



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 173**

51 Int. Cl.:

A61L 2/20 (2006.01)

B65B 55/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01985427 .2**

86 Fecha de presentación : **20.12.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1349580**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2003**

54

Título: **Procedimiento para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica.**

30

Prioridad: **22.12.2000 EP 00128318**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73

Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4002 Basel, CH

72

Inventor/es: **Fetz, Andrea;**
Kis, György, Lajos y
Pepiot, Michel

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 287 173 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 287 173 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica.

5 La presente invención describe en particular un método para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica mediante contacto de dicha composición con un material polimérico, cuyo método comprende, en particular, una etapa de esterilización con óxido de etileno.

10 Las composiciones farmacéuticas, en particular las composiciones farmacéuticas acuosas, se proporcionan habitualmente en recipientes, cuyos recipientes han de ser esterilizados antes de realizar el llenado de los mismos. Surge un problema en el caso de que el recipiente comprenda un material comprimible tal como polietileno (PE), polipropileno (PP) y/o tereftalato de polietileno (PET) debido a que estos materiales pueden, por ejemplo, no ser tratados con calor ya que los mismos pueden fundirse. Por el estado de la técnica se conocen tratamientos de esterilización alternativos, por ejemplo, tratamiento con óxido de etileno (ETO) o tratamiento con irradiación gamma.

15 La entidad solicitante ha comprobado que la estabilidad de una composición farmacéutica acuosa es normalmente inaceptable en el caso de que se introduzca en recipientes de PE que previamente han sido esterilizados por tratamiento con irradiación gamma tal y como es conocido y practicado en el estado de la técnica.

20 Además, la entidad solicitante ha comprobado que el problema puede ser solucionado si la esterilización de un recipiente vacío de PE, PP y/o PET se lleva a cabo con ETO, por ejemplo, tal como es conocido y practicado en el estado de la técnica antes de llenar dicho recipiente vacío con una composición farmacéutica acuosa.

25 Por tanto, la presente invención se refiere en particular al uso de un recipiente de PE, PP y/o PET esterilizado con ETO para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica acuosa que es susceptible a la degradación oxidativa.

30 Tal y como aquí se emplea, la expresión “esterilizado con ETO” se refiere en particular a las etapas de tratamiento de: exponer un recipiente, en particular un recipiente vacío de PE, PP y/o PET, a óxido de etileno (ETO) a temperatura ambiente, a una concentración y durante un tiempo suficientes para conseguir la esterilidad; y a continuación separar dicho ETO bajo condiciones asépticas de dicho recipiente durante un periodo suficiente para conseguir un contenido en ETO menor de 1 ppm. Por tanto, un recipiente esterilizado con ETO es habitualmente un recipiente que ha sido sometido a dichas etapas de tratamiento.

35 Preferentemente, pueden aplicarse los siguientes parámetros en dicho procedimiento de esterilización con ETO:

40 La concentración de ETO se caracteriza normalmente por su composición y, concretamente, contiene, por ejemplo, 25% (volumen/volumen a temperatura ambiente) de nitrógeno, más preferentemente 50% y en particular 75% de nitrógeno y/o dióxido de carbono.

El tiempo de exposición a ETO suficiente para conseguir la esterilidad es generalmente del orden de 0,5-24 horas, con preferencia 2-15 horas y más preferentemente del orden de 3-12 horas.

45 El tiempo de separación del ETO, durante un periodo suficiente para conseguir un contenido en ETO menor de 1 ppm, es habitualmente del orden de 1-20 días, con preferencia 5-15 días y más preferentemente 8-10 días.

50 La separación de dicho ETO se efectúa normalmente por difusión de aire y/o inundación de dicho recipiente asépticamente con un gas seleccionado entre nitrógeno, argón, dióxido de carbono, aire y preferentemente con nitrógeno.

La presente invención se refiere además a un método para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que es sensible a la oxidación, que comprende las etapas de:

55 - exponer un recipiente comprimible, en particular un recipiente vacío de PE, PP y/o PET, a óxido de etileno (ETO) a temperatura ambiente, a una concentración y durante un tiempo suficientes para conseguir la esterilidad;

60 - separar dicho ETO bajo condiciones asépticas de dicho recipiente durante un periodo suficiente para conseguir un contenido en ETO menor de 1 ppm;

- transferir, bajo condiciones asépticas, una composición farmacéutica al interior de dicho recipiente esterilizado; y

65 - cerrar dicho recipiente que comprende dicha composición farmacéutica con un dispositivo de cierre.

Las etapas del método anterior se efectúan habitualmente de manera convencional o de una forma análoga a la descrita en los ejemplos o de una forma como la descrita en los ejemplos.

ES 2 287 173 T3

En el contexto de la presente invención, las modalidades preferidas son aquellas descritas tanto anteriormente como a continuación.

Tal y como aquí se emplea, el término “estabilización” se refiere a la estabilidad de la composición farmacéutica en total y, en particular, a la estabilidad del propio ingrediente activo cuando se expone al almacenamiento (estabilidad durante el periodo de conservación).

El término “material comprimible” se refiere preferentemente a un material plástico y, en particular, a polietileno de baja densidad (LDPE), PE de alta densidad (HDPE), polipropileno (PP), (PET) y mezclas de los mismos. Un material preferido es LDPE y HDPE, siendo incluso más preferido el LDPE.

El término “recipiente” se refiere preferentemente a un frasco, en particular a un frasco como el utilizado para proporcionar composiciones farmacéuticas líquidas acuosas. Un recipiente altamente preferible es un frasco que comprende LDPE.

En consecuencia, el término “recipiente” se refiere en particular a un frasco de polietileno y en particular a un frasco de LDPE. Dichos frascos pueden contener opcionalmente otros auxiliares tal como un material absorbente de la luz, por ejemplo dióxido de titanio, un pigmento de color, un absorbente de UV, un antioxidante y/o similares.

Tal y como aquí se emplea, el material de LDPE no contiene normalmente antioxidante, pero el HDPE puede contener un antioxidante tal como, por ejemplo, butilhidroxitolueno (BHT). Según un ejemplo, se produce un frasco a partir de LDPE que no contiene antioxidante, estando constituida la tapa del mismo por HDPE que contiene BHT.

El compuesto farmacéuticamente activo se elige, por ejemplo, del grupo de compuestos que actúan, por ejemplo, como:

Fármacos antiinflamatorios, tales como esteroides, por ejemplo dexametasona, fluorometolona, hidrocortisona, prednisolona; o los llamados fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como inhibidores de COX, por ejemplo diclofenaco, cetorolaco o indometacina;

Fármacos antialérgicos seleccionados, por ejemplo, entre cromolina, cetotifeno, levocabastina, olopatadina y rizabeno;

Fármacos para tratar glaucoma (en particular para el tratamiento de la presión intraocular) seleccionados, por ejemplo, entre latanoprost, 15-cetolatanoprost, unoprostona isopropilo, betaxolol, clonidina, levobunolol y tomolol;

Fármacos anti-infecciosos, por ejemplo, seleccionados entre cloranfenicol, clortetraciclina, gentamicina, neomicina, ofloxacina, polimixin B y tobramicina;

Agentes antifúngicos, por ejemplo seleccionados entre amfotericina B, fluconazol y natamicina;

Fármacos antivíricos tales como aciclovir, fomivirsen, ganciclovir, y trifluridina;

Fármacos anestésicos, por ejemplo seleccionados entre hidrocloruro de cocaína, lidocaína e hidrocloruro de tetracaína;

Mióticos, por ejemplo, seleccionados entre carbacol, pilocarpina y fisostigmina;

Inhibidores carbónicos de anhidrasa, por ejemplo, seleccionados entre acetazolamida y dorzolamida;

Agentes alfa-bloqueantes, por ejemplo seleccionados entre apraclonidina y brimonidina; y

Antioxidantes y/o vitaminas, por ejemplo seleccionados entre retinol, acetato de retinol y palmitato de retinol.

Los compuestos farmacéuticamente activos preferidos se eligen del grupo de fármacos antiinflamatorios, fármacos antialérgicos y fármacos para el tratamiento de glaucoma.

Otros compuestos farmacéuticamente activos preferidos se eligen del grupo de diclofenaco, 15-ceto-latanoprost, cetorolaco, cetotifeno, latanoprost, levobunolol, levocabastina, ofloxacina, pilocarpina, polimixina B, prednisolona, ácido retinoico, retinol, acetato de retinol, palmitato de retinol, tetraciclina, unoprostona isopropilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos farmacéuticamente activos más preferidos se eligen del grupo de betaxolol, cloranfenicol, diclofenaco, cetotifeno, levobunolol, levocabastina, pilocarpina, ácido retinoico, retinol, acetato de retinol, palmitato de retinol, unoprostona isopropilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 287 173 T3

Altamente preferidos son cetotifeno, ácido retinoico, retinol, acetato de retinol, palmitato de retinol, unoprostona isopropilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Muy particularmente preferido es el cetotifeno y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, el hidrógeno fumarato (de aquí en adelante esta sal suele ser referida como Compuesto A).

10 Tal y como aquí se emplea, una composición farmacéutica se caracteriza por el vehículo con el cual el compuesto farmacéuticamente activo se mezcla, se suspende, se disuelve y/o se disuelve parcialmente. Dicho vehículo se puede elegir, por ejemplo, entre una amplia variedad de vehículos usados preferentemente para composiciones oftálmicas. Puede estar basado en un disolvente seleccionado del grupo consistente en agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tales como alcanoles C₁-C₇, por ejemplo en el caso del Compuesto A, glicerol. Un vehículo altamente preferido es agua. La concentración del vehículo es habitualmente de 1 a 100.000 veces la concentración del ingrediente activo. El término "acuosa" representa habitualmente una composición acuosa en donde el vehículo consiste en >50%, más preferentemente >75% y en particular >90% en peso de agua.

15 Una composición farmacéutica preferida está adaptada preferentemente a los requisitos oftálmicos previos (por ejemplo, compatibilidad ocular) y, en particular, es una composición oftálmica.

20 Para el Compuesto A, las concentraciones habituales son:

i) 0,025%

ii) 0,05%.

25 También se prefiere una composición farmacéutica que es adecuada para administración ocular. Por tanto, dicha composición farmacéutica comprende preferentemente otros ingredientes con el fin de satisfacer los requisitos previos respecto a la tolerabilidad ocular.

30 En un aspecto particular, la presente invención se refiere a la estabilización de una composición oftálmica y, en particular, a una composición oftálmica acuosa.

Otros aspectos de la presente invención son aquellos descritos en todas las reivindicaciones dependientes e independientes.

35 Un aspecto más de la presente invención consiste en el uso de un frasco de LDPE que ha sido sometido a exposición a ETO, por ejemplo, de acuerdo con los ejemplos de trabajo de la presente solicitud, para mejorar la estabilidad, en particular a la oxidación, de una composición oftálmica, por ejemplo una solución de cetotifeno al 0,025%, cuya composición se transfiere posteriormente al interior de dicho frasco de acuerdo con la descripción de la presente invención.

40 Tal y como aquí se emplea, % se refiere a peso/peso (P/P) siempre que no se especifique otra cosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden emplear para las indicaciones conocidas del agente farmacológicamente activo.

45 Según otro aspecto, la presente invención proporciona un recipiente que contiene una composición farmacéutica estéril, cuyo recipiente ha sido esterilizado con ETO y se puede obtener por un método o procedimiento como el descrito anteriormente,

50 a) en donde el ingrediente activo es distinto de cetotifeno

b) contiene cetotifeno y se produce de manera distinta a un procedimiento como el descrito en un ejemplo.

55 Según otro aspecto más, la presente invención proporciona un recipiente esterilizado con ETO, sin cerrar, que contiene una composición farmacéutica estéril.

60 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un recipiente sin cerrar tratado con ETO como aquí se describe y que contiene una composición farmacéutica estéril, en particular una composición de cetotifeno.

El dispositivo de cierre del recipiente anteriormente descrito se puede producir a partir de PE, PP y/o PET, tal como HDPE, y podría ser esterilizado todavía por irradiación gamma, en particular si dicho dispositivo de cierre no ha de entrar en contacto, en un grado importante, con la composición farmacéutica anterior.

65

ES 2 287 173 T3

Ejemplo 1

Composición oftálmica en forma de gotas para los ojos que comprende cetotifeno.

5 Para un ejemplo típico, se describe la preparación de la solución oftálmica. Todos los ingredientes se disuelven en agua para inyección y se ajusta el pH de la solución. La solución se lleva entonces al peso final y se filtra en condiciones estériles al interior de un recipiente de alta capacidad el cual se utiliza entonces para llenar el producto en el interior de recipientes esterilizados. La producción se lleva a cabo de acuerdo con las indicaciones GPM.

10 La solución se introduce en frascos pre-esterilizados y se tapan y sellan herméticamente con componentes estériles dentro de un entorno estéril empleando técnicas asépticas.

Estudios de investigación demostraron que la esterilización con vapor de agua (es decir, esterilización terminal) no resultó aceptable debido a la termo-sensibilidad del producto y recipiente (frasco de PE). La esterilización por filtración con posterior llenado aséptico en recipientes estériles es una práctica industrial estándar para las soluciones oftálmicas.

La solución a granel se evalúa de forma usual respecto a la biocarga antes de la filtración estéril y en relación con esto se aplica el límite EU de 10 organismos por 100 ml. Los filtros de membranas con calidad esterilizante se ensayan respecto a la integridad y las verificaciones respecto a pH, osmolalidad, olor y apariencia físicas proporcionan controles adecuados en el procedimiento.

Una solución de cetotifeno en forma de gotas para los ojos comprende, por ejemplo:

25

Composición	
hidrógeno fumarato de cetotifeno (contenido en cetotifeno) (contenido en cetotifeno)	0,0345% (0,025%)
glicerol, compuesto puro	2,125%
cloruro de benzalconio	0,01%
hidróxido sódico 1N	0,074%
agua para inyección ad	100 ml
pH	5,32
osmolalidad (mOsmol)	240

40 Ejemplo 2

Se investiga la estabilidad de la composición del ejemplo 1 respecto a su estabilidad en almacenamiento en recipientes (o componentes del envasado) que son esterilizados por diferentes métodos de esterilización.

45 Los componentes del envasado de gotas para los ojos de cetotifeno al 0,025% son esterilizados por irradiación gamma con una dosis mínima de 25 kGy (muestra III). Se preparan seis lotes de 10 a 400 litros para el ensayo de la estabilidad. Los resultados de liberación a partir de estos lotes son satisfactorios sin ninguna variación importante entre los lotes. Sin embargo, los resultados de los ensayos de estabilidad muestran importantes diferencias. Mientras algunos lotes permanecen estables durante un tiempo más prolongado, otros muestran un descenso importante del compuesto activo, fumarato de cetotifeno, ya en el plazo de meses. En la actualidad se asume que este fenómeno puede estar relacionado con la irradiación gamma de los frascos. Por tanto, se efectúa un estudio de estabilidad acelerada para ensayar esta hipótesis. La solución de gotas para los ojos de cetotifeno al 0,025% se introduce en frascos no tratados, en frascos irradiados con radiación gamma y en frascos esterilizados con óxido de etileno y todas las muestras se guardan a 80°C durante 15 horas. Los resultados del ensayo son comparados en la tabla ofrecida más adelante.

55

En base a estos datos, se observa que la esterilización de los frascos y cuentagotas de LDPE por óxido de etileno constituyen un tratamiento superior para las gotas para los ojos de cetotifeno al 0,025%. Debe recalcar que los recipientes únicamente se utilizaron cuando el óxido de etileno residual descendió a un nivel por debajo de 1 ppm (por ejemplo, ventilación de los recipientes durante alrededor de dos semanas después de la exposición a ETO (tratamiento)). Los cierres de HDPE pudieron ser esterilizados por irradiación gamma puesto que los mismos no están en contacto con las gotas para los ojos.

65

ES 2 287 173 T3

Muestra	I	II	III	IV	V
valor O:					
pH	5,28	5,28	5,25	5,40	5,42
osmolalidad (mOsmol)	238	238	240	241	244
% cetotifeno	100,2	100,2	99,8	99,8	102,4
% producto de degradación I	n.d.	n.d.	n.t.	n.d.	n.d.
% producto de degradación II	n.d.	n.d.	0,05	n,d	n,d
ensayo de estrés a 80° C, 15 horas:					
pH	5,2	4,83	4,75	5,22	5,24
osmolalidad (mOsmol)	241	244	241	241	248
% cetotifeno	96,8	91,6	88,6	94,5	97,7
% producto de degradación I	-0,05	-1,4	1,2	n.d.	n.d.
% producto de degradación II	-0,1	-3,2	2,8	n.d.	n.d.
<p>Leyendas:</p> <p>Muestra I: gotas para los ojos recientemente preparadas introducidas en frascos de PE sin tratar.</p> <p>Muestra II: gotas para los ojos recientemente preparadas introducidas en frascos de PE irradiados con radiación gamma (40 kGy).</p> <p>Muestra III: gotas para los ojos recientemente preparadas y posteriormente almacenadas a 5° C durante varios días, introducidas en frascos de PE irradiados con radiación gamma (al menos 25 kGy).</p> <p>Muestra IV: gotas para los ojos recientemente preparadas introducidas asépticamente en frascos de PE esterilizados con ETO.</p> <p>Muestra V: repetición de IV.</p> <p>Los productos de degradación I y II representan respectivamente N-óxido de cetotifeno que es un producto de oxidación de cetotifeno. Existe en forma de dos diastereómeros con la misma fórmula estequiométrica.</p> <p>% representa % en peso total.</p> <p>n.d. significa: no detectable; por debajo del límite de detección.</p> <p>n.t. significa: no determinable; por encima del límite de detección, pero por debajo del límite de cuantificación.</p>					

Se ha demostrado que el método HPLC es selectivo para el hidrógeno fumarato de cetotifeno así como para todas las siguientes impurezas conocidas que posiblemente podrían encontrarse en las gotas para los ojos, como sigue: Estabilidad durante el periodo de conservación:

El producto acabado, gotas para los ojos de cetotifeno al 0,025% guardadas en frascos de PE esterilizados con ETO, exhiben una estabilidad mejorada en comparación con las gotas para los ojos de cetotifeno al 0,025% guardadas en recipientes de PE irradiados con radiación gamma (muestra I11). Los resultados demuestran la buena estabilidad de las gotas para los ojos de cetotifeno al 0,025% durante 12 meses cuando se almacenan a temperaturas de hasta 25°C.

Conclusión

La esterilización de los recipientes mediante óxido de etileno constituye el método a elegir puesto que se demostró que la irradiación gamma era perjudicial para la estabilidad de la solución.

REIVINDICACIONES

5 1. Método para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que es sensible a la oxidación, que comprende las etapas de:

- exponer un recipiente vacío de PE, PP y/o PET a óxido de etileno (ETO) a temperatura ambiente, a una concentración y durante un tiempo suficientes para conseguir la esterilidad;
- 10 - separar dicho ETO bajo condiciones asépticas de dicho recipiente durante un periodo suficiente para conseguir un contenido en ETO menor de 1 ppm;
- transferir, bajo condiciones asépticas, una composición farmacéutica al interior de dicho recipiente esterilizado; y
- 15 - cerrar dicho recipiente que comprende dicha composición farmacéutica con un dispositivo de cierre.

20 2. Método según la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es una composición oftálmica acuosa.

30 3. Método según la reivindicación 1, en donde dicho recipiente es un recipiente de LDPE y/o HDPE, más preferentemente un recipiente de LDPE y en particular un recipiente de LDPE.

40 4. Método según la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica comprende un ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo consistente en diclofenaco, 15-ceto-latanoprost, cetorolaco, cetotifeno, latanoprost, levobunolol, levocabastina, ofloxacina, pilocarpina, polimixina B, prednisolona, ácido retinoico, retinol, acetato de retinol, palmitato de retinol, tetraciclina, unoprostona isopropilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 5. Método según la reivindicación 1, en donde dicho ETO se separa por difusión con aire y/o por inundación de dicho recipiente asépticamente con un gas seleccionado entre nitrógeno, argón, dióxido de carbono, aire y preferentemente con nitrógeno.

60 6. Método según la reivindicación 1 o 5, en donde dicho ETO se separa mediante un periodo de 1-20 días, preferentemente 5-15 días y más preferentemente 8-10 días.

70 7. Método según la reivindicación 1, en donde dicho recipiente se expone a ETO durante un periodo de 0,5-24 horas, preferentemente 2-15 horas y más preferentemente durante un periodo de 3-12 horas.

80 8. Método según la reivindicación 1, en donde dicho ETO contiene 25% (volumen/volumen a temperatura ambiente) de nitrógeno, más preferentemente 50% y en particular 75% de nitrógeno y/o dióxido de carbono.

90 9. Método según la reivindicación 1, en donde el dispositivo de cierre se esteriliza por medio de irradiación gamma.