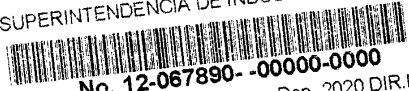


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-067890- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 12:36:08
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 41

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACION OPTAIMICA Y METODO DE FABRICACION DE LA MISMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/7076

71. SOLICITANTE INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION

DOMICILIO LEXINGTON, ESTADO DE MASSACHUSETTS, E.U.A.

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. BOGOTÁ, D.C., 25 ABR. 2012

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-067890- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 12:36:08 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 41FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: INOTEK PHARMACEUTICALS
CORPORATION

Dirección: 33 Hayden Avenue, Second Floor

Nacionalidad o domicilio: Lexington, Estado de
Massachusetts,
E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ OTRO ☐

Cual _____

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Kenneth L. AVERY - Harun TAKRURI

Dirección

Nacionalidad o Domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/054040Fecha: 26/10/2010Publicación Internacional No. WO 2011/053569 A1Fecha: 05/05/2011

6

Título (54) FORMULACIÓN OFTÁLMICA Y MÉTODO DE FABRICACIÓN DE LA MISMA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/7076

8

Prioridad

Si

☒

No

☐(33) País de origen
E.U.A.(32) Fecha
26.10.2009(31) Número de Solicitud
61/254,923

9

Comprobante de pago N°:

40522

Fecha:

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

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
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ 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.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

FIRMA:

C.C. 79'397.879
de Bogotá

T.P. 68.995
del C.S.J.

FORMULACIÓN OFTÁLMICA Y MÉTODO DE FABRICACIÓN DE LA MISMA**SOLICITUD AFÍN**

Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la Solicitud Provisional U.S. No. 61/254923, Expediente de Agente No. ITJ-045-1, presentada en 26 de octubre de 2009, titulada "FORMULACIÓN OFTÁLMICA Y MÉTODO DE FABRICACIÓN DE LA MISMA". Los contenidos de cualesquiera patentes, solicitudes de patente, y referencias citadas a lo largo de esta memoria descriptiva se incorporan por la presente por referencia en sus totalidades.

CAMPO TÉCNICO

Se proporciona en esta memoria una formulación oftálmica que comprende una partícula fina de un agonista A_1 en una suspensión acuosa y un proceso de fabricación de la misma. De modo más específico, se proporciona en esta memoria una suspensión acuosa oftálmica aplicada tópicamente que puede obtenerse por suspensión de una partícula fina de un agonista A_1 en un agente tensioactivo y conservante; un método de reducción de la presión intraocular utilizando la formulación y un proceso de fabricación de la suspensión acuosa del mismo.

ANTECEDENTES

En la Solicitud de Patente US 12/771289, también en tramitación, la Solicitante ha demostrado una reducción clínicamente significativa de la presión intraocular utilizando un agonista A_1 en individuos humanos que padecen glaucoma. La memoria descriptiva de US 12/771289 se incorpora en esta memoria en su totalidad como si se expusiera individualmente.

La memoria descriptiva de US 12/771289 describe una formulación que comprende 1 parte de un agonista A_1 para 20 partes de hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD) (es decir 1:20 p/p) reconstituida con Solución Salina al 0,9% para Inyección, USP, a las concentraciones indicadas a continuación.

Dosis Clínica (mcg/ojo)	Compuesto A (mg/ml)	Volumen de Dosis Ocular (µl)
2,5	0,05	50
7,5	0,15	50
20	0,40	50
60	1,2	50
180	3,6	50
350	7,0	50
700	7,0	2 x 50

Una dificultad con la formulación de HPβCD era que la formulación se preparaba como un liófilo que precisaba ser reconstituido con solución salina antes de su utilización. Esto era debido a que la estabilidad del agonista A₁ era limitada, y al cabo de cierto tiempo comenzaba a formarse un sub-producto del Compuesto A.

- 5 Si bien la formulación de HPβCD podía utilizarse en las primeras pruebas clínicas y se demostró que era eficaz para tratamiento, la Solicitante ha procurado desarrollar una nueva formulación con estabilidad mejorada y sin necesidad de preparación de un liófilo y reconstitución subsiguiente. Para ello, ha sido necesario desarrollar una formulación oftálmica estable para suministro un agonista A₁ y un
- 10 proceso para fabricar la formulación oftálmica.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un primer aspecto de la invención, se proporciona una formulación oftálmica que comprende:

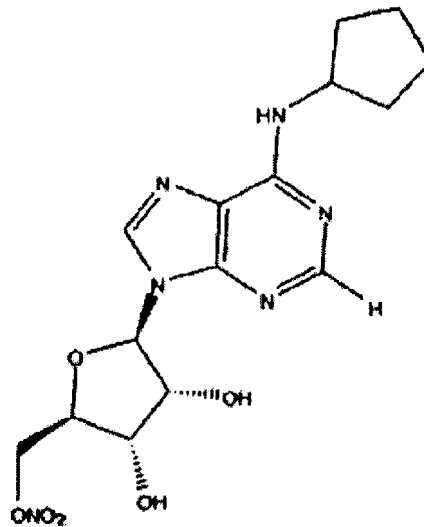
- 15 (a) una suspensión acuosa de partículas finas de un agonista A₁,
(b) un agente tensioactivo, y
(c) un conservante.

En una realización, la suspensión de un agonista A₁ comprende partículas finas menores que 50 micrómetros. En otra realización, las partículas finas son

20 menores que 10 micrómetros. En una realización adicional, las partículas finas están comprendidas entre 3 y 7 micrómetros.

En una realización, el agonista A₁ se selecciona de:

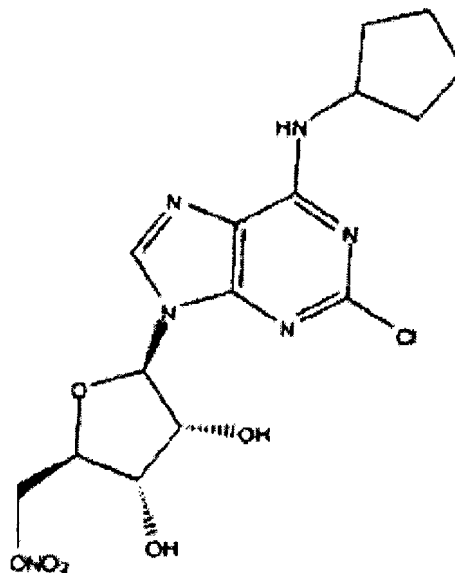
Compuesto A



nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

5

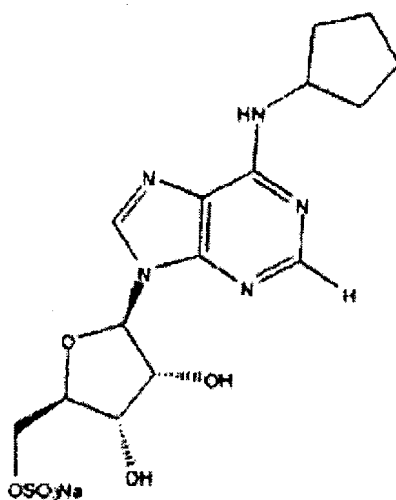
Compuesto B



nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-di-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

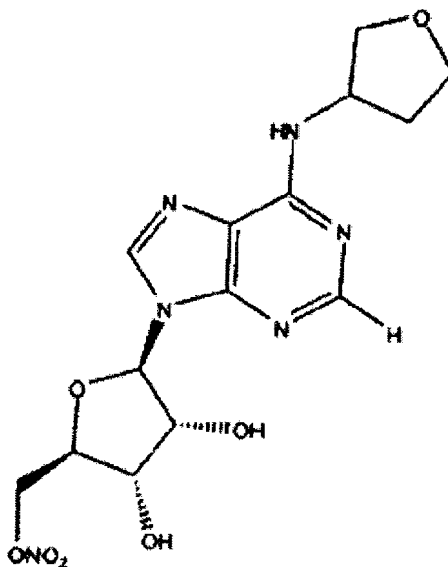
10

Compuesto C



((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-sulfato de sodio,

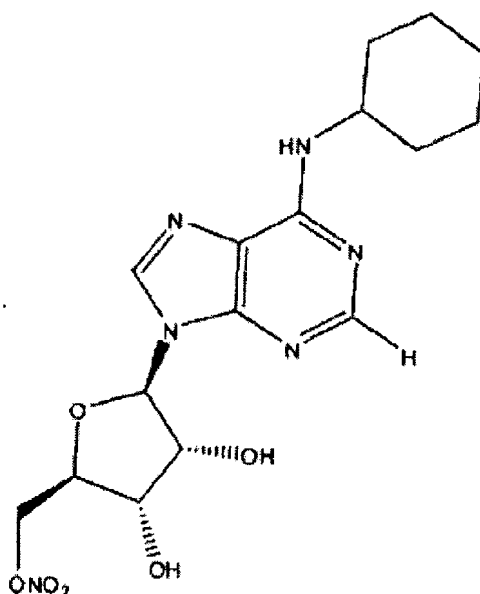
5

Compuesto D

nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(tetrahidrofuran-3-il-amino)-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-2-il)metilo,

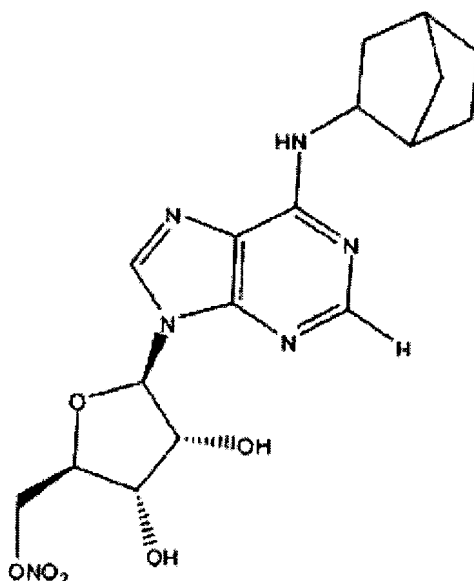
10

Compuesto E



nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

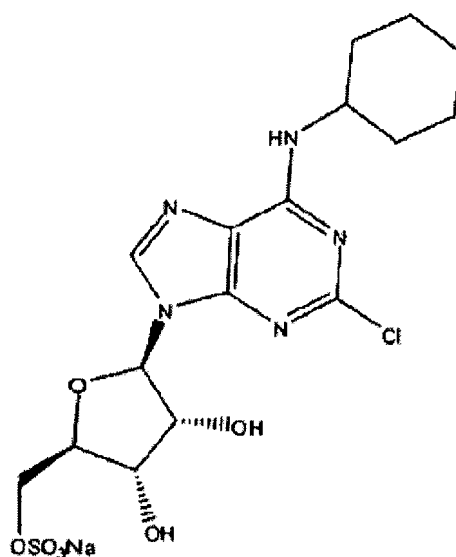
5 **Compuesto F**



nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(biciclo-[2.2.1]-heptan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

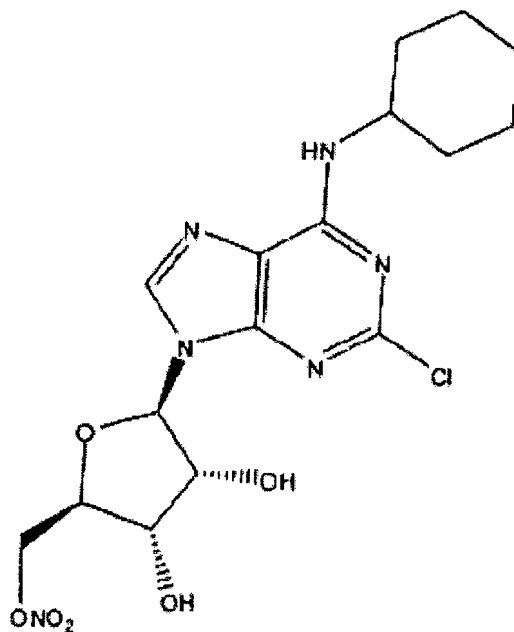
10 **Compuesto G**

cb



((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilsulfato de sodio, y

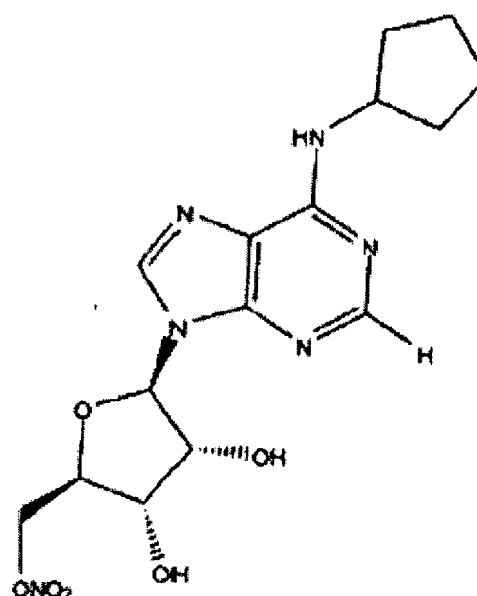
5

Compuesto H

nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo.

10

En una realización, el agonista A₁ es el compuesto A

**Compuesto A**

nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo.

5

En una realización, el agente tensioactivo se selecciona de polisorbato 80, polisorbato 60, polisorbato 40, polisorbato 20, polioxil-40-estearato, poloxámeros, tiloxapol, POE 35 y aceite de ricino.

En una realización, el conservante se selecciona de una sal de amonio cuaternario que incluye cloruro de benzalconio, cetrimida, clorobutanol, ácido sórbico, ácido bórico, y cualesquiera otros conservantes que se sabe son seguros y eficaces cuando se utilizan en productos oftálmicos tópicos.

En otra realización, la formulación oftálmica incluye adicionalmente un agente de osmolaridad, tal como cloruro de sodio y glicerina.

En otra realización, la formulación oftálmica incluye adicionalmente un agente tampón seleccionado de un citrato, acetato, fosfato, maleato, y otro tampón farmacéuticamente aceptable, solo o en combinación a niveles que no son irritantes o molestos para el ojo. En otra realización, la formulación oftálmica incluye adicionalmente un agente de suspensión seleccionado de sodio-carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa, hipromelosa, poli(alcohol vinílico), povidona, carbómeros, ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, gomas naturales, y otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 incluye adicionalmente glicina como estabilizador.

En una realización, el pH de la formulación oftálmica está comprendido entre 3,0 y 7,0. En otra realización, el pH de la formulación está comprendido entre 4,5 y 5,5. En una realización adicional, el pH de la formulación está comprendido entre aproximadamente 5,0 y 5,2.

10

En una realización, el agonista A₁ presente en la formulación oftálmica está comprendido entre 0,05 y 5,0%, p/v. En una realización, el agente tensioactivo presente en la formulación oftálmica está comprendido entre 0,2 y 0,5%, p/v. En otra realización, el conservante presente en la formulación oftálmica está comprendido entre 0,005 y 0,015%, p/v.

En una realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
Un agonista A ₁ (v.g., A-H), micronizado	0,05-5,0
Un agente de suspensión	0,4-1,5
Un conservante	0,005-0,015
Un agente tensioactivo	0,2-0,5
Un agente tampón	5 mM-20 mM
Glicina	0-0,2
NaCl	TBD (q.s. para 270-330 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste del pH)	pH 3,0-7,0 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

En una realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,4
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15-0,3 (7 mM-14 mM)
Glicina	0-0,10
NaCl	TBD (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste del pH)	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

En otra realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,4
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)

Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste del pH)	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

En una realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	2,0
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15-0,3 (7 mM-14 mM)
Glicina	0-0,10
NaCl	TBD (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste del pH)	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

5 En una realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,152
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

En una realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,30
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01

Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

En una realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,61
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

5 En una realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,91
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

En una realización, la formulación oftálmica comprende:

Ingrediente	%, p/v
-------------	--------

13

Compuesto A, micronizado	2,42
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de reducción de la presión intraocular que comprende el paso de: aplicar una cantidad eficaz de una formulación oftálmica como se ha descrito arriba a un ojo afectado de un individuo. En una realización, la formulación oftálmica se administra al ojo afectado del individuo en gotas de 30-50 μ l. En otra realización, la formulación oftálmica se administra en 1 a 2 gotas una o dos veces al día. En otra realización, el individuo tiene glaucoma de tensión normal, OHT, o POAG.

En un aspecto adicional, se proporciona un proceso para preparar una formulación oftálmica como se ha descrito arriba que comprende los pasos de:

- (a) moler la forma del agonista A₁ en tamaños de partícula menores que aproximadamente 50 micrómetros;
- (b) esterilizar el agonista A₁ molido; y
- (c) suspender en condiciones asépticas las partículas del agonista A₁ en una suspensión acuosa que comprende un agente tensioactivo y un conservante.

En una realización, el agonista A₁ molido se esteriliza por irradiación gamma hasta un máximo de 40 Gray (Gy).

En otra realización, el proceso incluye el paso adicional de ajuste del pH de la suspensión acuosa a un valor comprendido entre 3,0 y 7,0.

En una realización adicional, la concentración del agonista A₁ en la suspensión se ajusta a un valor comprendido entre 0,05 y 5,0% (p/v), o en otra realización el agonista A₁ en la suspensión se ajusta a aproximadamente 0,3 a 2,0% (p/v).

En una realización, la concentración del agonista A₁ en la suspensión está comprendida entre 1 y 50 mg/ml, o en otra realización el agonista A₁ en la suspensión está comprendido entre 3 y 30 mg/ml.

El breve sumario que antecede describe en líneas generales las características y ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Ventajas técnicas adicionales se describirán en la descripción detallada siguiente de la in-

14

vención. Rasgos nuevos que se cree son característicos de la invención se comprenderán mejor a partir de la descripción detallada de la invención cuando se considera en conexión con alguna de las figuras y los ejemplos que se acompañan. Sin embargo, las figuras y ejemplos proporcionados en esta memoria tienen
5 por objeto favorecer la ilustración de la invención o ayudar en el desarrollo de la comprensión de la invención, y no deben entenderse como definiciones del alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 FIG. 1 muestra el efecto sobre la IOP en conejos Belted Holandeses de tres formulaciones oftálmicas de placebo que no incluyen el compuesto A agonista A1 a lo largo del tiempo antes y después de la administración.

FIG. 2 muestra el efecto sobre la IOP en conejos Belted Holandeses de tres formulaciones oftálmicas que incluyen el compuesto A agonista A1 a lo largo del
15 tiempo antes y después de la administración.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

El término "agente tensioactivo" se refiere a un compuesto soluble que reduce la tensión superficial de los líquidos, o reduce la tensión interfacial entre dos
20 líquidos o un líquido y un sólido, siendo la tensión superficial la fuerza que actúa sobre la superficie de un líquido, tendiendo a minimizar el área de la superficie. Los agentes tensioactivos se utilizan en formulaciones farmacéuticas a fin de modificar la absorción del fármaco o su suministro a los tejidos diana. Agentes tensioactivos muy conocidos incluyen polisorbatos (derivados de polioxietileno; Tween) así como Pluronic. En una realización, el agente tensioactivo se selecciona de polisorbato 80, polisorbato 60, polisorbato 40, polisorbato 20, polioxil-40-
25 estearato, poloxámeros, tiloxapol, POE 35 y aceite de ricino.

El término "conservante" se refiere a un compuesto en una formulación farmacéutica que actúa como agente antimicrobiano. En una realización, el conservante se selecciona de una sal de amonio cuaternario que incluye cloruro de benzalconio, cetrimida, clorobutanol, ácido sórbico, ácido bórico, y cualesquiera
30 otros conservantes que se sabe son seguros y eficaces cuando se utilizan en productos oftálmicos tópicos.

35 El término "aplicación tópica" como se utiliza en esta memoria, significa aplicación por medio de un líquido, gel o ungüento a la superficie externa de la córnea de un individuo.

El término "individuo" significa un ser humano o un animal.

El término "cantidad eficaz", como se utiliza en esta memoria, se refiere a una cantidad de una formulación oftálmica que es eficaz para: (i) tratar o prevenir la IOP elevada; o (ii) reducir la IOP en un individuo.

El tamaño de partícula de las "partículas finas" que pueden utilizarse en la invención es preferiblemente no mayor que 50 micrómetros, que es aproximadamente el tamaño máximo de partícula tolerado oftálmicamente en formulaciones tópicas. El tamaño de partícula puede estar comprendido entre 1 y 50 micrómetros, v.g., menor que 50 micrómetros, menor que 40 micrómetros, menor que 30 micrómetros, menor que 20 micrómetros, o menor que 10 micrómetros. En una realización, se puede hacer referencia también a una "partícula fina" como una partícula "micronizada".

Como se utiliza en esta memoria, el término "gota" se refiere a una cantidad de fluido oftálmicamente aceptable que se asemeja a una gota de líquido. En una realización, una gota hace referencia a un volumen de líquido equivalente a aproximadamente 5 µl hasta aproximadamente 200 µl, v.g., aproximadamente 30 µl a aproximadamente 80 µl, v.g., aproximadamente 50 µl.

Las abreviaturas siguientes se utilizan en esta memoria y tienen las definiciones que se indican: IOP es presión intraocular; OHT es hipertensión ocular o POAG es glaucoma primario de ángulo abierto; HPβCD es hidroxipropil-β-ciclodextrina; sodio-CMC es sodio-carboximetilcelulosa.

COMPUESTOS DE PARTÍCULA FINA

El agonista A₁ en la presente suspensión de una partícula fina es selectivo para el receptor de adenosina A₁ e incluye, pero sin carácter limitante, nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo;

nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo;

((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metil-sulfato de sodio;

nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo;

nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo;

nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(biciclo-[2.2.1]-heptan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo;

((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-sulfato de sodio, y

nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo.

Aquí y en cualquier otro lugar, en el caso de que existan discrepancias entre el nombre de un compuesto y la estructura de un compuesto, predominará la estructura química.

Compuestos que actúan como agonistas A1 selectivos de adenosina son conocidos y han demostrado una diversidad de utilidades. Las Patentes U.S. núms. 7.423.144 y 7.732.424 concedidas a Jagtap *et al.*, describen la síntesis de ciertos agonistas A1, al igual que lo hace la solicitud U.S. 12/771289, también en tramitación. Estas referencias se incorporan en esta memoria por la presente en su totalidad por referencia.

El proceso para preparación de las partículas finas del agonista A1 puede llevarse a cabo por cualquier procedimiento de disgregación, como un molino de bolas, un molino de perlas, un molino de chorro, y un molino de martillos; secado por pulverización; y un proceso de recrecido tal como cristalización.

El agente tensioactivo de la invención se utiliza como un agente humectante o dispersante para disgregar las partículas del agonista A₁ micronizado en sus partículas micronizadas y mojar las superficies de las partículas a fin de mantener compatibilidad con la solución acuosa. El agente tensioactivo se selecciona del grupo de agentes tensioactivos que son fundamentalmente no iónicos e incluyen, sin limitación, polisorbato 80, polisorbato 60, polisorbato 40, polisorbato 20, polioxil-40-estearato, poloxámeros, tiloxapol, POE 35 y aceite de ricino. Debe apreciarse que cualesquiera agentes tensioactivos similares farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse a niveles que no causen irritación o molestia cuando se aplican al ojo en forma de gotas tópicas. El conservante de la invención se utiliza para preservar la formulación oftálmica durante el almacenamiento y se requiere para formulaciones oftálmicas de dosis múltiples. Conservantes adecuados incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cetrimida, clorobutanol, ácido sórbico, ácido bórico, y cualesquiera otros conservantes que se sabe son seguros y eficaces cuando se utilizan en productos oftálmicos tópicos. La eficacia antimicrobiana podría mejorarse, especialmente con las sales de amonio cuaternario, por la adición de agentes quelantes tales como edetato disódico.

Se utilizan agentes de suspensión para aumentar la viscosidad y reducir la tasa de sedimentación de las partículas micronizadas en suspensión y permitir dosificación uniforme por un usuario final. Los agentes de suspensión ayudan a asegurar uniformidad en la fabricación y los procesos de envasado. Los agentes de suspensión son fundamentalmente polímeros que son sintéticos, semisintéticos, o naturales, e incluyen sin limitación: derivados de celulosa solubles tales

12

como sodio-carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa, hipromelosa y otros; poli(alcohol vinílico), povidona, carbómeros, ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, gomas naturales, y otros polímeros farmacéuticamente aceptables. Es importante indicar que estos agentes de suspensión podrían proporcionar también ciertas propiedades tensioactivas como se ha indicado arriba.

Se utilizan agentes tampón para mantener el pH durante la vida útil en el intervalo más próximo al óptimo a fin de mantener la estabilidad química de las partículas micronizadas del agonista A₁. Agentes tampón adecuados incluyen citratos, acetatos, fosfatos, maleatos, y otros tampones farmacéuticamente aceptables, aisladamente o en combinación a niveles que no son irritantes o molestos para el ojo.

En una realización, se proporciona en esta memoria una formulación oftálmica para aplicación tópica que comprende un agonista A₁ micronizado (v.g., compuesto A), un agente de suspensión, un conservante, un agente tensioactivo, un agente tampón, glicina, y NaCl. La formulación puede incluir opcionalmente NaOH y HCl para ajuste del pH, y/o agua purificada. El contenido de agonista A₁ en la formulación oftálmica de la invención está comprendido entre 0,05 y 5% (p/v), o en una realización 0,3 a 2,0% (p/v). En otra realización, se proporciona en esta memoria una formulación oftálmica para aplicación tópica que comprende un compuesto A micronizado, sodio-CMC de viscosidad baja, cloruro de benzalconio, polisorbato 80, ácido cítrico monohidratado, glicina, y NaCl. La formulación puede incluir opcionalmente NaOH y HCl para ajuste del pH, y/o agua purificada.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Como se describe en la solicitud de patente US 12/771289, también en tramitación, farmacoterapias que han demostrado ser eficaces para la reducción de la presión intraocular incluyen a la vez agentes que reducen la producción de humor acuoso y agentes que facilitan el flujo de salida. Tales terapias se administran en general por una de dos rutas posibles: tópicamente (aplicación directa al ojo) u oralmente. Sin embargo, los métodos farmacéuticos anti-hipertensión ocular han exhibido diversos efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, los mióticos tales como pilocarpina pueden causar visión borrosa, dolores de cabeza, y otros efectos secundarios visuales negativos. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica administrados sistémicamente pueden causar también náusea, dispepsia, fatiga, y acidosis metabólica. Ciertas prostaglandinas causan hiperemia, picor ocular, y oscurecimiento de las pestañas y tejidos periorbitales. Adicionalmente, ciertos beta-bloqueantes han llegado a asociarse crecientemente con efectos secundarios pulmonares graves atribuibles a sus efectos sobre los receptores beta-2 en el tejido pulmonar. Los simpatomiméticos causan taquicardia, arritmia e hipertensión.

16

Tales efectos secundarios negativos pueden conducir a un acatamiento disminuido por el paciente o a la terminación de la terapia de tal modo que la visión normal continúe deteriorándose. Adicionalmente, existen individuos que simplemente no responden bien cuando se tratan con ciertas terapias del glaucoma existentes.

5 Se ha encontrado ahora que un agonista A1 selectivo de adenosina en forma de partículas finas reduce la IOP en humanos en estudios clínicos. En particular, las formulaciones descritas en esta memoria son compuestos de Fórmula I (v.g., los Compuestos A, B, C, D, E, F, G o H), en forma de partículas finas, que pueden reducir la presión intraocular en un individuo (v.g., un humano) que se
10 encuentra en necesidad de ello. Como se muestra en la solicitud de patente US 12/771289, también en tramitación, se ha encontrado que el Compuesto A induce una disminución estadísticamente significativa relacionada con la dosis en la IOP después de una sola aplicación del Compuesto A al ojo de un ser humano que exhibe presión intraocular elevada como resultado de OHT o POAG. El Compues-
15 to A formulado en 1 parte para 20 partes de hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD) (es decir, 1:20 p/p) reconstituida con Solución Salina para Inyección al 0,9%, USP, se administró a un ojo por individuo (el ojo de estudio). Las dosis variaban desde 2,5 microgramos a 700 microgramos por grupo de tratamiento respectivo. Los grupos de tratamiento de 350 mcg y 700 mcg exhibieron la reducción máxima en
20 la IOP.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos que siguen, pero no debe interpretarse que se limita a los mismos.

25

EJEMPLO DE PREPARACIÓN

La invención proporciona una formulación oftálmica que comprende una suspensión acuosa de partículas finas de un agonista A1. El agonista A1, v.g., Compuesto A, se alimentó en forma API a un molino de circuito cerrado a una tasa
30 comprendida entre 50 y 70 gramos por hora y a una presión de molienda de 90 psi (6,33 kg/cm²). El proceso de molienda produjo partículas finas que tenían un intervalo de tamaños de partícula comprendido entre 3 y 7 micrómetros con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 micrómetros. Está reconocido generalmente que los tamaños de partícula menores que 50 micrómetros pueden admi-
35 nistrarse tópicamente a la córnea en una formulación oftálmica sin irritación excesiva de la córnea o el tejido ocular. Una vez se hubo molido el Compuesto A, las partículas finas resultantes se esterilizaron por un proceso de irradiación gamma. Las partículas se irradiaron hasta 40 Gray (Gy) para esterilizar el Compuesto A.

19

PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN

Los lotes de suspensión de Compuesto A se prepararon en Newport Research de California a la temperatura ambiente y la presión atmosférica, y los lotes
5 estaban comprendidos en volumen desde 10 ml a 120 ml y en concentración de 0,4% a 2,5% de Compuesto A. La mayoría de los lotes requirieron el uso de un mezclador estátor-rotor (un mezclador de cizallamiento alto) para proporcionar cizallamiento suficiente a fin de conseguir mojado y dispersión adecuados de los agregados del Compuesto A a las partículas micronizadas primarias. El mezclador
10 específico utilizado fue un OMNI MIXER HOMOGENIZER, Modelo 17105 con sonda generadora de 10 mm para lotes de 10 ml y sonda generadora de 20 mm para lotes de 100-120 ml. Se prepararon lotes de 20 ml por tratamiento con ultrasonidos durante aproximadamente 20-30 minutos y se encontró que ello era suficiente para una dispersión adecuada como se determinó por examen al
15 microscopio.

Los pasos dados para fabricar las formulaciones estériles fueron como sigue:

- 20 1. Se disolvió sodio-carboximetilcelulosa (CMC) en aproximadamente 70%-90% de agua en un lote. Puede utilizarse Agua Purificada (o Agua para Inyección). Este paso puede realizarse utilizando agua caliente (50°C-70°C) o a la temperatura ambiente.
2. Se añadió ácido cítrico a la CMC y se mezcló hasta disolución.
- 25 3. Se ajustó el pH a $5,1 \pm 0,1$ con solución de hidróxido de sodio de concentración apropiada.
4. Se añadió polisorbato 80 y se mezcló. La mezcladura fue moderada a fin de evitar formación de espuma.
5. Se añadió luego cloruro de benzalconio y se mezcló suavemente para evitar formación de espuma.
- 30 6. Se añadió luego cloruro de sodio y se mezcló a fin de evitar formación de espuma.
7. Se midió el pH y se reajustó de nuevo a $5,1 \pm 0,1$ en caso necesario.
8. La solución resultante se filtró a través de un filtro de esterilización de 0,2 micrómetros en un depósito estéril de fabricación equipado con un
35 dispositivo de transferencia de polvo y mezcladores adecuados. Podrían utilizarse en caso necesario prefiltros de tamaños de poro mayores tales como 5 ó 20 micrómetros.
9. Las partículas estériles y micronizadas del Compuesto A se añadieron luego asépticamente a la solución resultante del Paso 8 y se mezcla-

20

ron después a fin de conseguir un mojado/dispersión completos de las partículas micronizadas de Compuesto A.

10. Se añadió luego el resto del agua del lote y se mezcló para asegurar homogeneidad.
- 5 11. Por último, se midió el pH final y se ajustó en caso necesario a un pH de 5,1 con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1

- 10 Se preparó la Formulación siguiente de acuerdo con el Ejemplo de Preparación de Formulaciones arriba descrito; sin embargo, la glicina se añadió después del ácido cítrico y el pH se ajustó con ácido clorhídrico.

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	0,4
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,1
NaCl	0,8 (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 $\pm$ 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2

- 15 Se preparó la Formulación siguiente de acuerdo con el Ejemplo de Preparación de Formulaciones arriba descrito.

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	0,4
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 $\pm$ 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 3

Se preparó la Formulación siguiente de acuerdo con el Ejemplo de Preparación de Formulaciones arriba descrito; sin embargo, la glicina se añadió después del ácido cítrico, y el pH se ajustó con ácido clorhídrico.

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	0,4
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,3 (14 mM)
Glicina	0,1
NaCl	0,8 (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

5

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 4

Se preparó la Formulación siguiente de acuerdo con el Ejemplo de Preparación de Formulaciones arriba descrito; sin embargo, la glicina se añadió después del ácido cítrico y el pH se ajustó con ácido clorhídrico.

10

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	2,0
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,1
NaCl	0,8 (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 5

Se preparó un lote de Material para Pruebas Clínicas (CTM) en condiciones estériles utilizando el mismo procedimiento que se ha descrito arriba para el Ejemplo de Preparación de Formulaciones y se completó de acuerdo con la formulación siguiente.

15

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	0,152

2
2

Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 6

5 Se preparó un lote de Material para Pruebas Clínicas (CTM) en condiciones estériles utilizando el mismo procedimiento que se ha descrito arriba para el Ejemplo de Preparación de Formulaciones y se completó de acuerdo con la formulación siguiente.

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	0,30
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 7

10 Se preparó un lote de Material para Pruebas Clínicas (CTM) en condiciones estériles utilizando el mismo procedimiento que se ha descrito arriba para el Ejemplo de Preparación de Formulaciones y se completó de acuerdo con la formulación siguiente.

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	0,61
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0



NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 8

Se preparó un lote de Material para Pruebas Clínicas (CTM) en condiciones estériles utilizando el mismo procedimiento que se ha descrito arriba para el

5 Ejemplo de Preparación de Formulaciones y se completó de acuerdo con la formulación siguiente.

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	0,91
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 9

10 Se preparó un lote de Material para Pruebas Clínicas (CTM) en condiciones estériles utilizando el mismo procedimiento que se ha descrito arriba para el

Ejemplo de Preparación de Formulaciones y se completó de acuerdo con la formulación siguiente.

<u>Ingrediente</u>	<u>%, p/v</u>
Compuesto A, micronizado	2,42
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

15

USO DE LOS EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

24

Estudios en Animales

Los Ejemplos de Formulaci3n 1 a 3 anteriores se utilizaron en un estudio en animales que implicaba conejos Belted Holandeses normotensivos oculares. Adicionalmente, se prepararon 3 formulaciones de placebo equivalentes a la de los Ejemplos de Formulaci3n 1, 2 y 3 arriba descritos de acuerdo con los Ejemplos de Formulaci3n 1, 2 y 3 anteriores, pero que carecían del Compuesto A. Los conejos Belted Holandeses normotensivos oculares se prepararon para el estudio y se seleccionaron para cada grupo de tratamiento nueve (n = 9) animales. En cada grupo de tratamiento 6 animales recibieron una sola dosis de 50 µl t3picamente en la c3rnea de un ojo de tratamiento del Ejemplo de Formulaci3n, mientras que los 3 animales restantes recibieron el placebo respectivo t3picamente en la c3rnea de un ojo de tratamiento. La presi3n intraocular del ojo de tratamiento de cada uno de los conejos en cada grupo de tratamiento se midi3 a intervalos de tiempo de 1, 2, 4, 6 y 8 horas despu3s de la administraci3n del Ejemplo de Formulaci3n o el placebo respectivo.

Los resultados del estudio se muestran en las Figura 1 y 2. Se puede ver en las gráficas representadas en la Figura 1 que los valores IOP observados antes y despu3s de la administraci3n de los placebos respectivos son comparables a los niveles de la l3nea base.

Adicionalmente, se puede ver en las gráficas representadas en la Figura 2 que los valores IOP en y despu3s de la administraci3n de los Ejemplos de Formulaci3n respectivos se reducían con respecto a los niveles de la l3nea base a lo largo del periodo de 8 horas despu3s de la administraci3n. Adicionalmente, se puede ver que los 3 Ejemplos de Formulaci3n producían reducciones comparables en la IOP. Se anticipa que podrían encontrarse resultados similares en la reducci3n de la IOP en humanos a los que se aplicara la prueba cl3nica anterior completada por la Solicitante como se describe en la solicitud de patente US 12/771289, tambi3n en tramitaci3n.

Estudios de Estabilidad

La formulaci3n preparada en el Ejemplo de Formulaci3n 4 se estudi3 respecto a estabilidad a lo largo de un periodo de 3 meses a 2-8°C. Se tomaron muestras al cabo de 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses y 12 meses y se analizaron por cromatograf3a l3quida. Los resultados de estabilidad se recogen a continuaci3n en la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempo a 2-8 °C	Compuesto A %	Impurezas %	pH
-----------------	---------------	-------------	----

25

0	100,00	0,28	4,9
2 semanas	100,99	0,25	4,87
1 mes	100,11	0,29	4,88
2 meses	98,21	0,22	4,91
3 meses	98,79	0,23	4,92
6 meses	96,590	0,21	4,89
12 meses	97,423	0,17	4,83

Como se puede ver por los resultados de la Tabla 1, la formulación de suspensión del Ejemplo de Formulación 4 era sustancialmente estable a lo largo de un periodo de 12 meses de almacenamiento a 2-8°C.

La formulación preparada en el Ejemplo de Formulación 2 se estudió en cuanto a estabilidad durante un periodo de 6 meses a 2-8°C. Se tomaron muestras al cabo de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses y 6 meses y se analizaron por cromatografía líquida. Los resultados de estabilidad se recogen a continuación en la Tabla 1.

10 Tabla 2

Tiempo a 2-8 °C	Compuesto A %	Impurezas %	pH
0	100	0,28	5,17
1 mes	97,8	0,23	5,04
2 meses	102,4	0,24	5,16
3 meses	101,8	0,3	5,21
4 meses	105,2	0,3	5,20
6 meses	106,5	0,34	5,09
12 meses	102,9	0,41	5,18

Como se puede ver por los resultados de la Tabla 2, la formulación de suspensión del Ejemplo de Formulación 2 era sustancialmente estable a lo largo de un periodo de 12 meses de almacenamiento a 2-8°C.

En el momento de la presentación de esta solicitud de patente, la estabilidad de los Ejemplos de Formulación 5-9 había sido estudiada durante un periodo de 3 meses en condiciones refrigeradas (5 grados Celsius) y la estabilidad de estos

Ejemplos de Formulación era satisfactoria, manteniéndose estables las lecturas de pH y manteniéndose sustancialmente inalterado el porcentaje de impurezas totales.

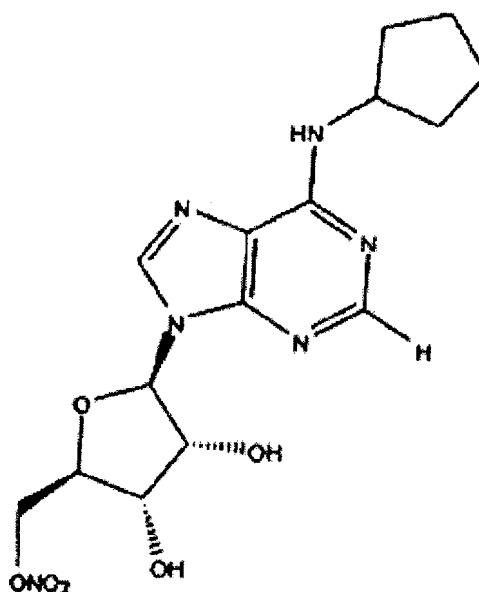
La presente invención y sus realizaciones han sido descritas en detalle. Sin embargo, el alcance de la presente invención no debe considerarse limitado a las realizaciones particulares de cualquier proceso, fabricación, composición de materia, compuestos, medios, métodos, y/o pasos descritos en la memoria descriptiva. Pueden hacerse diversas modificaciones, sustituciones y variaciones respecto al material descrito sin apartarse del espíritu y/o las características esenciales de la presente invención. De acuerdo con ello, una persona con experiencia ordinaria en la técnica apreciará fácilmente por la descripción que pueden realizarse modificaciones posteriores, sustituciones, y/o variaciones que desempeñen sustancialmente la misma función o que alcancen sustancialmente el mismo resultado que las realizaciones descritas en esta memoria, de acuerdo con dichas realizaciones de la presente invención a que se hecho referencia. Por tanto, debe entenderse que las reivindicaciones que siguen abarcan dentro de su alcance modificaciones, sustituciones, y variaciones en los procesos, fabricaciones, composiciones de materia, compuestos, medios, métodos, y/o pasos descritos en esta memoria.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

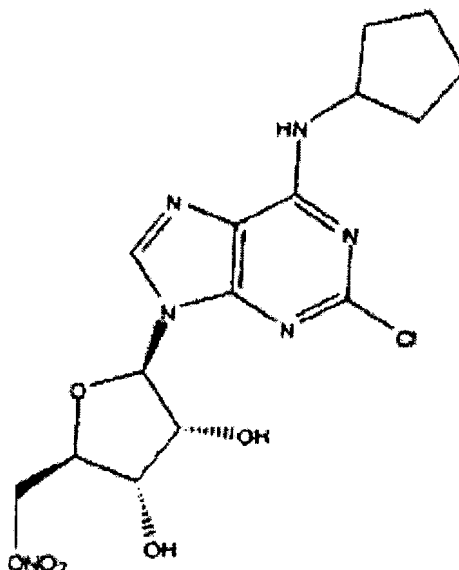
REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Una formulación oftálmica para aplicación tópica que comprende:
 - (a) una suspensión acuosa de una partícula fina de un agonista A₁,
 - (b) un agente tensioactivo, y
 - (c) un conservante.
2. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la suspensión de un agonista A₁ comprende partículas finas menores de 50 micrómetros.
3. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual las partículas finas son menores de 10 micrómetros.
4. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual las partículas finas están comprendidas entre 3 y 7 micrómetros.
5. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el agonista A₁ se selecciona de:

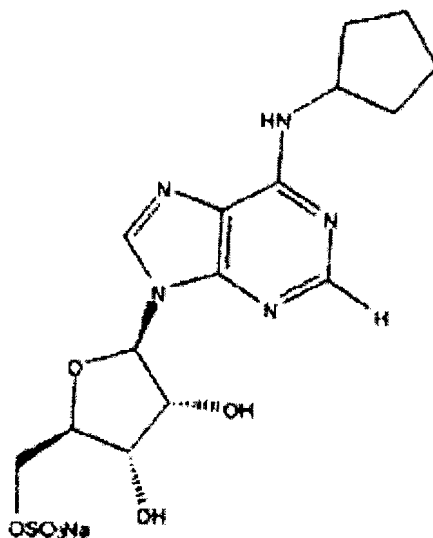
Compuesto A

nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metilo,

Compuesto B

5

nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

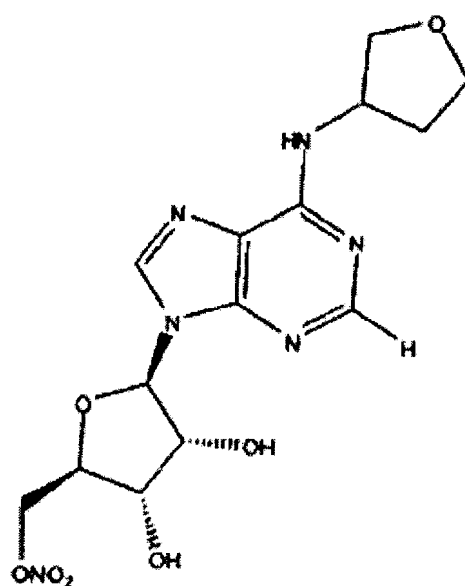
Compuesto C

10

((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metil-sulfato de sodio,

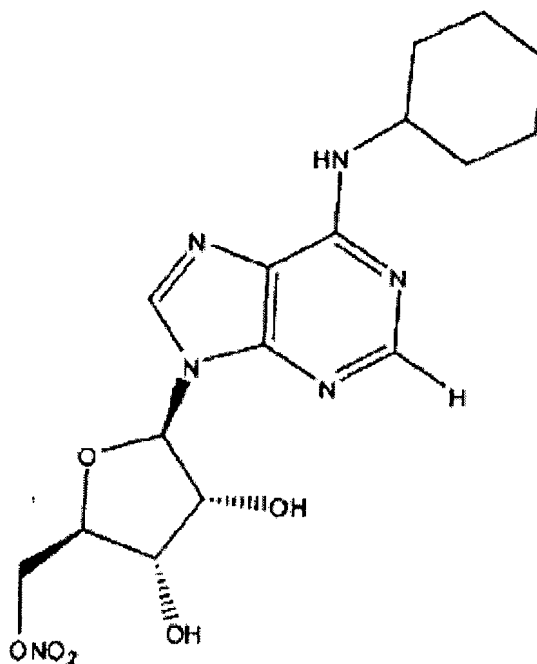
Compuesto D

29



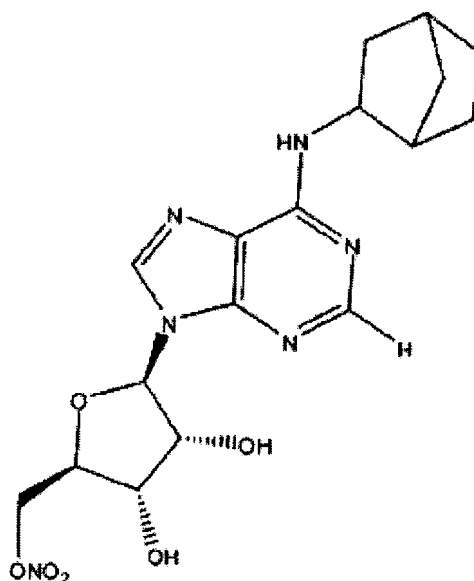
nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(tetrahidrofuran-3-il-amino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo,

5 **Compuesto E**



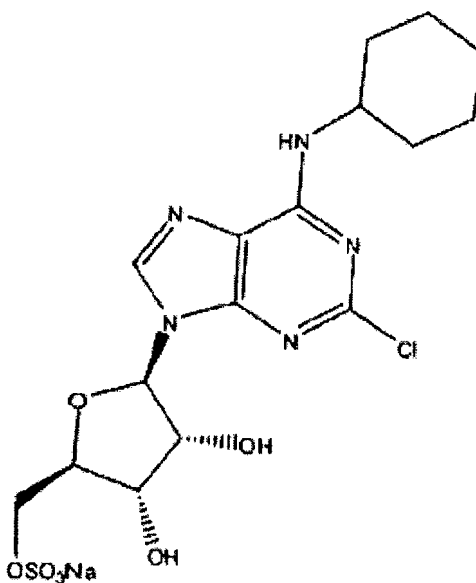
nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metilo,

10 **Compuesto F**



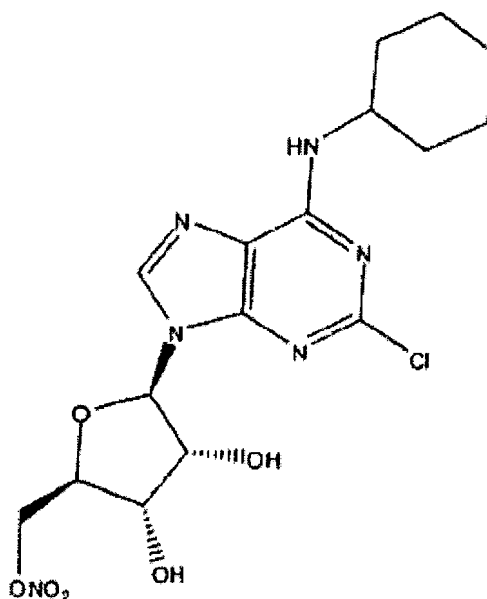
nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(bicyclo-[2.2.1]-heptan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

5 **Compuesto G**



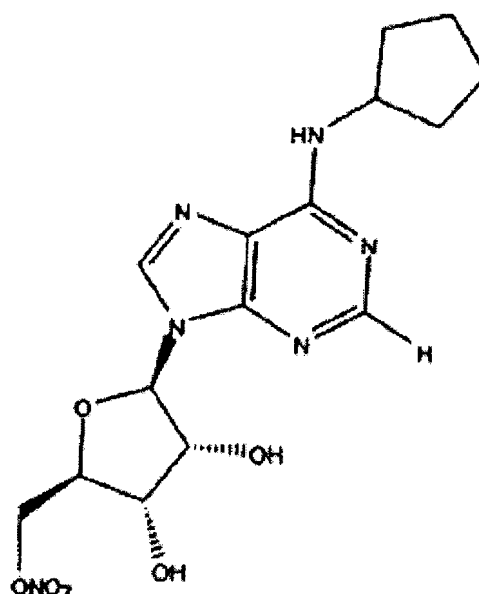
((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetra-hidrofuran-2-il)metilsulfato de sodio, y

10 **Compuesto H**



nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo.

- 5 6. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el agonista A1 es el compuesto A:



Compuesto A

nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo.

10

7. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el agente tensioactivo se selecciona de polisorbato 80, polisorbato 60, polisorbato 40, polisorbato 20, polioxil-40-estearato, poloxámeros, tiloxapol, POE 35 y aceite de ricino.

15

8. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el conservante se selecciona de una sal de amonio cuaternario que incluye cloruro de benzalconio, cetrimida, clorobutanol, ácido sórbico, ácido bórico, y cualesquiera

otros conservantes que se sabe son seguros y eficaces cuando se utilizan en productos oftálmicos tópicos.

9. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye opcionalmente un agente de osmolaridad.
- 5 10. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 9, en la cual el agente de osmolaridad se selecciona de cloruro de sodio y glicerina.
11. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye adicionalmente un agente tampón.
12. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 11, en la cual el
10 agente tampón se selecciona de un citrato, acetato, fosfato, maleato, y otro tampón farmacéuticamente aceptable, aisladamente o en combinación a niveles que no son irritantes o molestos para el ojo.
13. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye adicionalmente un agente de suspensión.
- 15 14. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el agente de suspensión se selecciona de sodio-carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa, hipromelosa, poli(alcohol vinílico), povidona, carbómeros, ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, gomas naturales, y otros polímeros farmacéuticamente aceptables.
- 20 15. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye adicionalmente glicina como estabilizador.
16. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el pH de la formulación está comprendido entre 3,0 y 7,0.
17. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el
25 pH de la formulación está comprendido entre aproximadamente 4,5 y 5,5.
18. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 17, en la cual el pH de la formulación está comprendido entre aproximadamente 5,0 y 5,2.
19. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el agonista A₁ presente en la formulación está comprendido entre 0,05 y 5,0%, p/v.
- 30 20. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el agente tensioactivo presente en la formulación está comprendido entre 0,2 y 0,5%, p/v.
21. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el conservante presente en la formulación está comprendido entre 0,005 y 0,015%,
35 p/v.
22. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

Ingrediente	%, p/v
Un agonista A ₁ , micronizado	0,05-5,0

33

Un agente de suspensión	0,4-1,5
Un conservante	0,005-0,015
Un agente tensioactivo	0,2-0,5
Un agente tampón	5 mM-20 mM
Glicina	0-0,2
NaCl	TBD (q.s. para 270-330 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste del pH)	pH 3,0-7,0 $\pm$ 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

23. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,4 (4 mg/ml)
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15-0,3 (7 mM-14 mM)
Glicina	0-0,10
NaCl	TBD (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste del pH)	pH 5,1 $\pm$ 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

5 24. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,4 (4 mg/ml)
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste del pH)	pH 5,1 $\pm$ 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

25. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

34

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	2,0 (20 mg/ml)
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,1
NaCl	TBD (q.s. para 290-300 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste del pH)	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

26. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,152
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

5 27. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,30
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

28. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

5

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,61
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

29. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	0,91
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

5 30. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	2,42
Sodio-CMC, viscosidad baja	0,70
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Ácido cítrico monohidratado	0,15 (7 mM)
Glicina	0,0
NaCl	0,8 (q.s. para 270-300 mOsm)
NaOH/HCl	pH 5,1 ± 0,1
Agua purificada	q.s. 100,00

31. Un método de reducir la presión intraocular que comprende el paso de: aplicar una cantidad eficaz de una formulación oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 a un ojo afectado de un individuo.
32. El método de acuerdo con la reivindicación 31 en el cual la formulación oftálmica se administra al ojo afectado del individuo en gotas de 30-50 μ l.
33. El método de la reivindicación 32, en el cual la formulación oftálmica se administra en una a dos gotas una o dos veces al día.
34. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en el cual el individuo tiene glaucoma de tensión normal, OHT o POAG.
35. Un proceso para preparar una formulación oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, que comprende los pasos de:
- (a) moler la forma del agonista A_1 a tamaños de partícula menores de aproximadamente 50 micrómetros;
 - (b) esterilizar el agonista A_1 molido; y
 - (c) suspender asépticamente las partículas del agonista A_1 en una suspensión acuosa que comprende un agente tensioactivo y un conservante.
36. El proceso de la reivindicación 35 en el cual el agonista A_1 molido se esteriliza por irradiación gamma hasta un máximo de 40 Gray (Gy).
37. El proceso de la reivindicación 35 que incluye el paso adicional de ajuste del pH de la suspensión acuosa a un valor comprendido entre 3,0 y 7,0.
38. El proceso de la reivindicación 35 que incluye el paso adicional de ajuste del pH de la suspensión acuosa a $5,1 \pm 0,1$.
39. El proceso de la reivindicación 35 en el cual la concentración del agonista A_1 en la suspensión acuosa se ajusta a un valor comprendido entre 0,05 y 5,0% (p/v).
40. El proceso de la reivindicación 39, en el cual la concentración del agonista A_1 en la suspensión se ajusta a aproximadamente 0,1 a 2,0% (p/v).
41. El proceso de la reivindicación 39 en el cual la concentración del agonista A_1 en la suspensión se ajusta a aproximadamente 0,3-1,0% (p/v).
42. El proceso de la reivindicación 39 en el cual la concentración del agonista A_1 en la suspensión está comprendida entre 1 y 50 mg/ml.
43. El proceso de la reivindicación 42 en el cual la concentración del agonista A_1 en la suspensión está comprendida entre 1 y 20 mg/ml.

27

FORMULACIÓN OFTÁLMICA Y MÉTODO DE FABRICACIÓN
DE LA MISMA

Resumen: Se proporciona en esta memoria una formulación oftálmica que

5 comprende una partícula fina de un agonista A_1 en una suspensión acuosa y un proceso de fabricación de la misma. Más específicamente, se proporciona en esta memoria una suspensión acuosa oftálmica aplicada tópicamente que puede obtenerse por suspensión de una partícula fina de un agonista A_1 en un agente tensioactivo y conservante; un método de reducción de la presión intraocular

10 utilizando la formulación y un proceso de fabricación de la suspensión acuosa del mismo.

78

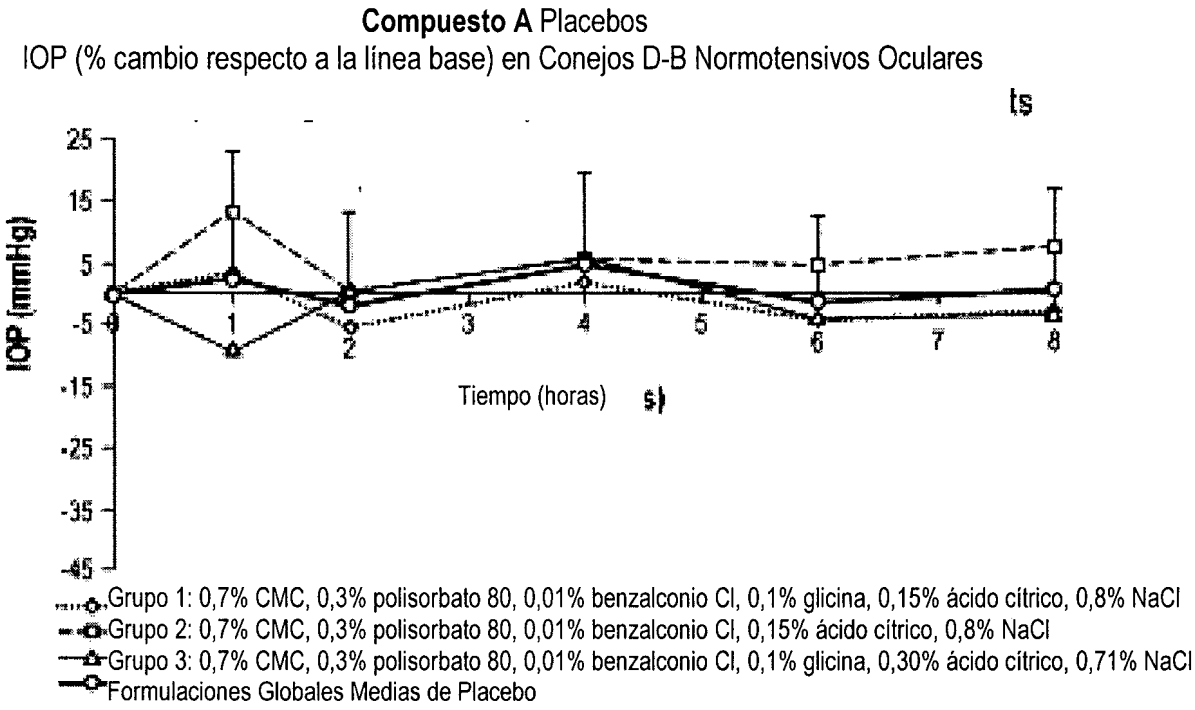
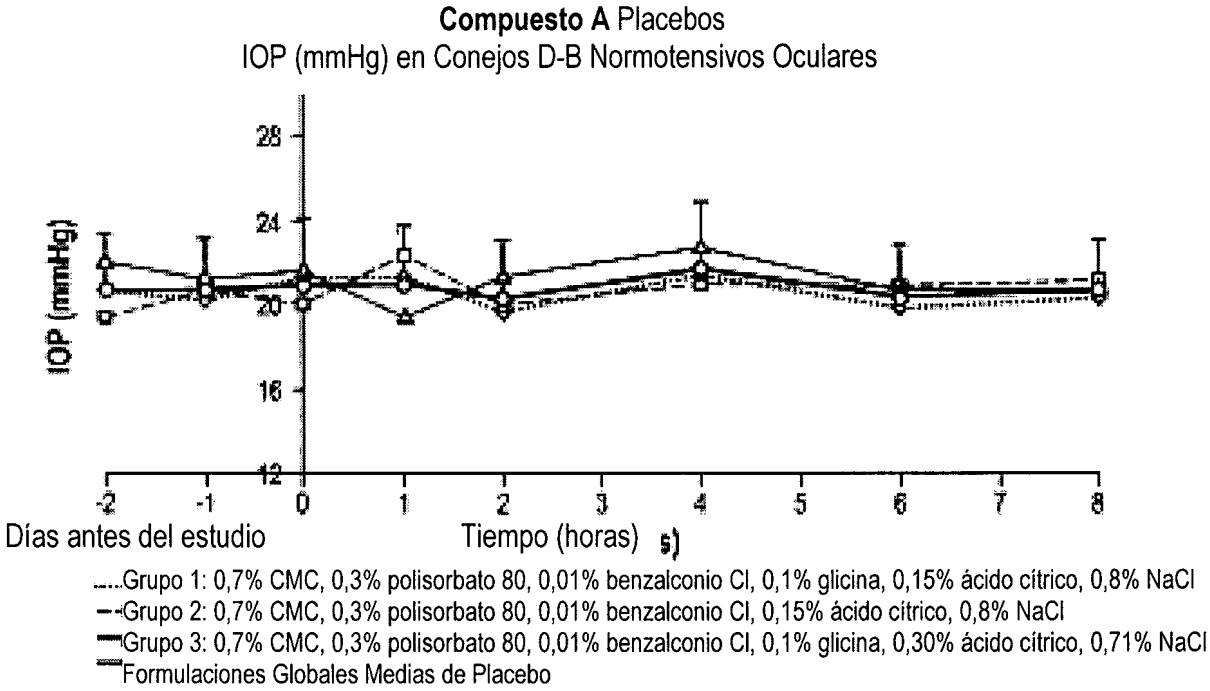
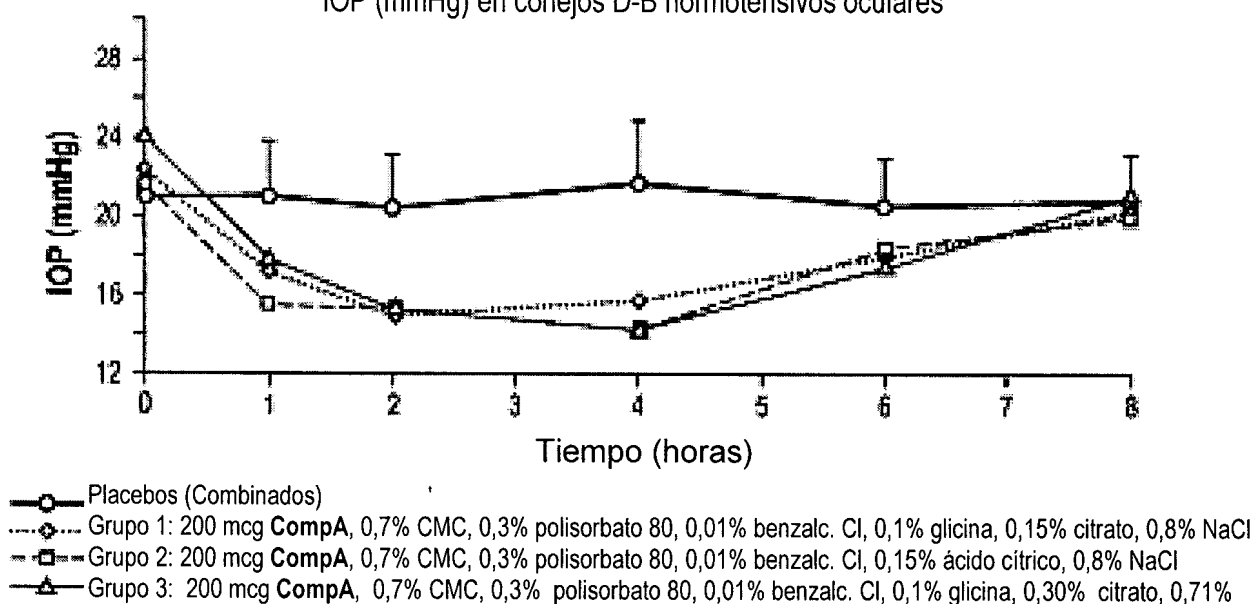


Fig. 1

a
h

Compuesto A Formulaciones
IOP (mmHg) en conejos D-B normotensivos oculares



Compuesto A Formulaciones
IOP (% cambio respecto a la línea base) en conejos D-B normotensivos oculares

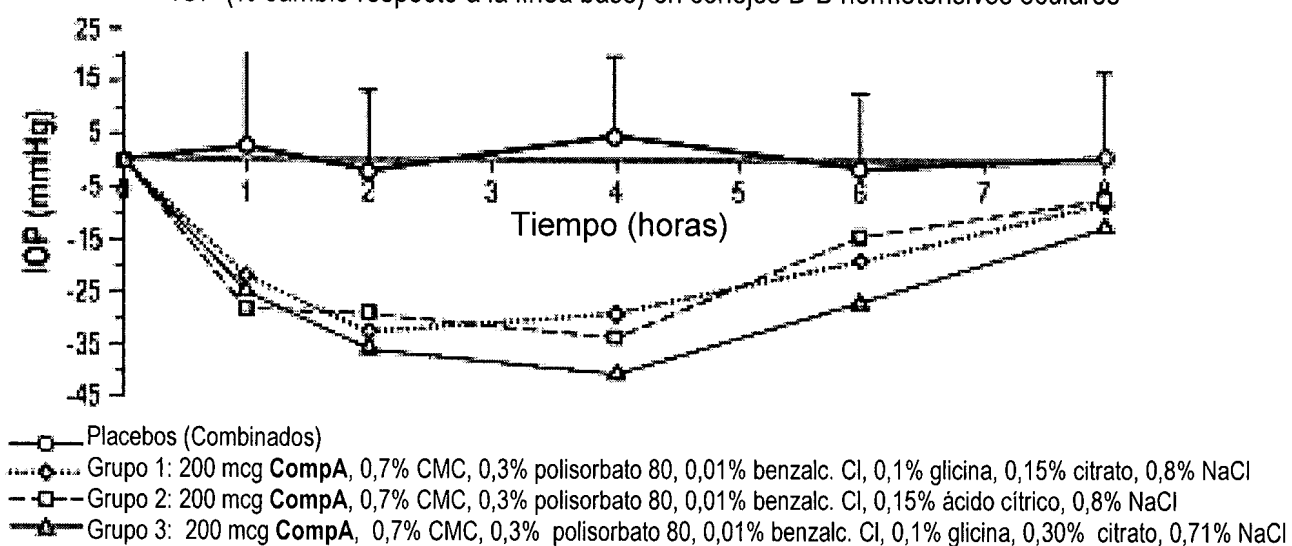


Fig. 2

04

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT	
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: A61K 31/7076	
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad : 61/254,923 (32) Fecha: 26.10.2009	(72) Interventor (es) Kenneth L. AVERY - Harun TAKRURI	
(33) País E.U.A.	(74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	
(54) Título FORMULACIÓN OFTÁLMICA Y MÉTODO DE FABRICACIÓN DE LA MISMA		
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT		
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 26/10/2010 No. de solicitud PCT PCT/US2010/054040	(87) Publicación internacional Fecha 05/05/2011 No. Publicación WO 2011/053569 A1	
Resumen reivindicación (es): 1. Una formulación oftálmica para aplicación tópica que comprende: (a) una suspensión acuosa de una partícula fina de un agonista A ₁ , (b) un agente tensioactivo, y (c) un conservante.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0040522
		Bogotá D.C., Abril 25 de 2012 - 12:15:36

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.	NI 800.098.704
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2546640	25/04/2012	2.175.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-067890- -00000-0000
Fecha: 2012-04-25 12:36:08 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 41



No. 12-067890- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 12:36:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 41

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE 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
☒	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 ☐	