

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

10-53419

54. TITULO: **COMPOSICIONES OFTALMICAS NOVEDOSAS**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **A61K 31/5575, A61K 47/14**

71. SOLICITANTES: **SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH
COMPANY LIMITED**

DOMICILIO:

**17/B; Mahal Industrial Estate, Off Mahakali
Caves Road, Andheri East, Mumbai 400 093 -
INDIA**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C.,

5 MAYO 2010

Titular, Poder, Com
16-05-2010



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053419- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 15:50:14

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 60

cación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SUN PHARMA ADVANCED
RESEARCH COMPANY LIMITED**
Dirección: **17/B, Mahal Industrial Estate
Off Mahakali Caves Road, Andheri East
Mumbai 400 093 - INDIA**
Domicilio: **Mumbai - INDIA**

Lugar de Constitución: **INDIA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**
Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**
Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**
E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número **39'779.654** TPA **70.819**

④

INVENTOR (ES) (72)

AJAY JAYSINGH KHOPADE
Sun Pharma Advanced Research Company Limited
Nima Compound, Near Pratham Enclave
Tandalja Road, Baroda
Baroda 390 020 - INDIA

SUBHAS BALARAM BHOWMICK
Sun Pharma Advanced Research Company Limited
Nima Compound, Near Pratham Enclave
Tandalja Road, Baroda
Baroda 390 020 - INDIA

ARINDAM HALDER
Sun Pharma Advanced Research Company Limited
Nima Compound, Near Pratham Enclave
Tandalja Road, Baroda
Baroda 390 020 - INDIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/IN2008/000671**Fecha **15/10/2008**Publicación Internacional No. **WO 2009/084021 A2**Fecha **09/07/2009**

⑥

Título (54)

COMPOSICIONES OFTALMICAS NOVEDOSAS**(Folios 64)**

⑦

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/5575, A61K 47/14**

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐**IN****16/10/2007****2061/MUM/2007**

⑨

Comprobantes de pago Nos. **10-34,283**Fecha **Mayo 3 de 2010**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:


C.C. No. 39779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.B.A.

5 MAYO 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 34,283
FECHA : MAYO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-053419- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 15:50:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	21962172	03/05/2010	2,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 July 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/084021 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/5575 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IN2008/000671

(22) International Filing Date: 15 October 2008 (15.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2061/MUM/2007 16 October 2007 (16.10.2007) IN

(71) Applicant (for all designated States except US): SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LIMITED [IN/IN]; 17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri East, Mumbai 400 093 (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KHOPADE, Ajay, Jaysingh [IN/IN]; Sun Pharma Advanced Research Company Limited, Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandalja Road, Baroda, Baroda 390 020 (IN). HALDER, Arindam [IN/IN]; Sun Pharma Advanced Research Company Limited, Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandalja Road, Baroda, Baroda 390 020 (IN). BHOWMICK, Subhas, Balaram [IN/IN]; Sun Pharma Advanced Research Company Limited, Nima Compound, Near Pratham Enclave, Tandalja Road, Baroda, Baroda 390 020 (IN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: NOVEL OPHTHALMIC COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising one or more prostaglandin derivatives or salts, a stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate and pharmaceutically acceptable vehicle.

WO 2009/084021 A2

NOVEL OPHTHALMIC COMPOSITIONS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising prostaglandin derivatives.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Prostaglandin derivatives are one of the known poorly soluble drugs and are administered via ophthalmic route for treating elevated intraocular pressure. One of the prostaglandin derivatives, latanoprost has been approved in the United States of America for the reduction of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension, and is commercially available in the United States of America, under the brand name of XALATAN®. XALATAN® Sterile Ophthalmic Solution is a clear, isotonic, sterile, buffered aqueous solution of latanoprost 0.005% (50µg/ml) with 0.02% benzalkonium chloride and other excipients, and having a pH of approximately 6.7 and an osmolarity of approximately 267 mOsmol/Kg. It is supplied in clear low density polyethylene bottle with a clear low-density polyethylene dropper tip, a turquoise high density polyethylene screw cap and a tamper-evident clear low-density polyethylene overcap. It is recommended for this product that the unopened bottles be stored under refrigeration at a temperature of approximately 2-8 °C and during shipment to the patient, the bottle may be maintained at temperature up to 40 °C for a period not exceeding 8 days. Once the bottle is opened for use, it may be stored at room temperature up to 25 °C for 6 weeks.

25 Another prostaglandin derivative, which has been approved in the United States of America for the reduction of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension is unoprostone isopropyl. It is commercially available under the brand name of RESCULA®. RESCULA® is a sterile, isotonic, buffered aqueous solution of unoprostone isopropyl 0.15%, with 0.015% benzalkonium chloride and other excipients and having a pH of approximately 5.0 – 6.5 and an osmolality of 235 – 300 mOsmol/kg. It is supplied in clear, natural polypropylene bottle with a natural polypropylene dropper tip, a turquoise polypropylene closure and a clear tamper-evident shrink band. The recommended storage temperature for the product is between 2 °C to 25 °C.

30 A pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use is generally filled in small volume containers made up of plastics such as polypropylene and polyethylene rather than rigid materials like glass. Glass is not suitable for making containers for ophthalmic use because it is generally not able to meet requirement of dispensing ophthalmic preparations in very small volumes, for example drops.

The prostaglandin derivatives are known to be unstable either because of absorption or adsorption or degradation, when stored in polyethylene containers. For example, United States patent US 6,235,781 (herein after referred to as '781) shows that when the aqueous composition of prostaglandin is stored in polyethylene containers, percentage drug remaining was about 80% indicating loss of the prostaglandin derivatives. The '781 patent discloses a method of increasing the stability of an aqueous prostaglandin composition comprising a prostaglandin and a pharmaceutically acceptable surfactant wherein the method comprises: packaging the aqueous prostaglandin composition in a polypropylene container, provided that the polypropylene container is not packaged in a bag containing an iron oxide oxygen scavenger.

Another prior art, United States Patent Application Number 20050287325 (hereinafter referred to as '325) discloses thatlatanoprost is prone to sorption onto the naturally derived plastic containers. The '325 patent application claims a container comprising prostaglandin compositions that exhibit less than 20 % sorption of the prostaglandin. The containers are restricted to those made of specific polyolefins, such as DuPont® 20 LDPE, Chevron 5502 HDPE, Atofina 3020 PP, polypropylene homopolymers, low ethylene content (<8%) polypropylenes, and polymers (HDPE, PP) with low content of additives (<5%) and with low flexural modulus (<200 kpsi).

United States patent application US20060100288 (herein after referred to as '288) discloses an oil in water type emulsion, which comprises colloid particles having an oily core surrounded by an interfacial film, wherein said interfacial film has an overall positive charge and comprises:

- 1) 0.001 % to 0.1 % by weight of a cationic agent,
- 2) 0 to 1 % by weight of a non ionic surfactant, and
- 3) 0 to 0.5 % by weight of an anionic surfactant,

with at least one of said ionic surfactant and of said anionic surfactant being present. The patent application discloses the use of polyethylene glycol hydroxystearate as one of the non-ionic surfactant that should be used in combination with a cationic agent.

In an attempt to develop a pharmaceutical composition of prostaglandin or its derivatives which can be effectively stored in natural polyethylene containers without any drug loss, the inventors surprisingly found that when the prostaglandin derivatives were formulated with polyethylene glycol hydroxystearate, the sorption problem was reduced substantially. When small amount of oil was added to this pharmaceutical composition, the sorption of prostaglandin derivatives to the polyethylene containers was further reduced. It was also found that an addition of a very small amount of oil gave a pharmaceutical composition comprising prostaglandin and polyethylene glycol hydroxystearate that is non irritant to the ocular mucosa, with improvement in the sorption problem, i.e, no sorption of prostaglandin derivatives onto the low density polyethylene containers.

OBJECTS OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to make clear pharmaceutical compositions suitable for ophthalmic use and containing poorly water soluble drugs like prostaglandin derivatives, for example, latanoprost.

It is another object of the present invention to make a stable pharmaceutical composition comprising prostaglandin derivatives.

It is yet another object of the present invention to make a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising latanoprost that shows no sorption to the low density polyethylene containers (LDPE).

It was another object of the invention to make a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising prostaglandin derivatives free of quaternary ammonium derivatives.

It is yet another object of the present invention to make a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising prostaglandin derivatives by using a process that is economical in term of energy and time consumption and is further suitable for large scale up.

It is further object of the invention to provide a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising prostaglandin derivatives that causes no irritation to the ocular mucosa.

It is further object of the invention to provide a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising prostaglandin derivatives that is effective in lowering the intraocular pressure.

It is further object of the invention to provide a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising prostaglandin derivatives wherein the composition upon administration shows reduced ocular pigmentation.

It is further object of the invention to provide a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising prostaglandin derivatives that is stable on storage at room temperature.

It is also the object of the present invention to provide a clear pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use, said composition comprising prostaglandin derivatives.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use, said composition comprising

- a) prostaglandin derivatives or pharmaceutically acceptable salts
- b) stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate

and a pharmaceutically acceptable vehicle.

The present invention also provides a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use, said composition comprising

- a) prostaglandin derivatives or pharmaceutically acceptable salts
- b) stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate
- c) oil

and a pharmaceutically acceptable vehicle.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term 'emulsion' is used to mean a homogenous mixture of two liquid phases which do not normally mix, such as oil and water. An 'emulsifier' is a substance which aids the formation of an emulsion. The terms 'emulsifier' and 'surfactant' are used interchangeably herein.

The term 'microemulsion' as used herein means a thermodynamically stable dispersion of two immiscible liquids, stabilized by surfactants; it is typically clear because the dispersed droplets are less than 100 nanometers in diameter.

The term 'self emulsifying' means an emulsion that is formed spontaneously without any external energy supply.

The term 'Percent Transmission' as used herein is defined as follows. When light is allowed to pass through a solution, the percentage of incident light which is transmitted through the solution is referred to as "Percent Transmission". The "percent transmission" generally defines the visible clarity of the composition.

According to one embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use, said composition comprising

- a) prostaglandin derivatives or its pharmaceutically acceptable salts;
- b) stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate

and a pharmaceutically acceptable vehicle.

According to one embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use, said composition comprising

- a) prostaglandin derivatives or its pharmaceutically acceptable salts;
- b) stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate
- c) oil;

and a pharmaceutically acceptable vehicle.

According to one embodiment of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use, said composition comprising

- a) latanoprost or its pharmaceutically acceptable salts
- b) stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate
- c) castor oil;

and a pharmaceutically acceptable vehicle.

According to one embodiment of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use, said composition comprising

- a) unoprostone or its pharmaceutically acceptable salts
- b) stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate
- c) castor oil;

and a pharmaceutically acceptable vehicle.

According to one embodiment of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use, said composition comprising

- a) bimatoprost or its pharmaceutically acceptable salts
- b) stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate
- c) castor oil;

and a pharmaceutically acceptable vehicle.

The prostaglandins derivatives that may be used in the pharmaceutical composition of the present invention includes, but are not limited to, all pharmaceutically acceptable prostaglandins, their derivatives and analogs, and their pharmaceutically acceptable esters and salts (hereinafter collectively referred to as "prostaglandins" or "PG's"), which are useful for reducing intraocular pressure when applied topically to the eye. Such prostaglandins include the natural compounds, such as for example PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGD₂, PGF_{1α}, PGF_{2α}, PGF_{3α}, PGI₂ (prostacyclin), as well as analogs and derivatives of these compounds which are known to have similar biological activities of either greater or lesser potencies. Analogues of the natural prostaglandins include but are not limited to: alkyl substitutions (e.g., 15-methyl or 15,15-dimethyl), which confer enhanced or sustained potency by reducing biological metabolism or alter selectivity of action; saturation (e.g. 13,14-dihydro) or unsaturation (e.g., 2,3-didehydro, 13,14-didehydro), which confer sustained potency by reducing biological metabolism or alter selectivity of action; deletions or replacements (e.g. 11-deoxy, 9-deoxy-9-methylene), which enhance chemical stability and/or selectivity of action; and omega chain modifications (e.g., 18,19,20-trinor-17-phenyl, or 17,18,19,20-tetranor-16-phenoxyl), which enhance selectivity of action and reduced biological metabolism. Derivatives of these prostaglandins that may be formulated in the compositions of the present invention include all pharmaceutically acceptable salts and esters, which may be attached to the 1-carboxyl group or any of the hydroxyl groups of the prostaglandin by use of the corresponding alcohol or organic acid reagent, as appropriate. The terms "analogs" and "derivatives" include compounds which exhibit functional and physical responses similar to those of prostaglandins per se. Prostaglandins are well known in the art. Particular prostaglandins that may be formulated in the compositions of the present invention include for example trimoprostil, rioprostil, cloprostenol, fluprostenol, luprostirol, etiprostol, tiaprost, latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostone and its derivatives like unoprostone isopropyl, misoprostol, sulfoprostone, gemeprost, alfaprostol, delprostenate, and the like. Pharmaceutical compositions of the

present invention include one or more prostaglandins as described above in an amount between about 0.00001% w/v and about 0.2% w/v.

In one embodiment of the present invention, latanoprost which is a prostaglandin F_{2α} analogue, namely isopropyl-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-neptenoate is used. It may be present in an amount ranging from about 0.00001% w/v to about 0.2% w/v. Preferably, latanoprost is used in amounts of about 0.005% w/v. In another embodiment, travoprost is used as the prostaglandin derivative in amounts ranging from about 0.00001% w/v to about 0.2% w/v, preferably in an amount 0.004% w/v. In yet another embodiment, bimatoprost is used as the prostaglandin derivative in amounts ranging from about 0.00001% w/v to about 0.2% w/v, preferably in an amount 0.03% w/v.

Polyethylene glycol hydroxystearate is a non ionic surfactant having a HLB value in the range of 14.0 to 16.0. The surfactant has polyglycol ester of 12-hydroxystearic acid (70 %) as the hydrophobic component and polyethylene glycol (30 %) as the hydrophilic component. The main fatty acid component is 12-hydroxystearic acid (12 HSA) with stearic acid and palmitic acid also present in detectable amounts. SOLUTOL[®] HS 15 is one such polyethylene glycol hydroxystearate manufactured by BASF which is commercially available as a white paste at room temperature.

The term 'stabilizing amount' as used herein means an amount of polyethylene glycol hydroxystearate that substantially reduces or prevents the adsorption of prostaglandin derivatives onto the containers when stored in containers such as those made up of low density polyethylene, during shelf-life of the product. The term 'substantially reduces the sorption' as used herein means that not more than 20 % of sorption of prostaglandin to the container; preferably not more than 15 % of sorption of prostaglandin to the container, when the composition is stored at recommended temperature during the shelf life of the product. The said stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate is found to cause no toxic effect or irritation to the ocular mucosa upon administration for a long time.

The stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate according to the present invention ranges from about 0.001 % to about 3.0 % weight by volume of the composition. In the preferred embodiments of the present invention, the amount of polyethylene glycol hydroxystearate may range from about 0.1 % to about 1.0 %, preferably 0.2 % to about 0.75 % weight by volume of the composition. Further incorporation of oil in the composition allows a lesser stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate. For example, generally, when castor oil is added to the composition, the ratio of oil to polyethylene glycol hydroxystearate may be less than 1:0.

According to one embodiment of the present invention, oil may be used in compositions. The oil used may be any oil derived from vegetable, animal or mineral source and/or mixtures thereof. Examples of oils that

may be used in the pharmaceutical composition of the present invention, include, but are not limited to, castor oil, olive oil, peanut oil, sesame oil and the like and mixtures thereof. Preferably, the compositions of the present invention comprise a vegetable oil such as castor oil. The oil may be used in an amount ranging from about 0.005 % w/v to about 1.0 % w/v. Preferably, the oil is used in an amount ranging from about 0.05 % w/v to about 0.5 % w/v, most preferably the oil is used in amounts ranging from about 0.1 % w/v to about 0.3 % w/v. In embodiments where the pharmaceutical composition is a self emulsifying composition, the amount of oil is critical. The amount of oil that may be used in such compositions ranges from 0.1 % w/v to 0.3 % w/v.

The pharmaceutical composition may additionally comprise other surfactants along with polyethylene glycol hydroxystearate. The term 'emulsifier' and the term 'surfactant' may be used interchangeably. Examples of surfactants that have HLB value more than 10 is used in the pharmaceutical composition. The compositions of the present invention also comprises a surfactant/ emulsifier or a mixture of emulsifiers selected from various emulsifiers as described *inter alia* in standard reference books like "Lachman's - The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" 3rd edition, pg-513-520, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18th edition, pg 298-309, "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3rd Edition, pg-see index pg 652 entitled emulsifying agents. The compositions of the present invention may use emulsifier(s) selected from the group consisting of non-ionic, cationic and anionic emulsifier. The emulsifier selected for the invention may be used in an amount ranging from about 0.001 % w/v to about 2.0 % w/v. Preferably, the emulsifier should be used in an amount ranging from about 0.01 % w/v to about 1.0 % w/v. More preferably, the emulsifier should be used in an amount ranging from about 0.1 % w/v to about 0.5 % w/v. Preferably, the compositions of the present invention use emulsifier(s) selected from polysorbates, macrogols, poloxamers, tyloxapol, polyethylene glycol derivatives, polyvinyl alcohol and the like and/or mixtures thereof.

The compositions of the present invention comprises a pharmaceutically acceptable vehicle comprising excipients such as preservatives, osmotic agents/tonicity adjusting agents, buffering agents, pH adjusting agents, viscosity enhancers and other agents that may be used in formulating an ophthalmic composition.

The pharmaceutically acceptable vehicle used in the composition according to the present invention may comprise antimicrobially effective amount of preservative or the composition may be self preserving.

In one embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition of the present invention contains preservatives in antimicrobially effective amounts. Antimicrobial effective amounts of a preservative may be determined by performing preservative efficacy tests or antimicrobial effectiveness tests. These tests are *inter alia* described in chapter 51 of the United States Pharmacopoeia 29-National Formulary 24 (USP 29-NF 24). The preservatives may be used in an amount within the concentration

ranges described in standard reference books like 'Remington's Pharmaceutical Sciences' and 'Handbook of Pharmaceutical Excipients'.

The preservative may be selected from the group consisting of acids and their pharmaceutically acceptable salts such as sorbic acid, potassium sorbate, boric acid, borax, salicylic acid, benzoic acid, lactic acid, acetic acid; Aldehydes such as thimerosal; Alcohols such as benzyl alcohol; phenyl ethanol; Phenylmercuric salts such as phenylmercuric acetate and nitrate; Parabens such as methyl and propyl paraben; ethyl paraoxybenzoate or butyl paraoxybenzoate; Halogenated alcohols such as chlorobutanol and the like, and combinations thereof.

Preferably, the compositions of the present invention comprise an antimicrobially effective amount of a preservative comprising a mixture of at least two acid preservatives selected from the group consisting of boric acid, benzoic acid, salicylic acid, sorbic acid, lactic acid and acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof. More preferably the pharmaceutical compositions of the present invention comprise a mixture of sorbic acid and/or its pharmaceutically acceptable salt and boric acid and/or its pharmaceutically acceptable salt. These preservatives do not present any irritating effects and have good anti-microbial / anti-septic properties.

The term "sorbic acid" as used herein, applies to both sorbic acid and sorbate salts. Thus, sodium sorbate, potassium sorbate, ammonium sorbate, or any salt of sorbic acid could be used in the methods and compositions disclosed herein and should be interpreted to mean "sorbic acid". It is understood that in an aqueous solution having a pH of 7, sorbic acid, which has a pK_a of 4.76 will be essentially completely deprotonated. Thus, the actual form of sorbic acid in a composition may be different than that which was added to the composition, and the term "sorbic acid" should be applied as broadly as generally understood in the art in light of these considerations. The sorbic acid or its salt may be used in amounts ranging from about 0.04% w/v to about 2.7% w/v. It is preferred that the sorbic acid or its salt be used in amounts ranging from about 0.07% w/v to about 1.4% w/v. In a preferred embodiment, the preservative used is potassium sorbate in an amount of about 0.47% w/v or sorbic acid in an amount of about 0.35% w/v or about 0.2% w/v.

The term "boric acid" generally refers to boracic acid and includes orthoboric acid and/or metaboric acid and/or tetraboric acid. Salts of boric acid may typically include sodium borate, potassium borate, calcium borate, magnesium borate, manganese borate, and other such borate salts. A preferred salt of boric acid used in the composition of the invention is sodium borate or borax, as it is commonly called. The boric acid or its salt may be used in amounts ranging from about 0.001 % w/v to about 4 % w/v. It is preferred that the boric acid or its salt be used in amounts ranging from about 0.05 % w/v to about 2% w/v. In preferred embodiments of the invention, the boric acid is used along with a pharmaceutically acceptable salt of boric

acid. In a preferred embodiment of the invention, the boric acid and the borax are used in amounts ranging
about 0.05% w/v to about 2 % w/v each. In a particularly preferred embodiment, the boric acid and
the borax are used in amounts of about 0.1% w/v and about 0.11% w/v respectively. In another preferred
embodiment, the boric acid and the borax are used in amounts of about 0.3% w/v and about 0.11% w/v
5 respectively. The boric acid and borax mixture in addition to its antimicrobial or preservative properties
also functions as a buffer in the composition and is commonly referred to as borate-boric acid buffer. The
term "borate-boric acid buffer" generally refers to any combination of boric acid and one or more of the
conjugate bases such that the pH is adjusted to the desired range, but preferably it refers to a combination
of boric acid and borax. The preservatives that may be used in amounts ranging from about 0.001% w/v to
10 about 4% w/v. It is preferred that the two preservatives be used in amounts ranging from about 0.01% w/v
to about 2% w/v.

In addition to the mixture of at least two acid preservatives, the composition of the present invention may
optionally contain a chelating agent selected from the group consisting of ethylenediaminetetraacetic acid
15 (EDTA); ethylene glycol-bis-(β -aminocethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA); 1,2-bis(2-
aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid (BAPTA); ethylene-N,N'-diglycine (EDDA); 2,2'-
(ethylenediimino)-dibutyric acid (EDBA); and pharmaceutically acceptable salts thereof.
Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or its salt, disodium edetate are preferred as chelating agents
which may be additionally added to the preservative of the composition of the invention.
20 Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or its salt such as disodium edetate may be used in amounts
ranging from about 0.009% w/v to about 10% w/v. It is preferred that the EDTA or its salt be used in
amounts ranging from about 0.09% w/v to about 2% w/v. In a preferred embodiment, disodium edetate is
used as the chelating agent in amounts of about 0.3% w/v of disodium edetate or 0.26 % w/v of the EDTA.

25 The pharmaceutically acceptable vehicle may comprise of osmotic agents. Examples of the osmotic agents
that may be used in the compositions of the present invention are selected from the group comprising
sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, sodium bicarbonate, sodium carbonate, magnesium
sulfate, sodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, dipotassium hydrogen phosphate,
mannitol, sucrose, glucose and the like, and mixtures thereof. It is known that to be isotonic with the
30 physiological fluids, a fluid has to have an osmolarity of 300 mOsmol/L, but fluids with osmotic pressures
ranging from 250 to 375 mOsmol/L are considered isotonic. Fluid with osmolarity less than 250 mOsmol/L
are hypotonic whereas those with more than 375 mOsmol/L osmolarity are hypertonic.

The pharmaceutically acceptable vehicle may comprise of buffering agents. Examples of buffering agents
35 that may be used in the pharmaceutical compositions of the present invention may be selected from the
group comprising boric acid or salts thereof, phosphoric acid or salts thereof, citric acid or salts thereof,
acetic acid or salts thereof, tartaric acid or salts thereof, trometamol, and the like and mixtures thereof. A

particularly preferred buffer of the present invention is the borate-boric acid buffer, which also acts to increase the preservative efficacy of the preservatives added in the composition of the invention. The term "borate-boric acid buffer" generally refers to any combination of boric acid and one or more of the conjugate bases such that the pH is adjusted to the desired range, but preferably it refers to a combination of boric acid and borax.

A pH adjusting agent may be used in order to adjust pH of the compositions of the present invention in the range of about 5.5 to about 7.5. Examples of pH adjusting agents include, but are not limited to hydrochloric acid, citric acid, phosphoric acid, acetic acid, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate and the like, and mixtures thereof.

The pharmaceutically acceptable vehicle may comprise of viscosity enhancers. Viscosity enhancers may be added to the pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use to increase the viscosity of the composition and provide a longer residence time in the eye, providing a longer time for drug absorption and effect. The ophthalmic compositions are usually packaged in sterile containers or bottles, which are generally made of plastics. Examples of such viscosity enhancers that may be used in the present invention include hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinyl alcohol, carboxyvinyl polymers, polyvinylpyrrolidone and the like, and mixtures thereof. In embodiments where the pharmaceutical composition is in the form of emulsion, the viscosity enhancers may be added after the emulsion process.

The pharmaceutical composition of the present invention may or may not comprise of a co-solvent. It may be noted that the microemulsion is formed without the need of a co-solvent. In certain embodiments, a co-solvent may be used to enhance the surfactant effect. Examples of the co-solvents that may be used include but are not limited to propylene glycol, polyethylene glycol, glycerine and the like and mixtures thereof. The co-solvent used is present in an amount of at least about 1.2 % w/v. The propylene glycol may be used in amounts ranging from about 1.2 % w/v to about 3 % w/v, or preferably from about 1.5% w/v to about 2.5% w/v, more preferably from about 1.5% w/v to about 2% w/v and most preferably in an amount of about 1.5% w/v.

The pharmaceutical composition of the present invention is sterile. Sterility is best achieved through sterile filtration using a sterile membrane filter of 0.45 or 0.2 microns pore size and filtering into a sterile container. Other methods of sterilization known in the art such as dry heat, steam under pressure and gas sterilization can also be used to make the pharmaceutical compositions for ophthalmic use sterile. Ophthalmic compositions are generally packaged in multiple use containers. Since there is a possibility of inadvertent bacterial contamination of the formulation with repeated patient use, a preservative is generally added. Preservatives that do not cause patient sensitivity or that are compatible with the other ingredients in the formulation are generally used.

In one embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition comprises latanoprost, polyethylene glycol hydroxystearate and castor oil. The amount of the surfactant and the oil may be adjusted to get a submicron emulsion with an average droplet size less than 100 nm and a percent transmission greater than 70%. In a preferred embodiment, the amount of castor oil varies from about 0.15 % to about 0.3 % and the amount of polyethylene glycol hydroxystearate varies from about 0.25 % to about 0.5 % weight by volume of the composition. The composition according to this embodiment is free of any quaternary ammonium compounds such as benzalkonium chloride which acts as a preservative. It was found that such composition was self emulsifying. It is always advantageous to have a self emulsifying system compared to the conventional emulsions where an external energy supply is necessary for emulsification. It may be important to note that a proper selection of oil, surfactant and optionally a co-solvent based on the solubility of the drug leads to an effective self emulsifying pharmaceutical composition.

In one embodiment of the present invention, where an oil is incorporated, the composition was found to have a zeta potential in a range from about -0.1mV to about -60mV and the droplet size of the oil dispersed in aqueous medium was not more than 100 nm. Preferred compositions have zeta potential value of less than -20mV. When such composition was stored in natural low density polyethylene containers, the said composition was found to show no sorption problem when stored at room temperature.

According to one embodiment, the pharmaceutical composition is prepared by first dissolving the active ingredient completely in the oil by stirring. The emulsifier is melted and added to the oily phase and mixed properly. Further, this phase is added drop wise under continuous stirring to an aqueous phase, comprising water for injection heated at 55-60°C. This leads to the formation of an almost transparent micro-emulsion or swollen micelles. To this propylene glycol is added at approximately the same temperature. Further, the temperature is lowered to 25-30°C and along with stirring the above emulsion phase is added to a preformed solution of buffer, preservatives and other salts in water for injection and having a pH of about 6.5-7.5. Finally, the pH is adjusted to 7.00 using HCl or NaOH; the volume made-up to 100% using water for injection and the composition is filtered aseptically using 0.2 µm membrane filter.

In another embodiment, the pharmaceutical composition comprises prostaglandin derivatives, stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate and pharmaceutically acceptable vehicle. The pharmaceutical composition is prepared by first heating the polyethylene glycol hydroxystearate (Solutol HS 15) in a separate glass beaker at 65° - 70°C until it melts. To this, the drug and other ingredients i.e preservatives, buffers were added. The composition is diluted with water for injection and the pH was adjusted with sodium hydroxide and hydrochloric acid.

The pharmaceutical compositions of the present invention were tested for efficacy in reduction of intraocular pressure (IOP) in glaucomatous rabbits and normotensive dogs. It was observed that the compositions of the present invention significantly reduced the IOP in both glaucomatous rabbits and normotensive dogs as well as it had a significant effect (miosis) on the pupillary diameter.

5

According to one embodiment of the present invention the pharmaceutical composition comprises oil along with polyethylene glycol hydroxystearate. In this embodiment, it was surprisingly found that pharmaceutical compositions showed same therapeutic activity compared to the composition that does not contain any oil, for example, Xalatan[®]. Without wishing to be bound by any theory, the applicants believe that this was surprising because generally the oil is known to hinder the diffusion of the drug and thereby affect the ocular availability.

10

15

The pharmaceutical compositions of the present invention were tested in New Zealand White Rabbits, for ocular irritancy potential and systemic toxicity. The pharmaceutical composition of the present invention and polyethylene glycol hydroxystearate (the excipient) both were tested. The test involved daily repeated ocular instillation for at least 14 days. It was observed that on dosing of polyethylene glycol hydroxystearate (Solutol HS 15) at approximately 47 times the human recommended dose (HRD) and latanoprost present in the pharmaceutical composition at approximately 48 times the HRD, no clinical sign or irritation in the eyes was observed. There were no statistically significant alterations in body weight, % body weight gain, terminal body weight, absolute and relative organ weights, differential cell count of bone marrow, biochemical and hematological parameters after administration of polyethylene glycol hydroxystearate and latanoprost, as compared to the control group. Also the treatment with polyethylene glycol hydroxystearate and latanoprost did not result into any gross or microscopical pathological lesion. Thus, it was found that the pharmaceutical composition of the present invention was safe and did not produce any toxic reactions, ocular irritancy or systemic toxicity.

20

25

The following examples illustrate the scope of the present invention without any limitation thereto.

30

EXAMPLE 1-2

The pharmaceutical composition of the present invention was prepared as described in Table 1 below.

Table 1: Composition according to example 1 and example 2

Ingredients	Example 1	Example 2
	Quantity % w/v	
Latanoprost	0.005	
Propylene glycol	1.5	
Polyethyleneglycol 15 Hydroxystearate (Solutol HS 15)	0.25	
Castor oil	0.15	
Potassium sorbate	0.47	
Borax	0.11	
Boric acid	0.10	0.30
Sodium Edetate	-	0.30
Sodium Hydroxide	qs	
Hydrochloric acid	qs	
Water for Injection (WFI)	qs	

Latanoprost and castor oil was taken in a glass beaker and the mixture was stirred continuously using a dry glass rod, untill complete solubilization of latanoprost takes place. Polyethyleneglycol 15 Hydroxystearate (Solutol HS 15) was heated in a separate glass beaker at 65° - 70°C until it melts. After melting, it was transferred to the above oil phase and stirred using dry glass rod at 65-70°C. On complete mixing, the oil phase solution temperature was allowed to come down to 60°C with gentle stirring. The temperature of the oil phase was maintained at around 55-60°C. This oil phase was added drop wise under continuous stirring to an aqueous phase comprising water for injection heated at 55-60°C. This leads to the formation of transparent micro-emulsion. This is followed by addition of propylene glycol at 55-60°C. The temperature was allowed to come down to 25°-30°C with gentle stirring, the stirring being continued for another 30-45 minutes at 25°-30°C. This was then added to a preformed solution of potassium sorbate, borax and boric acid in water for injection and having a pH of about 6.5-7.5. Finally, the pH was checked and if required, was adjusted to 7.00 by adding HCl or NaOH solution. The volume was made up to 100% by rinsing the manufacturing vessels with WFI and the composition was aseptically filtered through 0.2µm membrane filter. The composition was filled into naturally occurring low density polyethylene containers.

The composition was stored at accelerated stability conditions i.e 25°C/60%RH or 40°C/75%RH. The stability studies results are given in Table 2.

5 **Table 2: Accelerated stability studies of the composition of example 1 stored in LDPE containers**

Storage Conditions	Latanoprost Assay (Limit: 90.0-110.0% of Label Claim)	
	Example 1	Example 2
Initial	109.11	103.59
Fridge (2-8°C)		
1 Month	109.70	103.88
3 Month	107.67	102.48
6 month	-	101.00
25°C/60%RH		
1 Month	108.11	103.16
3 Month	106.39	101.60
6 month	-	99.71
40°C/75% RH		
1 Month	106.94	100.77
3 Month	103.83	95.38
6 month	-	93.50

10 The results indicate that the pharmaceutical composition of the present invention is stable at room temperature, without any significant sorption of the drug to the LDPE containers. The data indicates that the assay of latanoprost remained unchanged upon storage at accelerated condition. This indicates that the micro-emulsion prepared according to the present invention solved the sorption problem. The pharmaceutical composition showed an average droplet size of about 100 nm; percent transmittance was more than 80 %, and zeta potential of -10mV.

15

EXAMPLE 3-5

The pharmaceutical compositions of the present invention were prepared as described in Table 3 below.

Table 3

Ingredients	Example 3	Example 4	Example 5
	Quantity % w/v		
Latanoprost	0.005	0.005	0.005
Polyethylene Glycol	-	1	1
Polyethyleneglycol 15 Hydroxystearate (Solutol HS 15)	0.25	0.25	0.25
Castor oil	0.15	0.15	0.15
Potassium sorbate	0.47	-	-
Zinc chloride	-	0.0025	0.0025
Borax	0.1	-	-
Boric acid	0.30	0.50	0.50
Disodium Edetate	0.30	-	0.30
Tromethamine	-	q.s	q.s
Sodium Hydroxide	qs	-	-
Hydrochloric acid	qs	-	-
Water for Injection (WFI)	qs	q.s	q.s

Compositions according to Examples 3, 4 and 5 were prepared by process similar to the one described for Example 1 and 2. The droplet size, the zeta potential and percent transmittance values were comparable to the composition of Example 1 and 2.

Example 6

The pharmaceutical composition of the present invention was prepared as described in Table 4 below.

Table 4

Ingredients	Quantity % w/v
Latanoprost	0.005
Borax	0.11
Boric acid	0.10
Propylene glycol	1.5
Potassium sorbate	0.47
Polyethyleneglycol 15 Hydroxystearate (Solutol HS 15)	0.25
Sodium hydroxide	q.s
Hydrochloric acid	q.s
Water for injection (WFI)	q.s

- 5 Solutol HS 15 was taken in a glass beaker and heated at 65° to 70°C until melted. After melting, it was transferred to the beaker containing latanoprost & stirred till complete mixing. This phase was added to water for injection heated at 65° - 70°C drop wise with mild stirring followed by adding propylene glycol at 55°-60°C under stirring. In another beaker potassium sorbate, disodium edetate, borax and boric acid were dissolved in water for injection (WFI) under mild stirring. This solution was added to the above
- 10 microemulsion phase at the temperature of 20°-25°C under stirring. The pH was adjusted to 7.00 by adding HCl or NaOH solution. The volume was made up to 100% by rinsing the manufacturing vessel with WFI and filtered through 0.2 µm membrane filter. The composition thus prepared was stored in low density polyethylene containers and was subjected to accelerated stability study. The stability study results are tabulated in table 5.

Table 5: Accelerated stability studies of the composition of example 6 stored in LDPE containers

Storage condition	Latanoprost Assay (Limit: 90.0-110.0% of Label Claim)	pH
Initial	105.11	7.23
Fridge (2-8°C)		
1M(Up)	105.28	7.15
25°C/60%RH		
1M(Up)	103.43	7.09
1M(Inverted)	103.26	7.06
30°C/65% RH		
1M(Up)	102.02	6.68
1M(Inverted)	102.35	6.99
40°C/75% RH		
1M(Up)	94.88	7.14
1M(Inverted)	92.45	7.15

- 5 It was observed that when the solution of example 6 was stored at room temperature or at 25°C/60 %RH, there was no sorption problem observed. In view of the stability results, it may be advisable to store the solution of example 6 at Fridge (2°C-8°C) or it may stored in suitable containers such as coated containers.

EXAMPLE 7

The pharmaceutical composition of the present invention containing bimatoprost as the prostaglandin is given in Table 6 below.

Table 6

Ingredients	Quantity % w/v
Bimatoprost	0.03
Propylene glycol	1.5
Polylethyleneglycol 15 Hydroxystearate (Solutol HS 15)	0.3
Castor oil	0.15
Potassium sorbate	0.47
Borax	0.11
Boric acid	0.3
Disodium EDTA	0.3
Sodium Hydroxide	qs
Hydrochloric acid	qs
Water for Injection (WFI)	qs

5

The composition of bimatoprost prepared according to this example was characterized by determining the average droplet size of the oil globules, the percent transmittance and the zeta potential. The micro emulsion showed an average droplet size of 67.6nm; percent transmittance of 90.2 %, and zeta potential of -5.21 mV.

Example 8: Comparative Example**Table 7**

Ingredients	Quantity % w/v
Latanoprost	0.005
Borax	0.11
Boric acid	0.10
Propylene glycol	1.5
Potassium sorbate	0.47
Sodium hydroxide	q.s
Hydrochloric acid	q.s
Water for injection (WFI)	q.s

5

The above composition was prepared by simple mixing of the mentioned ingredients. When the composition was stored in LDPE containers, there was unacceptable reduction in the latanoprost assay (see table 8 below) indicating an unacceptable sorption of latanoprost to the containers.

10

Table 8: Accelerated stability studies of the composition of example 8 stored in LDPE containers

Storage condition	Latanoprost Assay (Limit: 90.0-110.0% of Label Claim)	pH
Initial	97.82	7.15
Fridge(2-8°C)		
1M	91.50	7.24
2M	88.55	7.20
3M	79.38	7.24
25°C/60%RH		
1M(Up)	85.74	7.11
1M(Inverted)	85.68	7.01
2M (Up)	79.38	7.11

Example 9: Comparative Example

Table 9: composition of comparative example

Ingredients	Quantity % w/v
Latanoprost	0.005
Propylene glycol	1.5
Polysorbate 80	0.25
Castor oil	0.15
Potassium sorbate	0.47
Borax	0.11
Boric acid	0.3
Disodium Edetate	0.3
Sodium Hydroxide	qs
Hydrochloric acid	qs
Water for Injection (WFI)	qs

5

The composition prepared according to this example showed an average droplet size of 173 nm; percent transmittance 35.0 %, and zeta potential of - 8.36 mV.

We claim

- 5 1. A pharmaceutical composition suitable for ophthalmic use comprising one or more prostaglandin derivatives or salts, a stabilizing amount of polyethylene glycol hydroxystearate and pharmaceutically acceptable vehicle.
2. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein the polyethylene glycol hydroxystearate contains polyglycol ester of 12-hydroxystearic acid as the hydrophobic component and polyethylene glycol as the hydrophilic component.
- 10 3. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein the pharmaceutical composition further comprises one or more oils.
4. A pharmaceutical composition as claimed in claim 3 wherein the oil is castor oil.
5. A pharmaceutical composition as claimed in claim 3 wherein the ratio of oil to polyethylene glycol hydroxystearate is less than 1.0.
- 15 6. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein the prostaglandin derivatives is selected from the group consisting of bimatoprost, travoprost, latanoprost and unoprostone and its derivatives.
7. A pharmaceutical composition as claimed in claim 1 wherein the pharmaceutically acceptable vehicle is free of quaternary ammonium compounds.

COMPOSICIONES OFTÁLMICAS NOVEDOSAS**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para
5 uso oftálmico que comprende derivados de la prostaglandina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los derivados de la prostaglandina son unos de los medicamentos conocidos
10 pobremente solubles en agua y se administran vía oftálmica para tratar la presión
intraocular elevada. Uno de los derivados de la prostaglandina el latanoprost fue
aprobado en los Estados Unidos de América para la reducción de la presión
intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión
ocular, y se encuentra disponible comercialmente en los Estados unidos de
15 América, bajo el nombre de marca de fábrica XALATAN®. El XALATAN® Solución
Oftálmica Estéril, es una solución acuosa tamponada, clara, isotónica, estéril de
latanoprost al 0.005% (50 µg/mL) con cloruro de benzalconio al 0.02% y otros
excipientes y que tiene un pH de aproximadamente 6.7 y una osmolaridad de
aproximadamente 267 mOsmol/Kg. Se suministra en recipientes transparentes de
20 polietileno de baja densidad con una punta de gotero transparente de polietileno de
baja densidad, una tapa de rosca en polietileno turquesa de alta densidad y una
sobre-tapa en polietileno transparente de baja densidad de contracción con precinto
de seguridad. Se recomienda para este producto que los recipientes sin abrir se
almacenen bajo refrigeración a una temperatura de aproximadamente 2-8 °C y
25 durante el envío al paciente el recipiente se puede mantener a una temperatura de
hasta 40 °C por un periodo que no exceda 8 días. Una vez el recipiente se ha

abierto para ser usado, se puede almacenar a temperatura ambiente hasta de 25 °C por 6 semanas.

Otros derivados de la prostaglandina que han sido aprobados en los Estados Unidos de América para la reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular es unoprostona isopropilo. Este se encuentra disponible comercialmente bajo el nombre de marca de fábrica de RESCULA®. RESCULA® es una solución acuosa tamponada, isotónica, estéril de unoprostona isopropilo al 0.15% con cloruro de benzalconio al 0.015% y otros excipientes y que tiene un pH de aproximadamente 5.0 a 6.5 y una osmolaridad de 235 - 300 mOsmol/Kg. Se suministra en recipientes transparentes de polipropileno natural con una punta gotero de polipropileno natural, una tapa de polipropileno turquesa y una banda transparente de contracción con precinto de seguridad. La temperatura recomendada para el almacenamiento está entre 2 °C y 25 °C.

15

Una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico generalmente se deposita en contenedores de volumen pequeño hechos de plástico tal como polipropileno y polietileno más que en materiales rígidos como el vidrio. El vidrio no es adecuado para hacer contenedores para uso oftálmico porque generalmente no reúne los requerimientos para dispensar preparaciones oftalmológicas en volúmenes muy pequeños, por ejemplo gotas.

20

Se sabe que los derivados de prostaglandina son inestables ya sea por absorción, por adsorción o por degradación, cuando se almacenan en recipientes de polietileno. Por ejemplo, la Patente U.S. 6, 235, 781 (posteriormente referida como '781) muestra que cuando la composición acuosa de prostaglandina se almacena en recipientes de polietileno, el porcentaje de medicamento residual fue de cerca

25

de 80 % indicando la pérdida de los derivados de prostaglandina. La Patente '781 divulga un método para aumentar la estabilidad de una composición acuosa de prostaglandina que contiene una prostaglandina y un surfactante aceptable farmacéuticamente donde el método comprende: empacar la composición acuosa de prostaglandina en un recipiente de polipropileno, con la condición que el
5 recipiente de polipropileno no esté empacado en una bolsa que contenga un limpiador de oxígeno de óxido de hierro.

Además en el arte previo, la solicitud de patente de Estados Unidos No.
10 20050287325 (posteriormente referida como '325) divulga que el latanoprost es propenso a la sorción sobre los recipientes derivados de plásticos naturales. La Solicitud de Patente '325 reivindica un recipiente que contiene composiciones de prostaglandina y que presenta menos del 20% de sorción de la prostaglandina. Los recipientes se restringen a los hechos de poliolefinas específicas, tales como
15 DuPont[®] 20 LDPE, Chevron 5502 HDPE, Atofina 3020 PP, homopolímeros de polipropileno, polipropilenos con un contenido bajo de etileno (< 8%) y polímeros (HDPE, PP) con bajo contenido de aditivos (< 5%) y con bajo módulo de flexión (< 200 kpsi).

20 La Solicitud de Patente de Estados Unidos U.S. 20060100288 (posteriormente referida como '288) divulga un tipo de emulsión de aceite en agua la cual comprende partículas coloidales que tienen un núcleo aceitoso rodeado por una película interfacial, donde dicha película interfacial tiene una carga positiva total y comprende:

- 25
- 1) 0.001% a 0.1% en peso de un agente catiónico,
 - 2) 0 a 1% en peso de un surfactante no iónico, y
 - 3) 0 a 0.5% en peso de un surfactante aniónico,

En la que al menos están presentes uno de dichos surfactantes ~~iónicos~~ y surfactante aniónico. La solicitud de patente divulga el uso de polietilenglicol dihidroxiestearato como uno de los surfactantes no iónicos que se debe usar en combinación con un agente catiónico.

5

En un intento para desarrollar una composición farmacéutica de prostaglandina o ~~de~~ sus derivados que se pueda almacenar efectivamente en recipientes naturales de polietileno sin ninguna pérdida de medicamento, los inventores sorprendentemente encontraron que cuando los derivados de prostaglandina se
10 formulan con polietilenglicol hidroxiestearato, el problema de sorción se redujo sustancialmente. Cuando se adicionan pequeñas cantidades de aceite a la composición farmacéutica, la sorción de derivados de prostaglandina en los recipientes de polietileno se redujo aún más. También se encontró que la adición de una pequeña cantidad de aceite produjo una composición farmacéutica que
15 comprende prostaglandina y polietilenglicol hidroxiestearato que no es irritante para la mucosa ocular, con mejora en el problema de sorción, i.e., y no hay sorción de los derivados de prostaglandina sobre los recipientes de polietileno de baja densidad.

20 OBJETIVOS DE LA INVENCION

~~Es~~ un objetivo de la presente invención hacer composiciones farmacéuticas claras adecuadas para uso oftalmológico y que contengan medicamentos pobremente solubles en agua como derivados de prostaglandina, por ejemplo latanoprost.

25 ~~Es~~ otro objetivo de la presente invención hacer una composición farmacéutica estable que comprende derivados de prostaglandina.

Y aún otro objetivo de la presente invención hacer una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende latanoprost que no muestra absorción en los recipientes de polietileno de baja densidad (LDPE).

- 5 Es otro objetivo de la invención hacer una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende derivados de prostaglandina libres de derivados de amonio cuaternario.

- 10 Es aún otro objetivo de la presente invención hacer una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende derivados de prostaglandina usando un proceso que es económico en términos de energía y de consumo de tiempo y que además es adecuado para gran escala.

- 15 Es otro objetivo de la invención proporcionar una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende derivados de prostaglandina que no causan irritación a la mucosa ocular.

- 20 Es otro objetivo de la invención proporcionar una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende derivados de prostaglandina que es efectiva en la disminución de la presión intraocular.

- 25 Es otro objetivo de la invención proporcionar una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende derivados de prostaglandina donde la composición después de la administración muestra reducida pigmentación ocular.

Es otro objetivo de la invención proporcionar una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende derivados de prostaglandina que es estable durante el almacenamiento a temperatura ambiente.

- 5 Es también objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica adecuada transparente adecuada para uso oftálmico, dicha composición comprende derivados de prostaglandina.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico, dicha composición comprende

- a) derivados de prostaglandina o sales farmacéuticamente aceptables
- b) Una cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato

Y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico, dicha composición comprende

- a) derivados de prostaglandina o sales farmacéuticamente aceptables;
- 20 b) Una cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato.
- c) Aceite, y

un vehículo aceptable farmacéuticamente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

- 25 El término "emulsión" se usa para significar una mezcla homogénea de dos fases líquidas que normalmente no se mezclan como aceite y agua. Un "emulsificante"

es una sustancia que ayuda a la formación de una emulsión. Los términos "emulsificante" y "surfactante" son intercambiables aquí.

El término "microemulsión" como aquí se usa significa una dispersión termodinámicamente estable de dos líquidos inmiscibles estabilizados con surfactantes, es normalmente clara porque las gotas dispersadas son de menos de 100 nanómetros de diámetro.

El término "autoemulsificante" significa una emulsión que se forma espontáneamente sin suministro de energía externa.

El término "porcentaje de transmisión" como se usa aquí, se define como sigue. Cuando la luz se hace pasar a través de una solución, el porcentaje de luz incidente que se transmite a través de la solución se refiere como "porcentaje de transmisión". El "porcentaje de transmisión" generalmente define la transparencia visible de la composición.

De acuerdo con una implementación, la presente invención proporciona una composición adecuada farmacéuticamente para uso oftálmico, dicha composición comprende:

- a) derivados de prostaglandina o sales farmacéuticamente aceptables;
- b) Una cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxistearato;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una implementación, la presente invención proporciona una composición adecuada farmacéuticamente para uso oftálmico, dicha composición comprende:

- a) derivados de prostaglandina o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) Una cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato;
- c) Aceite;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

De acuerdo con una implementación, la presente invención proporciona una composición adecuada farmacéuticamente para uso oftálmico, dicha composición comprende:

- a) Latanoprost o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 10 b) Una cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato;
- c) Aceite de ricino;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una implementación, la presente invención proporciona una
15 composición adecuada farmacéuticamente para uso oftálmico, dicha composición comprende:

- a) Travoprost o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) Una cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato;
- c) Aceite de ricino;

20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una implementación, la presente invención proporciona una
composición adecuada farmacéuticamente para uso oftálmico, dicha composición
comprende:

- 25 a) Bimatoprost o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- b) Una cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato;
- c) Aceite de ricino;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los derivados de prostaglandinas que se pueden usar en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, todas las prostaglandinas farmacéuticamente aceptables, sus derivados y análogos y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables (de aquí en adelante colectivamente se refieren como "prostaglandinas" o "PG's"), las cuales son útiles para reducir la presión intraocular cuando se aplican tópicamente al ojo. Tales prostaglandinas incluyen los compuestos naturales tales como por ejemplo PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGD₂, PGF_{1α}, PGF_{2α}, PGF_{3α}, PGI₂ (prostaciclina), como también análogos y derivados de éstos compuestos que se conocen por tener actividades biológicas similares ya sea de mayores o de menores potencias. Los análogos de las prostaglandinas naturales incluyen pero no se limitan a: alquil sustituciones (e.g., 15-metil o 16,16-dimetil) que confieren potencia mejorada o sostenida para reducir el metabolismo biológico o alterar la selectividad de acción, saturación (e.g., 13, 14- dihidro) o insaturación (e.g., 2,3-didehidro, 13, 14- didehidro), que confieren potencia sostenida para reducir el metabolismo biológico o alterar la selectividad de acción; las supresiones o reemplazos (e.g., 11-deoxi, 9-deoxo-9-metileno), que mejoran la estabilidad química y/o la selectividad de acción; y modificaciones omega en la cadena (e.g., 18, 19, 20- trinor-17-fenil, o 17, 18, 19, 20-tetranor-16-fenoxi), las cuales mejoran la selectividad de acción y reducen el metabolismo biológico. Los derivados de estas prostaglandinas que se pueden formular en las composiciones de la presente invención incluyen ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden estar unidas al grupo 1-carboxilo o a cualquiera de los grupos hidroxilo de la prostaglandina a través del correspondiente alcohol o ácido orgánico, según sea apropiado. Los términos "análogos" y "derivados" incluyen compuestos que presentan respuestas

funcionales y físicas similares a los de las prostaglandinas ~~per se~~. Las prostaglandinas son bien conocidas en el arte. Prostaglandinas particulares que se pueden formular en las composiciones de la presente invención incluyen por ejemplo trimoprostil, rioprostil, cloprostenol, fluprostenol, luprostioli, etiproston, 5 tiaprost, latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona y sus derivados como unoprostona isopropil, misoprostol, sulfoprostona, gemeprost, alfa prostol, delprostenato, y similares. Composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen una o más prostaglandinas como las descritas anteriormente en una cantidad entre ceca de 0.00001% p/v y cerca de 0.2% p/v.

10

En una implementación de la presente invención, se usa el latanoprost que es un análogo de la prostaglandina F2 α denominado 5-heptenoato de isopropil-(Z-7[(1R, 2R, 3R, 5S)3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]. Puede estar presente en una cantidad en el rango de cerca de 0.00001% p/v hasta cerca de 15 0.2% p/v. Preferiblemente, el latanoprost se usa en cantidades de cerca de 0.005% p/v. En otra implementación, se usa el travoprost como derivado de las prostaglandinas en cantidades en el rango desde cerca de 0.00001% p/v hasta cerca de 0.2% p/v, preferiblemente en una cantidad de 0.004% p/v. Aún en otra implementación, se usa el bimatoprost como derivado de prostaglandina en 20 cantidades en el rango desde cerca de 0.00001% p/v hasta cerca 0.2% p/v, preferiblemente en una cantidad de 0.03% p/v.

El polietilenglicol hidroxistearato es un surfactante no iónico que tiene un valor HLB en el rango de 14.0 a 16.0. El surfactante tiene poliglicol éster del ácido 12- 25 hidroxistearico (70%) como el componente hidrofóbico y polietilenglicol (30%) como el componente hidrofílico. El componente principal de ácido graso es el ácido 12-hidroxistearico (12HSA) con cantidades presentes detectables de ácido

esteárico y ácido palmítico. El SOLUTOL[®] HS 15 es uno de tales polietilenglicoles hidroxiestearato fabricado por BASF el cual está disponible comercialmente como una pasta blanca a temperatura ambiente.

- 5 El término "cantidad estabilizante" como se usa aquí significa una cantidad de polietilenglicol hidroxiestearato que reduce o previene sustancialmente la adsorción de derivados de prostaglandina sobre los recipientes cuando se almacena en recipientes tales como aquellos hechos de polietileno de baja densidad, durante el tiempo de estantería del producto. El término
- 10 "sustancialmente reduce la sorción" como aquí se usa significa que no se tiene más del 20% de sorción de prostaglandina en el recipiente, preferiblemente no más de 15% de sorción de prostaglandina en el recipiente, cuando la composición se almacena a la temperatura recomendada durante el tiempo de estantería del producto. Se encuentra que dicha cantidad de estabilizante de polietilenglicol
- 15 hidroxiestearato no causa efecto tóxico o irritación a la mucosa ocular después de la administración durante un largo período.

La cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato de acuerdo con la presente invención está en el rango de cerca de 0.001% a cerca de 3.0% peso a

20 volumen de la composición. En las implementaciones preferidas de la presente invención, la cantidad de polietilenglicol hidroxiestearato puede estar en el rango desde cerca de 0.1% a cerca de 1.0%, preferiblemente de 0.2% a cerca de 0.75% peso a volumen de la composición. Además la incorporación de aceite en la composición permite una menor cantidad de estabilizante de polietilenglicol

25 hidroxiestearato. Por ejemplo, generalmente, cuando se adiciona aceite de ricino a la composición, la relación de aceite a polietilenglicol hidroxiestearato puede ser menor de 1.0.

De acuerdo con una implementación de la presente invención, se puede usar aceite en las composiciones. El aceite usado puede ser cualquier aceite derivado de fuente vegetal, animal o mineral y/o mezclas de ellos. Ejemplos de aceites que se pueden usar en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen

5 pero no se limitan a, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí y similares y mezclas de ellos. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden un aceite vegetal tal como aceite de ricino. El aceite se puede usar en una cantidad en el rango desde cerca de 0.005% p/v hasta cerca de 1.0% p/v. Preferiblemente, el aceite se usa en una cantidad en el

10 rango desde cerca de 0.05% p/v a cerca de 0.5% p/v, más preferiblemente el aceite se usa en cantidades en el rango desde cerca de 0.1% p/v a cerca de 0.3 % p/v. En las implementaciones donde la composición farmacéutica es una composición auto-emulsificante, la cantidad de aceite es crítica. La cantidad de aceite que se puede usar en tales composiciones está en el rango desde 0.1% p/v

15 a 0.3% p/v.

La composición farmacéutica además puede comprender otros surfactantes junto con polietilenglicol hidroxistearato. Los términos "emulsificante" y "surfactante" se pueden intercambiar. Ejemplos de surfactantes que tienen valores HLB

20 mayores de 10 se usan en la composición farmacéutica. Las composiciones de la presente invención también comprenden un surfactante/emulsificante o una mezcla de emulsificantes seleccionados de varios emulsificantes como se describe *inter alia* en los libros de referencia estándar como "Lachman's-The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" 3th edition, pg- 513-520, "Remington's

25 Pharmaceutical Science", 18th edition, pg 298-309, "Handbook of Pharmaceutical excipients", 3rd edition pg-ver el índice pg 652 titulado Agentes emulsificantes.

Las composiciones de la presente invención pueden usar emulsificantes seleccionados del grupo que consiste de emulsificantes no iónicos, catiónicos y aniónicos. El emulsificante seleccionado para la invención se puede usar en una cantidad en el rango desde 0.001% p/v a cerca de 2.0% p/v. Preferiblemente se debe usar en una cantidad en el rango desde cerca de 0.01% p/v a cerca de 1.0% p/v. Más preferiblemente, el emulsificante se debe usar en una cantidad en el rango desde 0.1% p/v a cerca de 0.5% p/v. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención usan emulsificante(s) seleccionado(s) de polisorbatos, macrogeles, poloxámeros, tiloxapol, derivados de polietilenglicol, polivinil alcohol y similares y/o mezclas de ellos.

Las composiciones de la presente invención comprenden un vehículo aceptable farmacéuticamente que comprende excipientes como preservativos, agentes osmóticos/agentes de ajuste de tonicidad, agentes amortiguadores, agentes de ajuste de pH, mejoradores de viscosidad y otros agentes que se pueden usar en la formulación de la composición oftálmica.

El vehículo aceptable farmacéuticamente usado en la composición de acuerdo con la presente invención puede contener una cantidad anti-microbiana efectiva de preservativo o la composición puede ser auto-preservativa.

En una implementación de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen preservativos en cantidades anti-microbianas efectivas. Las cantidades anti-microbianas efectivas de un preservativo se pueden determinar utilizando ensayos de eficacia del preservativo o ensayos de efectividad anti-microbiana. Estos ensayos están *inter alia* descritos en el capítulo 51 de United States Pharmacopoeia 29-National Formulary 24 (USP 29-NF 24).

Los preservativos se pueden usar en una cantidad en el rango de concentración descrito en los libros estándar de referencia como "Remington's Pharmaceutical Science" y "Handbook of Pharmaceutical excipients"

- 5 El preservativo se puede seleccionar del grupo que consiste de ácidos y sus sales farmacéuticamente aceptables tales como ácido sórbico, sorbato de potasio, ácido bórico, bórax, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido acético; aldehídos tales como timerosal; alcoholes tales como alcohol bencílico; feniletanol; sales fenilmercúricas tales como acetato y nitrato fenilmercúricas; parabenos
- 10 tales como metil y propilparabeno; etilparaoxibenzoato o butilparaoxibenzoato; alcoholes halogenados tales como clorobutanol y similares y combinaciones de ellos.

- Preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden una
- 15 cantidad efectiva anti-microbiana de un preservativo que comprende una mezcla de al menos dos preservativos ácidos seleccionados del grupo que consiste de ácido bórico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido láctico y ácido acético o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos. Más preferiblemente las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una mezcla
- 20 de ácido sórbico y/o su sal farmacéuticamente aceptable y ácido bórico y/o su sal farmacéuticamente aceptable. Estos preservativos no presentan ningún efecto irritante y tienen buenas propiedades antimicrobianas/antisépticas.

- El término "ácido sórbico" como aquí se usa, se aplica tanto al ácido sórbico como
- 25 a las sales sorbato. Por lo tanto, sorbato de sodio, sorbato de potasio, sorbato de amonio, o cualquier sal del ácido sórbico se puede usar en los métodos y en las composiciones aquí divulgadas y se debe interpretar como que significa "ácido

sórbico". Se entiende que en una solución acuosa que tiene un pH de 7, el ácido sórbico que tiene un pKa de 4.76 estará completamente desprotonado. Por lo tanto, la forma presente del ácido sórbico en una composición puede ser diferente de la que se agregó a la composición, y el término "ácido sórbico" se deberá
5 aplicar tan ampliamente como generalmente se entiende en el arte a la luz de estas consideraciones. El ácido sórbico y sus sales se pueden utilizar en cantidades en el rango desde cerca de 0.04% p/v a cerca de 2.7% p/v. Se prefiere que el ácido sórbico o sus sales se usen en cantidades en el rango desde cerca de 0.07% p/v a cerca de 1.4% p/v. En una implementación preferida, el
10 preservativo usado es sorbato de potasio en una cantidad de cerca de 0.47% p/v o de ácido sórbico en una cantidad de cerca de 0.35% p/v o cerca de 0.2% p/v.

El término "ácido bórico" generalmente se refiere al ácido borácico e incluye ácido ortobórico y/o ácido metabórico y/o ácido tetrabórico. Las sales del ácido bórico
15 normalmente pueden incluir borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso y otras sales borato. Una sal preferida del ácido bórico que se usa en la composición de la invención es borato de sodio o bórax como se llama comúnmente. El ácido bórico o sus sales se pueden usar en cantidades en el rango desde cerca de 0.001% p/v a cerca de 4% p/v. Se prefiere
20 que el ácido bórico o sus sales se usen en cantidades en el rango desde cerca de 0.05% p/v a cerca de 2% p/v. En las implementaciones preferidas de la invención, el ácido bórico se usa junto con una sal farmacéuticamente aceptable de ácido bórico. En una implementación preferida de la invención, el ácido bórico y el bórax se usan en cantidades en el rango desde cerca de 0.05% p/v a cerca de 2% p/v
25 de cada uno. En una implementación particularmente preferida, el ácido bórico y el bórax se usan en cantidades de cerca de 0.1% p/v y cerca de 0.11% p/v respectivamente. En otra implementación preferida, el ácido bórico y el bórax se

usan en cantidades de cerca de 0.3% p/v y cerca de 0.11% p/v respectivamente.
La mezcla de ácido bórico y bórax además de sus propiedades anti-microbianas o preservativas también actúa como un amortiguador en la composición y se refiere comúnmente como amortiguador borato-ácido bórico. El término "amortiguador borato-ácido bórico" se refiere generalmente a cualquier combinación de ácido bórico y una o más de las bases conjugadas de tal manera que el pH se ajusta al rango deseado, pero preferiblemente se refiere a una combinación de ácido bórico y bórax. Los preservativos se pueden utilizar en cantidades en el rango desde cerca de 0.001% p/v a cerca de 4% p/v. Se prefiere que los dos preservativos se usen en cantidades en el rango desde cerca de 0.01% p/v a cerca de 2% p/v.

Además de la mezcla de por lo menos dos ácidos preservativos, la composición de la presente invención puede contener, opcionalmente, un agente quelante seleccionado del grupo que consiste de ácido etilendiaminotetracético (EDTA); ácido etilenglicol-bis-(b-aminoetileter)-N,N,N',N'-tetracético (EGTA), ácido 1,2-bis(2-aminofenóxi)etano-N,N,N',N'-tetracético (BAPTA); etilen-N,N'-diglicina (EDDA); ácido 2,2'-(etilendiimino)-dibutírico (EDBA); y sales farmacéuticamente aceptables de éstos. El ácido etilendiaminotetracético (EDTA) o su sal, edetato disódico se prefieren como agentes quelantes los cuales se pueden agregar adicionalmente al preservativo de la composición de la invención. El ácido etilendiaminotetracético (EDTA) o su sal, tal como edetato disódico se puede usar en cantidades en el rango desde cerca de 0.009% p/v a cerca de 10% p/v. Se prefiere que el EDTA o su sal se usen en cantidades en el rango desde cerca de 0.09% p/v a cerca de 2% p/v. En una implementación preferida, el edetato disódico se usa como agente quelante en cantidades de cerca de 0.3% p/v de edetato disódico o 0.26% p/v de EDTA.

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender agentes osmóticos. Ejemplos de agentes osmóticos que se pueden usar en las composiciones de la presente invención se seleccionan del grupo que comprende cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, sulfato de magnesio, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de dipotasio, manitol, sacarosa, glucosa y similares, y mezclas de éstos. Se sabe que para que un fluido sea isotónico con los fluidos fisiológicos el fluido debe tener una osmolaridad de 300 mOsmol/L, pero se consideran fluidos isotónicos aquellos con presiones osmóticas en el rango desde 250 a 375 mOsmol/L. Los fluidos con osmolaridad menor de 250 mOsmol/L son hipotónicos mientras que aquellos con más de 375 mOsmol/L de osmolaridad son hipertónicos.

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender agentes amortiguadores. Ejemplos de agentes amortiguadores que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden seleccionar del grupo que comprende ácido bórico o sales de éste, ácido fosfórico o sales de éste, ácido cítrico o sales de éste, ácido acético o sales de éste, ácido tartárico o sales de éste, trometamol y similares y mezclas de éstos. Un amortiguador particularmente preferido de la presente invención es el amortiguador borato-ácido bórico que también actúa para aumentar la eficacia preservativa de los preservativos adicionados a la composición de la invención. El término "amortiguador borato-ácido bórico" generalmente se refiere a cualquier combinación de ácido bórico y una o más de las bases conjugadas de tal manera que el pH se ajusta al rango deseado pero preferiblemente se refiere a una combinación de ácido bórico y bórax.

El agente de ajuste de pH se puede usar con el propósito de ajustar el pH de las composiciones de la presente invención en el rango de cerca de 5.5 a cerca de 7.5. Ejemplos de agentes de ajuste de pH incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, 5 hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio y similares, y mezclas de éstos.

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender mejoradores de la viscosidad. Los mejoradores de la viscosidad se pueden adicionar a la 10 composición farmacéutica adecuada para uso oftalmológico para aumentar la viscosidad de la composición y proporcionar mayor tiempo de residencia en el ojo, proporcionando un mayor tiempo para la absorción del medicamento y su efecto. Las composiciones oftálmicas generalmente se empacan en recipientes estériles o frascos, los cuales generalmente están hechos en plástico. Ejemplos de tales 15 mejoradores de viscosidad que se pueden usar en la presente invención incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinil alcohol, polímeros carboxivinílicos, polivinilpirrolidona, y similares, y mezclas de éstos. En implementaciones donde la composición farmacéutica está en forma de emulsión, los mejoradores de viscosidad se pueden añadir después del proceso de 20 emulsificación.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender o no de un co-solvente. Se puede señalar que la microemulsión se forma sin necesidad de un co-solvente. En ciertas implementaciones, se puede usar un co-solvente para 25 mejorar el efecto surfactante. Ejemplos de co-solventes que se pueden usar incluyen pero no se limitan a, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina y similares y mezclas de éstos. El co-solvente usado está presente en una cantidad de al

menos cerca de 1.2% p/v. El propilenglicol se puede usar en cantidades en el rango desde cerca de 1.2% p/v a cerca de 3% p/v, o preferiblemente desde cerca de 1.4% p/v a cerca de 2.5% p/v, más preferiblemente desde cerca de 1.5% p/v a cerca de 2% p/v y más preferiblemente en una cantidad de cerca de 1.5% p/v.

5

La composición farmacéutica de la presente invención es estéril. La esterilidad se logra mejor a través del uso de filtración a través de un filtro de membrana estéril de tamaño de poro de 0.45 a 0.2 micrones y filtrando en un recipiente estéril. También se pueden usar otros métodos de esterilización conocidos en el arte para hacer las composiciones farmacéuticas estériles para uso oftalmológico, tales como calor seco, vapor bajo presión y esterilización por gas. Las composiciones oftálmicas generalmente se empacan en contenedores de uso múltiple. Por lo tanto hay posibilidad de contaminación bacteriana inadvertida de la formulación con el uso repetido por el paciente, generalmente se añade un preservativo. Los preservativos usados generalmente son los que no causan sensibilidad en el paciente o aquellos que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación.

En una implementación de la presente invención, la composición farmacéutica comprende lastanoprost, polietilenglicol hidroxiesterato y aceite de ricino. La cantidades de surfactante y de aceite se pueden ajustar para conseguir una emulsión sub-micrónica con un promedio de tamaño de gota menor de 100 nm y un porcentaje de transmisión mayor de 70%. En una implementación preferida, la cantidad de aceite de ricino varía desde cerca de 0.15% a cerca de 0.3% y la cantidad de polietilenglicol hidroxiestearato varía desde cerca de 0.25% a cerca de 0.5% peso a volumen de la composición. La composición de acuerdo con esta implementación está libre de cualquier compuesto de amonio cuaternario tal como

cloruro de benzalconio que actúa como preservativo. Se encontró que tal composición era auto-emulsificante. Siempre es ventajoso tener un sistema auto-emulsificante comparado con las emulsiones convencionales donde es necesario suministrar energía externa para la emulsificación. Es importante señalar que la
5 selección apropiada del aceite, del surfactante y opcionalmente de un co-solvente basada en la solubilidad del medicamento conduce a una composición farmacéutica auto-emulsificante efectiva.

En una implementación de la presente invención, donde el aceite se incorpora se
10 encontró que tiene un potencial zeta en un rango desde cerca de -0.1 mV a cerca de -60 mV y el tamaño de gota del aceite dispersado en el medio acuoso no fue mayor de 100 nm. Las composiciones preferidas las que tienen un valor de potencial zeta de menos de -20 mV. Cuando tal composición se almacena en recipientes de polietileno natural de baja densidad, se encontró que dicha
15 composición no presentaba ningún problema de sorción cuando se almacenó a temperatura ambiente.

De acuerdo con una implementación, la composición farmacéutica se prepara
disolviendo primero completamente el ingrediente activo en el aceite por agitación.
20 Se funde el emulsificante, se adiciona a la fase aceitosa y se mezcla apropiadamente. Además, esta fase se adiciona gota a gota bajo condiciones de agitación a una fase acuosa, que comprende agua para inyección calentada a 55 – 60°C . Esto conduce a la formación de una microemulsión casi transparente o de micelas hinchadas. A ésta se adiciona propilenglicol aproximadamente a la misma
25 temperatura. Además, la temperatura se disminuye a 25 – 30°C y con agitación continua la fase anterior de emulsión se agrega a una solución preparada de amortiguador, preservativos y otras sales en agua para inyección y que tiene un

pH de cerca de 6.5 – 7.5. Finalmente, el pH se ajusta a 7.00 usando HCl o NaOH; el volumen se lleva al 100% usando agua para inyección y la composición se filtra asépticamente usando un filtro de membrana de 0.2 µm.

5 En otra implementación, la composición farmacéutica comprende derivados de prostaglandina, una cantidad de estabilizante de polietilenglicol hidroxistearato y un vehículo aceptable farmacéuticamente. La composición farmacéutica se prepara primero calentando el polietilenglicol hidroxistearato (Solutol HS 15) en un vaso de precipitados separado a 65 - 70°C hasta que funde. A éste se le
10 adiciona el medicamento y los otros ingredientes i.e. preservativos, amortiguadores. La composición se diluye con agua para inyección y se ajusta el pH con hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se ensayaron para la
15 eficacia en la reducción de la presión intra-ocular (IOP) en conejos con glaucoma y perros normo-tensivos. Se observó que las composiciones de la presente invención reducen significativamente la IOP tanto en los conejos con glaucoma como en los perros normo-tensivos así como también tiene un efecto significativo (miosis) del diámetro de la pupila.

20

De acuerdo con una implementación de la presente invención, la composición farmacéutica comprende aceite junto con polietilenglicol hidroxistearato. En esta implementación, se encontró sorprendentemente que las composiciones farmacéuticas mostraron la misma actividad terapéutica comparada con la
25 composición que no contenía ningún aceite, por ejemplo, Xalatan®. Sin el ánimo de estar unidos a alguna teoría, los solicitantes consideran que esto es

sorprendente porque generalmente se sabe que el aceite dificulta la difusión del medicamento y por lo tanto afecta la disponibilidad ocular.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se ensayaron en
5 conejos New Zealand White, para la toxicidad sistémica y el potencial de irritación
ocular. Se ensayaron tanto la composición farmacéutica de la presente invención
como el polietilenglicol hidroxiestearato (el excipiente). Los ensayos involucraron
instilación ocular repetida diariamente por al menos 14 días. Se observó que
dosificando el polietilenoglicol hidroxiestearato (Solutol HS 15) en
10 aproximadamente 47 veces la dosis recomendada para humanos (HRD) y el
latanoprost presente en la composición farmacéutica en aproximadamente 48
veces la HRD, no se observó ningún signo clínico o irritación en los ojos. No hubo
alteraciones estadísticamente significativas en el peso corporal, el %de ganancia
de peso corporal, peso corporal terminal, pesos absolutos y relativos de órganos,
15 conteo diferencial de células de médula ósea, parámetros bioquímicos y
hematológicos después de la administración de polietilenglicol hidroxiestearato y
latanoprost, comparados con el grupo de control. El tratamiento con polietilenglicol
hidroxiestearato y latanoprost tampoco produjo lesión patológica microscópica o
gruesa. Por lo tanto, se encontró que la composición farmacéutica de la presente
20 invención era segura y no produjo ninguna reacción tóxica, irritación ocular ni
toxicidad sistémica.

Los ejemplos siguientes ilustran el alcance de la presente invención sin ninguna
limitación de ésta.

EJEMPLO 1-2

La composición farmacéutica de la presente invención se preparó como se describe en la tabla 1 siguiente.,

5

Tabla 1: Composición de acuerdo con el ejemplo 1 y el ejemplo 2

Ingredientes	Ejemplo 1	Ejemplo 3
	Cantidad % p/v	
Latanoprost	0.005	
Propilenglicol	1.5	
Polietilenglicol 15 hidroxistearato(Solutol HS 15)	0.25	
Aceite de ricino	015	
Sorbato de potasio	0.47	
Bórax	0.11	
Ácido bórico	0.10	0.30
Edetato de sodio	-	0.30
Hidróxido de sodio	qs	
Ácido clorhídrico	qs	
Agua para inyección (WFI)	qs	

El latanoprost y el aceite de ricino se pusieron en un vaso de precipitados de vidrio
10 y se agitó la mezcla continuamente usando una varilla de vidrio seca, hasta que se solubilizó completamente el latanoprost. En un vaso de precipitados separado se calentó polietilenglicol 15 hidroxistearato (Solutol HS 15) a 65°-70 °C hasta fusión. Después de la fusión se transfirió a la fase aceitosa anterior y se agitó usando una varilla de vidrio seca a 65° - 70°C. Cuando se completó la mezcla, se

dejo bajar la temperatura de la solución de la fase aceitosa hasta 60°C con agitación suave. La temperatura de la fase aceitosa se mantuvo alrededor de 55 – 60 °C. Esta fase aceitosa se adicionó gota a gota con agitación continua, a una fase acuosa que comprende agua para inyección calentada a 55 – 60 °C conduciendo a la formación de una microemulsión transparente. Posteriormente se adicionó propilenglicol a 55 – 60 °C. Luego se dejó bajar la temperatura a 25 – 30 °C con agitación suave, la agitación se continuó por otros 30 – 45 minutos a 25 – 30 °C. Posteriormente se adicionó a una solución hecha anteriormente de sorbato de potasio, bórax, y ácido bórico en agua para inyección y con un pH de cerca de 6.5 – 7.5. Finalmente, se revisó el pH y si era necesario ajustarlo a 7.00 se adiciona solución de HCl o de NaOH. El volumen se completo al 100 % enjugando los recipientes de fabricación con WFI y la composición se filtró asépticamente a través de un filtro de membrana de 0.2 µm. La composición se transfirió a recipientes de polietileno de ocurrencia natural de baja densidad.

15

La composición se almacenó en condiciones aceleradas de estabilidad i.e., 25 °C/ 60% RH o 40 °C/75% RH. Los resultados de los estudios de estabilidad se dan en la tabla 2.

Tabla 2: Estudios acelerados de estabilidad de la composición del ejemplo 1 almacenada en recipientes de LDPE

Condiciones almacenamiento	de	Ensayo de Latanoprost (límite 90.0 – 110.0 % de la etiqueta reivindicada)	
		Ejemplo 1	Ejemplo 2
Inicial		109.11	103.59
Refrigeración (2 – 8 °C)			
1 mes		109.70	103.88
3 meses		107.67	102.48
6 meses		-	101.00
25 °C/60% RH			
1 mes		108.11	103.16
3 meses		106.39	101.60
6 meses		-	99.71
40 °C/75% RH			
1 mes		106.94	100.77
3 meses		103.83	95.38
6 meses		-	93.50

Los resultados indican que la composición farmacéutica de la presente invención

5 es estable a temperatura ambiente sin ninguna sorción significativa del medicamento en los recipientes de LDPE. Los datos indican que el ensayo de latanoprost permaneció sin cambio bajo almacenamiento en condición acelerada. Esto indica que la microemulsión preparada de acuerdo con la presente invención solucionó el problema de sorción. La composición farmacéutica mostró un tamaño

10 de promedio de gota de cerca de 100 nm, el porcentaje de transmitancia fue más de 80% y el potencial zeta de -10 mV.

EJEMPLO 3-5

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se prepararon como se describe en la tabla 3 siguiente

Tabla 3

5

Ingredientes	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
	Cantidad % p/v		
Latanoprost	0.005	0.005	0.005
Polietilenglicol	-	1	1
Polietilenglicol 15 hidroxistearato(Solutol HS 15)	0.25	0.25	0.25
Aceite de ricino	0.15	0.15	0.15
Sorbato de potasio	0.47	-	-
Clruro de cinc	-	0.0025	0.0025
Boráx	0.1	-	-
Ácido bórico	0.30	050	0.50
Edetato de sodio	0.30	-	0.30
Trometamina	-	qs	qs
Hidróxido de sodio	qs	-	-
Ácido clorhídrico	qs	-	-
Agua para inyección (WFI)	qs	qs	qs

Las composiciones de acuerdo con los ejemplos 3,4 y 5 se prepararon por un proceso similar al descrito en los Ejemplos 1 y 2. Los valores del tamaño de gota, el potencial zeta y el porcentaje de transmitancia fueron comparables con los de

10 las composiciones de los Ejemplos 1 y 2.

EJEMPLO 6

La composición farmacéutica de la presente invención se preparó como se describe en la Tabla 4 siguiente.

5

Tabla 4

Ingredientes	Cantidad % p/v
Latanoprost	0.005
Boráx	0.11
Ácido bórico	0.10
Propilenglicol	1.5
Sorbato de potasio	0.47
Polietilenglicol 15 hidroxistearato (Solutol HS 15)	0.25
Hidróxido de sodio	qs
Ácido clorhídrico	qs
Agua para inyección (WFI)	qs

El Solutol HS 15 se puso en un vaso de precipitados de vidrio y se calentó a 65 – 70°C hasta que se fundió. Después de la fusión se transfirió a un vaso de precipitados que contenía Latanoprost y se agitó hasta mezcla completa. La fase se agregó sobre agua para inyección calentada a 65 – 70 °C gota a gota con agitación suave seguida por la adición de propilenglicol a 55 – 60°C bajo agitación. En otro vaso de precipitados se disolvieron en agua para inyección (WFI) con agitación suave sorbato de potasio, edetato disódico, boráx y ácido bórico. Esta solución se añadió a la fase de microemulsión anterior a la temperatura de 20 – 25°C con agitación. El pH se ajustó a 7.00 por adición de solución de HCl o NaOH. El volumen se llevó al 100% enjuagando el vaso de fabricación con WFI y se filtró a través de un filtro de membrana de 0.2 µm. La composición así preparada se almacenó en recipientes de polietileno de baja densidad y se sometió a un estudio acelerado de estabilidad. Los resultados de los estudios de estabilidad se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5 Estudios acelerados de estabilidad de la composición del ejemplo 6
almacenada en recipientes de LDPE**

Condiciones de almacenamiento	Ensayo de latanoprost(Límite: 90.0 -110.0 % de la etiqueta reivindicada)	pH
Inicial	105.11	7.23
Refrigeración (2 – 8°C)		
1 M (encima)	105.28	7.15
25°C/60%RH		
1M (encima)	103.43	7.09
1M (invertido)	103.26	7.06
30 °C/65% RH		
1M (encima)	102.02	6.68
1M (invertido)	102.35	6.99
40°C/75% RH		
1M (encima)	94.88	7.14
1M (invertido)	92.45	7.15

- 5 Se observó que cuando la solución del ejemplo 6 se almacenó a temperatura ambiente o a 25°C /60% RH, no hubo problemas de sorción. En vista de los resultados de estabilidad puede ser recomendable almacenar la solución del ejemplo 6 en refrigeración (2°C- 8°C) o puede ser almacenada en recipientes adecuados tales como recipientes recubiertos.

EJEMPLO 7

La composición farmacéutica de la presente invención que contiene Bimatoprost como prostaglandina se da en la tabla 6 siguiente

Tabla 6

Ingredientes	Cantidad % p/v
Bimatoprost	0.03
Propilenglicol	1.5
Polietilenglicol 15 hidroxistearato (Solutol HS 15)	0.3
Aceite de ricino	0.15
Sorbato de potasio	0.47
Boráx	0.11
Ácido bórico	0.3
EDTA disódico	0.3
Hidróxido de sodio	qs
Ácido clorhídrico	qs
Agua para inyección (WFI)	qs

5

La composición de bimatoprost preparada de acuerdo con este ejemplo se caracteriza mediante la determinación del tamaño promedio de gota de los glóbulos de aceite, el porcentaje de transmitancia y el potencial zeta. La microemulsión mostró un promedio de tamaño de gota de 67.6 nm, un porcentaje

10 de transmitancia de 90.2%, y un potencial zeta de -5.21 mV

EJEMPLO 8: EJEMPLO COMPARATIVO

TABLA 7

Ingredientes	Cantidad % p/v
Latanoprost	0.005
Boráx	0.11
Ácido bórico	0.10
Propilenglicol	1.5
Sorbato de potasio	0.47
Hidróxido de sodio	qs
Ácido clorhídrico	qs
Agua para inyección (WFI)	qs

La anterior composición se preparó por mezcla simple de los ingredientes
5 mencionados. Cuando la composición se almacenó en recipientes de LDPE, hubo
disminución inaceptable en el ensayo de latanoprost (ver la Tabla siguiente)
indicando sorción inaceptable de latanoprost en los recipientes.

Tabla 8: Estudios acelerados de estabilidad de la composición del ejemplo 8
almacenada en recipientes de LDPE

10

Condición de almacenamiento	Ensayo de Latanoprost	pH
Inicial	97.82	7.15
Refrigeración (2 – 8°C)		
1M	91.50	7.24
2M	88.55	7.20
3M	79.38	7.24
25 °C/60% RH		
1M (encima)	85.74	7.11
1M (invertido)	85.68	7.01
2M (encima)	79.38	7.11

EJEMPLO 9: EJEMPLO COMPARATIVO**TABLA 9: Composición del ejemplo comparativo**

Ingredientes	Cantidad % p/v
Lantanoprost	0.005
Propilenglicol	1.5
Polisorbato 80	0.25
Aceite de ricino	0.15
Sorbato de potasio	0.47
Boráx	0.11
Ácido bórico	0.3
Edetato diódico	0.3
Hidróxido de sodio	qs
Ácido clorhídrico	qs
Agua para inyección (WFI)	qs

5

La composición preparada de acuerdo con este ejemplo mostró un tamaño promedio de gota de 173 nm, un porcentaje de transmitancia de 35.0% y un potencial zeta de -8.36 mV.


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LIMITED**

(72) Inventor(es) **AJAY JAYSINGH KHOPADE, ARINDAM HALDER, SUBHAS BALARAM BHOWMICK**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		2061/MUM/2007		16/10/2007		IN

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **15/10/2008**

No. de solicitud **PCT/IN2008/000671**

(87) Publicación internacional

Fecha: **09/07/2009**

N° publicación: **WO 2009/084021 A2**

(54) Título: **COMPOSICIONES OFTALMICAS NOVEDOSAS**

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende uno o más derivados de prostaglandina o sales, una cantidad
5 estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el polietilenglicol hidroxiestearato contiene poliglicol éster del ácido 12-
10 hidroxiestearico como el componente hidrofóbico y polietilenglicol como el componente hidrofílico.
3. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 en donde la composición farmacéutica además comprende uno o más aceites.
15
4. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3 en donde el aceite es aceite de ricino.
5. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3 en
20 donde la relación de aceite a polietilenglicol hidroxiestearato es menos de 1.0
6. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 en donde los derivados de prostaglandina se seleccionan del grupo que consiste de bimatoprost, travoprost, latanoprost y unoprostona y sus derivados.
25
7. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable está libre de compuestos de amonio cuaternario.

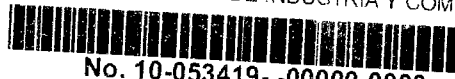
RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende uno o más derivados o sales de prostaglandina, una
5 cantidad estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LIMITED	
(30) Prioridad	31) N° Prioridad 2061/MUM/2007	(32) Fecha 16/10/2007	(33) País IN
		(72) Inventor(es) AJAY JAYSINGH KHOPADE ARINDAM HALDER SUBHAS BALARAM BHOWMICK	
		(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 09/07/2009		
Fecha de presentación de la solicitud: 15/10/2008	N° publicación: WO 2009/084021 A2		
N° de solicitud PCT/IN2008/000671			
(54) Título: COMPOSICIONES OFTALMICAS NOVEDOSAS			

Reivindicación(es):

1. Una composición farmacéutica adecuada para uso oftálmico que comprende uno o más derivados de prostaglandina o sales, una cantidad estabilizante de polietilenglicol hidroxiestearato y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el polietilenglicol hidroxiestearato contiene poliglicol éster del ácido 12-hidroxiestearico como el componente hidrofóbico y polietilenglicol como el componente hidrofílico.
3. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 en donde la composición farmacéutica además comprende uno o más aceites.
4. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3 en donde el aceite es aceite de ricino.
5. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 3 en donde la relación de aceite a polietilenglicol hidroxiestearato es menos de 1.0
6. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 en donde los derivados de prostaglandina se seleccionan del grupo que consiste de bimatoprost, travoprost, latanoprost y unoprostona y sus derivados.
7. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable está libre de compuestos de amonio cuaternario.



No. 10-053419- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 15:50:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 60**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA**LISTA DE CHEQUEO**
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD

REFERENCIA	Radicación No.	10 053419
	Solicitud internacional	PCT/IN2008/000671
	Fecha inicio fase nacional	16/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	007128

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

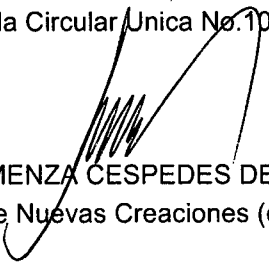
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 053419

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

04 JUN 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11