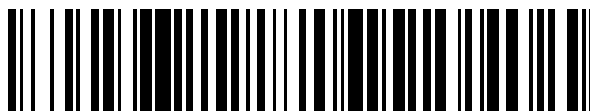


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 180**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2011** **PCT/US2011/045656**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012** **WO12016000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011** **E 11745861 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 2598119**

54 Título: **Soluciones de brimonidina y timolol sin conservantes**

30 Prioridad:

29.07.2010 US 368681 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2019

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

LIKITLERSUANG, SUKHON;
KELLY, WILLIAM F.;
PARASHAR, AJAY P. y
PUJARA, CHETAN P.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

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

ES 2 709 180 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

Soluciones de brimonidina y timolol sin conservantes

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional con n.º de serie US-61/368.681, presentada el 29 de julio de 2010.

10 Campo de la invención

La presente solicitud está dirigida a formulaciones de brimonidina y timolol sin conservantes.

Antecedentes de la invención

15 El tartrato de brimonidina es un agonista adrenérgico alfa-2 selectivo y potente. La brimonidina reduce la presión intraocular disminuyendo la producción de humor acuoso y aumentando el flujo de salida uveoescleral. El maleato de timolol es un agente bloqueante receptor beta-adrenérgico no selectivo. Actualmente la solución oftalmológica de la combinación de brimonidina y timolol comercializada con conservante está indicada para la reducción de la presión intraocular elevada (IOP) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular que requieren terapia complementaria o sustitutiva.

25 El uso de gotas oculares que contienen conservantes ha estado implicado en el desarrollo o empeoramiento de la enfermedad de la superficie ocular. El control del glaucoma de ángulo abierto y de la hipertensión ocular requiere un tratamiento a largo plazo con gotas oculares que contienen conservantes. Los síntomas y las señales de la enfermedad de la superficie ocular, tales como ruptura de la superficie ocular, irritación, ardor, sensación de cuerpo extraño, sequedad, cantidad inadecuada de lágrimas, etc., son frecuentes en una gran proporción de pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular.

30 En comparación con las gotas oculares conservadas con cloruro de benzalconio, las gotas oculares sin conservantes inducen significativamente menos síntomas oculares y señales de irritación en los pacientes, tales como dolor o incomodidad, sensación de cuerpo extraño, escozor o ardor y sensación de ojo seco.

35 Los pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad con el cloruro de benzalconio no pueden usar productos de brimonidina y timolol comerciales que contenga cloruro de benzalconio que esté conservado con cloruro de benzalconio incluso al 0,005 % p/v. El cloruro de benzalconio también puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas; por tanto, se aconseja a los pacientes que utilizan lentes de contacto blandas que se las quiten antes de su administración y esperen al menos 15 minutos antes de volver a ponérselas.

40 La técnica anterior relevante incluye el documento US-2003/199507 A, que describe una composición oftalmológica tópica que comprende brimonidina y timolol.

Sumario de la invención

45 La presente invención está dirigida a soluciones de brimonidina y timolol sin cloruro de benzalconio ni ningún otro conservante que serán superiores en cuanto a seguridad y tolerabilidad a la vez que mantendrán y/o mejorarán su eficacia en la reducción de la IOP y estarán disponibles para su uso por parte de pacientes con hipersensibilidad al cloruro de benzalconio y serán adecuadas para los pacientes que utilicen lentes de contacto blandas.

50 La solución oftálmica de brimonidina y timolol sin conservante es una solución estéril e isotónica entre verdosa y amarilla, transparente. El producto farmacéutico contiene brimonidina y timolol como los ingredientes activos. Los ingredientes inactivos son agentes de tonicidad y tampón, y agua purificada. Pueden incluirse tampones adecuados tales como fosfato sódico dibásico heptahidratado y ácido cítrico monohidratado y agentes de tonicidad adecuados, tales como el cloruro sódico. La solución final sería una solución acuosa que tendría un valor de pH dentro del intervalo de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,3, preferiblemente 6,9 y osmolaridad en el intervalo de 260-220 mOsmol/kg

55 Las composiciones de la presente invención pueden ser realizadas generalmente según la descripción de la patente US-7.323.463.

60 A continuación se describen ciertas realizaciones de la presente invención:

1) Una composición de brimonidina y timolol sin conservantes para reducir la presión intraocular en un paciente humano que comprende la formulación siguiente: 0,2 % p/v de brimonidina; 0,5 % p/v de timolol; 2,15 % p/v de fosfato sódico dibásico heptahidratado; agua y a un pH de 6,9.

2) Una composición de brimonidina y timolol sin conservantes para reducir la presión intraocular en un paciente humano que comprende la formulación siguiente: 0,2 % p/v de brimonidina; 0,5 % p/v de timolol; 2,15 % p/v de fosfato sódico dibásico heptahidratado; ácido clorhídrico, hidróxido sódico y agua y a un pH de 6,9.

5 3) La composición sin conservantes de los párrafos 1-2, en donde el timolol es maleato de timolol al 0,68 % p/v y la brimonidina es tartrato de brimonidina.

4) La composición de cualquiera de los párrafos 1-3 en donde la composición es una solución y es útil para tratar el glaucoma.

10 5. La composición de cualquiera de los párrafos 1-3 en donde la composición es una solución y está contenida en forma de un kit de dosis unitaria.

6. La composición de cualquiera de los párrafos 1-3 en donde la composición se aplica al menos una vez al día.

15 7. La composición del párrafo 2 en donde la composición se aplica dos veces al día.

8. La composición de los párrafos 1 o 2 en donde la composición tiene mayor biodisponibilidad de brimonidina y timolol en el ojo del paciente con menos efectos adversos que la brimonidina y timolol conservados con cloruro de benzalconio.

20 9. La composición de los párrafos 1 y 2 en donde la composición está contenida en un vial multidosis que tiene propiedades anticonservantes tales como iones metálicos integrados en su punta dispensadora.

10. La composición del párrafo 9 en donde los iones metálicos son iones de plata.

25 Descripción detallada de la invención

Se muestra una formulación oftálmica de brimonidina y timolol de la presente invención sin conservantes en la Tabla 1.

30 Tabla 1: Ejemplo de solución oftálmica de brimonidina y timolol sin conservante según la presente invención:

Ingredientes	Unidades	Grado	Cantidad
Tartrato de brimonidina	% w/v	n.a.	0,2
Maleato de timolol	% w/v	USP/Ph Eur	0,68
Fosfato sódico dibásico heptahidratado	% w/v	USP	2,15
Fosfato sódico monobásico monohidratado	% w/v	USP	0,43
Ácido clorhídrico	% w/v	USP/Ph Eur	pH 6,9
Hidróxido sódico	% w/v	USP/Ph Eur	pH 6,9
Agua purificada/ Agua para inyección	c.s.p.	USP/Ph Eur	c.s.p.

La presente invención está dirigida a formulaciones de brimonidina y timolol sin cloruro de benzalconio como conservante. Como resultado de la eliminación del cloruro de benzalconio, la presente invención tiene como resultado la misma o una mayor biodisponibilidad de los ingredientes activos bimatoprost y timolol en el ojo sin los efectos adversos no deseados asociados al conservante cloruro de benzalconio, lo que mejorará la eficacia del producto mediante la reducción de la IOP por unidad de dosificación, con un cumplimiento terapéutico superior por parte del paciente y menos efectos adversos como la hiperemia. Otros efectos adversos que se pueden evitar incluyen astenia, blefaritis, erosión corneal, depresión, epífora, secreción ocular, sequedad ocular, irritación ocular, dolor ocular, edema palpebral, eritema palpebral, prurito palpebral, sensación de cuerpo extraño, cefalea, hipertensión, sequedad oral, somnolencia, queratitis punteada superficial y trastornos visuales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de brimonidina y timolol sin conservantes para su uso en la reducción de la presión intraocular en un paciente humano que comprende la formulación siguiente: 0,2 % p/v de brimonidina; 0,5 % p/v de timolol; 2,15 % p/v de fosfato sódico dibásico heptahidratado; agua y a un pH de 6,9.
2. Una composición según la reivindicación 1, en donde la formulación además comprende ácido clorhídrico e hidróxido sódico.
- 10 3. Una composición reivindicación 1, en donde el timolol es maleato de timolol al 0,68 % p/v y la brimonidina es tartrato de brimonidina.
4. Una composición según la reivindicación 1, en donde la composición es una solución y es útil para tratar el glaucoma.
- 15 5. Una composición según la reivindicación 1, en donde la composición es una solución y está contenida en forma de un kit de dosis unitaria.
6. Una composición según la reivindicación 1, en donde la composición se aplica al menos una vez al día.
- 20 7. Una composición según la reivindicación 2, en donde la composición se aplica dos veces al día.
8. Una composición según la reivindicación 1, en donde la composición tiene mayor biodisponibilidad de brimonidina y timolol en el ojo del paciente con menos efectos adversos que la brimonidina y timolol conservados con cloruro de benzalconio.
- 25 9. Una composición según la reivindicación 1 para uso en un método de reducción de la presión intraocular en un paciente que sufre de presión intraocular elevada.