



MD/EP 3593788 T2 2021.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3593788 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 9/00 (2006.01.01)  
A61K 47/14 (2017.01.01)  
A61K 9/08 (2006.01.01)  
A61K 31/5575 (2006.01.01)  
A61P 27/06 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2020 0084</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.07.10</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19185400.9, 2019.07.10</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3593788, 2020.01.15</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 18290082</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.07.12</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: EP</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2021, 2021.03.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 44/2020, 2020.10.28</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 02/2020, 2020.02.29</p>
<p>(71) Solicitant: NICOX S.A., FR</p> <p>(72) Inventatori: PILOTAZ Frederic, FR; WEINER Alan L., US; DO Marina, FR; SALDO Julien, FR</p> <p>(73) Titular: NICOX S.A., FR</p> <p>(74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia</p>	

(54) Compoziții oftalmice care conțin un azot care eliberează prostamidă

(57) Rezumat:

1  
Prezenta invenție furnizează compoziții oftalmice apoase în formă de soluții care cuprind ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etil-amino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic

2  
și hidroxistearat de macrogol 15 ca singurul agent de solubilizare și o metoda de preparare a acestora.

Revendicări: 29

MD/EP 3593788 T2 2021.03.31

**(54) Ophthalmic compositions containing a nitric oxide releasing prostamide****(57) Abstract:**

1  
The present invention provides aqueous ophthalmic compositions in the form of solution comprising hexanoic acid, 6-(nitrooxy)- (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ethylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-

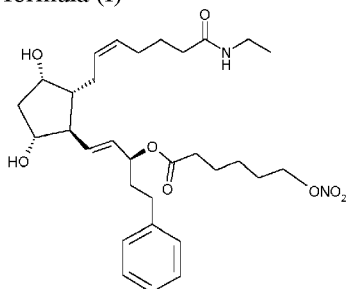
2  
3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phenylethyl)-2-propen-1-yl ester and macrogol 15 hydroxystearate as the only solubilizing agent, and a method for their preparation.

Claims: 29

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

5 Invenția se referă la compoziții oftalmice apoase sub formă de soluție care cuprind ester  
6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-  
dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic ca ingredient activ și  
hidroxistearat de macrogol 15.

10 Esterul 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-  
il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic are următoarea  
formulă (I)



(I)

NCX 470

Compusul s-a dovedit a fi eficient ca agent de scădere a presiunii intraoculare (IOP) (F. Impagnatiello, C.B. Toris, M. Batugo, G. Prasanna, V. Borghi, E. Bastia, E. Ongini, A.H.P. Krauss; Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56:6558-64).

15 WO 2009/136281 (Nicox SA) dezvăluie utilizarea esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-  
[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-  
feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic pentru tratarea glaucomului și a hipertensiunii  
oculare.

20 Impagnatiello Francesco și colaboratorii; British Journal of Pharmacology (2018),  
paginile 1-11 dezvăluie studii farmacologice non-clinice care arată eficacitatea mai mare a IOP de  
câtre NCX 470 decât cu doze echivalente de bimatoprost. Ambii compuși s-au dizolvat într-un  
vehicul conținând 0,25% Tween 80, 0,02% BAK, 2% glicerină e și 0,1% EDTA.

25 Instilarea topică este cea mai preferată cale neinvazivă de administrare a medicamentului  
pentru tratarea presiunii intraoculare crescute. Majoritatea formelor de dozare convenționale ale  
medicamentelor care scad IOP comercializate sunt picături pentru ochi sub formă de soluție  
apoasă, cu toate acestea biodisponibilitatea oculară a principiului activ este foarte scăzută cu  
administrarea topică a picăturilor. Numeroși factori anatomici și fiziologici limitează absorbția  
oculară a medicamentelor oftalmice aplicate local, cum ar fi eliminarea rapidă pre-corneală a  
medicamentelor datorită drenajului soluției și absorbției sistemice din sacul conjunctival și bariera  
30 epitelială a corneei. O țintă importantă a formulărilor farmaceutice este de a permite  
medicamentului care scade IOP să pătrundă în interiorul ochiului după instilări de picături topice  
unice sau multiple. Se știe că timpul de ședere oculară a unui medicament la suprafața oculară este  
foarte scurt după o singură picătură de aplicare. Ca rezultat, mai multe abordări de formulare sunt  
utilizate în general pentru a oferi mai multe oportunități medicamentului care pătrunde în interiorul  
35 ochiului după o aplicare la suprafața oculară și, în mod ideal, cu cea mai mică doză de schemă, o  
dată pe zi, pentru a încuraja aderența tratamentului pacientului.

O abordare este creșterea vâscozității soluției oftalmice. Ca rezultat, soluția va avea o mai  
bună aderență la suprafața oculară și va crește timpul de ședere oculară a medicamentului de  
pe această parte. Ca urmare, o cantitate crescută de medicament ar trebui să pătrundă în interiorul  
ochiului. De exemplu, WO 2012/001009 dezvăluie un sistem de administrare constând într-un  
40 sistem de gelificare bazat pe combinația a doi agenți de gelificare pentru a obține un sistem de  
administrare polimeric nevăscos care asigură nivelul dorit de vâscozitate și pentru a potența  
solubilitatea ingredientului activ, prostaglandina.

45 O altă abordare este de a utiliza un agent de îmbunătățire a penetrării oculare. Unul dintre  
cei mai renumiți potențatori de penetrare este clorura de benzalconiu (BAK). În domeniul  
formulării oftalmice a prostaglandinelor, această abordare a fost valorificată de Allergan cu  
produsul lor Lumigan®. O primă generație de produse a fost comercializată în care prostaglandina  
Bimatoprost s-a formulat în doză de 0,03%. În acest produs, doza de clorură de benzalconiu a fost

0,005%. Această doză de clorură de benzalconiu s-a utilizat în pentru a asigura protecția antimicrobiană a soluției. Câțiva ani mai târziu, a doua generație de Lumigan® a fost comercializată cu aceeași eficiență a produselor din generația veche. Această formulare nouă are o concentrație mai scăzută de bimatoprost (0,01%) dar are o creștere de 4-ori în cantitatea de clorură de benzalconiu (0,02%) comparativ cu formularea inițială (0,005%).

O altă provocare tehnică a formulărilor farmaceutice oftalmice este stabilizarea principiului activ. Se poate observa că unele formulări de picături de ochi necesită depozitare la rece pentru a-și păstra nivelul ingredientului activ, implicând astfel dezavantaje ale utilizării slabe; de exemplu, pentru sticlele cu mai multe doze, conținutul de ingredient activ poate scădea în timp dacă preparatul nu este stocat corespunzător la o temperatură scăzută. Picăturile de ochi pentru tratamentul glaucomului sau hipertensiunii oculare sunt adesea prescrise persoanelor în vârstă care ar putea avea dificultăți în a aplica cerința „rece” pentru depozitarea medicamentelor.

US 8772337 (Thea Laboratories) dezvăluie soluții oftalmice stabile la temperatura camerei conținând o prostaglandină și Solutol® HS15 (hidroxistearat de macrogol 15) fără un conservant antimicrobian.

US 8772337 dezvăluie faptul că Solutol® HS15 este capabil să solubilizeze unele prostaglandine precum Latanoprost și conferă stabilitate la temperatura ambiantă a soluției în absența agentului de amoniu cuaternar, cum ar fi clorura de benzalconiu, utilizat acolo ca agent de solubilizare obișnuit pentru un astfel de analog de prostaglandină. Mai precis, îi conferă stabilitate soluției de analog de prostaglandină față de ambalaj, în mod particular față de ambalaj de plastic de tip LDPE conform calității prescrise de Farmacopeea Europeană (EP). Prin urmare Solutol® HS15 poate fi folosit ca o alternativă pentru polisorbit 80 ca agent de solubilizare.

Exemplele de testare din US 8772337 dezvăluie "vehicule" oftalmice conținând Solutol® HS15 (0,5%), tampon fosfat, sorbitol și EDTA.

WO2013/003827 (Allergan) dezvăluie formulări conținând hidroxistearat de macrogol 15 și un agent conservant. Această cerere de brevet dezvăluie faptul că utilizarea de hidroxistearat de macrogol 15 (Solutol® HS15) as surfactant în locul agenților tensioactivi polietoxilați (polisorbit 80/Tween® 80) are mai multe avantaje, cum ar fi îmbunătățirea solubilității API-ului, stabilitatea îmbunătățită a API-urilor susceptibile de degradare prin mecanisme de oxidare, eficacitate conservantă îmbunătățită a clorurii de benzalconiu, toleranță îmbunătățită pentru utilizare oftalmică.

WO 2009/084021 (Sun Pharmaceutical) dezvăluie faptul că adăugarea unei cantități stabilizante de ester de poliglicol al acidului 12-hidroxistearic (Solutol® HS15) la o compoziție oftalmică care cuprinde unul sau mai mulți derivați de prostaglandină reduce absorbția derivaților de prostaglandină la recipientele din polietilenă și că adăugarea dintr-o cantitate mică de ulei reduce și mai mult absorbția derivaților de prostaglandine pe recipientele din polietilenă de densitate mică.

US 8795634 (Critical Pharma.) dezvăluie utilizarea Solutol® HS15 ca amplificator de absorbție pentru a îmbunătăți absorbția sistemică a agenților terapeutici aplicați local prin membranele mucoasei cavității nazale, cavității bucale și tractului respirator. Cu toate acestea, mecanismele de adsorbție a unui principiu activ aplicat local pe membranele mucoase sunt diferite de calea utilizată de un agent terapeutic aplicat local pentru a traversa ochiul; într-adevăr agentul terapeutic trebuie să traverseze bariere anatomice inerente și unice anatomiei oculare (adică epiteliul corneei, conjunctiva și sclera) și să ocolească mecanismele de protecție ale ochiului (adică clipirea, mișcarea filmului lacrimal și drenajul).

Hidroxistearat de macrogol 15 (Kolliphor® HS15, de la BASF, cunoscut anterior ca Solutol® HS15) este principalul excipient al formulării prezentei invenții; după cum sa raportat mai sus, există mai multe documente din stadiul tehnicii care dezvăluie utilizarea hidroxistearatului de macrogol 15 ca excipient pentru compoziția oftalmică.

Termenul "hidroxistearat de macrogol 15" se referă un amestec în principal de monoesteri și diesteri ai acidului 12-hidroxistearic și macrogoli obținuți prin etoxilarea acidului 12-hidroxistearic. Hidroxistearat de macrogol 15 este cunoscut și sub numele de copolimer de polietilen glicol și acid 12-hidroxistearic, polietilen glicol-15-hidroxistearate și polietilen glicol 660 12-hidroxistearat. USP-NF enumeră acest compus ca Hidroxistearat de polioxil 15 de asemenea.

Așa cum s-a raportat mai sus, mai multe documente din stadiul tehnicii dezvăluie utilizarea hidroxistearatului de macrogol 15 ca excipient pentru compozițiile oftalmice, totuși, ca în prezent, există doar o singură picătură de ochi aprobată în Europa, inclusiv hidroxistearatul de macrogol 15 și un analog de prostaglandină. Acest medicament a fost înregistrat de Rafarm S.A sub denumirea comercială Provastor® și acesta conține Travoprost ca un analog de prostaglandin și BAK sistem de conservare antimicrobian.

Esterul 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic este un ulei vascos cu o solubilitate apoasă minimă de 0,02 mg/ml prin urmare compozițiile farmaceutice apoase ale esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic trebuie să conțină agenți de solubilizare care cresc solubilitatea în apă a compusului și permit atingerea concentrațiilor active terapeutic ale compusului.

WO 2009/136281 dezvăluie o formulare conținând ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic într-un vehicul care cuprinde polisorbitat 80 (Tween® 80) 0,5%, clorură de benzalconiu 0,02%, tampon citrat, apă și având pH 5,5.

Polisorbitatul 80 s-a utilizat extensiv ca excipient pentru compoziții oftalmice. De exemplu, produsul Rescula®, comercializat de Novartis, combină unoprostonă cu un amestec de clorură de benzalconiu și polisorbitat 80 la 0,015% în greutate din soluție.

Invenția prezentă se referă la o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic și hidroxistearat de macrogol 15, în care hidroxistearat de macrogol 15 este preferabil singurul agent de solubilizare.

Compozițiile oftalmice apoase ale invenției asigură o permeabilitate oculară mai mare a principiului activ ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic în comparație cu formularea cunoscută, permițând astfel o absorbție oculară îmbunătățită a compusului activ terapeutic.

Invenția, de asemenea, furnizează compoziții oftalmice apoase sub formă de soluții care cuprinde ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic care sunt stabile atât chimic cât și fizic la depozitare la temperatura camerei.

#### REZUMATUL INVENȚIEI

Invenția prezentă furnizează o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% până la 0,18% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, în care hidroxistearat de macrogol 15 este preferabil singurul agent de solubilizare.

Un alt exemplu de realizare este o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% până la 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, în care hidroxistearat de macrogol 15 este preferabil singurul agent de solubilizare.

Un exemplu preferat de realizare conform prezentei invenții furnizează o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde de la 0,005% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15 și un vehicul apos acceptabil din punct de vedere farmaceutic, în care hidroxistearat de macrogol 15 este preferabil singurul agent de solubilizare.

În domeniul oftalmologiei și în mod particular în compoziții oftalmice apoase, agenții de solubilizare sunt compuși care îmbunătățesc dizolvarea unui component biologic activ cu o solubilitate relativ scăzută în apă.

Preferabil cantitatea de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic în soluția oftalmică este de la 0,01% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate, cel mai preferat este 0,021% greutate/greutate, 0,042% greutate/greutate sau 0,065% greutate/greutate.

Soluția oftalmică apoasă poate conține clorură de benzalconiu (BAK) sub formă de agent de conservare antimicrobian într-o cantitate de la 0,013% greutate/greutate până la 0,02% greutate/greutate și o sare edetat (EDTA), cum ar fi sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic, într-o cantitate de la 0,03% greutate/greutate până la 0,07% greutate/greutate sub formă de agent adjuvant pentru conservare antimicrobiană; preferabil cantitatea de clorură de benzalconiu (BAK) este de la 0,013% greutate/greutate până la 0,02% greutate/greutate și cantitatea de sare edetat (EDTA) este 0,05% greutate/greutate; cel mai

preferat cantitatea de clorură de benzalconiu (BAK) este 0,016% greutate/greutate și cantitatea de sare edetate (EDTA) este 0,05% greutate/greutate.

Compoziția oftalmică apoasă conform invenției mai include un tampon selectat dintre: dihidrogen fosfat de sodiu, heptahidrat de hidrogen fosfat de sodiu, dihidrogen fosfat de potasiu sau hidrogen fosfat dipotasic, acid boric și săruri ale acestora, acetați cum ar fi acetat de sodiu și amestecuri ale acestora preferabil. Preferabil, tamponul din compoziția oftalmică apoasă conform invenției este un amestec de heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric sau un amestec de acid citric și heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu. PH-ul preferat pentru formulare este 6,0. Acest pH a fost găsit ca fiind pH-ul optim pentru a permite atât o stabilitate adecvată a formulării în condiții de depozitare pe termen lung, cât și o toleranță oculară adecvată atunci când formulările sunt livrate pe suprafața ochiului.

pH-ul compoziției oftalmice apoase se ajustează preferabil într-un interval de la 5,5 până la 6,5, mai preferabil la pH 6,0.

Compoziția oftalmică apoasă conform invenției poate include un agent de ajustare a pH-ului selectat dintre acid clorhidric, acid citric, acid fosforic, acid acetic, tartaric acid, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, carbonat de sodiu și bicarbonat de sodiu; preferabil compoziția oftalmică apoasă conform invenției conține acid clorhidric și sau hidroxid de sodiu într-o cantitate pentru a ajusta pH-ul într-un interval de la 5,5 până la 6,5; mai preferabil la pH 6,0.

Soluția oftalmică apoasă poate conține agenți pentru tonicitate utilizați pentru ajustarea osmolalității formulării și pentru direcționarea izotonicității necesare. Agenții de tonicitate preferați sunt clorură de sodiu, sorbitol, glicerină (sa glicerol) și manitol. Izotonicitatea se setează la 300mOsm/kg, dar o gamă mai largă de 260 până la 340 mOsm/kg este de obicei acceptabilă pentru formularea soluțiilor oftalmice. Preferabil, osmolalitatea soluției este în intervalul de la 280 până la 320 mOsm/kg.

Soluția oftalmică apoasă invenției poate conține un agent de ajustare a vâscozității utilizat pentru îmbunătățirea contactului dintre soluție și ochi și pentru a favoriza o răspândire îmbunătățită a produsului pe suprafața oculară. Agenții de reglare a vâscozității preferați sunt polimeri derivați de celuloză cum ar fi carboximetil celuloză sau hidroxipropil metil celuloză, acid hialuronic, polivinil alcool, polimeri ai acidului carboxilic precum carbomeri sau policarbofili. Cel mai preferat, agentul de ajustare a vâscozității este hidroxipropil metil celuloză într-o concentrație mai mică de 0,5% greutate/greutate. Vâscozitatea soluției oftalmice apoasă se ajustează între 5 și 10 mPa.s pentru soluții Newtoniene atunci când se folosesc derivați de celuloză, dar poate fi mai mare cu soluție cu vâscozitate ridicată cu comportamente reologice non-newtoniene/pseudoplastice, obținută în mod obișnuit atunci când se utilizează polimeri carboxilici.

Un alt exemplu de realizare invenției furnizează o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% greutate/greutate până la 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,013% greutate/greutate până la 0,02% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,03% greutate/greutate până la 0,07% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6 și în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare.

Un alt exemplu de realizare invenției furnizează o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,013% greutate/greutate până la 0,02% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,03% greutate/greutate până la 0,07% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6 și în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare; preferabil cantitatea de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic în soluția oftalmică este de la 0,01% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate, cel mai preferat este 0,042% greutate/greutate, 0,021% greutate/greutate sau 0,065% greutate/greutate; în mod opțional soluția oftalmică care mai cuprinde HCl 1,2 M/NaOH 1M pentru a ajusta pH-ul până la pH 6,0.

Un alt exemplu de realizare invenției furnizează o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% greutate/greutate până la 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului acid hexanoic, 1,0%

greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6 și în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare.

- 5 Un alt exemplu de realizare invenției furnizează o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6 și în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare; preferabil cantitatea de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic în soluția oftalmică este 10 0,01% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate, cel mai preferat este 0,042% greutate/greutate, 0,021% greutate/greutate sau 0,065% greutate/greutate; în mod opțional soluția oftalmică care mai cuprinde HCl 1,2 M/NaOH 1M pentru a ajusta pH-ul până la pH 6,0.

- Un alt exemplu de realizare invenției furnizează o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție constând în: 0,005% greutate/greutate până la 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O), 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6 și în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare.

- Un alt exemplu de realizare invenției furnizează o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție constând în: 0,005% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O), 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6 și în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare; preferabil cantitatea de acid hexanoic, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-il ester în soluția oftalmică este de la 0,01% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate, cel mai preferat este 0,021% greutate/greutate, 0,042% greutate/greutate sau 0,065% greutate/greutate; în mod opțional soluția oftalmică care mai cuprinde HCl 1,2 M/NaOH 1M pentru a ajusta pH-ul până la pH 6,0.

Exemple specifice de compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție invenției sunt:

- 0,042% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33 % greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă și având pH 6;
- 0,021% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă și având pH 6;
- 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5% greutate/greutate acid boric și apă și având pH 6;
- 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al

acidului hexanoic, 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 0,52% greutate/greutate glicerol, 2,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,36% greutate/greutate acid citric și apă și având pH 6.

5 In compozițiile oftalmice apoase de mai sus acid clorhidric sau hidroxid de sodiu se pot utiliza ca agenți de ajustare a pH-ului.

Soluțiile apoase oftalmice raportate mai sus pot fi ambalate în recipiente primare din polietilenă cu densitate mică (LDPE), de obicei sticle oftalmice multidoză cu capac cu vârf picurător permițând să se administreze picături calibrate cu o dimensiune controlată a picăturii. Exemplu de astfel de recipiente primare poate fi flacoane Rispharm® de la Berry-Plastics, Boston Round® de la Amcor, flacoane din 3 piese fie de la Gerresheimer, Philips-Medisize, Bormioli sau echivalent.

Compoziția oftalmică apoasă sub formă de soluție se poate furniza sub formă de soluții apoase oftalmice fără conservanți antimicrobieni.

15 Un exemplu de realizare al invenției furnizează o compoziție oftalmică apoasă fără conservanți antimicrobieni sub formă de soluție care cuprinde 0,005% greutate/greutate până la 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6, care mai conține un agent pentru tonicitate și în mod opțional un agent suplimentar de ajustare a pH-ului, în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare.

Un exemplu specific de compoziție oftalmică apoasă fără conservanți sub formă de soluție este următoarea compoziție constând în: 0,042% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă și având pH 6.

30 Alte exemple specifice de compoziție oftalmică apoasă fără conservanți sub formă de soluție sunt următoarele compoziții:

□ 0,042% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă și având pH 6.

35 □ 0,021% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă și având pH 6.

40 □ 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă și având pH 6.

45 □ 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,52% greutate/greutate glicerol, 2,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,36% greutate/greutate acid citric și apă și având pH 6.

50 In compozițiile apoase oftalmice de mai sus, acidul clorhidric sau hidroxidul de sodiu pot fi folosiți ca agenți de ajustare a pH-ului.

Compozițiile apoase oftalmice fără conservanți antimicrobieni conform invenției sunt ambalate în recipiente care previn contaminarea microbială a formulărilor chiar și după utilizări multiple sau compozițiile apoase oftalmice fără conservanți antimicrobieni sunt ambalate în recipiente cu doză unitară care sunt sterile sub formă nedeschisă.

O astfel de formulare fără conservanți antimicrobieni poate fi ambalată fie într-un ambalaj primar de LDPE cu doză unică sau unitară, fie într-un sistem de recipiente multidoză fără conservanți.

60 De obicei, compozițiile oftalmice apoase fără conservanți ale invenției sunt ambalate în recipiente mono-doză destinate unei singure utilizări de către pacient. Într-un alt exemplu de

realizare, compozițiile apoase oftalmice fără conservanți antimicrobieni ai invenției sunt ambalate în recipiente multidoză fără conservanți care permit formulării să fie păstrată fără germeni chiar și după mai multe utilizări de către pacient. Exemple de recipiente multidoză fără conservanți sunt: OSD® de la Aptar, Novelia® de la Nemera, 3K® de la Aeropump sau dispozitive echivalente).

5 Hidroxistearatul de macrogol 15 utilizat în invenție este Kolliphor® HS15 disponibil în comerț, cunoscut anterior ca Solutol® HS15 și enumerat în USP ca hidroxistearat de polioxil-15, de asemenea; acesta constă în poliglicol mono- și di-esteri ai acidului 12-hidroxistearic și din aproximativ 30% polietilen glicol liber.

10 Compozițiile oftalmice apoase sub formă de soluție conform invenției au prezentat eficiență în reducerea presiunii intraoculare, prin urmare ele se pot utiliza în tratamentul hipertensiunii oculare, al glaucomului sau într-o metodă de reducere a presiunii intraoculare.

Un alt obiect al invenției se referă la o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție conform invenției pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii oculare, al glaucomului sau într-o metodă de reducere a presiunii intraoculare.

15 Un alt obiect al invenției se referă la compozițiile oftalmice apoase definite mai sus sub formă de soluție pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii oculare, al glaucomului sau pentru reducerea presiunii intraoculare.

Un alt exemplu de realizare invenției se referă la o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% până la 0,18% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, 20 (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15 în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare, pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii oculare, al glaucomului sau pentru reducerea presiunii intraoculare.

25 Un alt exemplu de realizare invenției se referă la o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% până la 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15 în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare, pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii oculare, al glaucomului sau pentru reducerea presiunii intraoculare.

30 Un alt exemplu de realizare invenției se referă la o metodă de tratare a hipertensiunii oculare sau a glaucomului sau la o metodă de reducere a presiunii intraoculare care cuprinde administrarea la un pacient care are nevoia de aceasta a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic a compoziției oftalmice apoase definite mai sus sub formă de soluție.

35 Un alt exemplu de realizare invenției se referă la o metodă de tratare a hipertensiunii oculare sau a glaucomului sau la o metodă de reducere a presiunii intraoculare care cuprinde administrarea la un pacient care are nevoia de aceasta a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15 și un vehicul apos acceptabil din punct de vedere farmaceutic, în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare.

45 Un alt exemplu de realizare invenției se referă la o metodă de tratare a hipertensiunii oculare sau a glaucomului sau la o metodă de reducere a presiunii intraoculare care cuprinde administrarea la un pacient care are nevoia de aceasta a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde de la 0,005% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6 și în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare; preferabil cantitatea de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic în soluția oftalmică este de la 0,01% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate, cel mai preferat este 0,042% greutate/greutate, 0,021% greutate/greutate sau 0,065% greutate/greutate; în mod opțional soluția oftalmică care mai cuprinde HCl 1,2M/NaOH 60 1M pentru a ajusta pH-ul până la pH 6,0.

Un alt exemplu de realizare invenției se referă la o metodă de tratare a hipertensiunii oculare sau a glaucomului sau la o metodă de reducere a presiunii intraoculare care cuprinde administrarea la un pacient care are nevoia de aceasta a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-o compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție constând în: de la 0,005% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15, 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5% greutate/greutate acid boric și apă și având pH 6; preferabil în compoziția oftalmică apoasă sub formă de soluție utilizată în metoda de mai sus cantitatea de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic este 0,01% greutate/greutate până la 0,065% greutate/greutate, cel mai preferat este 0,042% greutate/greutate, 0,021% greutate/greutate sau 0,065% greutate/greutate; în mod opțional compoziția oftalmică apoasă de mai sus sub formă de soluție mai include HCl 1,2M/NaOH 1M pentru a ajusta pH-ul până la 6,0.

Compozițiile oftalmice ale invenției se pot administra sub formă de picătură oculară pentru tratarea unei boli oftalmice cronice cum ar fi glaucomul sau hipertensiunea oculară. Soluția oftalmică este destinată administrării, în general, o dată pe zi în fiecare ochi, cu o frecvență zilnică.

Un alt exemplu de realizare invenției se referă la un procedeu pentru fabricarea soluției oftalmice apoase conform invenției, procedeu care cuprinde următoarele etape:

**Etapa 1)** prepararea unei soluții concentrate de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (soluție concentrată de API) care cuprinde:

1a) încălzirea unui amestec de apă pentru injectabile și hidroxistearat de polioxil 15 la 32°C până ce hidroxistearatul de polioxil 15 se topește;

1b) adăugarea amestecului de hidroxistearat de polioxil 15 topit/apă la esterul 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (API) precântărit.

1c) amestecarea amestecului obținut până la dizolvarea completă a esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, în timp ce se menține amestecul la o temperatură de 32°C; cantitatea de apă pentru injectabile utilizată în Etapa 1a) este aproximativ 1,5% din greutatea totală de apă utilizată în preparare; cantitățile de hidroxistearat de polioxil 15 și esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic sunt greutatea lor totală care corespund cu procentul lor în soluția finală.

**Etapa 2)** Prepararea unei soluții apoase din ingredientele rămase ale vehiculului prin adăugarea într-un rezervor de fabricare conținând apă pentru injectabile excipienții în următoarea ordine specifică: dihidrat de edetate disodic, tamponul selectat dintre acid boric și heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu sau acid citric și heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, sorbitol sau glicerol și clorură de benzalconiu; fiecare excipient este dizolvat complet înainte de adăugarea următorului excipient și prepararea soluției se realizează la o temperatură de la 25°C până la 30°C; cantitatea din fiecare excipient este greutatea sa totală care corespunde cu procentul său în soluția oftalmică finală; apa pentru injectabile utilizată în Etapa 2) este aproximativ 80% până la 90% din greutatea totală din soluția oftalmică finală.

Ordinea raportată mai sus de adăugare a excipienților trebuie să fie respectată pentru a respecta cerințele de pH și tonicitate, pH 6,0 și 300mOsm/kg.

**Etapa 3)** Prepararea soluției oftalmice vrac prin adăugarea soluției concentrate de API de Etapa 1 în rezervorul de fabricare conținând soluția apoasă din Etapa 2 și apă pentru injectabile până la greutatea finală țintită.

În mod opțional pH-ul soluției oftalmice vrac se ajustează până la pH 6,0 cu hidroxid de sodiu 1M sau acid clorhidric 1,2M.

**Etapa 4)** Sterilizarea soluției oftalmice vrac prin filtrarea soluției oftalmice vrac de Etapa 3 prin filtre de Polietersulfonă (PES) având dimensiunea porilor de aproximativ 0,2 μm.

**Etapa 5)** În mod opțional, soluția oftalmică vrac se umple în recipiente primare pentru produse oftalmice din polietilenă cu densitate scăzută (LDPE).

În mod opțional, atunci când soluția oftalmică apoasă mai include un agent de ajustare a vâscozității, în Etapa 2) agent pentru vâscozitate se adaugă în rezervorul de fabricare conținând

apa pentru injectabile ca primă componentă și, după ce se dizolvă complet, se adaugă ceilalți excipienți.

Un alt exemplu de realizare invenției se referă la un procedeu pentru fabricarea soluției apoase oftalmice fără conservanți antimicrobieni conform invenției, procedeul cuprinde următoarele etape:

5 **Etapa 1)** prepararea unei soluții concentrate de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (soluție concentrată de API) care cuprinde:

10 1a) încălzirea unui amestec de apă pentru injectabile și hidroxistearat de polioxil 15 la 32°C până ce hidroxistearatul de polioxil 15 se topește;

1b) adăugarea amestecului de hidroxistearat de polioxil 15 topit /apă la esterul 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (API) pre-cântărit.

15 1c) amestecarea amestecului obținut până la dizolvarea completă a esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, în timp ce se menține amestecul la o temperatură de 32°C; cantitatea de apă pentru injectabile utilizată în Etapa 1a) este aproximativ 1,5% din greutatea totală de apă utilizată în preparare; cantitățile de hidroxistearat de polioxil 15 și esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic sunt greutatea lor totale care corespunde cu procentul lor în soluția finală.

20 **Etapa 2)** Prepararea o soluție apoasă de ingredientele rămase ale vehiculului prin adăugarea într-un rezervor de fabricare conținând apă pentru injectabile excipienții exact ordinea următoare: tampon și agentul pentru tonicitate; fiecare excipient este dizolvat complet înainte de adăugarea următorului excipient și prepararea soluției se realizează la o temperatură de la 25°C până la 30°C; cantitatea de fiecare excipient este greutatea sa totală care corespunde cu procentul său în soluția oftalmică finală; apa pentru injectabile utilizată în Etapa 2) este aproximativ 80% până la 90% din greutatea totală din soluția oftalmică finală.

30 Ordinea raportată mai sus pentru adăugarea de excipienții trebuie să fie respectată pentru a respecta cerințele de pH și tonicitate, pH 6,0 și 300mOsm/kg.

**Etapa 3)** Prepararea soluției oftalmice vrac prin adăugarea soluției concentrate de API de Etapa 1 în rezervorul de fabricare conținând soluția apoasă din Etapa 2 și apă pentru injectabile până la greutatea finală țintită.

35 În mod opțional pH-ul soluției oftalmice vrac se ajustează până la pH 6,0 cu hidroxid de sodiu 1M sau acid clorhidric 1,2M.

**Etapa 4)** Sterilizarea soluției oftalmice vrac prin filtrarea soluției oftalmice vrac de Etapa 3 prin filtre de Polietersulfonă (PES) având dimensiunea porilor de aproximativ 0,2 μm.

**Etapa 5)** În mod opțional, soluția oftalmică vrac se umple în recipiente primare pentru produse oftalmice din polietilenă cu densitate scăzută (LDPE).

40 Atunci când soluția oftalmică apoasă mai include un agent de ajustare a vâscozității, în Etapa 2) agent pentru vâscozitate se adaugă în rezervorul de fabricare conținând apa pentru injectabile ca primă componentă și, după ce se dizolvă complet, se adaugă ceilalți excipienți.

#### **Exemplul 1**

45 **Prepararea unei compoziții oftalmice conținând ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (NCX 470) 0,042 % greutate/greutate (lot de 100 litri)**

Ingredientele compoziției oftalmice sunt enumerate mai jos:

NCX 470 = Ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (API)	42,0g
Hidroxistearat de polioxil 15 (Kolliphor® HS 15)	1000g
Clorură de benzalconiu (50% soluție)	32,0g
Dihidrat de edetate disodic	50g
Acid boric	500g
Sorbitol	2760g
Heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu	1326g

Apă pentru injectabile	q.s. până la 100 kg
------------------------	------------------------

**Etapa 1) Prepararea soluției concentrate de API**

5 1,5 L apă pentru injectabile la aproximativ 32 °C s-a adăugat la 1000g Hidroxistearat de polioxil 15 pre-cântărit într-un recipient care s-a plasat într-o baie cu apă caldă până ce hidroxistearatul de polioxil 15 se topește complet. Amestecul de hidroxistearat de polioxil 15 topit/apă s-a adăugat la o canistră pentru lot de 4L conținând 42 g NCX-470.

Canistra lotului de 4L s-a termostatat la 32°C cu o baie de apă și soluția API s-a agitat până ce toate ingredientele s-au dizolvat complet și menținut sub agitare continuă până ce it s-a adăugat la soluția de excipienți rămași ai vehiculului.

**Etapa 2) Prepararea soluției de excipienți rămași ai vehiculului**

10 100 L apă pentru injectabile s-au turnat într-un rezervor de fabricare realizat din oțel inoxidabil (gradul 316L) și răcit între 25°C până la 30 °C. aproximativ 12 litri din această apă pentru injectabile s-au extras din rezervor și depozitat în alt recipient pentru utilizare în timpul preparării.

15 Următorii compuși s-au adăugat exact conform următoarei ordini la rezervorul de fabricare conținând apa sub agitare continuă; fiecare compus s-a dizolvat complet înainte de adăugarea următorului compus:

50 g dihidrat de edetate disodic;

500 g acid boric;

20 1326 g heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ );

2760 g Sorbitol;

32 g Clorură de benzalconiu soluție la 50%;

vasul conținând soluția de clorură de benzalconiu s-a clătit de mai multe ori cu suficientă apă pentru injectabile și clătirile s-au adăugat la rezervorul de fabricare pentru a finaliza transferul.

**Etapa 3) Prepararea soluției oftalmice vrac**

25 Soluția concentrată de API s-a transferat în rezervorul de fabricare; canistra lotului de 4L s-a clătit cu apă pentru injectabile și clătirile s-au adăugat la vrac pentru a finaliza transferul.

Apă pentru injectabile s-a adăugat la rezervorul de fabricare pentru a ajusta o greutate țintă finală de 100 kg.

**Etapa 4) Sterilizarea soluției oftalmice vrac**

30 Soluția oftalmică s-a sterilizat prin filtrare repetată prin filtre de 0,2 μm de Polietersulfonă (PES) (Supor®).

**Etapa 5) Umplerea soluției oftalmice vrac în flacoane oftalmice de LDPE**

După etapa de filtrare, soluția oftalmică s-a umplut în recipiente multidoză de LDPE de volum adecvat într-un mediu de grad A conform practicilor convenționale de proces aseptice.

**Exemplul 2****Studiu de stabilitate**

**Formulările oftalmice ale invenției stocate în recipiente multidoză din polietilenă de joasă densitate (LDPE) sterilizate cu diferite metode de sterilizare au fost testate pentru stabilitate.**

40 Stabilitatea formulărilor oftalmice conținând NCX 470, 0,042% greutate/greutate s-a evaluat la 25 °C, la inițial, la 3,5 luni și la 6 luni, 9 luni (condiții de depozitare pe termen lung) și pentru stabilitate accelerată la 40 °C, la nu mai mult de 25% umiditate relativă (RH), la inițial, la 3,5 luni și la 6 luni.

Compoziția formulărilor oftalmice:

NCX 470 (API)	0,042 g
Clorură de benzalconiu (50% soluție)	0,032 g
Hidroxistearat de polioxil 15	1,00 g
Dihidrat de edetate disodic	0,05 g
Acid boric	0,50 g
Sorbitol	2,76 g
Heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu	1,326 g
Hidroxid de sodiu și acid clorhidric	q.s. pentru a ajusta până la pH 6,0
Apă pentru injectabile	q.s. până la 100 g

Rezultatele sunt prezentate în Tabelele 1 până la 4

Rezultatele testelor de stabilitate la 25 °C (Tabelul 1 și 3) și 40 °C (Tabelul 2 și 4) au demonstrat o bună stabilitate a soluțiilor oftalmice conform invenției, astfel încât soluțiile oftalmice umplute într-un recipient primar de LDPE sunt se așteaptă să aibă o perioadă de valabilitate a produsului de cel puțin 24 de luni în condiții de depozitare la temperatura ambientală.

5 **Exemplul 2A:**

Recipient primar: LDPE transparent/Pre-sterilizat cu radiație (raze gama 25kGy)

Configurația recipientului primar: 2,5mL umplutură într-un flacon de 7,5mL.

<b>Tabelul 1</b>		Timp (Luni)		
Condiții de depozitare: 25°C/40% RH		Inițial	3,5 Luni	6 Luni
Test	Criterii de acceptare	Inițial	3,5 Luni	6 Luni
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă
pH	5,5-6,5	6,0	5,9	6,1
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-340	301	307	306
Conținut NCX470	de 90%-110% din țintă	100,0%	100,5%	102,1%

<b>Tabelul 2</b>		Timp (Luni)		
Condiții de depozitare: 40°C/ < 25% RH		Inițial	3,5 Luni	6 Luni
Test	Criterii de acceptare	Inițial	3,5 Luni	6 Luni
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă
pH	5,5-6,5	6,0	5,9	6,0
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-340	301	321	330
NCX 470 content	90%-110% din țintă	100,0%	97,6%	97,9%

10 **Exemplul 2B:**

Recipient primar: LDPE/Pre-sterilizat cu oxid de etilenă

Configurația recipientului primar: 2,5mL umplutură într-un flacon de 7,5mL

<b>Tabelul 3</b>		Time: (Luni)				
Condiții de depozitare: 25°C/RH necontrolat		Inițial	2 Luni	3 Luni	6 Luni	9 Luni
Test	Criterii de acceptare	Inițial	2 Luni	3 Luni	6 Luni	9 Luni
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă	Respectă	Respectă
pH	5,5-6,5	6,0	5,9	5,9	5,9	6,0
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-340	308	306	307	302	302
NCX 470 content	90%-110% din țintă	100,5%	99,5%	100,2%	99,3%	101,4%

<b>Tabelul 4</b>		Timp (Luni)				
Condiții de depozitare: 40°C/ < 25% RH		Inițial	1 Lună	2 Luni	3 Luni	6 Luni
Test	Criterii de acceptare	Inițial	1 Lună	2 Luni	3 Luni	6 Luni
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă	Respectă	Respectă
pH	5,5-6,5	6,0	5,9	5,9	5,9	5,9

<b>Tabelul 3</b>						
Condiții de depozitare: 25°C/RH necontrolat		Time: (Luni)				
Test	Criterii de acceptare	Inițial	2 Luni	3 Luni	6 Luni	9 Luni
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-340	308	307	307	313	324
NCX 470 content	90%-110% din țintă	100,5%	101,2%	100,0%	99,5%	97,6%

- 5 Ca o concluzie, soluția oftalmică din prezenta invenție poate fi ambalată în recipiente primare din LDPE, indiferent de modul de pre-sterilizare a acestor recipiente. Recipientele primare multi-doză pot fi sterilizate fie prin radiații gamma, fie prin oxid de gaz de etilenă. Recipientele de unică folosință sau de dozare unitară produse prin tehnologia BFS® (suflare-umplere-sigare) oferă recipiente native din LDPE, sterile în mod natural, iar o astfel de preparare a materialului din LDPE este adecvată și pentru ambalarea soluției oftalmice fără conservanți din prezenta invenție.

### **Exemplul 3**

#### **Teste de eficiență antimicrobiană**

#### **10 Exemplul 3A**

Testele de eficiență antimicrobiană s-au realizat pentru a evalua abilitatea soluțiilor oftalmice conform prezentei invenții de a îndeplini criteriile de eficacitate a conservantului antimicrobian.

- 15 S-au testat soluții oftalmice care conțin Edetat disodic 0,05% (greutate/greutate) (a se vedea Tabelul 5) și concentrații diferite de clorură de benzalconiu (a se vedea Tabelul 6). Compozițiile oftalmice au fost preparate prin aplicarea procedurii descris în Exemplul 1. Testele au fost efectuate conform procedurii pentru efectuarea testului dezvăluit în Farmacopeea Statelor Unite, Monografia <51>, "Antimicrobial Effectiveness Testing" (AET). Succesul acestui test USP este echivalent cu îndeplinirea criteriilor B ale Farmacopeei Europene.

- 20 Rezultatele raportate în Tabelul 6 au arătat faptul că compozițiile oftalmice conținând clorură de benzalconiu într-un interval de la 0,012% (greutate/greutate) până la 0,02% (greutate/greutate) au îndeplinit criteriile de eficacitate microbiană și au trecut testul antimicrobian de eficacitate (AET)

- 25 NCX 470 = Ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic

<b>Tabelul 5: Soluții oftalmice</b>	
Compus	Cantitate
NCX 470	0,042g
Hidroxistearat de polioxil 15	1,00g
Dihidrat de edetat disodic	0,05g
Acid boric	0,50g
Sorbitol	2,76g
Heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu	1,326g
Hidroxid de sodiu și acid clorhidric	q.s. pentru a ajusta până la pH 6,0
Apă pentru injectabile	q.s. până la 100 g

#### **Tabelul 6: concentrații BAK c și rezultate AET (USP <51>)**

BAK (%greutate/greutate)	0,02	0,018	0,016	0,014	0,012	0,010
Criterii AET	Trece	Trece	Trece	Trece	Trece	Pică

### **Exemplul 3B**

- 30 Pentru a evalua efectul EDTA ca adjuvant pentru conservarea antimicrobiană, eficacitatea îndeplinirii criteriilor de conservare a unei compoziții oftalmice care conține clorură de benzalconiu (0,016 % greutate/greutate) și Edetat disodic (0,05% greutate/greutate) (Formulare A - Tabelul 7) și ale unei compoziții oftalmice conținând clorură de benzalconiu (0,016 % greutate/greutate) dar nu Edetat disodic (Formulare B - Tabelul 7) s-au evaluat.

Rezultatele au arătat faptul că prezența edetatului disodic este necesară pentru a îndeplini criteriile de conservare definite în monografia Farmacopeei SUA <51> sau a criteriilor B ale Farmacopeei Europene.

<b>Tabelul 7: Soluții oftalmice și rezultate AET</b>		
Compoziție	Formulare A	Formulare B
NCX 470 (API)	0,042g	0,042g
Clorură de benzalconiu	0,016g	0,016g
Hidroxistearat de polioxil 15	1,00g	1,00g
Dihidrat de edetate disodic	0,05g	0g
Acid boric	0,50g	0,50g
Sorbitol	2,76g	2,76g
Heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu	1,326g	1,326g
Hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric	Ajustare până la pH 6,0	Ajustare până la pH 6,0
Apă pentru injectabile	q.s. până la 100 g	q.s. până la 100 g
Rezultate AET (USP<51 >)	Trece	pică

- 5 WO 2013/003827 (Allergan) dezvăluie faptul că hidroxistearat de polioxil 15 îmbunătățește eficacitatea conservantului antimicrobian, permițând reducerea dozei de agent de conservare antimicrobian clorură de benzalconiu pentru potrivirea criteriilor USP <51> sau EP B. Studiile de conservare efectuate cu soluțiile oftalmice ale invenției au arătat că 15 hidroxistearatul nu îmbunătățește eficacitatea conservării antimicrobiene a clorurii de benzalconiu și că pentru asigurarea eficacității conservării antimicrobiene a soluțiilor oftalmice trebuie să conțină o cantitate de clorură de benzalconiu care trebuie să fie mai mare de 0,12% greutate/greutate în prezența de EDTA. 0,5% greutate/greutate. Cea mai adecvată țintă a dozei de conservant antimicrobian a fost atinsă cu un amestec de 0,16% greutate/greutate clorură de benzalconiu și 0,05% greutate/greutate EDTA.

#### 15 **Exemplul 4**

#### **Evaluare farmacocinetică la iepuri cu centură olandeză după o singură instilare oculară**

##### **Studiul 1**

- 20 Esterul 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic este un analog de prostaglandin cu dublă acțiune care combină activitatea farmacologică a bimatoprost cu oxid nitric. Bimatoprost acid liber este unul dintre metaboliții activi ai esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic; în acest studiu nivelul de bimatoprost acid liber s-a folosit ca marker pentru a compara penetrarea oculară a esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic după instilare topică a unei soluții oftalmice apoase conform invenției față de o picătură oftalmică din comerț care conține bimatoprost și o formulare de referință conținând ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic.

- 30 Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua comparativ cantitățile de bimatoprost acid liber din umoarea apoasă prelevată după instilarea soluțiilor oftalmice apoase testate.

- 35 Două soluții apoase oftalmice diferite conținând ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (Formulările 1 și 2) și o picătură oftalmică din comerț conținând bimatoprost (Formulara 3) s-au evaluat într-un studiu de farmacocinetică oculară la iepure.

- 40 Cele două soluții apoase diferite care cuprind ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic sunt an soluție oftalmică conform invenției (Formulare 1) și formulara dezvăluită în WO 2009/136281 (Formulara 2).

#### **Soluții testate**

Tabelul 8 prezintă vehiculele celor două soluții apoase oftalmice care conțin ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic 0,042% greutate/greutate.

Componente (% greutate/greutate)	Formulare 1	Formulare 2
Hidroxistearat de macrogol 15	1,0	-
Polisorbat 80	-	1,0
Clorură de benzalconiu	0,02	0,02
Acid boric	0,5	0,5
Edetat disodic dihidrat	0,05	0,05
Sorbitol	2,9	2,9
Heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 7H <sub>2</sub> O)	1,43	1,43
Hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric	q.s. până la pH 6,0	q.s. până la pH 6,0
Apă pentru injectabile	q.s. până la 100g	q.s. până la 100g

**Formulare 3 (picături oftalmice disponibile comercial/Lumigan®, Allergan)**

5 **Principiu activ: Bimatoprost 0,03% ;**

Concentrația 0,042% greutate/greutate esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic este echimolară în raport cu molii de bimatoprost din picăturile oftalmice disponibile în comerț (Formularea 3).

10 **Material**

Hidroxistearat de macrogol 15 este Kolliphor® HS15 (BASF) disponibil în comerț. Polisorbat 80 este Polisorbat 80 Super Refined® disponibil în comerț (Croda).

**Procedura experimentală**

15 Grupuri de 10 iepuri masculi naivi Dutch Belted s-au atribuit în studiu pentru a se administrat fie cu Formulările 1 și 2 sau Formularea 3 prin instilare în fiecare ochi în dozele nominale țintă de 12,6 μg/ochi pentru Formulările 1 și 2 și 9 μg/ochi pentru soluție de bimatoprost. Un grup suplimentar de 5 masculi s-a utilizat pentru a furniza matrice martor blanc (umoare apoasă) în scop bi-analitic.

20 În timpul studiului, s-au efectuat măsurători ale greutateii corporale și observații clinice și, la momente de timp prestabilite, animalele au fost sacrificate în scopul recoltării umorii apoase (AH) la 1h, 2h, 4h și 8 h.

Nu s-au observat semne clinice asociate cu dozarea în timpul studiului.

**Rezultate**

25 Rezultatele raportate în Tabelul 9 au arătat faptul că soluția oftalmică apoasă conform invenției (Formularea 1), a demonstrat o expunere mai mare la bimatoprost acid (în ceea ce privește C<sub>max</sub> și valorile ASC) în comparație cu cea atinsă după administrarea formulării de referință (Formularea 2) și picătura oftalmică din comerț (Formularea 3).

30 C<sub>max</sub> este concentrația maximă pe care a atins-o bimatoprost acid liber în umoarea apoasă. ASC (aria de sub curbă) reprezintă cantitatea totală de bimatoprost acid liber în umoarea apoasă în timp care este disponibilă pentru un efect biologic.

	Formulare 1	Formulare 2	Formulare 3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	83,9	55,3	30,3
ASCt (ng·h/mL)	259	197	73,2

**Studiu 2**

Scopul acestui studiu a fost de a evalua conținutul din umoarea apoasă de bimatoprost acid liber după administrarea oculară topică cu trei soluții oftalmice apoase diferite conținând ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-

dihidrox ciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (0,042% greutate/greutate) în trei vehicule diferite raportate în Tabelul 10.

5 Vehiculele 1 și 2 conțin polisorbitat 80 care este agentul de solubilizare al formulării dezvoltate în documentul din stadiul tehnicii WO2009/136281; vehiculul 1 diferă de vehiculul 2 prin aceea că acesta conține clorură de benzalconiu în timp ce vehiculul 2 nu conține clorură de benzalconiu.

Vehiculul 3 conține un amestec de polisorbitat 80 și hidroxistearat de macrogol 15.

#### Soluțiile testate

10 Tabelul 10 prezintă vehiculele soluțiilor apoase oftalmice care conțin ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidrox ciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic 0,042% greutate/greutate.

O formulare de referință suplimentară s-a testat; acesta formulare este picătura oftalmică din comerț conținând bimatoprost activ 0,03 %.

Componente (% greutate/greutate)	Vehicul 1	Vehicul 2	Vehicul 3
Polisorbitat 80	1,0	1,0	0,5
Hidroxistearat de macrogol 15	-	-	0,5
Clorură de benzalconiu	0,02	-	0,02
Glicerol	0,69	0,69	0,69
Monohidrat al acidului citric	0,34	0,34	0,34
Heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 7H <sub>2</sub> O)	2,26	2,26	2,26
Apă pentru injectabile	q.s. până la 100g	q.s. până la 100g	q.s. până la 100g
pH	6,7	6,7	6,7

#### Material

15 Hidroxistearat de macrogol 15 este Kolliphor® HS15 (BASF) disponibil în comerț. Polisorbitat 80 este Polisorbitat 80 Super Refined® disponibil în comerț (Croda).

#### Procedura experimentală

10 Patruzeci de animale au fost incluse în studiu. Acestea au fost alocate în patru grupuri de 10 animale/grup și au primit cu soluțiile apoase oftalmice testate raportate mai sus

20 Toate animalele incluse în studiu au fost administrate prin instilarea oculară a ambilor ochi prin intermediul unei pipete gradate într-un volum de 30 μL/ochi. Două animale per formulă s-au sacrificat la 0 h (pre-doză), 1 h, 2 h, 4 h și 8 h și probele de umoare apoasă s-au obținut imediat din ambii ochi.

#### Rezultate

25 Datele farmacocinetice raportate în Tabelul 11 au arătat faptul că expunerea la bimatoprost acid (în ceea ce privește valorile C<sub>max</sub> și ASC) ale soluțiilor oftalmice apoase conținând Vehicul 1 sau Vehicul 2 sunt echivalente în timp ce soluția oftalmică apoasă conținând Vehicul 3 a prezentat o expunere mai mare (concentrație mai ridicată de bimatoprost acid liber în umoarea apoasă) față de bimatoprost acid liber.

30 Cei mai mici parametri de expunere pentru bimatoprost acid s-au obținut în grupul cu formularea de referință.

35 Mai mult decât atât, rezultatele au demonstrat faptul că clorură de benzalconiu nu a exercitat niciun efect asupra penetrării oculare a hexanoatului esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidrox ciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic până la o concentrație 0,02% greutate/greutate, întrucât datele farmacocinetice sunt considerate echivalente pentru cele două soluții oftalmice apoase care conțin Vehiculele 1 sau 2.

	Vehicul 1	Vehicul 2	Vehicul 3	Formulare de ref.
C <sub>max</sub> (ng/mL)	43,97	45,29	111,49	28,45

**Tabelul 11: Parametrii farmacocinetici medii derivați din nivelurile din umoarea apoasă de bimatoprost acid liber**

	Vehicul 1	Vehicul 2	Vehicul 3	Formulare de ref.
ASCt (ng·h/mL)	202	185	373	77,4

In concluzie, rezultatele studiilor raportate mai sus au demonstrat faptul că hidroxistearat de macrogol 15 este capabil să intensifice penetrarea oculară a esterului, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ic al acidului hexanoic. Absorbția crescută este un efect surprinzător, deoarece nu depinde de activitatea de solubilizare cunoscută a 15-hidroxistearatului de macrogol, deoarece in toate soluțiile apoase oftalmice testate, compusul activ terapeutic a fost solubilizat.

Intr-adevăr solubilitatea esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ic al acidului hexanoic in soluții apoase la pH 6,0 conținând 0,5% (greutate/greutate) hidroxistearat de macrogol 15 (Kolliphor® HS15) sau 0,5% (greutate/greutate) polisorbitat 80 (Tween® 80) sunt 0,070% (greutate/greutate) și 0,074% (greutate/greutate) respectiv și prin urmare considerate practic echivalente, prin urmare in toate vehiculele testate esterul 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ic al acidului hexanoic s-a solubilizat.

Mai mult decat atat, rezultatele Studiului 2 au arătat faptul că clorura de benzalconiu nu a avut efect asupra biodisponibilității oculare a compusului activ; într-adevăr vehiculul 1, care conține polisorbitat 80 și clorură de benzalconiu și vehiculul 2, care conține polisorbitat 80 dar nu clorură de benzalconiu,, au prezentat concentrație echivalentă de bimatoprost acid liber în umoarea apoasă.

#### 20 **Exemplul 5**

**Presiune intraoculară** la câini Beagle cu tensiune oculară normală

In acest studiu s-au evaluat eficiența în scăderea presiunii intraoculare (IOP) la caini Beagle cu tensiune oculară normală a unei compoziții oftalmice apoase conform prezentei invenției.

#### **Compozițiile testate**

##### 25 **Formulara 1**

**Formulara 1 conține:**

0,042 % greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ic al acidului hexanoic;

30 Hidroxistearat de Macrogol 15: 1,0% greutate/greutate

Clorură de benzalconiu: 0,016% greutate/greutate

Acid boric: 0,5% greutate/greutate

Edetat disodic: 0,05% greutate/greutate

Sorbitol: 2,76% greutate/greutate

35 Heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O): 1,326 % greutate/greutate

Apă pentru injectabile q.s. până la 100g

Compozițiile au un pH final de 6,0 și o osmolalitate de aproximativ 300mOsm/kg

#### **Procedura experimentală**

40 Compozițiile apoase testate s-au administrat pe cale topică la sacul conjunctival al ambilor ochi ai câinilor Beagle de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 4 ore, timp de 28 de zile. Au fost incluse două grupuri, fiecare conținând trei masculi și trei femele de câini Beagle:

Grupul 1 (Animale martor): vehicul

Grupul 2: Formulara 1

Fiecare animal a primit 30 μL/ ochi din substanțele indicate la fiecare tratament.

45 Prima doză a zilei a fost administrată între orele 7 și 9 dimineața, în fiecare zi aproximativ la aceeași oră.

Elementul testat a fost plasat cu ajutorul unei pipete automate in conjunctiva ambilor ochi ai fiecărui animal după ce s-a tras pleoapa inferioară de pe globul ocular. Pleoapele au fost apoi ținute ușor împreună timp de aproximativ o secundă pentru a preveni pierderea elementului testat.

50 Presiune intraoculară s-a măsurat cu un tonometru electronic, înainte de administrare și la 1-1,5 ore după doza zilnică în zilele 2, 4, 8, 20 și 27 ale tratamentului.

Pupilele s-au instilat picături oftalmice cu clorhidrat de oxibuprocaină (Prescaina® 0,4%) sau clorhidrat de oxibuprocaină, clorhidrat de tetracaină (Colircusí Doble® Anestésico) înainte de măsurarea presiunii intraoculare.

#### 55 **Rezultate**

Rezultatele sunt raportate în Tabelul 12 ca modificare a IOP față de valoarea inițială.

Compozițiile apoase conform invenției au fost eficiente în scăderea IOP la câinii cu tensiune oculară normală. Mai mult, administrarea zilnică repetată a compozițiilor apoase conform invenției a dus la o activitate susținută de scădere a în timp.

**Tabelul 12: Activitatea de scădere a IOP la câinii cu tensiune oculară normală; Modificarea presiunii intraoculare versus valoarea inițială**

	Ziua 1 (mmHg)	Ziua 2 (mmHg)	Ziua 4 (mmHg)	Ziua 8 (mmHg)	Ziua 20 (mmHg)	Ziua 27 (mmHg)
Formulare (0,042%)	-9,2±1,5	-7,5±1,1	-9,0±1,3	-7,9±1,3	-8,2±1,2	
Veșnicul	-2,5±0,6	-2,7±0,9	-1,6±0,6	-3,2±0,6	-1,8±0,6	

### 5 **Exemplul 6**

#### **Studiu de stabilitate**

Stabilitatea unei formulări oftalmice a invenției conținând 0,065% greutate/greutate NCX 470 depozitată în flacoane de LDPE de 7,5mL sterilizate cu raze gama s-a evaluat la 25 °C, la inițial, la 3 luni și la 6 luni și pentru stabilitate accelerată la 40 °C, la nu mai mult de 25% umiditate relativă (RH), la inițial, la 3 luni și la 6 luni.

Formularea oftalmică s-a preparat conform metodei descrise în Exemplul 1.

#### **Formulare oftalmică compoziție :**

- 15  0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (NCX470);
  - 1,0% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15;
  - 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu;
  - 0,05% greutate/greutate sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic dehidrat;
  - 20  2,76% greutate/greutate sorbitol;
  - 1,326% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu;
  - 0,5% greutate/greutate acid boric; și
  - Apă pentru injectabile q.s. până la 100% greutate/greutate;
- Configurația recipientului primar: 2,5mL umplutură într-o sticlă de 7,5mL.

<b>Tabelul 13</b>		Timp (Luni)		
Condiții de depozitare: 25°C/40% RH		Inițial	3 Luni	6 Luni
Test	Criterii de acceptare			
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă
pH	5,5-6,5	6,0	6,0	6,0
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-340	297	302	301
Conținut NCX470	de 90%-110% din țintă	97,3	97,0	98,0

<b>Tabelul 14</b>		Timp (Luni)		
Condiții de depozitare: 40°C/ < 25% RH		Inițial	3 Luni	6 Luni
Test	Criterii de acceptare			
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă
pH	5,5-6,5	6,0	6,0	6,0
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-340	297	308	324
NCX 470 content	90%-110% din țintă	97,3	98,4	105,0

Rezultatele testelor de stabilitate la 25 °C (Tabelul 13) și la 40 °C (Tabelul 14) au demonstrat faptul că formulările oftalmice conform invenției au fost stabile, astfel încât soluțiile oftalmice ar trebui să aibă o durată de valabilitate a produsului cel puțin 24 de luni în condiții de depozitare la temperatura ambiantă atunci când sunt depozitate recipiente din LDPE.

#### 5 **Exemplul 7**

Prepararea unei compoziții oftalmice fără conservanți conținând 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,SR)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (NCX470).

Ingredientele compoziției oftalmice sunt enumerate mai jos:

NCX 470	65g
Hidroxistearat de polioxil 15 (Kolliphor® HS15):	1000g
Acid boric:	500g
Sorbitol:	2760g
Fosfat dibazic de sodiu, heptahidrat:	1300g
Hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric: q.s. pentru a ajusta la pH	6,0
Apă pentru injectabile:	q.s. până la 100Kg

#### 10 **Etapa 1) Prepararea soluției concentrate de API**

1,5 L apă pentru injectabile la aproximativ 32 °C s-a adăugat la 1000g Hidroxistearat de polioxil 15 pre-cântărit într-un recipient care s-a plasat într-o baie cu apă caldă până ce hidroxistearatul de polioxil 15 se topește complet. Amestecul de hidroxistearat de polioxil 15 topit/apă s-a adăugat la o canistră pentru lot de 4L conținând 65 g NCX-470.

15 Canistra lotului de 4L s-a termostatat la 32°C cu o baie de apă și soluția API s-a agitat până ce toate ingredientele s-au dizolvat complet și menținut sub agitare continuă până ce it s-a adăugat la soluția de excipienți rămași ai vehiculului.

#### **Etapa 2) Prepararea soluției de excipienți rămași ai vehiculului**

20 100 L apă pentru injectabile s-au turnat într-un rezervor de fabricare realizat din oțel inoxidabil (gradul 316L) și răcit între 25°C până la 30 °C. aproximativ 12 litri din această apă pentru injectabile s-au extras din rezervor și depozitat în alt recipient pentru utilizare în timpul preparării.

25 Următorii compuși s-au adăugat conform ordinii următoare la rezervorul de fabricare conținând apa sub agitare continuă; fiecare compus s-a dizolvat complet înainte de adăugarea următorului compus:

500 g acid boric;

1300 g heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O);

2760 g Sorbitol;

30 Vasul conținând soluția s-a clătit de mai multe ori cu suficientă apă pentru injectabile și clătirile s-au adăugat la rezervorul de fabricare pentru a finaliza transferul.

#### **Etapa 3) Prepararea soluției oftalmice vrac**

Soluția concentrată de API s-a transferat în rezervorul de fabricare; canistra lotului de 4L s-a clătit de mai multe ori cu apă pentru injectabile și clătirile s-au adăugat la vrac pentru a finaliza transferul.

35 Apă pentru injectabile s-a adăugat la rezervorul de fabricare pentru a ajusta o greutate țintă finală de 100 kg.

pH-ul se poate regla mai precis folosind hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric.

#### **Etapa 4) Sterilizarea soluției oftalmice vrac**

40 Soluția oftalmică s-a sterilizat prin filtrare repetată prin filtre de 0,2 μm de Polietersulfonă (PES) (Supor® de la Pall).

#### **Etapa 5) Umplerea soluției oftalmice vrac în recipiente primare oftalmice de LDPE**

45 După etapa de filtrare, soluția oftalmică s-a umplut într-un sistem de containere primare multidoză fără conservanți de LDPE (de exemplu sistemul Aptar OSD®) de volum adecvat într-un mediu de grad A conform practicilor convenționale de proces aseptice. Ca o altă opțiune de sistem de containere primare fără conservanți, soluția sterilă în vrac poate fi umplută în recipiente primare cu doză unică, de exemplu recipiente primare cu doză unică produse prin tehnologia BFS (Blow-Fill-Seal®/Rommelag).

#### **Exemplul 8**

##### **Studiu de stabilitate**

Stabilitatea formulărilor oftalmice fără conservanți ale invenției conținând 0,01% greutate/greutate NCX 470 și 0,18% NCX 470 depozitate în flacoane de sticlă de 5 mL s-a evaluat la 25 °C și la 40 °C, la momente diferite de timp.

5 Formulările oftalmice s-au preparat conform metodei descrise în Exemplul 7. În aceste formulări sistemul tampon este amestec de heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și monohidrat al acidului citric și agentul pentru tonicitate este glicerol.

formulare oftalmică NCX 470 0,01% greutate/greutate compoziție :

10  0,01% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (NCX470);

1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15 (Kolliphor® HS15);

0,52% greutate/greutate glicerol;

2,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu;

0,36% greutate/greutate monohidrat al acidului citric; și

15  apă pentru injectabile q.s. până la 100% greutate/greutate.

Configurația recipientului primar: 3 mL umplutură într-un flacon de sticlă de 5mL.

0,18% greutate/greutate NCX 470 formulare oftalmică compoziție :

0,18% greutate/greutate acid hexanoic, 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-

20  2-propen-1-il ester (NCX470);

1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15 (Kolliphor® HS15);

0,52% greutate/greutate glicerol;

2,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu;

0,36% greutate/greutate monohidrat al acidului citric; și

25  apă pentru injectabile q.s. până la 100% greutate/greutate.

Configurația recipientului primar: 3mL umplutură într-o sticlă de 5mL.

15-18 de mai jos; rezultatele au arătat că formulările oftalmice sunt raportate în Tabelele 15-18 de mai jos; rezultatele au arătat că formulările oftalmice fără conservanți conform invenției au fost stabile.

**Tabelul 15 : Datele de stabilitate pentru formulare oftalmică NCX 470 0,01% greutate/greutate**

Condiții de depozitare: 25°C/40% RH		Timp (Luni)		
Test	Criterii de acceptare	Inițial	1,5 Luni	3 Luni
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă
pH	6,0-7,2	6,6	6,7	6,7
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-320	304	310	305
Conținut de NCX470	90%-110% din țintă	100,0	100,0	100,0

**Tabelul 16: Datele de stabilitate pentru formulare oftalmică NCX 470 0,01% greutate/greutate**

Condiții de depozitare: 40°C/ < 25% RH		Timp (Luni)		
Test	Criterii de acceptare	Inițial	1,5 Luni	3 Luni
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă
pH	6,0-7,2	6,6	6,7	6,7
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-320	304	312	312
NCX 470 content	90%-110% din țintă	100,0	100,0	100,0

**Tabelul 17: Datele de stabilitate pentru 0,18% greutate/greutate NCX 470 formulare oftalmică**

Condiții de depozitare: 25°C/40% RH		Timp (Luni)		
Test	Criterii de acceptare	Inițial	1,5 Luni	3 Luni
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă
pH	6,0-7,2	6,6	6,7	6,7
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-320	303	310	308
Conținut de NCX470	90%-110% din țintă	102,8	101,7	100,0

**Tabelul 18: Datele de stabilitate pentru 0,18% greutate/greutate NCX 470 formulare oftalmică**

Condiții de depozitare: 40°C/ < 25% RH		Timp (Luni)		
Test	Criterii de acceptare	Inițial	1,5 Luni	3 Luni
Aspect	Soluție clară incoloră până la ușor gălbuie, fără particule vizibile	Respectă	Respectă	Respectă
pH	5,0-7,2	6,6	6,7	6,7
Osmolalitate (mOsm/kg)	280-320	303	314	316
NCX 470 content	90%-110% din țintă	102,8	98,9	97,2

**Exemplul 9 (soluție vâscoasă)**

5 Prepararea unei compoziții oftalmice conținând ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (NCX 470) 0,065 % greutate/greutate și un agent de ajustare a vâscozității.

Ingredientele compoziției oftalmice sunt enumerate mai jos:

NCX 470 = Ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic (API)	65g
Hidroxistearat de polioxil 15 (Kolliphor® HS 15)	1000g
Clorură de benzalconiu (50% soluție)	32g
Dihidrat de edetate disodic	50g
Acid boric	500g
Sorbitol	2760g
Heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu	1326g
Hidroxiopropil metilceluloză (HPMC)	200g
Apă pentru injectabile	q.s. până la 100 kg

**Etapa 1) Prepararea soluției concentrate de API**

10 1,5 L apă pentru injectabile la aproximativ 32 °C s-a adăugat la 1000g Hidroxistearat de polioxil 15 pre-cântărit într-un recipient care s-a plasat într-o baie cu apă caldă până ce hidroxistearatul de polioxil 15 se topește complet. Amestecul de hidroxistearat de polioxil 15 topic/apă amestec s-a adăugat la o canistră pentru lot de 4L conținând 65 g NCX-470. Canistra lotului de 4L s-a termostatat la 32°C cu o baie de apă și soluția API s-a agitat până ce toate ingredientele s-au dizolvat complet și s-au menținut sub agitare continuă până ce aceasta s-a adăugat la soluția de excipienți rămași ai vehiculului.

15 **Etapa 2) Prepararea soluție de excipienți rămași ai vehiculului (exemplu de soluții vâscoase)**

100 L apă pentru injectabile s-au turnat într-un rezervor de fabricare realizat din oțel inoxidabil (gradul 316L) la o temperatură mai ridicată de 85°C. aproximativ 12 litri din acesta apă

pentru injectabile s-au extras din rezervor și s-au depozitat în alt recipient pentru utilizare în timpul preparării.

- 5 200g HPMC (Metolose®/Shin-Etsu) se introduc lent la interiorul rezervorului în timp ce se amestecă. Celuloza se introduce lent în 15min. După ce polimerul s-a dispersat complet în rezervor, pentru a continua să se amestece pentru încă 15 min la o temperatură de cel puțin 85°C. După acel timp de menținere, să se răcească soluția vrac până la o temperatură de 25°C-30°C.

Apoi, următorii compuși s-au adăugat exact conform următoare ordini la rezervorul de fabricare conținând apa sub agitare continuă; fiecare compus s-a dizolvat complet înainte de adăugarea următorului compus:

50 g	dihidrat de edetate disodic;
500 g	acid boric;
1326 g	heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 7H <sub>2</sub> O);
2760 g	Sorbitol;
32 g	Clorură de benzalconiu soluție la 50%;

- 10 vasul conținând soluția de clorură de benzalconiu s-a clătit de mai multe ori cu suficientă apă pentru injectabile și clătirile s-au adăugat la rezervorul de fabricare pentru a finaliza transferul.

#### Etapa 3) Prepararea soluției oftalmice vrac

Soluția concentrată de API s-a transferat în rezervorul de fabricare; canistra lotului de 4L s-a clătit cu apă pentru injectabile și clătirile s-au adăugat la vrac pentru a finaliza transferul.

- 15 Apă pentru injectabile s-a adăugat la rezervorul de fabricare pentru a ajusta greutatea finală țintită de 100 kg.

#### Etapa 4) Sterilizarea soluției oftalmice vrac

Soluția oftalmică s-a sterilizat prin filtrare repetată prin filtre de 0,2 μm de Polietersulfonă (PES) (Supor® Pall);

- 20 **Etapa 5)** În mod opțional, soluția oftalmică vrac se umple în recipiente primare pentru produse oftalmice din polietilenă cu densitate scăzută (LDPE). De obicei, formularea se poate ambala într-o sticlă oftalmică multi-doză cu capac și vârf picurător permițând să se administreze picături calibrate cu o dimensiune controlată a picăturii. Exemplu de astfel de recipiente primare poate fi sticle Rispharm® de la Berry-Plastics, Boston Round® de la Amcor, sticle din 3 piese fie de la Gerresheimer, Philips-Medisize, Bormioli sau echivalent.
- 25

#### (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- IMPAGNATIELLO FRANCESCO ET AL: "Prostaglandin analogues and nitric oxide contribution in the treatment of ocular hypertension and glaucoma (Review Article)", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, WILEY-BLACKWELL, UK , 18 April 2018 (2018-04-18), pages 1-11, XP009510284, ISSN: 0007-1188, DOI: 10.1111/BPH.14328 Retrieved from the Internet: URL:<https://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1111%2Fbph.14328> [retrieved on 2018-05-24]
- WO-A1-2009/136281
- WO-A2-2013/003827
- US-B2- 8 772 337

#### (57) Revendicări:

1. Compoziție oftalmică apoasă sub formă de soluție care cuprinde 0,005% până la 0,18% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15.

2. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 1 care cuprinde 0,005% până la 0,10% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15.

3. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 2 care cuprinde 0,005% până la 0,065% greutate/greutate ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic, de la 0,5% greutate/greutate până la 1,5% greutate/greutate hidroxistearat de macrogol 15.

4. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 1 în care cantitatea de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic este 0,021% greutate/greutate, 0,042% greutate/greutate, 0,065% greutate/greutate sau 0,10% greutate/greutate.

5. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările anterioare în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare.

6. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările anterioare care cuprinde 0,013% greutate/greutate până la 0,02% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,03% greutate/greutate până la 0,07% greutate/greutate dintr-o sare edteat.

7. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 6 în care cantitatea de clorură de benzalconiu este de la 0,013% greutate/greutate până la 0,02% greutate/greutate și cantitatea de sare edteat este 0,05% greutate/greutate.

8. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 7 în care cantitatea de clorură de benzalconiu este 0,016% greutate/greutate și cantitatea de sare edteat este 0,05% greutate/greutate.

9. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările anterioare având un pH în intervalul de la 5,5 până la 6,5.

10. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările anterioare având pH 6.

11. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 9 sau 10, care cuprinde cel puțin un tampon.

12. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 11 în care tamponul este un amestec de heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric.

13. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 11 sau 12 care mai cuprinde un agent de ajustare a pH-ului.

14. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările anterioare care mai conține un agent pentru tonicitate.

15. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 14 în care agentul pentru tonicitate este sorbitol sau glicerol.

16. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările 1-3 în care cantitatea de hidroxistearat de macrogol 15 este 1,0% greutate/greutate și care mai conține 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 2,76% greutate/greutate sorbitol, 1,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,5 % greutate/greutate acid boric și apă și în care pH-ul este 6.

17. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 16 în care cantitatea de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic este 0,021% greutate/greutate, 0,042% greutate/greutate, 0,065% greutate/greutate sau 0,10% greutate/greutate.

18. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările 1-2 în care cantitatea de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic este 0,1% și cantitatea de hidroxistearat de macrogol 15 este 1,5% greutate/greutate și care mai conține 0,016% greutate/greutate clorură de benzalconiu, 0,05% greutate/greutate dihidratul sării disodice a acidului etilendiaminotetraacetic, 0,52% greutate/greutate glicerol, 2,33% greutate/greutate heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, 0,36 % greutate/greutate monohidrat al acidului citric și apă și în care pH-ul este 6.

19. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările 16 până la 18 care mai conține un agent de ajustare a pH-ului selectat dintre acid clorhidric sau hidroxid de sodiu.

20. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările anterioare care mai conține un agent de ajustare a vâscozității.

21. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 2 care cuprinde heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu și acid boric și apă, în care pH-ul soluției oftalmice este 6, care mai conține un agent pentru tonicitate, în care hidroxistearat de macrogol 15 este singurul agent de solubilizare.

22. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 21 care cuprinde un agent de ajustare a pH-ului.

23. Compoziție oftalmică apoasă conform revendicării 20 în care agentul de ajustare a vâscozității este hidroxipropilmetil celuloză într-o concentrație mai mică de 0,5% greutate/greutate.

24. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 23 pentru utilizare ca medicament.

25. Compoziție oftalmică apoasă conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 23 pentru utilizare în tratamentul hipertensiunii oculare, al glaucomului sau pentru reducerea presiunii intraoculare.

26. Procedeu pentru fabricarea compoziției oftalmice apoase conform oricăreia dintre revendicările 15 până la 18, procedeu care cuprinde următoarele etape:

**Etapa 1)** Prepararea unei soluții concentrate de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic care cuprinde:

1a) încălzirea unui amestec de apă pentru injectabile și hidroxistearat de polioxil 15 la 32°C până ce hidroxistearatul de polioxil 15 se topește;

1b) adăugarea amestecului de hidroxistearat de polioxil 15 topic/apă la ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic pre-cântărit;

1c) amestecarea amestecului obținut până la dizolvarea completă a esterului 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic în timp ce se menține amestecul la o temperatură de 32°C; în care cantitățile de hidroxistearat de polioxil 15 și de ester 6-(nitrooxi)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxo-2-hepten-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)-2-propen-1-ilic al acidului hexanoic corespund cu cantitățile lor în formularea finală și cantitatea de apă pentru injectabile utilizată în Etapa 1a) este 1,5% din greutatea totală a apei utilizate în preparare;

**Etapa 2)** Prepararea unei soluții apoase din restul de ingrediente ale vehiculului produselor prin adăugarea într-un rezervor de fabricare conținând, în apă pentru injectabile, excipienții în următoarea ordine specifică: dihidrat de edeat disodic, tamponul selectat dintre acid boric și heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu sau acid citric și heptahidrat dibazic de fosfat de sodiu, sorbitol sau glicerol și clorură de benzalconiu în care fiecare excipient este dizolvat complet înainte de adăugarea următorului excipient și prepararea soluției se realizează la o temperatură de la 25°C până la 30°C;

**Etapa 3)** Prepararea soluției oftalmice vrac prin adăugarea soluției de la Etapa 1 în rezervorul de fabricare conținând soluția apoasă din Etapa 2 și apă pentru injectabile până la greutatea finală țintită;

**Etapa 4)** Sterilizarea soluției oftalmice vrac prin filtrarea soluției oftalmice vrac de la Etapa 3 prin filtre de Polietersulfonă (PES) având dimensiunea porilor de 0,2 μm.

27. Procedeu conform revendicării 26 în care în Etapa 3) pH-ul soluției oftalmice vrac se ajustează până la pH 6,0 cu hidroxid de sodiu sau acid clorhidric.

28. Procedeu conform revendicării 26 sau 27 în care în Etapa 2) agentul de ajustare a vâscozității se adaugă în rezervorul de fabricare conținând apa pentru injectabile ca primă componentă și, după ce se dizolvă complet, se adaugă ceilalți excipienți.

29. Procedeu conform revendicărilor 26-28 în care soluția oftalmică vrac sterilizată de la Etapa 4) se umple în recipiente primare pentru produse oftalmice din polietilenă cu densitate scăzută (LDPE).