.78}$$

- 10 en donde η es la viscosidad limitante y M es el peso molecular del ácido hialurónico. La viscosidad límite (η) se calcula a 25°C. Las mediciones se realizan en un rango de concentración de 0.15 a 5.6.10⁻³ g/mL, utilizando un viscosímetro Ostwald con tiempos de salida de 40 a 50 segundos/mL y gradientes de cizallamiento de aproximadamente 1000 cm⁻¹.

- 15 El ácido hialurónico está disponible comercialmente, tal como, por ejemplo, de Shiseido (Japón) o Contipro (República Checa). En una realización de la invención, el ácido hialurónico que tiene un peso molecular que varía de 1 600 000 a 4 000 000 Da, preferiblemente de 600 000 a aproximadamente 3 000 000 Da, más preferiblemente de 1 600 000 a aproximadamente 2 400 000 Da es de Shiseido. En otra realización de la invención, el ácido hialurónico que tiene un peso molecular que varía de 1 600 000 a 4 000 000 Da, preferiblemente de 1 600 000 a aproximadamente 3 000 000 Da, más preferiblemente de 1 600 000 a aproximadamente 2 400 000 Da es de Contipro.

- 20 En una realización de la invención, la composición comprende una cantidad de ácido hialurónico (FIA) que varía de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.15% p/v.

En una realización de la invención, la cantidad estabilizante de ácido hialurónico (HA) varía de 0.1 a aproximadamente 0.15% p/v de un ácido hialurónico que tiene preferiblemente un peso molecular que varía de 1 600 000 a 4 000 000 Da, más preferiblemente de 1 600 000 a aproximadamente 3 000 000 Da, incluso más preferiblemente de 1 600 000 a aproximadamente 2 400 000 Da.

- 25 En una realización de la invención, las cantidades respectivas de ácido hialurónico y prostaglandina varían de aproximadamente 1:0.005 a aproximadamente 1:1, preferiblemente de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:0.5, más preferiblemente de aproximadamente 1:0.025 a aproximadamente 1:0.25. Ventajosamente, cuando la prostaglandina es latanoprost, la relación ácido hialurónico:latanoprost en la composición varía de aproximadamente 1:0.005 a aproximadamente 1:1, preferiblemente de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:0.5, más preferiblemente de aproximadamente 1:0.025 a aproximadamente 1:0.25, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1:0.025 a aproximadamente 1:0.1, aún más preferiblemente de aproximadamente 1:0.03 a aproximadamente 1:0.06. En una realización de la invención, la relación ácido hialurónico: latanoprost en la composición es de aproximadamente 1:0.033. En otra realización de la invención, la relación ácido hialurónico: latanoprost en la composición es de aproximadamente 1:0.05.

- 30 En una realización de la invención, la proporción de ácido hialurónico:travoprost en la composición varía de aproximadamente 1:0.005 a aproximadamente 1:1, preferiblemente de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:0.5, más preferiblemente de aproximadamente 1:0.025 a aproximadamente 1:0.25, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1:0.025 a aproximadamente 1:0.1, aún más preferiblemente de aproximadamente 1:0.025 a aproximadamente 1:0.05. En una realización de la invención, la relación ácido hialurónico:travoprost en la composición es de aproximadamente 1:0.027.

- 35 En una realización de la invención, la proporción ácido hialurónico:bimatoprost en la composición varía de aproximadamente 1:0.005 a aproximadamente 1:1, preferiblemente de aproximadamente 1:0.01 a aproximadamente 1:0.5, más preferiblemente de aproximadamente 1:0.025 a aproximadamente 1:0.25, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1:0.05 a aproximadamente 1:0.25, aún más preferiblemente de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:0.25. En una realización de la invención, la relación ácido hialurónico:travoprost en la composición es de aproximadamente 1:0.2.

- 40 El al menos un análogo de prostaglandina es un análogo de prostaglandina F2 α seleccionado del grupo que comprende 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinorprostaglandina F2 α isopropiléster (latanoprost), 20-etil prostaglandina F2 α (+)-éster isopropílico de fluprostenol (travoprost), 17-fenil-18,19,20-trinorprostaglandina F2 α -amida, 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinorprostaglandina F2 α -etilamida (bimatoprost), o una mezcla de dos o más de los mismos.

Latanoprost, travoprost, bimatoprost, como la mayoría de los análogos de prostaglandinas, son casi insolubles en agua.

- 45 En una realización de la invención, la composición comprende una cantidad, preferiblemente una cantidad eficaz para tratar o para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma en un sujeto que lo necesite, de un

- análogo de prostaglandina que varía de aproximadamente 0.001 y aproximadamente 0.1% en peso al volumen total de la composición (p/v). En una realización de la invención, la cantidad, preferiblemente la cantidad efectiva, de análogo de prostaglandina en la composición varía de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.5%, en peso al volumen total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.0005 a aproximadamente 0.1% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.05% p/v.
- En una realización, la composición de la invención comprende latanoprost en una cantidad, preferiblemente una cantidad efectiva que varía de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.5%, en peso al volumen total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.0005 a aproximadamente 0.1% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.05% p/v, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0.002% a aproximadamente 0.01% p/v y aún más preferiblemente de aproximadamente 0.005% p/v.
- En una realización, la composición de la invención comprende travoprost en una cantidad, preferiblemente una cantidad efectiva, que varía de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.5%, en peso al volumen total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.0005 a aproximadamente 0.1% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.05% p/v, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0.002% a aproximadamente 0.01% p/v y aún más preferiblemente de aproximadamente 0.004% p/v.
- En una realización, la composición de la invención comprende bimatoprost en una cantidad, preferiblemente una cantidad efectiva, que varía de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.5%, en peso al volumen total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.0005 a aproximadamente 0.1% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.05% p/v, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% p/v, aún más preferiblemente de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.04% p/v y aún uniforme más preferiblemente de aproximadamente 0.03% p/v.
- En una realización de la invención, la composición comprende además uno o más ingredientes activos adicionales, preferiblemente uno o más agentes antiglaucoma adicionales.
- Ejemplos de ingredientes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, bloqueadores β (como, por ejemplo, maleato de timolol o cloruro de carteolol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (como, por ejemplo, cloruro de dorzolamida) y agonistas adrenérgicos α (como, por ejemplo, tartrato de brimonidina).
- En una realización de la invención, la composición comprende al menos un análogo de prostaglandina con maleato de timolol. En una primera realización, la composición comprende latanoprost y maleato de timolol. En una segunda realización, la composición comprende travoprost y maleato de timolol. En una tercera realización, la composición comprende bimatoprost y maleato de timolol.
- En una realización de la invención, la cantidad de ingrediente activo adicional, preferiblemente de agente antiglaucoma adicional, varía de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5% en peso con respecto al volumen total de la composición. En otra realización de la invención, la cantidad de ingrediente activo adicional varía de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1% en peso al volumen total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.8% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 0.7% p/v.
- En otra realización de la invención, la composición comprende timolol, preferiblemente maleato de timolol, en una cantidad que varía de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1% en peso con respecto al volumen total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.8% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 0.7% p/v.
- En una realización, la composición de la invención comprende además ingredientes adicionales tales como, por ejemplo, un descongestionante, un acomodador del músculo ocular, un antiflogístico/estético, una vitamina, un aminoácido, siempre que el ingrediente no cause un problema tal como irritación de ojo.
- Ejemplos de descongestionantes incluyen, pero no se limitan a, epinefrina, clorhidrato de epinefrina, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de nafazolina, nitrato de nafazolina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de metilefedrina y similares.
- Ejemplos de acomodador del músculo ocular incluyen, pero no se limitan a, metilsulfato de neostigmina y similares.
- Ejemplos de antiflogístico/estético incluyen, pero no se limitan a, ácido ϵ -aminocaproico, alantoína, cloruro de berberina, sulfato de berberina, azulenosulfonato de sodio, glicirricinato de dipotasio, sulfato de zinc, lactato de zinc, cloruro de lisozima y similares.
- Ejemplos de vitamina incluyen, pero no se limitan a, dinucleótido de flavina adenina sodio, cianocobalamina, acetato de retinol, palmitato de retinol, clorhidrato de piridoxina, pantenol, pantotenato de calcio, pantotenato de sodio, acetato de tocoferol y similares.

Ejemplos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, L-asparaginato de potasio, L-asparaginato de magnesio, L-asparaginato de magnesio/potasio (como, por ejemplo, una mezcla en partes iguales), ácido aminoetilsulfónico, sulfato de condroitina de sodio y similares.

En una realización de la invención, la composición no comprende carbómeros y/o nanocápsulas de ácido hialurónico.

5 En una realización de la invención, la composición comprende, o consiste en:

- Latanoprost en una cantidad que varía de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.05% p/v, preferiblemente de aproximadamente 0.002 a aproximadamente 0.01% p/v, más preferiblemente de aproximadamente 0.005% p/v;
- Ácido hialurónico, en una cantidad que varía de 0.1 a 0.2% p/v, más preferiblemente de 0.1% p/v; dicho ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de 1.6 a 4 millones de Dalton (MDa), preferiblemente de 1.6 a aproximadamente 3 MDa, más preferiblemente de 1.6 a aproximadamente 2.4 MDa; preferiblemente, dicha composición comprende 0.1% p/v de ácido hialurónico 1.6 MDa;
- Excipientes, preferiblemente cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio deshidratado y fosfato de disodio anhidro; y
- Agua.

10 En una realización de la invención, la composición es estable por mayor tiempo. Por estable por mayor tiempo se entiende una composición caracterizada por el hecho de que la recuperación del análogo de prostaglandina (en porcentaje) durante un período específico de tiempo a una temperatura específica es superior al porcentaje deseado.

En una primera realización de la invención, una composición es estable por mayor tiempo si cumple los requisitos de la siguiente Prueba de Recuperación A:

20 Prueba de Recuperación A:

La Prueba de Recuperación A consiste en medir la recuperación del análogo de prostaglandina en una composición de análogo de prostaglandina conservada en un recipiente de vidrio a 25°C durante al menos 3 meses.

La concentración de prostaglandina de la composición se mide en $t=0$, es decir, tan pronto como se ha preparado la composición, denominando el valor obtenido como C_0 .

25 Luego, el recipiente de vidrio se conserva a una temperatura específica durante 3 meses.

Luego, al final de este período de tiempo específico ($t=3$ meses), se mide la concentración de análogo de prostaglandina de la composición. Denominándose el valor obtenido como C_3 .

Luego se calcula el valor $(C_3/C_0) \times 100$. Corresponde a la recuperación del análogo de prostaglandina.

30 La medición de la concentración del análogo de prostaglandina se realiza mediante Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) con bomba LC9, como, por ejemplo, una HPLC de Shimadzu equipada con un detector UV, usando una mezcla de dos fases móviles y usando software Shimadzu clase VP.

35 Se considera que una composición cumple con el requisito de la Prueba de Recuperación A y, por lo tanto, se considera como estable por mayor tiempo, si la recuperación del análogo de prostaglandina es superior a aproximadamente 80%, preferiblemente a aproximadamente 90%, y más preferiblemente a aproximadamente 95, 96, 97, 98, 99% o más.

En una segunda realización de la invención, una composición es estable por mayor tiempo si cumple con los requisitos de la siguiente Prueba de Recuperación B:

Prueba de Recuperación B:

40 La Prueba de Recuperación B consiste en medir la recuperación del análogo de prostaglandina en una composición de análogo de prostaglandina conservada en un recipiente de vidrio a 30-40°C durante 3 meses.

La concentración de prostaglandina de la composición se mide en $t=0$, es decir, tan pronto como se ha preparado la composición, denominándose el valor obtenido como C_0 .

Luego, el recipiente de vidrio se conserva a una temperatura específica durante 3 meses.

45 Luego, al final de este período específico de tiempo ($t=3$ meses), se mide la concentración de análogo de prostaglandina de la composición. Denominándose el valor obtenido como C_3 .

Luego se calcula el valor $(C_3/C_0) \times 100$. Corresponde a la recuperación del análogo de prostaglandina.

La medición de la concentración del análogo de prostaglandina se realiza mediante cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) con bomba LC9, como, por ejemplo, una HPLC de Shimadzu equipada con un detector UV, usando una mezcla de dos fases móviles y usando software Shimadzu clase VP.

Se considera que una composición cumple con el requisito de la Prueba de Recuperación B y, por lo tanto, se considera como estable por mayor tiempo, si la recuperación del análogo de prostaglandina es superior al 70%, preferiblemente a aproximadamente 80, 86, 90% y más preferiblemente a 96, 96.5, 97, 97.5, 98% o más.

- 5 En una realización, la composición oftálmica libre de conservantes de la invención puede almacenarse a temperatura ambiente (la temperatura ambiente en este documento se refiere a una temperatura que varía de aproximadamente 15 a aproximadamente 30°C, preferiblemente de aproximadamente 25°C), que incluye recipientes de dosis unitarias, pipetas y dispensadores de dosis unitarias.

- 10 Los estudios de estabilidad han demostrado que una composición oftálmica de latanoprost libre de conservantes de acuerdo con la invención es estable durante mucho tiempo, como por ejemplo, al menos tres meses, al menos 6 meses, al menos un año, preferiblemente dos años y más preferiblemente tres años. Se puede observar el mismo resultado para las composiciones que contienen travoprost o bimatoprost (véanse los Ejemplos).

- 15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8. En una realización de la invención, dicho excipiente farmacéuticamente aceptable es agua. En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende la composición libre de conservantes como se describió anteriormente. En una realización de la invención, la composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad eficaz del al menos un análogo de prostaglandina y/o una cantidad estabilizante de ácido hialurónico.

- 20 La presente invención también se refiere a un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9. En una realización, el medicamento de la invención comprende la composición libre de conservantes como se describió anteriormente. En una realización de la invención, el medicamento de la invención comprende una cantidad eficaz del al menos un análogo de prostaglandina y/o una cantidad estabilizante de ácido hialurónico.

La presente invención también se refiere a una composición oftálmica sin conservantes para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma en un sujeto que lo necesite, en donde la composición oftálmica es como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 25 Por lo tanto, otro objeto de la invención es una composición, una composición farmacéutica o un medicamento como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma en un sujeto que lo necesita.

De acuerdo con una realización de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento es para administración ocular, preferiblemente se administra tópicamente al ojo del sujeto.

- 30 Ejemplos de formulaciones adaptadas para la administración tópica en el ojo incluyen, pero no se limitan a, gotas para los ojos, pomada para los ojos, gel oftálmico, solución para lavado de ojos y similares. En una realización de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención está en forma de una máscara o una composición para aplicarse sobre las pestañas.

- 35 En una realización de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención es una solución, preferiblemente una solución acuosa. En una realización, la composición farmacéutica o el medicamento de la invención no comprende microesferas. En una realización de la invención, la composición, la composición farmacéutica o el medicamento es estéril.

En una realización de la invención, la composición oftálmica comprende además aditivos o excipientes convencionales. Ejemplos de aditivos o excipientes que se pueden agregar a la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a agentes reguladores, agentes de tonicidad, ajustadores de pH y agentes antioxidantes.

- 40 Ejemplos de agentes reguladores adecuados incluyen, pero sin limitación, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, fosfato de sodio anhidro, ácido cítrico o una sal del mismo (como, por ejemplo, citrato de sodio y similares), ácido glucónico o una sal del mismo (como, por ejemplo, gluconato de sodio y similares), ácido acético o una sal del mismo (como, por ejemplo, acetato de sodio y similares), ácido fosfórico o una sal del mismo (como, por ejemplo, ejemplo, monohidrogenofosfato de sodio y similares), varios aminoácidos tales como ácido glutámico y ácido ϵ -aminocaproico y reguladores Tris, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el agente regulador es dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, fosfato de disodio anhidro o una mezcla de los mismos. En otra realización, el agente regulador es una mezcla de dihidrogenofosfato de sodio deshidratado e hidrogenofosfato de disodio.

- 50 Ejemplos específicos de agentes de tonicidad incluyen, pero no se limitan a, glicerol, sorbitol, manitol, propilenglicol, glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, ribitol, galactitol, multitol, macrogol (como, por ejemplo, Macrogol 4000), lactitol y otros alcoholes de azúcar, cloruro de sodio, cloruro de potasio y cloruro de calcio. En una realización preferida, el agente de tonicidad se selecciona del grupo que comprende sorbitol (tal como, por ejemplo, D-sorbitol), glicerol y Macrogol 4000. En una realización de la invención, el agente de tonicidad es un agente de hipertonidad, preferiblemente es cloruro de sodio.

En una realización de la invención, el pH de la solución oftálmica está adaptado para evitar cualquier irritación del ojo después de la administración, y varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 8.0, y más preferiblemente de aproximadamente 6.2 a aproximadamente 7.2. En una realización de la invención, se usa un ajustador de pH, tal como, por ejemplo, fosfatos o boratos. Ejemplos de ajustadores de pH que pueden estar comprendidos en la composición de la invención incluyen, entre otros, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o una sal del mismo (como, por ejemplo, citrato de sodio, dihidrogenocitrato de sodio y similares), ácido fosfórico o una sal del mismo (como, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de potasio y similares), ácido acético o una sal del mismo (como, por ejemplo, acetato de sodio, acetato de amonio y similares), y ácido tartárico y/o ácido clorhídrico o una sal de los mismos. En una realización preferida, el ajustador de pH se selecciona del grupo que comprende hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio deshidratado.

En una realización de la invención, se puede añadir un antioxidante a la composición para evitar la oxidación de prostaglandinas. Ejemplos específicos de agentes antioxidantes incluyen, entre otros, nitrito de sodio, ácido ascórbico, estearato de ácido L-ascórbico, hidrogenosulfito de sodio, α -tioglicerina, ácido eritórbito, clorhidrato de cisteína, acetilcisteína, ácido etilendiaminotetraacético, ácido cítrico, dicloroisocianurato de potasio, dibutilhidroxitolueno, 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol, lecitina de soja, tioglicolato de sodio, tiomalato de sodio, vitamina A, vitamina C, vitamina E, tocoferol, pastormina de ascorbilo, pirosulfito de sodio, butilhidroxianisol, 1,3-butilenglicol, propilgalato de propilo, 2-mercaptobencimidazol y sulfato de oxiquinolina. Preferiblemente, el agente antioxidante es ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sales del mismo.

En una realización de la invención, la composición comprende dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, fosfato de sodio anhidro y/o cloruro de sodio, preferiblemente comprende dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, fosfato de sodio anhidro y cloruro de sodio.

En otra realización, la composición de la invención comprende D-sorbitol, glicerol y/o macrogol. En una realización, la composición de la invención comprende D-sorbitol, glicerol y/o Macrogol en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso con respecto al volumen total de la composición, preferiblemente que varía de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% (p/v), más preferiblemente de aproximadamente 4.5% (p/v).

En otra realización de la invención, la composición comprende EDTA. En una realización, la composición comprende EDTA en una cantidad que varía de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso con respecto al peso total de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1% (p/v), más preferiblemente de aproximadamente 0.05 % (p/v).

En otra realización de la invención, la composición de la invención comprende:

- monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio, fosfato de sodio anhidro y cloruro de sodio; y
- al menos uno de D-sorbitol, glicerol y/o Macrogol, preferiblemente uno de D-sorbitol, glicerol y/o Macrogol; y
- opcionalmente EDTA.

En una realización de la invención, la composición de la invención comprende además un vehículo. Preferiblemente, dicho vehículo es agua.

En este documento también se describe un método para tratar la hipertensión ocular y/o el glaucoma en un sujeto que lo necesita, en donde dicho método comprende administrar al sujeto una composición, composición farmacéutica o medicamento sin conservantes de acuerdo con la invención.

El método comprende la administración tópica al ojo del sujeto de la composición libre de conservantes, composición farmacéutica o medicamento de la invención.

En una realización de la invención, la composición se administra al sujeto al menos una vez a la semana, preferiblemente al menos dos veces a la semana, preferiblemente al menos una vez al día.

En una realización de la invención, se administra una cantidad de la composición que varía de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mL de la composición al sujeto, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2.5 mL, más preferiblemente de aproximadamente 0.15 a aproximadamente 1 mL, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.5 mL.

El experto en la materia apreciará que la cantidad de la composición para administrar así como la ruta de administración pueden depender de la gravedad de los síntomas del paciente con glaucoma por tratar. Una administración típica de la composición de la invención puede ser la administración tópica de aproximadamente una gota para los ojos una vez al día.

En una realización de la invención, el sujeto es diagnosticado con glaucoma y/o hipertensión ocular.

En otra realización, el sujeto está en riesgo de desarrollar glaucoma y/o hipertensión ocular. En una primera realización, dicho riesgo corresponde a una predisposición familiar al glaucoma y/o hipertensión ocular, tal como, por ejemplo, una predisposición genética al glaucoma y/o hipertensión ocular. En una segunda realización, dicho riesgo corresponde a la presencia, en el sujeto, de una PIO elevada. Otros ejemplos de factores de riesgo incluyen, entre otros, envejecimiento, alta miopía, hipertensión sistémica, enfermedad cardiovascular, migraña, vasoplasma periférico y daño nervioso previo.

En otra realización de la invención, el sujeto presenta una PIO que varía de aproximadamente 21 mm de Hg a aproximadamente 25 mm de Hg. En otra realización de la invención, el sujeto presenta una PIO que varía de aproximadamente 25 mm de Hg a aproximadamente 30 mm de Hg. En otra realización de la invención, el sujeto presenta una PIO superior a 30 mm de Hg.

La presente invención también se refiere a un proceso para fabricar la composición de la invención como se reivindica en la reivindicación 15.

En una realización, el proceso de la invención comprende mezclar el análogo de prostaglandina, ácido hialurónico o una sal del mismo y excipientes con un vehículo, preferiblemente agua, en un reactor.

En una realización de la invención, la mezcla comprende tres pasos:

(a) mezclar los excipientes, preferiblemente mediante agitación suave, y opcionalmente ajustar el pH de la solución resultante a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, más preferiblemente de aproximadamente 6.2 a aproximadamente 7.2 usando un ajustador de pH;

(b) añadir ácido hialurónico o una sal del mismo a una porción de la solución obtenida en la etapa (a), preferiblemente al 2 al 50% de la solución obtenida en la etapa (a), más preferiblemente a aproximadamente 5-20%, más preferiblemente a aproximadamente 10%; y mezclar, preferiblemente agitar la solución resultante; opcionalmente, la solución resultante se refrigera a aproximadamente 4-8°C;

(c) añadir el análogo de prostaglandina a la solución obtenida en la etapa (b); y mezclar, preferiblemente agitar la solución resultante;

(d) agregar a la solución del paso (c) la porción restante de la solución obtenida en el paso (a); y mezclando; y ajustar el agua al volumen final completo y agitar, tal como, por ejemplo, durante 75 minutos; y

(e) opcionalmente ajustar el pH de la solución resultante a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, preferiblemente a aproximadamente 5 a aproximadamente 8, más preferiblemente a aproximadamente 6.2 a aproximadamente 7.2 usando un ajustador de pH.

La solución resultante se filtra a continuación.

En una realización de la invención, la composición se filtra preferiblemente justo antes de la administración al sujeto, para evitar cualquier contaminación microbiana del sujeto.

En una realización de la invención, la composición de la invención es tal que, después de la filtración, el rendimiento de filtración es de al menos 75%, preferiblemente de al menos 80, 85, 90%, más preferiblemente de al menos 95, 96, 97, 98, 99% o más, en donde el rendimiento corresponde al porcentaje de análogo de prostaglandina recuperado, preferiblemente, dicho rendimiento de filtración se mide después de la filtración con un filtro de 0.2 µm. Los métodos para determinar el rendimiento de filtración son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de dicho método incluyen, entre otros, la Prueba B como se describe más adelante.

En una realización de la invención, la composición de la invención permanece estable después de la filtración, lo que significa que la cantidad de prostaglandina no disminuye sustancialmente después de la filtración de la composición de la invención. Se considera que una composición de prostaglandina permanece estable después de la filtración si cumple con el requisito de la siguiente Prueba de Filtración C:

Prueba de Filtración C

La Prueba de Filtración C consiste en medir la recuperación por filtración RF de la filtración de una composición de la invención a través de un filtro de 0.2 µm.

La concentración de prostaglandina de la composición se mide en $t=0$, es decir, tan pronto como se ha preparado la composición, denominándose el valor obtenido como C_0 .

Luego, la composición se filtra a través de un filtro de 0.2 µm.

Luego, después de la filtración, se mide la concentración de análogo de prostaglandina de la composición. El valor obtenido se llama C_F .

El valor F_R se calcula de la siguiente manera: $(C_F/C_0) \times 100$.

La medición de la concentración de análogo de prostaglandina se realiza mediante Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) con bomba LC9, como, por ejemplo, una HPLC de Shimadzu equipada con un detector UV, usando una mezcla de dos fases móviles y usando el software Shimadzu clase VP.

- 5 Se considera que una composición permanece estable después de la filtración si su RF es superior al 75%, preferiblemente superior al 80, 85, 90%, más preferiblemente superior al 95, 96, 97, 98, 99% o más.

La composición de la invención se envasa después de la filtración. En una realización de la invención, el envase, tal como, por ejemplo, un recipiente o una botella fabricada para contener la composición de la invención, se moldea justo antes del llenado y cierre. Un ejemplo de un proceso de fabricación de la invención se muestra en la Figura 6.

- 10 En una realización de la invención, la composición se envasa en una dosis unitaria o en una forma multidosis, preferiblemente en una dosis unitaria o en un recipiente multidosis. Preferiblemente, la composición de la invención se envasa en un recipiente de dosis unitaria.

- 15 En una realización de la invención, la composición de la invención se envasa en recipientes de plástico generales para preparaciones de gotas para los ojos. Ejemplos de materiales que pueden usarse para el recipiente incluyen, pero no se limitan a, una resina termoplástica como, por ejemplo, polietileno (PE), polietileno de baja densidad (PEBD), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (TPE), naftalato de polietileno (PEN), polialilato (PA); o un copolímero de policarbonato de etileno/alcohol vinílico. Preferiblemente, la resina termoplástica utilizada es satisfactoria en términos de coste, resistencia, transmitancia óptica, propiedad de barrera a gas o vapor de agua (permeación de humedad) y similares. En una realización preferida, el envase es un recipiente de dosis unitaria o multidosis producido en PEBD.

- 20 En una realización de la invención, el recipiente comprende un filtro en la parte superior, preferiblemente un filtro de 0.2 μ M. Ejemplos de material para el filtro en la parte superior del recipiente incluyen, entre otros, polietersulfona (PES), fluoruro de polivinilideno (FPVD), policarbonato, politetrafluoroetileno (PTFE) y éster de celulosa mixta (ECM). Preferiblemente, el filtro está hecho de polietersulfona. Los filtros hechos de polietersulfona están disponibles comercialmente e incluyen Millipore Express® y Millipore Express PLUS® fabricados por Millipore Corporation.

- 25 En una realización de la invención, las composiciones oftálmicas de acuerdo con la invención pueden acondicionarse en recipientes de dosis unitarias o en recipientes de dosis múltiples tales como Comod® (Ursapharm Arzneimittel GmbH), Novelia® (Rexam), Ophthalmic Squeeze Dispenser (Aptar) o recipientes equivalentes que permiten el suministro de soluciones oftálmicas sin conservantes durante mucho tiempo. Estos recipientes multidosis sin aire están equipados con un sistema que evita la penetración de aire en la botella después de la instilación que podría ser responsable de la contaminación microbiana de la composición oftálmica estéril.

- 30 En una realización, la composición de la invención se envasa en un recipiente de dosis unitaria fabricado por el método de moldeo por soplado.

En una realización, el recipiente de dosis unitarias tiene un volumen que varía de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mL, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5 mL, más preferiblemente de aproximadamente 1 mL.

- 35 En una realización de la invención, el recipiente de dosis unitaria se llena con un volumen de la composición de la invención que varía de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mL, preferiblemente de 0.1 a aproximadamente 1 mL, más preferiblemente de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.5 mL.

- 40 Se conoce una gran variedad de formas en tales recipientes. Se ven ejemplos típicos en los documentos US 5,409,125 y US 6,241,124. En una realización de la invención, el recipiente puede tener una forma cilíndrica. Es posible seleccionar apropiadamente una capacidad del recipiente en el caso de un recipiente multidosis.

En una realización de la invención, el recipiente multidosis que comprende la composición de la invención tiene una capacidad que varía de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 mL, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mL, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mL.

En una realización de la invención, la composición se envasa en pipetas y dispensadores de dosis unitarias.

- 45 El solicitante demostró sorprendentemente que la presencia de ácido hialurónico en una composición oftálmica que comprende un análogo de prostaglandina conduce a una estabilidad mejorada del análogo de prostaglandina. La estabilidad mejorada se midió en composiciones conservadas a temperatura ambiente o en condiciones de estrés (temperatura que varía de 30 o 40°C o más).

- 50 Por consiguiente, la composición de la invención mejora la estabilidad química de un análogo de prostaglandina. Dicho análogo de prostaglandina se selecciona del grupo que comprende latanoprost, bimatoprost y travoprost.

La composición de la presente invención presenta por lo tanto las siguientes ventajas:

- es estable a temperatura ambiente, durante al menos 1 mes, preferiblemente al menos 2, 3, 4, 5 o 6 meses, más preferiblemente durante al menos 1, 2 o 3 años;

- presenta las mismas propiedades farmacocinéticas que el Xalatan® cuando se aplica tópicamente en el ojo;
 - se puede filtrar fácilmente;
 - no comprende conservantes con propiedades antimicrobianas, como, por ejemplo, CBA, evitando así la toxicidad relacionada;
- 5 • el análogo de prostaglandina se solubiliza eficientemente en la composición.

Breve descripción de los dibujos

[0136]

La Figura 1 es una combinación de histogramas que muestran el porcentaje de recuperación de latanoprost en función del tiempo, para composiciones de latanoprost que no comprenden ácido hialurónico (Sin Polímero) o ácido hialurónico que tiene un peso molecular de 1.6 MDa o 2.4 MDa. La recuperación de latanoprost se midió después de la preservación de la composición a 2-4°C (A), 25°C (B), 30°C (C) o 40°C (D).

La Figura 2 es una combinación de histogramas que muestran el porcentaje de recuperación de travoprost en función del tiempo, para composiciones de travoprost que no contienen ácido hialurónico (Sin Polímero) o ácido hialurónico que tiene un peso molecular de 1.6 MDa. La recuperación de travoprost se midió después de la preservación de la composición a 25°C (A) o 40°C (B).

La Figura 3 es una combinación de histogramas que muestran el porcentaje de recuperación de bimatoprost en función del tiempo, para composiciones de bimatoprost que no comprenden ácido hialurónico (Sin Polímero) o ácido hialurónico que tiene un peso molecular de 1.6 MDa. La recuperación de bimatoprost se midió después de la preservación de la composición a 25°C (A) o 40°C (B).

La Figura 4 es una combinación de histogramas que muestran el porcentaje de recuperación de latanoprost en función del tiempo, para composiciones que comprenden latanoprost; latanoprost y ácido hialurónico 1.6 MDa o latanoprost, timolol y ácido hialurónico 1.6 MDa. La recuperación de latanoprost se midió después de la preservación de la composición a 2-4°C (A) o 25°C (B).

La Figura 5 es un histograma que muestra el porcentaje de recuperación de prostaglandinas a los 3 meses en función del peso molecular del ácido hialurónico presente en la composición de prostaglandinas. Las prostaglandinas probadas son latanoprost, travoprost y bimatoprost. El porcentaje del 100% corresponde a la cantidad de prostaglandina presente en la composición en t=0. (*): diferencia estadísticamente significativa (P<0.01).

La Figura 6 es un gráfico de un proceso de fabricación de la invención.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Soluciones oftálmicas para colirio

Las diferentes soluciones oftálmicas para gotas oculares se describen aquí como composiciones preferidas. Sin embargo, tales ejemplos no deben interpretarse de ninguna manera en un sentido limitativo, sino más bien como posibles métodos de realización que eventualmente pueden modificarse sin separarse del concepto de esta invención.

Ejemplo de protocolo utilizado para preparar soluciones que contienen un análogo de prostaglandina:

Se añadieron hidrogenofosfato de disodio anhidro y dihidrogenofosfato de sodio dihidrato a una solución de cloruro de sodio. Después de agitar 10 minutos, se midió el pH de la solución, llamada "solución 1", y se ajustó a 6.3-7.1 usando solución de fosfato de disodio al 10% o solución de dihidrogenofosfato de sodio al 10%. Luego, se añadió ácido hialurónico al 10% de la solución 1. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos o hasta la disolución completa para dar una "solución 2", y se refrigeró a al menos 4-8°C. Después de eso, se añadió el análogo de prostaglandina. Después de agitar durante 30 minutos, la composición se mezcló con el 90% restante de la solución 1 y se usó agua purificada para completar el volumen final. Luego, la composición se agitó durante 75 minutos y se comprobó y corrigió el pH si fuera necesario. Finalmente, se realizó una filtración estéril con un filtro de membrana (0.2 µm) para obtener una solución transparente e incolora libre de partículas.

Se usó un rango de HA (0.6 a 3 MDa) para establecer la solubilidad y la estabilidad. Todas las muestras de análogos de prostaglandinas se prepararon usando dilución de latanoprost (0.005 g), travoprost (0.004 g) o bimatoprost (0.03 g) en condiciones seguras para obtener una solución transparente e incolora libre de partículas usando regulador fosfato que contiene agua, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato y fosfato de disodio anhidro como reguladores, cloruro de sodio como agente de hipertonicidad, y en algunas composiciones: D-Sorbitol o Macrogol 4000 como agente isotónico, y EDTA como agente antioxidante, con una osmolaridad de control (240-290 mosmol/kg) y pH equilibrado (6.3 a 7.1). Latanoprost, travoprost y bimatoprost se compraron de Finetech (Israel), Aceto (Francia) y Teva API Division (Italia). El ácido hialurónico se adquirió de Shiseido (Japón) o Contipro (República Checa). Los análisis se realizaron en composiciones oftálmicas contenidas en envases de dosis unitarias.

Fórmula probada con ácido hialurónico al 0.15%

[0141]

Tabla 1: Ejemplos de compuestos utilizados en las soluciones oftálmicas de colirio

Sustancia	Función
Latanoprost	Sustancia activa
Travoprost	Sustancia activa
Bimatoprost	Sustancia activa
Timolol (maleato)	Sustancia activa
Ácido hialurónico	Solubilizador y estabilizador
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	Agente regulador
Fosfato de disodio anhidro	Agente regulador
Cloruro de sodio	Agente de hipertonicidad
D-Sorbitol	Agente isotónico
Glicerol	Agente isotónico
Macrogol 4000	Agente isotónico
Edetato de disodio (EDTA)	Agente antioxidante
Agua purificada	Vehículo

Tabla 2: Soluciones oftálmicas para colirio que contienen 0.005% de Latanoprost con o sin ácido hialurónico

Sustancia	Composición A por 100 mL	Composición B por 100 mL	Composición C por 100 mL
Latanoprost	0.005 g	0.005 g	0.005 g
Ácido Hialurónico 1.6 MDa	-	0.15 g	-
Ácido Hialurónico 2.4 MDa	-	-	0.15 g
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	0.46 g	0.46 g	0.46 g
Fosfato de disodio anhidro	0.474 g	0.474 g	0.474 g
Cloruro de sodio	0.41 g	0.41 g	0.41 g

Sustancia	Composición A por 100 mL	Composición B por 100 mL	Composición C por 100 mL
Agua purificada	Qs 100 mL	Qs 100 mL	Qs 100 mL

Tabla 3: Soluciones oftálmicas para colirio que comprenden 0.004% de travoprost o 0.03% de bimatoprost con 0.15% de Ácido Hialurónico

Sustancia	Composición D por 100 mL	Composición E por 100 mL
Travoprost	0.004 g	-
Bimatoprost	-	0.03 g
Ácido Hialurónico 1.6 MDa	0.15 g	0.15 g
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	0.46 g	0.46 g
Fosfato de disodio anhidro	0.474 g	0.474 g
Cloruro de sodio	0.41 g	0.41 g
Agua purificada	Qs 100 mL	Qs 100 mL

Tabla 4: Soluciones oftálmicas para colirio que comprenden 0.005% de latanoprost, 0.004% de travoprost o 0.03% de bimatoprost con 0.5% de maleato de timolol y 0.15% de ácido hialurónico

Sustancia	Composición F por 100 mL	Composición G por 100 mL	Composición H por 100 mL
Latanoprost	0.005 g	-	-
Travoprost	-	0.004 g	-
Bimatoprost	-	-	0.03 g
Maleato de timolol	0.68 g	0.68 g	0.68 g
Ácido Hialurónico 1.6 MDa	-	-	0.15 g
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	0.46 g	0.46 g	0.46 g
Fosfato de disodio anhidro	0.474 g	0.474 g	0.474 g
Cloruro de sodio	0.41 g	0.41 g	0.41 g
Agua purificada	Qs 100 mL	Qs 100 mL	Qs 100 mL

Fórmula probada con ácido hialurónico al 0.10%

Tabla 5: Soluciones oftálmicas para colirio que comprenden 0.005% de latanoprost con o sin 0.5% de maleato de timolol y 0.10% de ácido hialurónico

Sustancia	Composición I por 100 mL	Composición J por 100 mL
Latanoprost	0.005 g	0.005 g
Maleato de timolol	-	0.50 g
Ácido Hialurónico 1.6 MDa	0.10 g	0.10 g
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	0.52 g	0.52 g
Fosfato de disodio anhidro	0.474 g	0.474 g
Cloruro de sodio	0.41 g	0.41 g
Agua purificada	Qs 100 mL	Qs 100 mL

Variación de excipientes

Tabla 6: Soluciones oftálmicas para colirio que comprenden 0.005% de latanoprost/0.10% de ácido hialurónico con sorbitol, glicerol o Macrogol 4000

Sustancia	Composición K por 100 mL	Composición L por 100 mL	Composición M por 100 mL
Latanoprost	0.005 g	0.005 g	0.005 g
Ácido Hialurónico 1.6 MDa	0.100 g	0.100 g	0.100 g
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	0.52 g	0.52 g	0.52 g
Fosfato de disodio anhidro	0.474 g	0.474 g	0.474 g
Cloruro de sodio	0.38 g	0.38 g	0.38 g
D-sorbitol	4.50 g	-	-
Glicerol	-	4.50 g	-
Macrogol 4000	-	-	4.50 g
Agua purificada	Qs 100 mL	Qs 100 mL	Qs 100 mL

Tabla 7: Soluciones oftálmicas para colirio que comprenden 0.005% de latanoprost/0.10% de ácido hialurónico/EDTA con sorbitol, glicerol o Macrogol 4000

Sustancia	Composición N por 100 mL	Composición O por 100 mL
Latanoprost	0.005 g	0.005 g
Ácido Hialurónico 1.6 MDa	0.100 g	0.100 g
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato	0.52 g	0.52 g
Fosfato de disodio anhidro	0.474 g	0.474 g
Cloruro de sodio	0.38 g	0.38 g
D-Sorbitol	4.50 g	-
Macrogol 4000	-	4.50 g
Edetato de disodio (EDTA)	0.05 g	0.05 g
Agua purificada	Qs 100 mL	Qs 100 mL

Ejemplo 2: Estudios de estabilidad química

5 Para medir la estabilidad intrínseca del análogo de prostaglandina en las composiciones de la invención, el solicitante desarrolló pruebas de estabilidad durante las cuales las composiciones de la invención fueron sometidas a temperaturas específicas (hasta 40°C) durante un período de tiempo específico. El estudio de estabilidad se realizó en muestras a diferentes temperaturas: en refrigeración de 2-4°C (prueba de estabilidad a largo plazo), a 25°C (prueba de estabilidad acelerada), a 30°C (prueba de estabilidad al estrés 1) y a 40°C (prueba de estabilidad al estrés 2).

10 La evaluación de las recuperaciones de latanoprost, travoprost y bimatoprost se realizó mediante Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) con bomba LC9. En resumen, las muestras se conservaron en un recipiente de vidrio. Los contenidos de latanoprost, travoprost y bimatoprost se determinaron con un HPLC (Shimadzu) equipado con un detector UV y usando una mezcla de dos fases móviles y usando el software Shimadzu clase VP.

Los resultados se presentan en las Figuras 1-4, en donde se representa el porcentaje de recuperación de latanoprost, travoprost y/o bimatoprost.

15 La Figura 1 representa la recuperación de latanoprost medida con las composiciones A (sin HA), B (HA 1.6 Mda) y C (HA 2.4 MDa). Como se muestra en la Figura 1A-D, el porcentaje de recuperación de latanoprost aumenta en presencia de ácido hialurónico, sea cual sea la temperatura. Además, este efecto se observa tanto para el peso molecular probado del ácido hialurónico, es decir, 1.6 MDa y 2.4 MDa.

20 Como se muestra en la Figura 2, esta mejora de la recuperación de prostaglandinas por el ácido hialurónico también se mide con travoprost (la composición con ácido hialurónico 1.6 MDa corresponde a la composición D como se describió anteriormente).

Se obtuvieron resultados similares para una composición que comprende bimatoprost, como se muestra en la Figura 3, en donde la composición con ácido hialurónico 1.6 MDa corresponde a la composición E como se describió anteriormente.

25 Tomados en conjunto, estos resultados mostraron sorprendentemente que el ácido hialurónico (ya sea 1.6 MDa o 2.4 MDa) confiere estabilidad a una solución de gotas oculares de prostaglandina durante al menos 3 meses e incluso bajo condiciones de estrés (40°C).

Además, se realizó una prueba de recuperación a largo plazo (6 meses) a 2-4°C o 25°C, usando una composición que comprende latanoprost (composición A); latanoprost y ácido hialurónico 1.6 MDa (composición I) o latanoprost, timolol y ácido hialurónico 1.6 MDa (composición J). Los resultados se presentan en la Figura 4.

30 Sorprendentemente, como se muestra en la Figura 4, la presencia de ácido hialurónico (1.6 MDa) confiere estabilidad a las soluciones de latanoprost y latanoprost/timolol desde después de 6 meses a 25°C.

Ejemplo 3: Estabilidad química de la prostaglandina en presencia de un rango de peso molecular del ácido hialurónico

Se usó un rango de peso molecular del ácido hialurónico (0.6 a 3.0 millones de Dalton (MDa)) para estudiar la estabilidad de las prostaglandinas. Las composiciones probadas comprendieron prostaglandina (0.005% de latanoprost o 0.004% de travoprost o 0.03% de bimatoprost) y 0.15% (p/v) de ácido hialurónico en regulador fosfato. La evaluación de las recuperaciones de latanoprost, travoprost y bimatoprost se realizó mediante Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC). En resumen, las muestras se conservaron en un recipiente de vidrio durante 3 meses a 40°C. Los contenidos de latanoprost, travoprost y bimatoprost se determinaron con un HPLC (Shimadzu) equipado con un detector UV y usando una mezcla de dos fases móviles y usando el software Shimadzu clase VP.

Los resultados se expresan como el porcentaje de recuperación de prostaglandinas a los 3 meses (t=3 meses) en comparación con la concentración inicial de prostaglandinas (es decir, el porcentaje de recuperación de prostaglandinas en t=0 es del 100%).

Los resultados de la prueba de recuperación se presentan en la Figura 5. Como se muestra en la Figura 5, el porcentaje de recuperación de prostaglandinas aumenta estadísticamente cuando el peso molecular del ácido hialurónico es superior o igual a 1.6 MDa. Este efecto se observa con las tres prostaglandinas probadas, es decir, latanoprost, travoprost y bimatoprost.

Ejemplo 4: Estudio comparativo de la farmacocinética ocular en conejos pigmentados

Se ha realizado un estudio comparativo de la farmacocinética ocular para comparar la persistencia de latanoprost (forma ácida) en dos tejidos oculares (córnea y conjuntiva), después de la instilación de una dosis única de tres composiciones oftálmicas de gotas para los ojos que contienen latanoprost al 0.005%. El objetivo del estudio es evaluar si la composición A o la composición B tienen un perfil cinético ocular equivalente al del producto de referencia comercial Xalatan®.

En resumen, se realizó un estudio comparativo en tres grupos de 9 conejos pigmentados. Se instiló una gota de una composición oftálmica de gotas oftálmicas tópicas al 0.005% en el ojo derecho de los conejos (una gota = 50 µL), y el ojo izquierdo se usó como control negativo. El producto de referencia que contiene conservante (Xalatan®) se administró al primer grupo y los otros grupos recibieron la solución oftálmica de gotas oftálmicas sin conservante (composición A para el grupo n° 2 y composición B para el grupo n° 3). La recuperación de latanoprost (forma ácida) se determinó por HPLC después de la extracción de la conjuntiva y la córnea. Se probaron tres conejos por grupo en cada momento de análisis.

Tabla 8: Estudio comparativo farmacocinético ocular entre Xalatan®, y la composición A y la composición B

Formulación	Tejidos	0,5 h*	6 h*	24 h*
Xalatan®	Córnea	100%	5.8%	0.3%
	Conjuntiva	100%	1.2%	0.5%
Composición A	Córnea	100%	5.5%	0.2%
	Conjuntiva	100%	1.1%	0.4%
Composición B	Córnea	100%	5.7%	0.3%
	Conjuntiva	100%	1.2%	0.3%
* Las muestras se agruparon desde tres animales por punto de tiempo.				

Estos resultados muestran que las concentraciones de latanoprost restante en la córnea y en la conjuntiva tanto 6 como 24 horas después de la instilación fueron equivalentes entre las tres composiciones probadas, es decir, Xalatan®; composición A que comprende latanoprost; y composición B que comprende latanoprost y ácido hialurónico.

Por lo tanto, la cinética de concentración ocular de latanoprost después de la instilación única de una gota de una composición oftálmica tópica al 0.005% parece ser equivalente para los grupos 1, 2 y 3.

Se sabe por el experto en la materia que el latanoprost administrado tópicamente llega al interior del ojo, como, por ejemplo, el humor acuoso (Sjöquist et al, Drug Metab. Disp. 1998, 26, 745). En consecuencia, como la cinética de concentración medida es equivalente en la córnea y en la conjuntiva entre Xalatan® y la composición de la invención (que contienen Latanoprost, y solo difieren por la presencia de CBA o ácido hialurónico, respectivamente), la cinética de concentración en el interior del ojo, especialmente en el humor acuoso, también son equivalentes.

Ejemplo 5: Protocolo de ensayo clínico

El objetivo principal de este ensayo clínico fue demostrar la no inferioridad de la composición de gotas de la invención para ojos (que comprende 50 µg/mL de latanoprost y excipientes sin conservante) en comparación con las gotas comerciales para ojos de latanoprost (Xalatan®, Pfizer) que contiene conservantes, en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto o la hipertensión intraocular mediante la disminución promedio de la PIO diurna medida entre la primera y la última visita. Además, también se evaluaron la seguridad y la tolerancia de la composición de la invención.

Sujetos

El ensayo clínico se realizó en 150 sujetos (75 pacientes fueron asignados al azar en cada uno de los dos grupos de tratamiento, recibiendo la composición de la invención o Xalatan®). Los sujetos seleccionados para este ensayo clínico tenían al menos 18 años de edad, hombres o mujeres, con glaucoma de ángulo abierto primario unilateral o bilateral o hipertensión ocular. Estuvieron en tratamiento con una preparación análoga de prostaglandinas reductoras de la PIO durante al menos 6 meses y poseían una PIO < 21 mm de Hg, con una agudeza visual mejor corregida ≥ 20 de 100 correspondiente a logMAR de 0.7 en ambos ojos.

Métodos

Las gotas oculares de la composición de la invención o de Xalatan® se administraron tópicamente en el ojo durante 28 días. Se administró una gota de la composición en los ojos afectados una vez al día, por la noche (a las 21 horas +/- 15 min).

La presión intraocular se midió utilizando, por ejemplo, el tonómetro de aplanamiento Goldmann (que es el instrumento estándar de oro actual para medir la PIO). Mide la PIO al aplanar un área de la córnea y medir la cantidad de presión necesaria para aplanar esa área de la córnea. Debido a que el instrumento necesita entrar en contacto con el ojo, los médicos primero administraron gotas anestésicas para adormecer el ojo y gotas de tinte de fluoresceína para hacer que la película lagrimal sea más visible durante el proceso de medición.

Se evaluaron los parámetros oftálmicos (agudeza visual, presión intraocular, molestias oculares ...), así como los parámetros generales (presión arterial, frecuencia cardíaca y similares). Se programaron cuatro visitas, desde el Día 1 (día de inicio) hasta el Día 28 (visita final). La evaluación de cada participante en el ensayo clínico fue realizada por investigadores desconocedores de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Una composición destinada a la administración tópica en el ojo, que comprende al menos un análogo de prostaglandina seleccionado del grupo que comprende latanoprost, bimatoprost y travoprost, como compuesto activo, caracterizada porque dicha composición comprende una cantidad estabilizante que varía de 0.1 a 0.2% en peso con respecto al volumen total de la composición de al menos un ácido hialurónico o una sal del mismo que tiene un peso molecular que varía de 1.6 a 4 MDa, estando dicha composición libre de conservantes con propiedades antimicrobianas o microestáticas, estando libre de ciclodextrina y estando libre de microesferas.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de 1.6 a 3 MDa.
3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende monohidrato de dihidrogenofosfato de sodio y/o fosfato de disodio anhidro.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una cantidad de dicho al menos un análogo de prostaglandina que varía de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.5% en peso al volumen total de la composición.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además otro ingrediente activo.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además maleato de timolol.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:
 - Latanoprost en una cantidad que varía de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.05% p/v;
- Excipientes y
- Agua.
8. Una composición farmacéutica que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Un medicamento que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma en un sujeto que lo necesite.
11. La composición, composición farmacéutica o medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o el glaucoma en un sujeto que lo necesite mediante administración tópica en el ojo.
12. La composición, composición farmacéutica o medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, que se administra al menos una vez al día.
13. La composición, composición farmacéutica o medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que se envasa en una dosis unitaria o en una forma multidosis.
14. La composición, composición farmacéutica o medicamento de acuerdo con la reivindicación 13, que se envasa en un recipiente hecho de polietileno de baja densidad.
15. Un proceso para fabricar la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende los pasos de:
 - mezclar el ácido hialurónico o una sal del mismo, el análogo de prostaglandina y el excipiente;
 - filtrar la composición resultante; y
 - envasar la composición filtrada, preferiblemente en un recipiente moldeado justo antes del llenado.

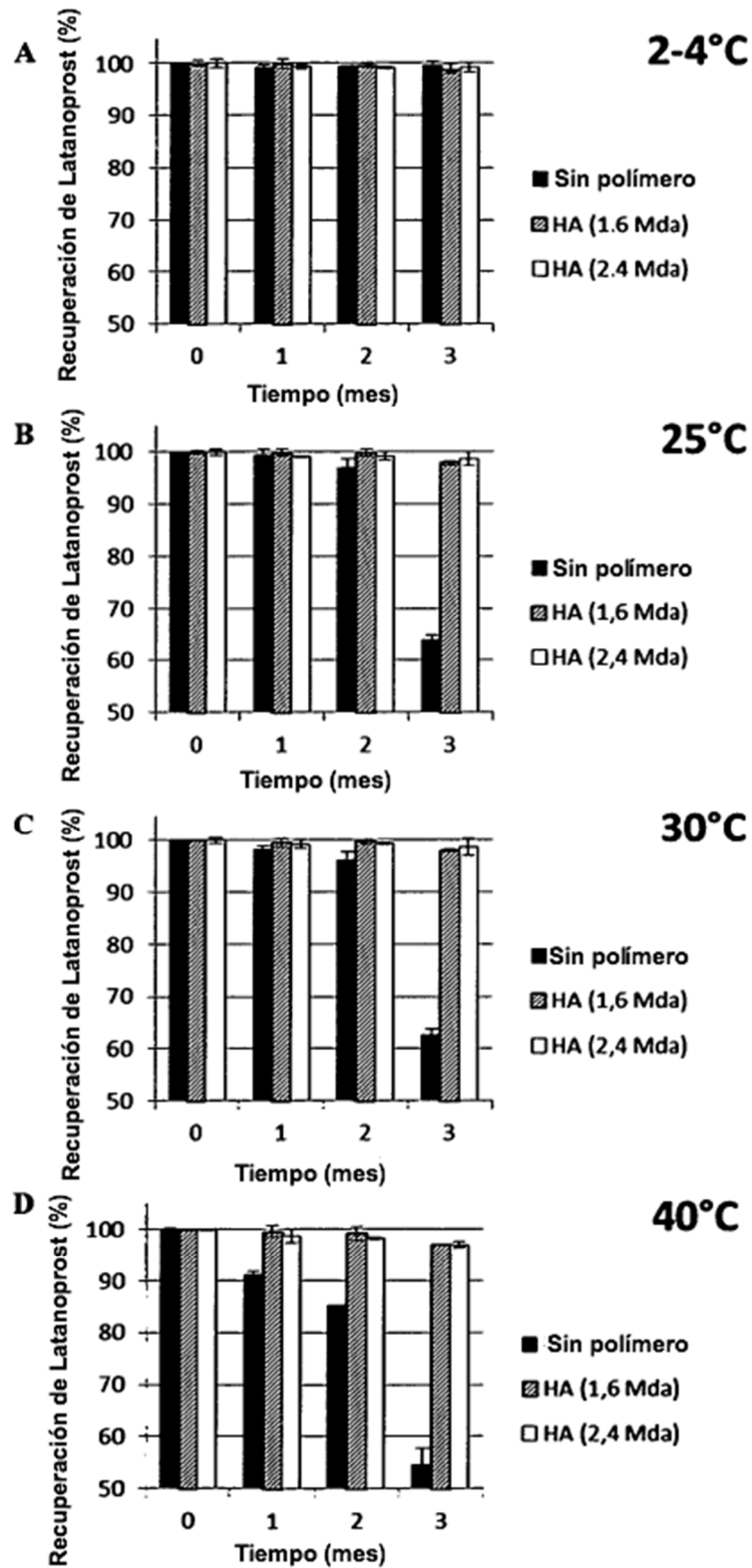


FIG. 1

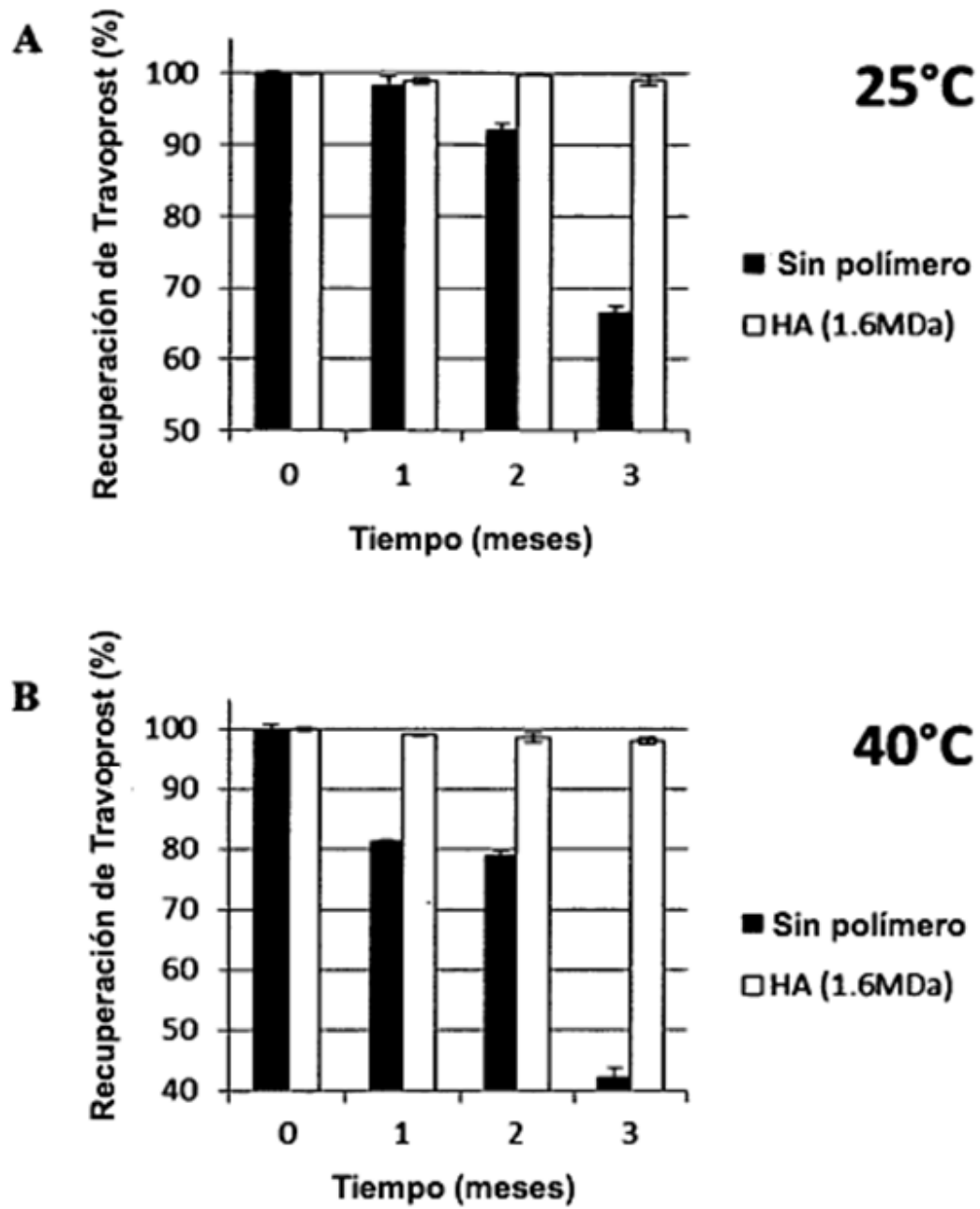


FIG. 2

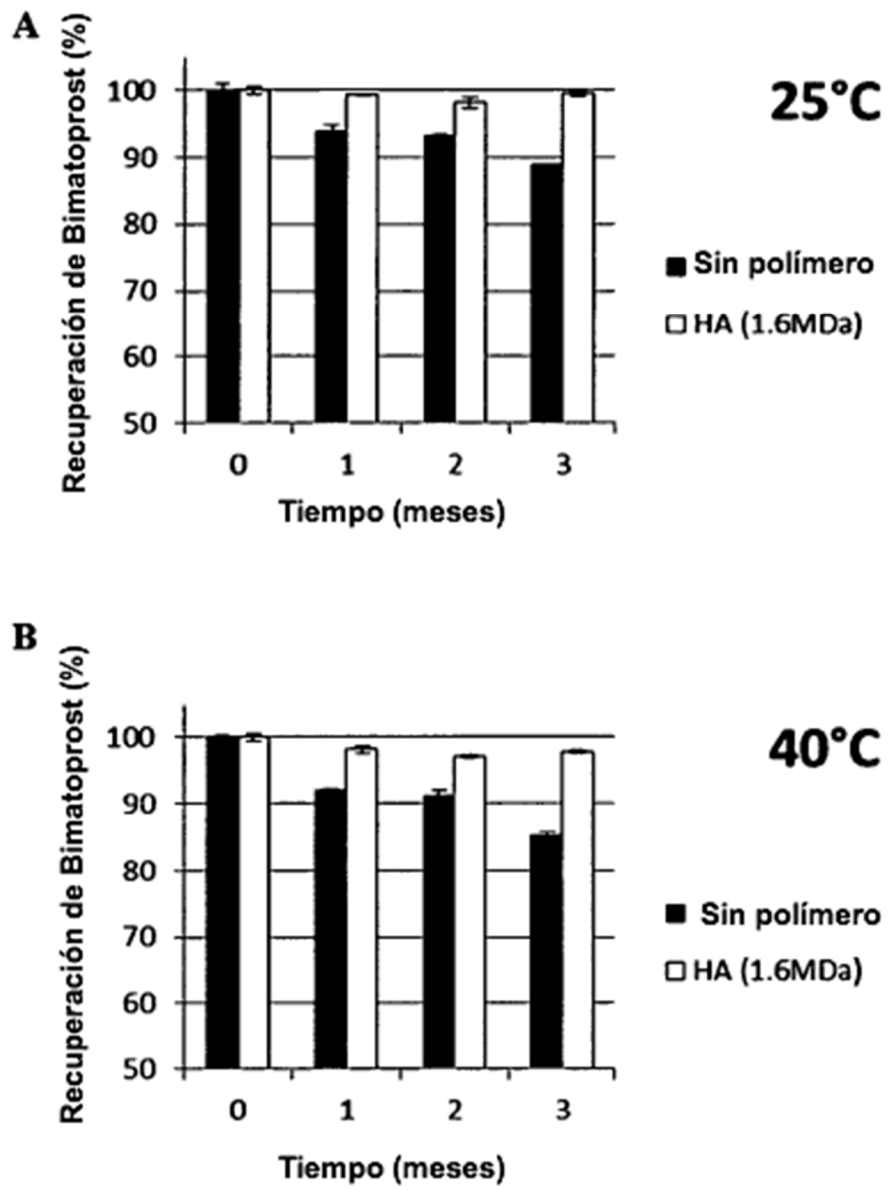


FIG. 3

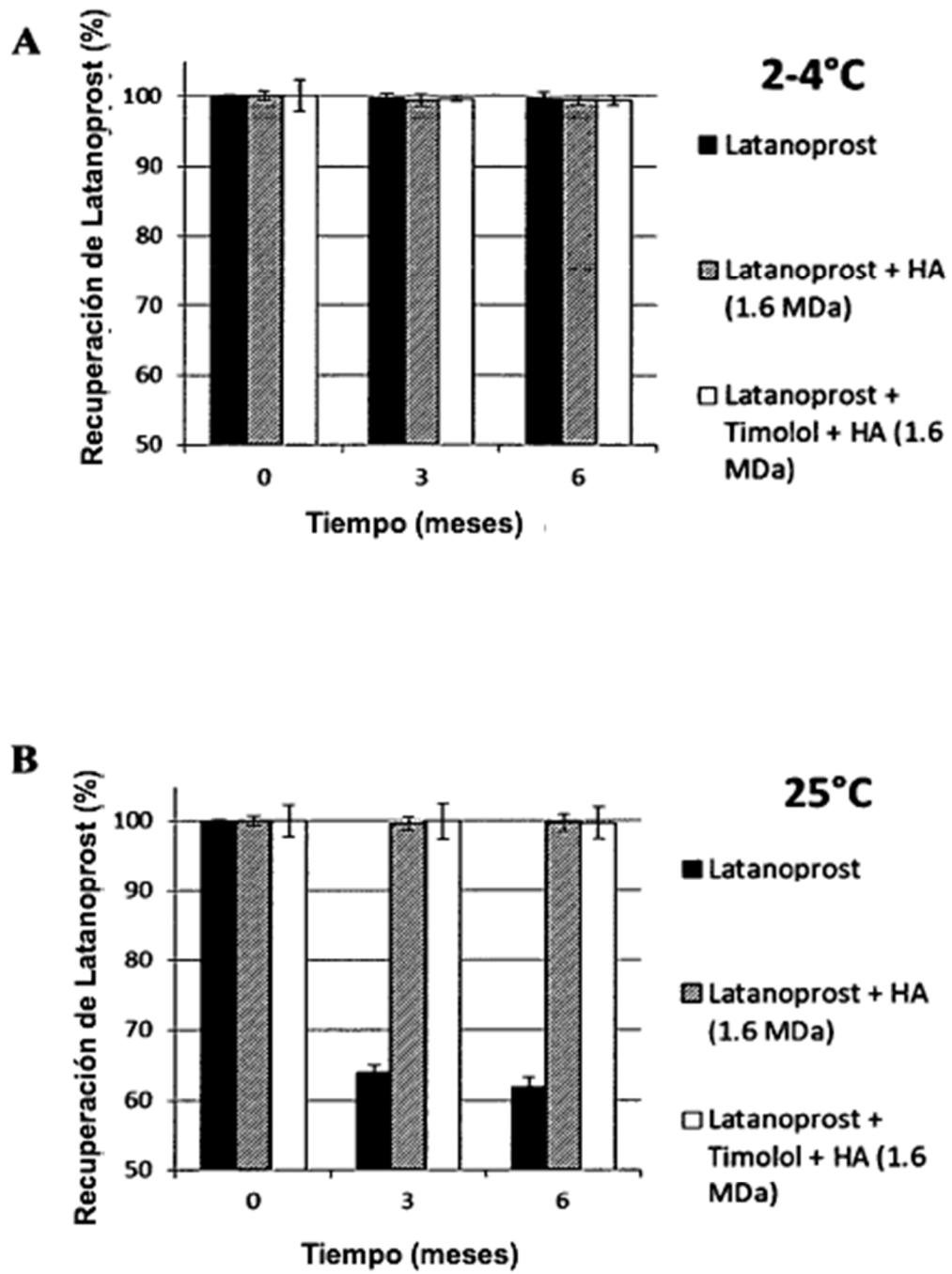


FIG. 4

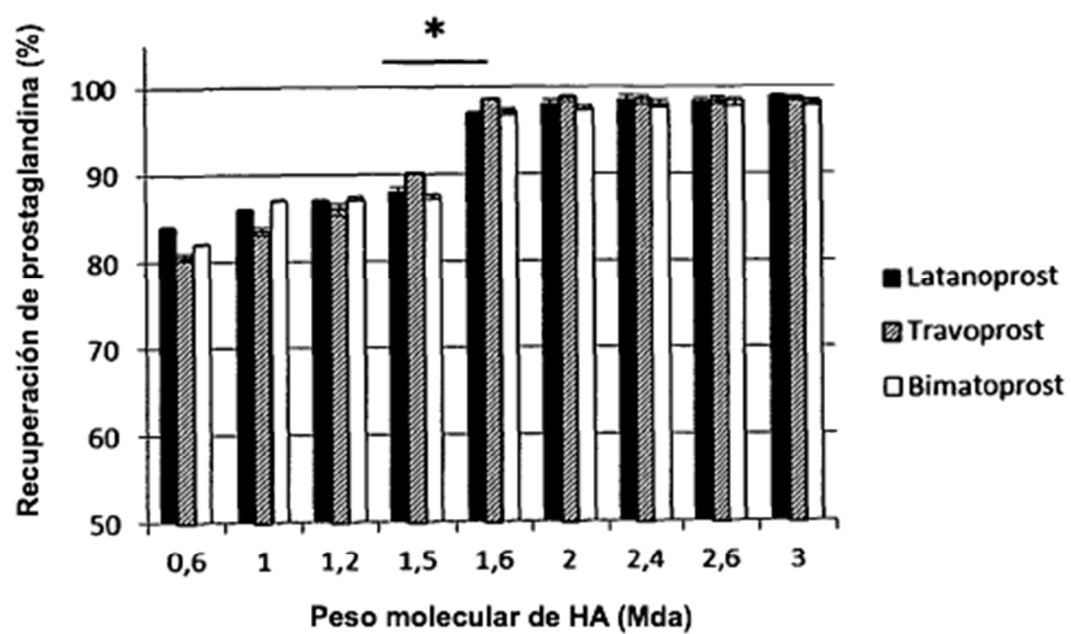


FIG. 5

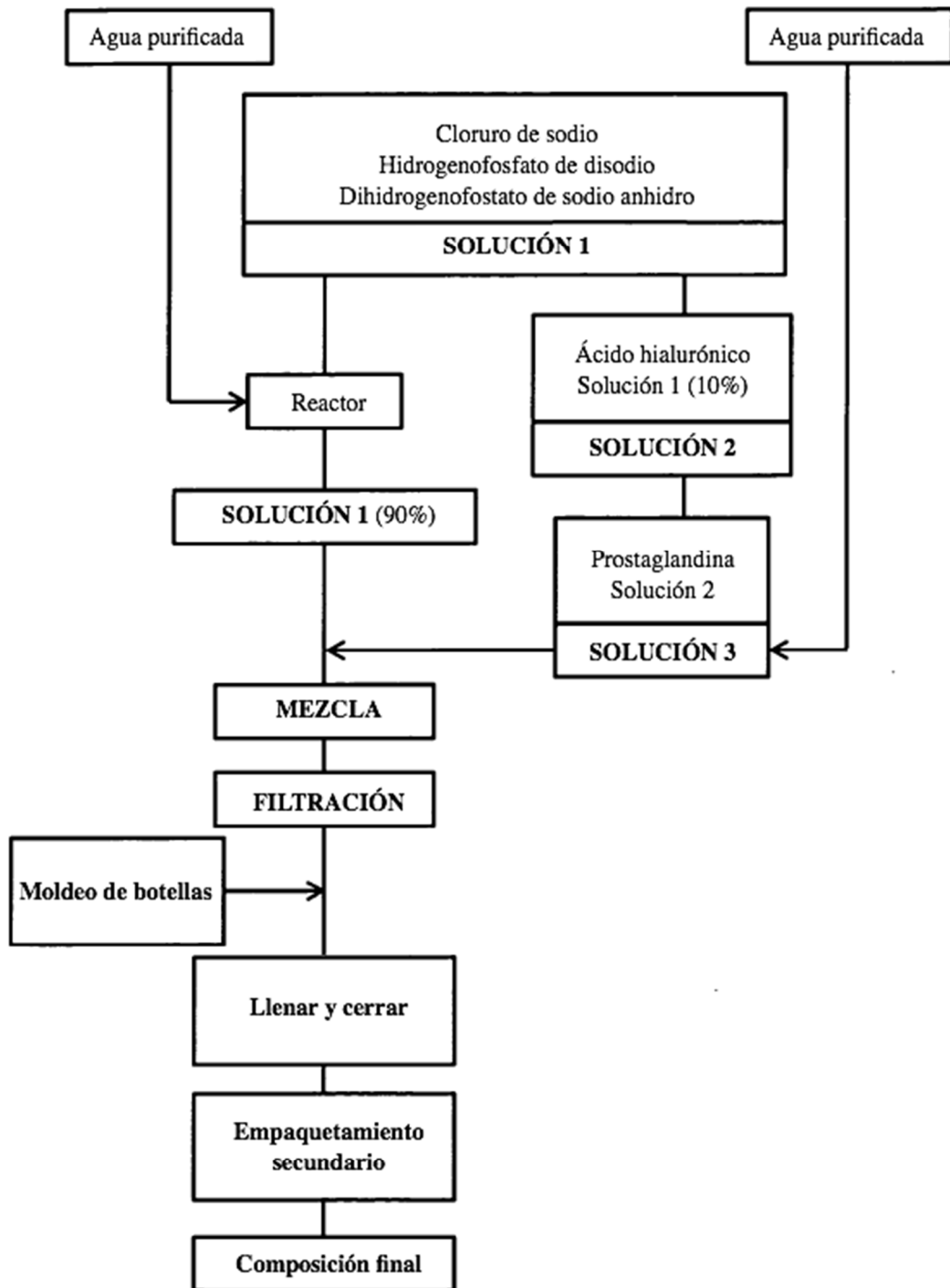


FIG. 6