



20
500000

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-128576

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

UN METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCION OFTALMICA

DE LATANOPROST Y SOLUCION RESULTANTE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/5575

A61P27/06

71. SOLICITANTE

ARTURO JIMENEZ BAYARDO

DOMICILIO

GUADALAJARA, JALISCO 44290, MEXICO

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

22/12/2006

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad 06-125576-00000-0000
 Fee 2006-12-22 11 30 36 Dep 2020 NUECREACIONES
 Tra 11 PATENTEIYII
 Eve. 3/9 FASENACIONALII
 Act 411 PRESENTACION Folios 47

**FORMULARIO UNICO 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 **ARTURO JIMENEZ BAYARDO**

Ciudadano Mexicano

 Dirección Av Hidalgo 737, Col,
Centro, Guadalajara,
Jalisco 44290,
México

 Domicilio, Guadalajara,
Jalisco 44290,
México

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre **EMILIO FERRERO**

Dirección Carrera 4ª No 72-35

Teléfono 347 36 11

Fax 211 86 50

 E-mail clientes@camyp.com

Domicilio, Bogotá, Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

 Número 438 019 T P 31 929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Arturo JIMENEZ BAYARDO**

 Av Hidalgo 737, Col
Centro, Guadalajara,
Jalisco 44290,
México

 3. **María Isabel LOPEZ SANCHEZ**

 Av Hidalgo 737, Col,
Centro, Guadalajara,
Jalisco 44290,
México

 2. **José Rubén TORNERO MONTAÑO**

 Av Hidalgo 737, Col
Centro, Guadalajara,
Jalisco 44290,
México

 4. **Enrique CRUZ OLMOS**

 Av Hidalgo 737, Col
Centro, Guadalajara,
Jalisco 44290,
México

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/MX2004/000034

 Fecha: 26 de mayo de 2004

 Publicación Internacional No. WO 2005/115401 A1

 Fecha: 8 de diciembre de 2005

6

TÍTULO (54)
**UN MÉTODO PARA PREPARAR UNA SOLUCIÓN OFTÁLMICA DE
LATANOPROST Y SOLUCIÓN RESULTANTE**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/5575
A61P27/06

8

Prioridad

 SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

9

Comprobante de pago No.: 06-89.333
Fecha: 21 de noviembre de 2006

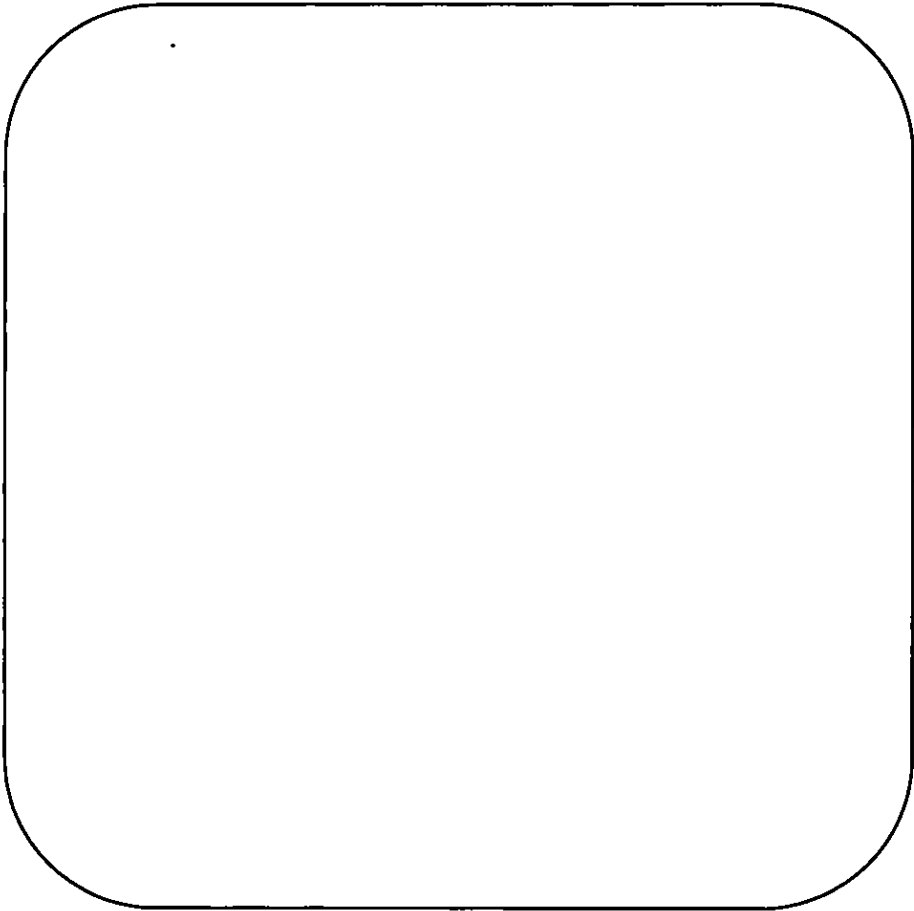
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ 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 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 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
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

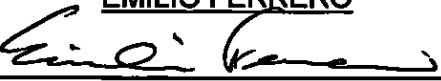
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE EMILIO FERRERO

FIRMA : 

C C 438.019 de Usaquén T P. 31 929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/115401 A1

Descripción:

Páginas 16 en el idioma original

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras. Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
8 de Diciembre de 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/115401 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/5575

(74) Mandatario: GARCIA VILLA, Porfirio, A las Sierras
121, Prados Vallarta, Zapopan, Jalisco 45020 (MX)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2004/000034

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) Fecha de presentación internacional:
26 de Mayo de 2004 (26 05 2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante e
(72) Inventor: JIMENEZ BAYARDO, Arturo [MX/MX],
Av Hidalgo 737, Col Centro, Guadalajara, Jalisco 44290
(MX)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
TORNERO MONTAÑO, José, Rubén [MX/MX],
Av Hidalgo 737, Col. Centro, Guadalajara, Jalisco 44290
(MX) LOPEZ SANCHEZ, María Isabel [MX/MX],
Av. Hidalgo 737, Col Centro, Guadalajara, Jalisco 44290
(MX) CRUZ OLMOS, Enrique [MX/MX], Av Hidalgo
737, Col Centro, Guadalajara, Jalisco 44290 (MX)

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT

(54) Title: METHOD OF PREPARING A LATANOPROST OPHTHALMIC SOLUTION AND SOLUTION THUS PRODUCED

(54) Título: UN MÉTODO PARA PREPARAR UNA SOLUCIÓN OFTÁLMICA DE LATANOPROST Y SOLUCIÓN RESULTANTE

(57) Abstract: The invention relates to a method of solubilising a prostaglandin F2a analogue active agent, such as latanoprost, and to a method of preparing an aqueous ophthalmic solution from the solubilised latanoprost for the treatment of various different ocular disorders. The invention also relates to an aqueous ophthalmic solution produced using the aforementioned method, which is characterised by its chemical stability at ambient temperature and by the fact that it is safe, harmless and effective in the treatment of the patient. The novel aqueous ophthalmic solution is further characterised in that the pharmaceutical value thereof lies in the use of an easily-accessible excipient which not only enables the latanoprost to be solubilised, but which also promotes chemical stability and a greater tolerance in the patient to the treatment of his/her ailment.

(57) Resumen: Se describe un método para solubilizar un agente activo análogo de la prostaglandina F2a, tal como latanoprost, y un método para preparar una solución oftálmica acuosa a partir del latanoprost solubilizado para el tratamiento de diversas afecciones oculares. La presente invención concierne además a una solución oftálmica acuosa que resulta del método referido, la cual se caracteriza por su estabilidad química a temperatura ambiente, seguridad, inocuidad y eficacia en el tratamiento del paciente. La nueva solución oftálmica acuosa se distingue porque su valor farmacéutico radica en el manejo de un vehículo de fácil acceso que no solamente permite la solubilidad del latanoprost sino que también favorece su estabilidad química y una mayor tolerancia del paciente a su aplicación oftálmica para el tratamiento de su padecimiento.

WO 2005/115401 A1

UN METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCION OFTÁLMICA DE LATANOPROST Y SOLUCION RESULTANTE

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

1. Campo de la invención.

La invención se relaciona con la fórmula y un método para una solución oftálmica de latanoprost, químicamente estable a temperatura ambiente, que permita ofrecer mayor eficacia, seguridad y rendimiento en el tratamiento de diversas afecciones del ojo.

10

2. Descripción del Arte Previo.

Los análogos de las prostaglandinas son algunos de las más recientes adiciones a la lista de medicamentos hipotensivos oculares disponibles para el tratamiento de glaucoma. El mecanismo principal de acción de estos agentes para la reducción de la presión intraocular es, como se ha observado en estudios realizados, mediante el incremento de la eliminación del humor acuoso por la vía convencional o uveoescleral. Este mecanismo consiste en la acción de estos compuestos sobre receptores prostanoideos específicos de los músculos ciliares y, además, se favorece la biosíntesis de metaloproteinasas de la matriz, una familia de proteínas que pueden adherirse a los componentes de la matriz extracelular. Lo anterior altera el contenido de colágeno en el músculo ciliar, por lo cual hay una reducción en la resistencia hidráulica de la vía uveoescleral.

15

El latanoprost es un análogo de la prostaglandina F2a que se usa para tratar el glaucoma de ángulo abierto, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, el cual reduce la presión intraocular incrementando el flujo de salida del humor acuoso. Los estudios en animales y el hombre indican

25

que el principal mecanismo de acción es un flujo de salida uveoescleral incrementado.

El latanoprost es un líquido oleoso incoloro o ligeramente amarillo, muy soluble en acetonitrilo y libremente soluble en acetona, etanol, acetato de etilo, isopropanol, metanol y octanol. Es prácticamente insoluble en agua. El latanoprost es el ester isopropílico de la prostaglandina F2 α 17-fenil-13,14-dihidro (17-fenil-13,14-dihidro PGF2 α). Se presenta en forma de prodroga del ácido libre, la cual es un potente agonista de los receptores FP del ojo. El latanoprost reduce la presión intraocular en pacientes con glaucoma.

El latanoprost es una prodroga que se absorbe bien a través de la córnea activándose por hidrólisis a la forma activa de ácido de latanoprost. La concentración pico en el humor acuoso se alcanza a las 2 horas posteriores a la administración tópica. El ácido del latanoprost prácticamente no se metaboliza en el ojo. Su principal metabolismo ocurre en el hígado dando metabolitos inactivos que se excretan primariamente por orina. La vida media plasmática en humanos es de 17 minutos.

La fórmula del latanoprost es C₂₆H₄₀O₅ y tiene un peso molecular de 432.58, es un profármaco éster isopropílico, el cual por si solo es inactivo, pero después de la hidrólisis se vuelve biológicamente activo. El profármaco se absorbe totalmente a través de la córnea y todo el fármaco que entra al humor acuoso se hidroliza durante el paso a través de la córnea.

Estudios en el hombre indican que la concentración máxima en el humor acuoso se alcanza aproximadamente a las dos horas después de su administración.

Se ha demostrado que una sola aplicación diaria de latanoprost (0.005%) es más efectiva, o al menos tan efectiva con relación a una doble aplicación diaria de otros agentes utilizados en la terapia del glaucoma, en

la reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Más pacientes tratados con latanoprost alcanzaron un nivel de presión intraocular blanco después de 6 meses de tratamiento con relación a los pacientes tratados con otros agentes hipotensivos observándose una reducción en la presión intraocular de por lo menos el 30% en el 52% de los pacientes tratados con latanoprost.

Otro beneficio del latanoprost parece ser una reducción circadiana de la presión intraocular más uniforme mientras que el Timolol es menos efectivo durante la noche. La dorzolamida es menos efectiva que el latanoprost pero permite una reducción significativa en la presión intraocular nocturna.

Existen estudios en que latanoprost ha mostrado efectos aditivos que van del 13% al 37% cuando se combina con timolol; efectos que aventajan a los efectos mostrados por terapias conjuntas de combinaciones de timolol con pilocarpina, brimonidina y dorzolamida. También existe un precedente de unoprostona combinada con β -bloqueadores donde se encontraron efectos hipotensivos significativos.

Se han realizado estudios por parte de diferentes investigadores para comparar la efectividad de latanoprost con respecto a unoprostona como agentes hipotensivos, observándose mejores resultados en los pacientes tratados con latanoprost; presentándose efectos colaterales similares.

Los medicamentos que son aplicados en la superficie del ojo deben cumplir con ciertas características de pH, osmolaridad, conductividad, tiempo de permanencia y claridad de visión posterior a la aplicación, para ser aceptados por los pacientes. Sin embargo, en el caso del latanoprost, y otros activos terapéuticos insolubles en agua, generalmente se preparan en soluciones que presentan numerosos inconvenientes, siendo la más importante de ellas la degradación acelerada del principio activo a temperatura ambiente.

SUMARIO DE LA INVENCION

Un objetivo importante de la invención es proponer un método para solubilizar el latanoprost con el propósito de preparar una nueva solución
5 oftálmica acuosa químicamente estable a temperatura ambiente que resuelve los inconvenientes de las soluciones de latanoprost actualmente disponibles.

Otro objetivo de la presente invención es proponer un método para preparar una nueva solución oftálmica acuosa de latanoprost para el
10 tratamiento de diversos padecimientos del ojo.

Otro objetivo principal de la invención es proponer una nueva solución oftálmica acuosa de latanoprost que resuelve los inconvenientes de las soluciones de latanoprost actualmente disponibles cuya degradación se presenta en un tiempo más corto. Para ello, se propone una nueva
15 solución oftálmica cuya formulación incluye ingredientes no contenidos en otras soluciones oftálmicas de latanoprost, tales como las ciclodextrinas que por sus características propias y en combinación con otros elementos de la fórmula, producen una solución oftálmica de latanoprost, químicamente estable a temperatura ambiente.

20 Las ciclodextrinas son oligosacáridos macrocíclicos, neutros y naturales que contienen varias unidades de (+)-glucopiranosas. Las ciclodextrinas se obtienen por un tratamiento enzimático del almidón. Su forma es similar a un cono truncado con una cavidad de dimensiones variables (profundidad y ancho) dependiendo del número de unidades de
25 glucopiranosas.

La formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas es un recurso tecnológico que ha permitido mejorar ciertas propiedades fisicoquímicas de las moléculas complejadas como su solubilidad o estabilidad. El principal mecanismo de las ciclodextrinas que involucra la

formación de complejos por inclusión de analitos está basado en un equilibrio dinámico en el cual agua u otro compuesto son reemplazados con otro huésped en la cavidad de la molécula de ciclodextrina.

La inclusión de hidroxipropilbetaciclodextrinas junto con hialuronato de sodio en la nueva solución oftálmica de la presente invención proporcionan un ambiente beneficioso y protegido para la molécula de latanoprost, ya que el principio activo se aloja en la cavidad lipofílica de las ciclodextrinas al mismo tiempo que la superficie hidrofílica contribuye a la solubilidad en agua, mientras que el hialuronato de sodio envuelve al complejo formado. La interacción de la droga con las hidroxipropilbetaciclodextrinas y el hialuronato de sodio hace que se reduzca la descomposición protegiendo al activo lábil en un ambiente acuoso.

En una modalidad preferida de la invención, la solución oftálmica acuosa se caracteriza porque comprende: latanoprost en una concentración del 0.005%; un sistema amortiguador de pH que puede ser ácido bórico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido acético, borato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio y acetato de sodio, en un rango de concentraciones que van de 0.001% al 5.0%; uno ó más agentes que incrementen la viscosidad como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, hialuronato de sodio, condroitin sulfato, glicerina, glicerol formal, metilidionoglicerol y ciclodextrinas, en concentraciones que van del 0.05% al 20.0%; uno ó más agentes tensoactivos, humectantes como polioxil 40 estearato, polisorbato 80, poloxamer y tyloxapol, en concentraciones que van de 0.01% al 20.0%; uno ó más agentes reguladores de osmolaridad como cloruro de sodio, sorbitol, manitol y dextrosa en una concentración dentro del rango de 0.6 % a 1.8% expresado como equivalentes químicos de cloruro de sodio; uno o más conservadores

10

como cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, tiomersal, nitrato o acetato fenilmercúrico, parabenos, gluconato de clorhexidina, alcohol etílico, cetrimida, perborato de sodio y clorobutanol en concentraciones adecuadas para proporcionar el efecto antimicrobiano. Además, puede
5 contener uno o mas agentes antioxidantes como edetato disódico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteina, tiosulfato de sodio y tiourea en concentraciones adecuadas para dar el efecto requerido.

Concentraciones preferidas de los conservadores son, por ejemplo, 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, 0.01% como máximo de
10 cloruro de benzetonio, 0.005% a 0.02% de tiomersal, 0.002% a 0.004% de nitrato o acetato fenilmercúrico, 0.2% como máximo de parabenos, 0.002% a 0.01% de gluconato de clorhexidina y 0.15% a 0.5% de clorobutanol.

Todo lo anterior, metodología y formulación propuestas, proporcionan una nueva solución oftálmica acuosa de latanoprost que al
15 preservar por un mayor tiempo la más alta disponibilidad de este profármaco en la solución, necesariamente rendirá los mejores resultados en el tratamiento del padecimiento del paciente.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20

La figura 1 es una gráfica representativa del comportamiento del latanoprost en una solución oftálmica convencional que ha sido sometida a estudios de estabilidad a distintas temperaturas de almacenamiento.

La figura 2 es una gráfica representativa del comportamiento de la
25 nueva solución oftálmica acuosa de latanoprost que ha sido sometida a los mismos estudios de estabilidad de la solución de la figura anterior.

6

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES
PREFERIDAS DE LA INVENCION.

La presente invención se refiere un método de solubilización del
5 latanoprost, un método para preparar una solución oftálmica acuosa de
latanoprost y dicha solución oftálmica cuyo valor clínico se ve reflejado en
la seguridad, estabilidad del principio activo, inocuidad y tratamiento del
paciente. Su valor farmacéutico radica en el manejo de un vehículo de fácil
acceso que no solamente permite la solubilidad del latanoprost sino
10 también favorece la estabilidad del producto a temperatura ambiente con
una mayor tolerancia por parte del paciente.

A continuación se describen algunos ejemplos del método y de la
solución oftálmica resultante en sus modalidades preferidas, sin embargo,
tales ejemplos en ningún modo deberán interpretarse en sentido limitativo
15 sino como formas de realización posibles que eventualmente pueden ser
modificadas sin que por ello se aparten del concepto de la presente
invención.

Formulación de Latanoprost al 0.005% (100 L)

20

Fase 1. Preparación de una solución acarreadora. (Solución A)

1.- En un tanque de acero inoxidable, se vierten 70 litros de agua
purificada a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;

2.- Se inicia agitación a 500 a 550 rpm y se mantiene constante
25 durante todo el proceso de preparación;

3.- Se agregan 7.5 Kg de hidroxipropilbetaciclodextrinas
manteniendo la agitación por aproximadamente 10 minutos para permitir
que se disuelva;

7

4.- Se agregan 700 g de fosfato monobásico de sodio monohidratado y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo;

5.- Se agregan 600 g de fosfato dibásico de sodio anhidro y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo;

5 6.- Se separan 30 L de esta solución para la solución B y para los enjuagues posteriores y al resto se agregan las siguientes materias primas:

7.- Se agregan lentamente 200 g de hialuronato de sodio manteniendo la agitación por 25 a 35 minutos;

8.- Se agregan 44 g de cloruro de benzalconio (Solución al 50%)
10 previamente disueltos en agua purificada y se espera 5 minutos a que se integre por completo.

9. Reserve 30 L para los enjuagues posteriores.

Fase 2. Solubilización del latanoprost. (Solución B)

15 1. En un recipiente de 50 L se colocan 5.000 g de latanoprost,

2. Se agregan 15 L de la solución A para disolver mediante agitación constante.

3. Se enjuaga perfectamente el recipiente que contenía el latanoprost y los lavados se incorporan a la solución C.

20

Fase 3. Preparación de una solución oftálmica acuosa de latanoprost. (Solución C)

1. Agregar la solución B a la solución A mientras ésta última continúa en agitación de 500 a 550 rpm;

25 2. Enjuagar el recipiente de la solución B en repetidas ocasiones con los 15 L restantes de la solución A y agregando los enjuagues a la solución C.

3. Completar el volumen a 100 L con agua purificada y continuar la agitación de 500 a 550 rpm por aproximadamente una hora más para homogenizar.

El aspecto novedoso del método descrito anteriormente radica en la composición de la fórmula, el orden en el que se agregan los compuestos aunado a la temperatura de la solución durante cada paso del proceso. El resultado se califica como novedoso ya que no existe descripción alguna en la que se prepare una solución oftálmica acuosa de latanoprost estable a temperatura ambiente que posea las características de la solución resultante del método descrito anteriormente.

En una modalidad preferida de la invención, la solución oftálmica acuosa obtenida mediante el método antes descrito se caracteriza porque comprende: latanoprost en una concentración del 0.005%; un sistema amortiguador de pH que puede ser ácido bórico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido acético, borato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio y acetato de sodio, en un rango de concentraciones que van de 0.001% al 5.0%; uno ó más agentes que incrementen la viscosidad como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, hialuronato de sodio, condroitin sulfato, glicerina, glicerol formal, metilidionoglicerol y ciclodextrinas, en concentraciones que van del 0.05% al 20.0%; uno ó más agentes tensoactivos, humectantes como polioxil 40 estearato, polisorbato 80, poloxamer y tyloxapol, en concentraciones que van de 0.01% al 20.0%; uno ó más agentes reguladores de osmolaridad como cloruro de sodio, sorbitol, manitol y dextrosa en una concentración dentro del rango de 0.6 % a 1.8% expresado como equivalentes químicos de cloruro de sodio; uno o más conservadores como cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, tiomersal, nitrato o acetato fenilmercúrico, parabenos, gluconato de clorhexidina, alcohol etílico, cetrimida, perborato de sodio y clorobutanol

14

en concentraciones adecuadas para proporcionar el efecto antimicrobiano. Además, puede contener uno o mas agentes antioxidantes como edetato disódico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteina, tiosulfato de sodio y tiourea en concentraciones adecuadas para dar el efecto
5 requerido.

Concentraciones preferidas de los conservadores son, por ejemplo, 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, 0.01% como máximo de cloruro de benzetonio, 0.005% a 0.02% de tiomersal, 0.002% a 0.004% de nitrato o acetato fenilmercúrico, 0.2% como máximo de parabenos, 0.002%
10 a 0.01% de gluconato de clorhexidina y 0.15% a 0.5% de clorobutanol.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA NUEVA SOLUCION OFTALMICA.

15 Con el propósito de verificar la estabilidad de la nueva solución oftálmica de latanoprost se realizaron estudios de estabilidad tomando para ello tres diferentes lotes del producto. Para ello, se consideraron las siguientes condiciones de almacenamiento del producto y tiempos de muestreo:

20 Refrigeración (2°C – 8°C): 3, 6 y 9 meses.

Temperatura Ambiente (15°C – 30°C): 1, 3, 4.5, 6 y 9 meses.

30°C y 40°C: 1, 2, 3, 4.5 y 6 meses.

25

ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

Se realizaron las determinaciones de Apariencia, pH, Osmolaridad y
30 Valoración de Latanoprost, tomando como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y la United States Pharmacopeia.

75

LOTE JL3045

Determinación		Apariencia	pH	Osmolaridad	Latanoprost
Temperatura	Meses	SVITLPV *	6.2 - 7.2	250 – 350 mOsm/Kg	90.0% – 110.0%
Inicial	0	SVITLPV	6.73	300	101.4
Refrigeración (2°C - 8°C)	3	SVITLPV	6.72	297	94.9
	6	SVITLPV	6.70	297	99.9
	9	SVITLPV	6.69	291	102.0
Temperatura Ambiente (15°C - 30°C)	1	SVITLPV	6.76	296	99.1
	3	SVITLPV	6.73	293	95.2
	4.5	SVITLPV	6.73	307	105.1
	6	SVITLPV	6.70	303	103.4
	9	SVITLPV	6.70	288	106.2
30°C	1	SVITLPV	6.76	296	99.6
	2	SVITLPV	6.63	295	100.8
	3	SVITLPV	6.73	306	96.4
	4.5	SVITLPV	6.73	303	104.1
	6	SVITLPV	6.70	311	100.6
40°C	1	SVITLPV	6.81	296	99.8
	2	SVITLPV	6.62	302	100.9
	3	SVITLPV	6.72	305	97.0
	4.5	SVITLPV	6.69	355	105.2
	6	SVITLPV	6.68	349	106.8

* SVITLPV = Solución viscosa, incolora, transparente y libre de partículas visibles

16

LOTE JL3055

Determinación		Apariencia	pH	Osmolaridad	Latanoprost
Temperatura	Meses	SVITLPV *	6.2 - 7.2	250 – 350 mOsm/Kg	90.0% – 110.0%
Inicial	0	SVITLPV	6.73	300	101.3
Refrigeración (2°C - 8°C)	3	SVITLPV	6.76	296	96.7
	6	SVITLPV	6.72	296	108.5
	9	SVITLPV	6.70	293	95.5
Temperatura Ambiente (15°C - 30°C)	1	SVITLPV	6.80	298	98.1
	3	SVITLPV	6.75	301	96.7
	4.5	SVITLPV	6.72	295	103.3
	6	SVITLPV	6.72	300	102.3
	9	SVITLPV	6.70	295	99.8
30°C	1	SVITLPV	6.81	298	98.6
	2	SVITLPV	6.64	295	101.6
	3	SVITLPV	6.75	312	99.1
	4.5	SVITLPV	6.73	301	104.5
	6	SVITLPV	6.72	306	101.6
40°C	1	SVITLPV	6.80	296	102.7
	2	SVITLPV	6.63	300	101.6
	3	SVITLPV	6.74	309	98.5
	4.5	SVITLPV	6.69	320	105.6
	6	SVITLPV	6.70	350	102.4

* SVITLPV = Solución viscosa, incolora, transparente y libre de partículas visibles

LOTE JL3065

Determinación		Apariencia	pH	Osmolaridad	Latanoprost
Temperatura	Meses	SVITLPV *	6.2 - 7.2	250 – 350 mOsm/Kg	90.0% – 110.0%
Inicial	0	SVITLPV	6.73	300	103.0
Refrigeración (2°C - 8°C)	3	SVITLPV	6.75	298	97.4
	6	SVITLPV	6.75	313	110.2
	9	SVITLPV	6.69	283	96.1
Temperatura Ambiente (15°C - 30°C)	1	SVITLPV	6.78	290	99.9
	3	SVITLPV	6.75	298	101.0
	4.5	SVITLPV	6.73	302	105.9
	6	SVITLPV	6.73	300	100.7
	9	SVITLPV	6.69	291	109.3
30°C	1	SVITLPV	6.79	292	100.0
	2	SVITLPV	6.63	297	102.2
	3	SVITLPV	6.75	303	103.7
	4.5	SVITLPV	6.73	308	104.9
	6	SVITLPV	6.73	322	104.8
40°C	1	SVITLPV	6.80	296	101.3
	2	SVITLPV	6.62	306	108.1
	3	SVITLPV	6.74	317	106.4
	4.5	SVITLPV	6.72	321	108.5
	6	SVITLPV	6.71	327	102.5

* SVITLPV = Solución viscosa, incolora, transparente y libre de partículas visibles

5 En el Estudio de Estabilidad no se observan cambios significativos en los parámetros analizados, la solución oftálmica mantiene todas sus determinaciones dentro de especificaciones.

 Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio comparativo de estabilidad de la nueva solución oftálmica y otra disponible en el mercado.

10 A continuación se indican los resultados de dicho estudio.

I. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LATANOPROST EN SOLUCIONES OFTÁLMICAS DIFERENTES.

Se realizó un estudio de estabilidad de una solución oftálmica de latanoprost para verificar el comportamiento del producto identificado con la marca XALATAN® al someterlo a estabilidad y compararlo con la nueva formulación de la presente invención.

La etiqueta del producto XALATAN® indica que el producto se proteja de la luz y el frasco sin abrir debe almacenarse de 2°C a 8°C. Durante el envío, el producto puede permanecer hasta 40°C por un periodo no mayor a 8 días. Una vez abierto el frasco para su uso, debe ser guardado a temperatura no mayor a 25°C hasta por 6 semanas.

Para propósitos del estudio comparativo entre el XALATAN® y la nueva solución acuosa se sometieron a estabilidad muestras del producto XALATAN® (Lote HB0990) y muestras de la nueva solución (F-7) para conocer su perfil de degradación. El estudio de estabilidad se realizó en muestras a diferentes temperaturas, en refrigeración (2°C a 8°C), a 25°C, a 30°C y a 40°C. Inicialmente y en cada fecha de análisis se realizó a los productos en estudio la determinación de Apariencia, pH y valoración de latanoprost por Cromatografía de Líquidos (HPLC).

II. RESULTADOS.

Las determinaciones de Apariencia y pH no presentan grandes variaciones a los diferentes tiempos y temperaturas en ninguno de los productos. Sin embargo, de acuerdo con los estudios realizados, el contenido de latanoprost en el XALATAN® se vio influenciado por la temperatura, tal como lo demuestran los valores de la Tabla 1 siguiente:

TABLA 1

XALATAN % Latanoprost (marbetado 0.005 g/100 mL)				
Tiempo	Refrigeración (2°C – 8°C)	25°C	30°C	40°C
0	87.2	87.2	87.2	87.2
1 meses	88.0	86.9	86.0	80.0
2 meses	88.4	86.4	84.4	76.2
3 meses	87.0	57.2	56.8	49.0

Por su parte, el contenido de latanoprost en la fórmula descrita y reivindicada en la presente solicitud muestra un comportamiento más
5 uniforme, según se observa de los datos de la siguiente Tabla 2:

TABLA 2

Nueva Solución % Latanoprost (0.005 g/100 mL)				
Tiempo	Refrigeración (2°C – 8°C)	25°C	30°C	40°C
0	100.0	100.0	100.0	100.0
1 meses	100.0	101.4	100.8	99.2
2 meses	99.0	100.0	100.2	99.8
3 meses	98.8	99.4	99.2	99.6

10 III. CONCLUSIONES

Con base en el estudio realizado, se confirma como la temperatura tiene influencia en la degradación del XALATAN® Solución Oftálmica. Por el contrario, el producto de la nueva formulación oftálmica de
15 latanoprost muestra mejor comportamiento al someterlo a diferentes condiciones de almacenamiento, no siendo necesaria su refrigeración para que conserve todas sus propiedades.

Las figuras 1 y 2 representan en gráficas el comportamiento de las dos soluciones oftálmicas de latanoprost que fueron comparadas en el estudio referido.

Si bien la invención ha sido descrita en sus modalidades preferidas, se comprenderá que algunos especialistas en la materia pudieran hacer o proponer cambios adiciones o modificaciones a los métodos y composiciones antes descritas que necesariamente caerán dentro del alcance y espíritu inventivo de la materia aquí revelada. Por consiguiente, la interpretación de los conceptos novedosos de la presente invención deberá ser en su sentido más amplio a la luz del contenido de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1.- Método para solubilizar el latanoprost para preparar una solución oftálmica acuosa químicamente estable para el tratamiento de diversas
5 afecciones oculares, dicho método comprende:

- a) colocar en un recipiente 5.000 g de latanoprost;
- b) agregar al recipiente aproximadamente 15 L de una solución que contiene 7.5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0.7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0.6% de fosfato dibásico de sodio
10 anhidro y 0.2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550 rpm para disolver el latanoprost;
- c) esperar a que se disuelva por completo y agregar a la solución de 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, enjuagando siempre con la misma solución con que se disolvió el latanoprost; y
15 d) agitar hasta que se homogeneice la solución.

2.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost, químicamente estable a temperatura ambiente, para usarse en el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método comprende las siguientes fases:

- 20 a) solubilizar un agente análogo de prostaglandina, tal como latanoprost;
- b) preparar una solución acarreadora; y
- c) mezclar el latanoprost solubilizado y la solución acarreadora, y completar el volumen a 100 L con agua purificada mientras se agita
25 constantemente por un periodo predeterminado.

3.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fase de solubilización del latanoprost comprende las siguientes etapas:

Σ2

- 5 a) colocar 5.000 g de latanoprost en un recipiente de capacidad suficiente y agregar 15 L de una solución que contiene 7.5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0.7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0.6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0.2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550 rpm para disolver el latanoprost; y
- b) esperar a que se disuelva por completo la solución anterior y agregar de 0.005 a 0.02% de cloruro de benzalconio, agitando por aproximadamente 5 minutos para que se homogeneice la solución.
- 10 4.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fase de preparación de la solución acarreadora comprende las siguientes etapas:
- a) en un tanque de acero inoxidable, se vierten 70 litros de agua purificada a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;
- 15 b) se inicia agitación de 500 a 550 rpm y se mantiene constante durante todo el proceso de preparación;
- c) se agregan 7.5 Kg de hidroxipropilbetaciclodextrinas manteniendo la agitación por aproximadamente 10 minutos para permitir que se disuelva;
- 20 d) se agregan 700 g de fosfato monobásico de sodio monohidratado y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo;
- e) se agregan 600 g de fosfato dibásico de sodio anhidro y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo;
- f) se separan 30 L de esta solución para usarse en la fase de solubilización del latanoprost, y para los enjuagues posteriores, y al
- 25 resto de la solución se agregan las siguientes materias primas:
- g) se agregan lentamente 200 g de hialuronato de sodio manteniendo la agitación por 25 a 35 minutos; y

h) se agregan 44 g de cloruro de benzalconio (solución 50%) previamente disueltos en agua purificada y se espera aproximadamente 5 minutos a que se integre por completo.

5.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost de acuerdo con la reivindicación 2, en el que después de mezclar la solución de latanoprost y la solución acarreadora se continúa la agitación de 500 a 550 rpm por aproximadamente una hora.

6.- Una solución oftálmica acuosa que comprende:

- 0.005 % de un ingrediente activo análogo de la prostaglandina F2a;
- 10 0.1 a 14.00 % de un promotor de la solubilidad y estabilizante;
- 0.001 a 5.0% de un sistema amortiguador de pH;
- 0.05 a 20.0% de uno o más agentes que incrementan la viscosidad y lubricante;
- 0.005% al 0.3% de uno o más agentes antioxidantes; y
- 15 uno o más agentes reguladores de osmolaridad en concentraciones equivalentes a cloruro de sodio de 0.6% a 1.8%.

7.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 6, que incluye además uno o más conservadores para dar el efecto antimicrobiano.

8.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 6, en la que el
20 ingrediente activo es latanoprost.

9.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 6, en la que el sistema amortiguador se selecciona del grupo que consiste de ácido bórico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido acético, borato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio y acetato de sodio, y/o
25 combinaciones de los mismos.

10.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 6, en la que el agente que incrementa la viscosidad se selecciona del grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hialuronato de sodio,

glicerina, glicerol formal, condroitin sulfato, metilidnoglicerol, ciclodextrinas, y/o combinaciones de los mismos.

11.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 6, en la que el agente promotor de la solubilidad se selecciona del grupo que consiste de polioxil
5 40 estearato, polisorbato 80, poloxamer, tyloxapol, ciclodextrinas y/o combinaciones de los mismos.

12.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 6, en la que el agente regulador de osmolaridad se selecciona del grupo que consiste de cloruro de sodio, sorbitol, manitol y dextrosa, y/o combinaciones de los mismos.

10 13.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 7, en la que el conservador se selecciona del grupo que consiste de cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, tiomersal, nitrato o acetato fenilmercúrico, cetrimida, parabenos, perborato de sodio y alcohol etílico, y/o combinaciones de los mismos.

15 14.- La solución oftálmica acuosa de la reivindicación 6, en la que el agente antioxidante se selecciona del grupo que consiste de edetato disódico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteína, tiosulfato de sodio y tiourea, y/o combinaciones de los mismos.

15.- Una solución oftálmica acuosa de latanoprost que comprende:

- 20 a) latanoprost en una concentración del 0.005%;
- b) un sistema amortiguador de pH que puede estar formado por ácido bórico, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido acético, borato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio y acetato de sodio que van en concentraciones de 0.001% al
25 5.0%;
- c) uno ó más agentes que incrementen la viscosidad como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hialuronato de sodio, condroitin sulfato, glicerina, glicerol formal,

metilidínoglicerol y ciclodextrinas, en concentraciones que van del 0.05% al 20.0%;

d) uno ó más agentes promotores de la solubilidad como polioxil 40 estearato, polisorbato 80, poloxamer, ciclodextrinas y tyloxapol, en concentraciones que van de 0.01% al 20.0%;

e) uno ó más agentes reguladores de osmolaridad como cloruro de sodio, sorbitol, manitol y dextrosa;

f) uno o más conservadores seleccionados del grupo que consiste de 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, 0.01% como máximo de cloruro de benzetonio, 0.005% a 0.02% de tiomersal, 0.002% a 0.004% de nitrato o acetato fenilmercúrico, 0.2% como máximo de parabenos, 0.002% a 0.01% de gluconato de clorhexidina, 0.01% a 1.0% de perborato de sodio, 0.15% a 0.5% de clorobutanol y 10% como máximo de alcohol etílico; y

g) uno o más agentes antioxidantes seleccionados del grupo que consiste de 0.005% al 0.3% de edetato disódico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteína, tiosulfato de sodio y tiourea.

16.- Un método para el tratamiento de pacientes con afecciones en el ojo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente adecuada al ojo de un paciente de una solución acuosa que incluye un análogo de la prostaglandina F2a.

17.- El método de la reivindicación 16, en el que el medicamento análogo de la prostaglandina F2a es el latanoprost.

18.- El método de la reivindicación 17, en el que la concentración de latanoprost en la solución es de 0.005%.

1/1

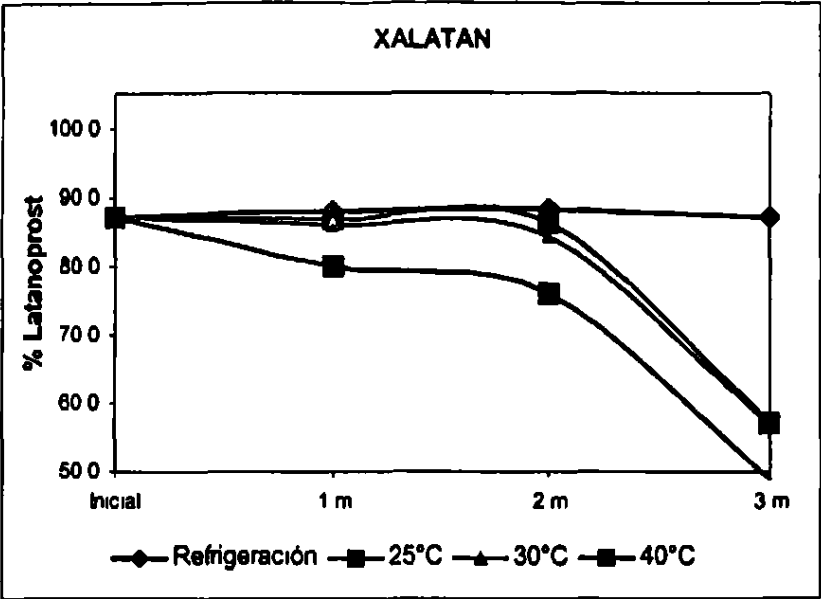


FIG. 1

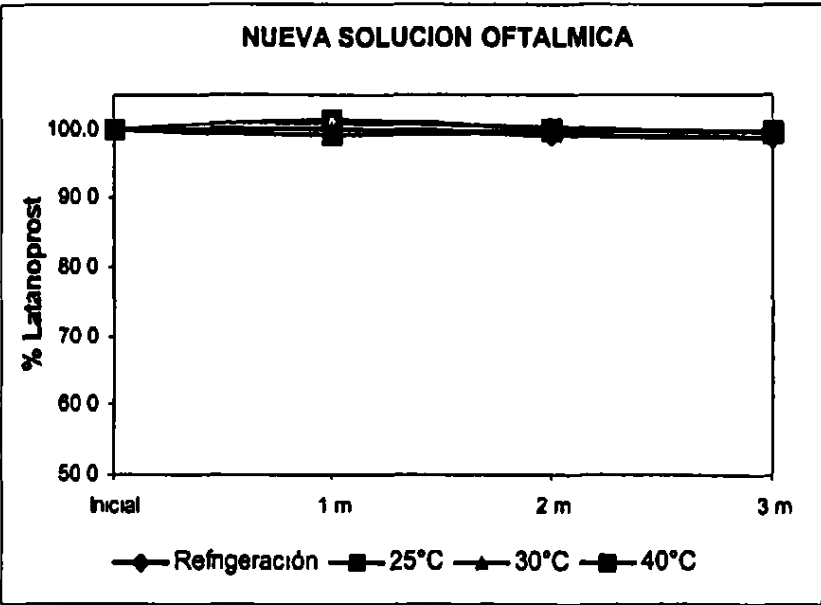


FIG. 2

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 2004/000034

A CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP' A61K31/5575

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP' A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, MEDLINE

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	US 2002103255 A (HELLBERG ET AL) 01 08 2002, página 4, columna 2, página 5, columna 1, ejemplos	6-18
X	WO 9729752 A (ALCON LABORATORIES, INC) 21 08.1997, página 10-13	2, 5-7, 9, 11-14, 16
X	US 2001046982 A (MAXEY ET AL) 29 11.2001, página 3	6, 7, 9-14, 16
X	EP 603800 A (ALCON LABORATORIES INC) 29 06 1994, página 6, ejemplos	6, 7, 9-14, 16
A	EP 1142576 A (SUCAMPO, A G) 10 10.2001, todo el documento	1-18
A	WO 0238158 A (PHARMACIA AB) 16 05 2002, página 5, línea 13-página 6, línea 4, tabla 1	1-18

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"X"	documento particularmente relevante, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"Y"	documento particularmente relevante, la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

22 Diciembre 2004 (22 12 2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

25 ENE 2005 25. 01. 2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O E P M

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España

N° de fax 34 91 3495304

N° de teléfono + 34 91 3495475

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 2004/000034

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17(2)(a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos

- 1 ☒ Las reivindicaciones n° 16-18
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado considerando los posibles efectos de las composiciones
- 2 ☐ Las reivindicaciones n°:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente
- 3 ☐ Las reivindicaciones n°
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6 4(a)

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber

- 1 ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda
- 2 ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza
- 3 ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°.
- 4 ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°.

Indicación en cuanto a la protesta

☐ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una protesta por parte del solicitante

☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta

29

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 2004/000034

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2002103255 A1	01.08 2002	WO 9932104 A1 CA 2313386 A1 AU 1625999 A US 6066671 A BR 9813767 A EP 1039895 A1 JP 2001526218 T US 6342524 B1 AU 746075 B2 AT 218336 T DE 69805846 D US 6646001 B DK 1039895 T HK 1027748 A1 PT 1039895 T ES 2178291 T DE 69805846 T	01 07 1999 01 07 1999 12 07 1999 23 05 2000 03 10 2000 04 10 2000 18 12 2001 29 01 2002 11.04 2002 15 06 2002 11 07 2002 11 11 2003 23 09 2002 11 10 2002 31 10 2002 16 12 2002 16 01 2003
WO 9729752 A1	21 08 1997	CA 2181172 A1 US 5631287 A EP 0812198 A1 US 5849792 A JP 11500122 T AU 700574 B2 US 6011062 A AT 208621 T DE 69523951 D ES 2162951 T PT 812198 T DK 812198 T DE 69523951 T	23 06.1996 20 05 1997 17 12 1997 15.12.1998 06.01 1999 07 01 1999 04 01 2000 15 11 2001 20 12 2001 16 01 2002 28 02 2002 18 03 2002 04 04 2002
US 2001046982 A1	29 11 2001	WO 0157015 A1 AU 3328601 A JP 2003531824 T	09.08 2001 14 08.2001 28.10 2003
EP 0603800 A1	29 06 1994	CA 2112027 A1 EP 19930120540 AU 5245093 A MX 9400037 A1 JP 6316525 A AU 665287 B2 US 5565492 A	22 06 1994 20 12 1993 30 06 1994 29 07 1994 15 11 1994 21.12 1995 15 10 1996
EP 1142576 A1	10 10 2001	WO 0038689 A1 CA 2356912 A1	06 07 2000 06 07 2000
WO 0238158 A1	16 05.2002	CA 2426049 A1 AU 1527702 A US 2003018079 A1	16 05 2002 21 05 2002 23 01 2003

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional Nº PCT/MX2004/000034	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) (26.05.2004)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP A61K31/5575 (2006.01)		
Solicitante JIMENEZ BAYARDO, ARTURO		
1 El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36. 2 Este INFORME comprende 6 hojas, incluida la presente hoja de portada 3 Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 8 hojas, descritas a continuación ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT). ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) _____, que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato electrónico, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 802). 4 El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes ☒ Recuadro I Base de este informe ☐ Recuadro II Prioridad ☒ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35 2) sobre la novedad, la actividad inventiva / la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☒ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 19 MARZO 2006 (19.03.2006)	Fecha de finalización del presente informe 16 JUNIO 2006 (16.06.2006)	
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax 91 349 53 04	Funcionario autorizado Aylagas Cancio, Hortensia Nº de teléfono. 91 349 55 44	

Formulario PCT/IPEA/409 (hoja de portada) (Abril 2005)

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°
PCT/MX2004/000034

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base:
 - ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
 - ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23 1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12 4.a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55 2 a) y/o 55 3.a))

2. Por lo que respecta a los elementos de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*
 - ☐ la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada/enviada
 - ☒ la descripción
 - páginas 2-9, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - páginas * 1, 10-12 recibidas por esta Administración en fecha 19/03/2006
 - páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
 - ☒ las reivindicaciones
 - páginas _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - páginas * _____, modificadas (acompañadas de una declaración) según el Artículo 19
 - páginas * 17-20 recibidas por esta Administración en fecha 19/03/2006
 - páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
 - ☒ los dibujos.
 - páginas 1/1, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
 - páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____
 - ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias

- 3 ☐ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de.
 - ☐ la descripción, páginas _____
 - ☐ las reivindicaciones, Nos _____
 - ☐ los dibujos, hojas/fig _____
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*) _____
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*) _____

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2 c))
 - ☐ la descripción, páginas _____
 - ☐ las reivindicaciones, Nos _____
 - ☐ los dibujos, hojas/fig _____
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*) _____
 - ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*) _____

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional N°
PCT/MX2004/000034

Recuadro III. No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

No se ha examinado la cuestión de saber si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, si implica una actividad inventiva (no ser evidente), o si es susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos 12-14

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 12-14 en cuestión, se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar un examen preliminar internacional (*precisar*).

Las reivindicaciones 12-14 se refieren a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT, sobre métodos de tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal. Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de dichas reivindicaciones (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones Nos _____ en cuestión, no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*)

- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos _____ en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa (*precisar*)

- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

- ☐ no fué posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto.

- ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.

- ☐ una lista de secuencias en formato electrónico, de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella

- ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter.1a) o b) y 13ter 2

- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.

- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/MX2004/000034

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1 Declaración

Novedad	Reivindicaciones 1, 3, 4, 6	SI
	Reivindicaciones 2, 5, 7-14	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones 1, 3, 4, 6	SI
	Reivindicaciones 2, 5, 7-14	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO

2 Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Documentos tenidos en consideración.

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	US 2002103255 A	01.08.2002
D02	WO 9729752 A	21.08.1997
D03	US 2001046982 A	29.11.2001
D04	EP 603800 A	29.06.1994

La presente invención se refiere a un método para solubilizar un agente análogo de prostaglandina (Latanoprost) con objeto de preparar una solución oftálmica acuosa químicamente estable (reivindicaciones 1-6), a la solución oftálmica obtenida (reivindicaciones 7-11) y al uso para el tratamiento de diversas afecciones oculares (glaucoma e hipertensión ocular).

En el documento D1 se describen composiciones oftálmicas que comprenden análogos de prostaglandina entre los que se cita el Latanoprost, para administración tópica en el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular. Entre los ingredientes utilizados en las preparaciones oftálmicas se incluyen conservantes, co-solventes y agentes que incrementan la viscosidad. Entre los conservantes se cita el cloruro de benzalconio, entre los co-solventes polisorbato y ciclodextrinas, entre los agentes que incrementan la viscosidad hidroxipropilmetilcelulosa y ácido hialurónico (ver página 5, columna 1 y ejemplos). Se utilizan asimismo sistemas amortiguadores del pH tales como el ácido bórico y fosfato dibásico de sodio, reguladores de la osmolaridad como el cloruro de sodio y agentes antioxidantes como el EDTA disódico. Por lo tanto, la materia de las reivindicaciones 7-14 carece de novedad según lo divulgado en el documento D1.

El documento D2 se refiere al uso de aceites polietoxilados para mejorar la estabilidad de composiciones con prostaglandinas, preparadas para la administración tópica en el ojo. Estas composiciones contienen varios ingredientes en su formulación tales como conservantes, antimicrobianos, agentes que incrementan la tonicidad, agente reguladores del pH, reguladores de la osmolaridad y antioxidantes (ver página 10 y ejemplo 1). En las páginas 12 y 13 se describe asimismo la preparación de dichas formulaciones, obteniéndose primero una solución acuosa con todos los ingredientes de la composición hasta completa disolución y, en recipiente aparte, se prepara la cantidad apropiada de prostaglandina a la que se le añade el vehículo anteriormente preparado. Por lo tanto la materia de las reivindicaciones 2, 5, 7-10, 12 carece de novedad según lo descrito en el documento D2.

Continúa en página siguiente.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°
PCT/MX2004/000034

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
Continuación 2.

Los documento D3 y D4 describen combinaciones de prostaglandinas para el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular. Dichas composiciones incluyen agentes conservantes, co-solventes, agentes que incrementan la viscosidad, amortiguadores del pH, reguladores de la osmolaridad y antioxidantes (ver página 3 del documento D3 y ejemplos del documento D4). Por lo tanto, la materia de las reivindicaciones 5, 7-10, 12 carece de novedad según lo descrito en dichos documentos.

En resumen, la materia de las reivindicaciones 2, 5, 7-14 carece de novedad y de actividad inventiva frente a la técnica anterior (Art. 33 (2) y (3) PCT).

Según lo referido en la descripción, el problema técnico que se pretende resolver es la preparación de una solución oftálmica cuya formulación incluye ingredientes no contenidos en otras soluciones oftálmicas de latanoprost, tales como ciclodextrinas (en concreto la hidroxipropilbetaciclodextrina) que, junto con hialuronidato sódico, produce una solución oftálmica químicamente estable a temperatura ambiente. Ninguno de los documentos citados divulga un procedimiento de preparación de composiciones oftálmicas de latanoprost con las características recogidas en las reivindicaciones 1, 3, 4 y 6 de la presente solicitud. Por lo tanto se considera que dichas reivindicaciones son nuevas, presentan actividad inventiva y aplicación industrial según los Art. 33 (2), (3) y (4) PCT.

Finalmente, se considera que las reivindicaciones 1-11 cumplen con el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Art. 33(4) del PCT. Respecto a la aplicación industrial de las reivindicaciones 12-14, para la valoración de si estas reivindicaciones tienen aplicación industrial, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la redacción de las reivindicaciones.

Sigue en página siguiente.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°
PCT/MX2004/000034

Recuadro VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos y sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:
La modificación presentada con fecha 19.03.2006 incumple con el artículo 34.(2)(b) ya que las reivindicaciones 9 y 10 y el contenido de la descripción página 10, líneas 18-21 exceden la divulgación que figura en la solicitud internacional tal como fue presentada

PCTMX 2004/000034
19 MAR 2006

UN METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCION OFTÁLMICA DE LATANOPROST Y SOLUCION RESULTANTE

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

1. Campo de la invención.

La invención se relaciona con la fórmula y un método para una solución oftálmica de latanoprost, químicamente estable a temperatura ambiente, que permita ofrecer mayor eficacia, seguridad y rendimiento en el tratamiento de diversas afecciones del ojo.

10

2. Descripción del Arte Previo.

Los análogos de las prostaglandinas son algunos de las más recientes adiciones a la lista de medicamentos hipotensivos oculares disponibles para el tratamiento de glaucoma. El mecanismo principal de acción de estos agentes para la reducción de la presión intraocular es, como se ha observado en estudios realizados, mediante el incremento de la eliminación del humor acuoso por la vía convencional o uveoescleral. Este mecanismo consiste en la acción de estos compuestos sobre receptores prostanoideos específicos de los músculos ciliares y, además, se favorece la biosíntesis de metaloproteinasas de la matriz, una familia de proteínas que pueden adherirse a los componentes de la matriz extracelular. Lo anterior altera el contenido de colágeno en el músculo ciliar, por lo cual hay una reducción en la resistencia hidráulica de la vía uveoescleral.

20

El latanoprost es un análogo de la prostaglandina F2 α que se usa para tratar el glaucoma de ángulo abierto, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, el cual reduce la presión intraocular incrementando el flujo de salida del humor acuoso. Los estudios en animales y el hombre indican

25

✓
HOJA MODIFICADA

ACTA 2004/000034

19 MAR 2006

en concentraciones adecuadas para proporcionar el efecto antimicrobiano. Además, puede contener uno o más agentes antioxidantes como edetato disódico, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteína, tiosulfato de sodio y tiourea en concentraciones adecuadas para dar el efecto
5 requerido.

Concentraciones preferidas de los conservadores son, por ejemplo, 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, 0.01% como máximo de cloruro de benzetonio, 0.005% a 0.02% de tiomersal, 0.002% a 0.004% de nitrato o acetato fenilmercúrico, 0.2% como máximo de parabenos, 0.002% a 0.01%
10 de gluconato de clorhexidina y 0.15% a 0.5% de clorobutanol.

Más específicamente, la nueva solución oftálmica se caracteriza porque comprende: un fármaco análogo de la prostaglandina, tal como latanoprost, con una concentración de aproximadamente 0.005%; un agente solubilizador derivado de las ciclodextrinas a una concentración aproximada
15 al 7.5%; un agente viscosante y lubricador, tal como ácido hialurónico al 0.2%; un sistema amortiguador de pH como el fosfato de sodio; y un agente conservador como el cloruro de benzalconio al 0.02%.

La nueva solución oftálmica de latanoprost que se obtiene de la metodología anteriormente descrita se caracteriza porque tiene una densidad
20 comprendida en el rango de 1.0100 a 1.0300 g/mL y una viscosidad no menor a 12.0 centipoises.

La diferencia de la nueva solución oftálmica contra aquellas conocidas radica en que con la inclusión de las ciclodextrinas y el hialuronato de sodio se estabiliza la molécula de la prostaglandina haciendo
25 que la nueva solución sea estable a temperaturas hasta de 40° durante 3 meses. Por el contrario, otras soluciones de latanoprost en el mercado deben refrigerarse y sufren una degradación extremadamente evidente cuando se exponen a la temperatura.

PCTMA 2004/000034
19 MAR 2006

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA NUEVA SOLUCION OFTALMICA.

Con el propósito de verificar la estabilidad de la nueva solución oftálmica de latanoprost se realizaron estudios de estabilidad tomando para
5 ello tres diferentes lotes del producto. Para ello, se consideraron las siguientes condiciones de almacenamiento del producto y tiempos de muestreo:

- Refrigeración (2°C – 8°C): 3, 6 y 9 meses.
- 10 Temperatura Ambiente (15°C – 30°C): 1, 3, 4.5, 6 y 9 meses.
- 30°C y 40°C: 1, 2, 3, 4.5 y 6 meses.

ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

15 Se realizaron las determinaciones de apariencia, pH, osmolaridad y valoración de Latanoprost, tomando como referencia la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y la United States Pharmacopeia.

LOTE JL3045

Determinación		Apariencia	pH	Osmolaridad	Latanoprost
Temperatura	Meses	SVITLPV *	6.2 - 7.2	250 – 350 mOsm/Kg	90.0% – 110 0%
Inicial	0	SVITLPV	6.73	300	101.4
Refrigeración (2°C - 8°C)	3	SVITLPV	6.72	297	94.9
	6	SVITLPV	6.70	297	99.9
	9	SVITLPV	6.69	291	102.0
Temperatura Ambiente (15°C - 30°C)	1	SVITLPV	6.76	296	99.1
	3	SVITLPV	6.73	293	95.2
	4.5	SVITLPV	6.73	307	105.1
	6	SVITLPV	6.70	303	103.4
	9	SVITLPV	6.70	288	106.2
30°C	1	SVITLPV	6.76	296	99.6
	2	SVITLPV	6.63	295	100.8
	3	SVITLPV	6.73	306	96.4

11

HOJA MODIFICADA

PCTMA 2064 / 000034
19 MAR 2006

	4.5	SVITLPV	6.73	303	104.1
	6	SVITLPV	6.70	311	100.6
40°C	1	SVITLPV	6.81	296	99.8
	2	SVITLPV	6.62	302	100.9
	3	SVITLPV	6.72	305	97.0
	4.5	SVITLPV	6.69	355	105.2
	6	SVITLPV	6.68	349	106.8

* SVITLPV = Solución viscosa, incolora, transparente y libre de partículas visibles

LOTE JL3055

Determinación		Apariencia	pH	Osmolaridad	Latanoprost
Temperatura	Meses	SVITLPV *	6.2 - 7.2	250 - 350 mOsm/Kg	90.0% - 110.0%
Inicial	0	SVITLPV	6.73	300	101.3
Refrigeración (2°C - 8°C)	3	SVITLPV	6.76	296	96.7
	6	SVITLPV	6.72	296	108.5
	9	SVITLPV	6.70	293	95.5
Temperatura Ambiente (15°C - 30°C)	1	SVITLPV	6.80	298	98.1
	3	SVITLPV	6.75	301	96.7
	4.5	SVITLPV	6.72	295	103.3
	6	SVITLPV	6.72	300	102.3
	9	SVITLPV	6.70	295	99.8
30°C	1	SVITLPV	6.81	298	98.6
	2	SVITLPV	6.64	295	101.6
	3	SVITLPV	6.75	312	99.1
	4.5	SVITLPV	6.73	301	104.5
	6	SVITLPV	6.72	306	101.6
40°C	1	SVITLPV	6.80	296	102.7
	2	SVITLPV	6.63	300	101.6
	3	SVITLPV	6.74	309	98.5
	4.5	SVITLPV	6.69	320	105.6
	6	SVITLPV	6.70	350	102.4

* SVITLPV = Solución viscosa, incolora, transparente y libre de partículas visibles

12

HOJA MODIFICADA

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

PARA EFECTUAR

EXAMEN DE PATENTABILIDAD

19 MAR 2006

REIVINDICACIONES

1.- Método para solubilizar el latanoprost para preparar una solución oftálmica acuosa químicamente estable para el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método comprende:

- a) colocar en un recipiente 5.000 g de latanoprost;
- b) agregar al recipiente aproximadamente 15 L de una solución que contiene 7.5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0.7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0.6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0.2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550 rpm para disolver el latanoprost;
- c) esperar a que se disuelva por completo y agregar a la solución de 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, enjuagando siempre con la misma solución con que se disolvió el latanoprost; y
- d) agitar hasta que se homogeneice la solución.

2.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost, químicamente estable a temperatura ambiente, para usarse en el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método comprende las siguientes fases:

- a) solubilizar un agente análogo de prostaglandina, tal como latanoprost;
- b) preparar una solución acarreadora; y
- c) mezclar el latanoprost solubilizado y la solución acarreadora, y completar el volumen a 100 L con agua purificada mientras se agita constantemente por un periodo predeterminado.

3.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fase de solubilización del latanoprost comprende las siguientes etapas:

43

PCTMX 2004/000034

19 MAR 2006

a) colocar 5.000 g de latanoprost en un recipiente de capacidad suficiente y agregar 15 L de una solución que contiene 7.5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0.7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0.6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0.2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550 rpm para disolver el latanoprost; y

b) esperar a que se disuelva por completo la solución anterior y agregar de 0.005 a 0.02% de cloruro de benzalconio, agitando por aproximadamente 5 minutos para que se homogeneice la solución.

10 4.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fase de preparación de la solución acarreadora comprende las siguientes etapas:

a) en un tanque de acero inoxidable, se vierten 70 litros de agua purificada a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$;

15 b) se inicia agitación de 500 a 550 rpm y se mantiene constante durante todo el proceso de preparación;

c) se agregan 7.5 Kg de hidroxipropilbetaciclodextrinas manteniendo la agitación por aproximadamente 10 minutos para permitir que se disuelva;

20 d) se agregan 700 g de fosfato monobásico de sodio monohidratado y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo;

e) se agregan 600 g de fosfato dibásico de sodio anhidro y se espera aproximadamente 5 minutos a que se disuelva por completo;

25 f) se separan 30 L de esta solución para usarse en la fase de solubilización del latanoprost, y para los enjuagues posteriores, y al resto de la solución se agregan las siguientes materias primas:

g) se agregan lentamente 200 g de hialuronato de sodio manteniendo la agitación por 25 a 35 minutos; y

18

HOJA MODIFICADA

24

PCTMX 2 2 3 4 / 0 0 0 0 3 4

19 MAR 2006

h) se agregan 44 g de cloruro de benzalconio (solución 50%) previamente disueltos en agua purificada y se espera aproximadamente 5 minutos a que se integre por completo.

5 5.- Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost de acuerdo con la reivindicación 2, en el que después de mezclar la solución de latanoprost y la solución acarreadora se continúa la agitación de 500 a 550 rpm por aproximadamente una hora.

10 6.- El método de la reivindicación 1 o 3, en el que la ciclodextrina se asocia con el latanoprost para coadyuvar a su disolución y para protegerlo de la hidrólisis.

7.- Una solución oftálmica acuosa para el tratamiento de afecciones oculares preparada mediante la metodología de las reivindicaciones anteriores; dicha solución comprende:

15 un fármaco análogo de la prostaglandina, tal como latanoprost, con una concentración de aproximadamente 0.005%;

un agente solubilizador derivado de las ciclodextrinas a una concentración aproximada al 7.5%;

un agente viscosante y lubricador, tal como ácido hialurónico al 0.2%;

20 un sistema amortiguador de pH como el fosfato de sodio; y

un agente conservador como el cloruro de benzalconio al 0.02%.

8.- La solución oftálmica de la reivindicación 7, que se caracteriza porque es químicamente estable a temperatura ambiente y no requiere de refrigeración.

25 9.- La solución oftálmica de la reivindicación 7, que tiene una densidad comprendida en el rango de 1.0100 a 1.0300 g/mL.

10.- La solución oftálmica de la reivindicación 7, que tiene una viscosidad no menor a 12.0 centipoises.

19

HOJA MODIFICADA

PCTMX 3334 / 000 034
19 MAR 2006

11.- La solución oftálmica de la reivindicación 7, en la que el contenido del latanoprost en la solución, expuesta a diferentes temperaturas, queda comprendido dentro de los siguientes rangos

Solución % Latanoprost (0.005 g/100 mL)				
Tiempo	Refrigeración (2°C – 8°C)	25°C	30°C	40°C
0	100.0	100.0	100.0	100.0
1 meses	100.0	101.4	100.8	99.2
2 meses	99.0	100.0	100.2	99.8
3 meses	98.8	99.4	99.2	99.6

5

12.- Un método para el tratamiento de pacientes con afecciones en el ojo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente adecuada al ojo de un paciente de una solución acuosa que incluye un análogo de la prostaglandina F2α.

10 13.- El método de la reivindicación 12, en el que el medicamento análogo de la prostaglandina F2α es el latanoprost.

14.- El método de la reivindicación 12, en el que la concentración de latanoprost en la solución es de 0.005%.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl A61K 031/5575	
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s) ARTURO JIMENEZ BAYARDO	
(30) Pnondad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País		(72) Inventor(es) ARTURO JIMENEZ BAYARDO Y OTROS	
		(74) Apoderado. EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional. 26/12/2006	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha 08/12/2005		
Fecha de presentación de la solicitud 26/05/2004	N° publicación WO 2005/115401 A1		
No de solicitud PCT/MX2004/000034			
(54) Titulo UN METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCIÓN OFTÁLMICA DE LATANOPROST Y SOLUCIÓN RESULTANTE			

REIVINDICACIONES

1 - Método para solubilizar el latanoprost para preparar una solución oftálmica acuosa químicamente estable para el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método comprende

- a) colocar en un recipiente 5 000 g de latanoprost,
- b) agregar al recipiente aproximadamente 15 L de una solución que contiene 7.5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0.7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0.6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0.2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550 rpm para disolver el latanoprost;
- c) esperar a que se disuelva por completo y agregar a la solución de 0.005% a 0.02% de cloruro de benzalconio, enjuagando siempre con la misma solución con que se disolvió el latanoprost, y
- d) agitar hasta que se homogeneice la solución

2 - Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost, químicamente estable a temperatura ambiente, para usarse en el tratamiento de diversas afecciones oculares, dicho método comprende las siguientes fases

- a) solubilizar un agente análogo de prostaglandina, tal como latanoprost,
- b) preparar una solución acarreadora, y
- c) mezclar el latanoprost solubilizado y la solución acarreadora, y completar el volumen a 100 L con agua

punficada mientras se agita constantemente por un periodo predeterminado

3 - Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fase de solubilización del latanoprost comprende las siguientes etapas:

- a) colocar 5 000 g de latanoprost en un recipiente de capacidad suficiente y agregar 15 L de una solución que contiene 7.5% de hidroxipropilbetaciclodextrinas, 0.7% de fosfato monobásico de sodio monohidratado, 0.6% de fosfato dibásico de sodio anhidro y 0.2% de hialuronato de sodio, y agitar de 500 a 550 rpm para disolver el latanoprost, y
- b) esperar a que se disuelva por completo la solución anterior y agregar de 0.005 a 0.02% de cloruro de benzalconio, agitando por aproximadamente 5 minutos para que se homogenice la solución

4 - Método para preparar una solución oftálmica acuosa de latanoprost de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la fase de preparación de la solución acarreadora comprende las siguientes etapas

- a) en un tanque de acero inoxidable, se vierten 70 litros de agua punficada a 30°C ± 2°C;
- b) se inicia agitación de 500 a 550 rpm y se mantiene constante durante todo el proceso de preparación,
- c) se agregan 7.5 Kg de hidroxipropilbetaciclodextrinas manteniendo la agitación por aproximadamente 10 minutos para permitir que se disuelva,

47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-128576- -00000-0000
Fec: 2006-12-22 11:30:38 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/II
Eve. 3/8 FASENACIONAL/II
Act 4/1 PRESENTACION Folios 47

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,333
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59936392	21/11/2006	33,115,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 15681 841 001 1

48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-128576- -00000-0000
Fec: 2006-12-22 11:30:36 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE(I)II
Eve. 3/8 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION
Folios. 47
mercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

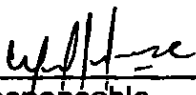
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 22 De Dic 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	06 128576
	Solicitud internacional	PCT/MX2004/000034
	Fecha inicio fase nacional	26/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1517

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. 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.
4. Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto difieren en la publicación internacional.

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.

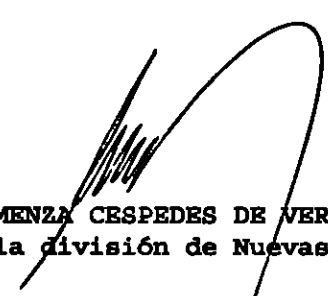
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

50

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 6 128576



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpa10

02 FEB. 2007