



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 229**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01124282 .3**

96 Fecha de presentación : **13.01.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1172098**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2002**

54 Título: **Composición para gotas oculares que comprenden ketotifeno.**

30 Prioridad: **15.01.1998 EP 98810016**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
NOVARTIS PHARMA GmbH

72 Inventor/es: **Kis, György Lajos**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 356 229 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).

DESCRIPCIÓN

Composición para gotas oculares que comprende ketotifeno.

La presente invención describe una composición oftálmica tratable en autoclave que comprende un fármaco oftálmico.

5 La seguridad de los fármacos es un problema permanente en los asuntos de regulación de fármacos. Una reciente regulación europea requiere que una composición oftálmica final debe tratarse en autoclave antes del uso y, por consiguiente, antes de la venta. El tratamiento en autoclave mejora la seguridad del fármaco ya que los gérmenes patógenos son destruidos de ese modo.

10 JP 62/277323 describe, por ejemplo, un método para producir gotas oculares que contienen fumarato de ketotifeno, gotas oculares que deben contener además un conservante tal como cloruro de benzalconio. A fin de estabilizar tal composición, JP 62/277323 propone añadir un alcohol polivalente tal como un sacárido y otros alcoholes tales como glicerol o propilenglicol. La composición descrita no es estable si se trata en autoclave.

La invención se refiere a un producto de acuerdo con la reivindicación principal.

La composición oftálmica se aplica de forma ventajosa tópicamente al ojo.

15 Además, un conservante de cloruro de benzalconio está presente en la composición anterior.

El cloruro de benzalconio se describe mejor como: cloruro de N-bencil-N-(alquil C₈-C₁₈)-N,N-dimetilamonio.

El conservante se añade a la composición oftálmica para asegurar la protección contra contaminaciones secundarias durante el uso provocadas por bacterias y hongos.

20 Alquilo significa a lo largo de esta invención un grupo alquilo que tiene hasta e incluyendo 18, más preferiblemente 12 y aún más preferiblemente 7 átomos de C, y es un grupo alquilo bien lineal o bien ramificado.

Ejemplos para alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, t-butilo, neo-pentilo, octilo o dodecilo.

El término % en peso usado en la presente memoria se refiere al % en peso del peso total de una composición u objeto tratados.

25 El término ketotifeno se refiere al propio compuesto básico así como a cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable de ketotifeno usada en la invención es un hidrogenofumarato.

El término tratamiento en autoclave se refiere a un procedimiento de calentamiento térmico estandarizado caracterizado por los siguiente parámetros:

30 Calentar una composición de prueba hasta 120°C o más durante un período de 15 minutos o más, en donde dicha composición es acuosa. Dicha composición acuosa se mantiene en un recipiente cerrado, recipiente que típicamente es una botella de plástico o vidrio. Un material preferido para la botella es el polipropileno (PP). La presión durante el tratamiento en autoclave es típicamente 1 bar o más.

35 El tratamiento en autoclave (autoclaveo) puede variar preferiblemente de 120 - 150°C, más preferiblemente de 120 - 140°C; el tiempo necesario puede variar preferiblemente de 15 - 120 minutos, más preferiblemente de 15 - 60 minutos; y la presión aplicada puede variar preferiblemente de 1 - 20 bar, más preferiblemente de 1 - 10 bar, y aún más preferiblemente de 1 - 5 bar.

El siguiente ejemplo ilustra la presente invención.

Ejemplo Gotas Oculares de Ketotifeno al 0,025%

Muestras en botellas de PP de color blanco de 10 ml

Composición (%)		(De acuerdo con la invención)
hidrogenofumarato de ketotifeno		0,0345
glicerol, compuesto puro		2,125
edetato disódico		--
cloruro de benzalconio		0,01
hidróxido sódico 1N		0,074
agua para inyección hasta		100 ml
Valor 0		
contenido de hidrogenofumarato de ketotifeno en %		101,5
pH		5,32
Osmolalidad (mOsmol)		240
Prueba de estrés 15 h 80°C		
contenido de hidrogenofumarato de ketotifeno en %		99,4
productos de degradación en %		0,03
pH		5,27
Osmolalidad (mOsmol)		238
Tratado en autoclave, 120°C, 20 min., presión 1,5 bar		
contenido de hidrogenofumarato de ketotifeno en %		96,5
productos de degradación en %		0,23
pH		5,18
Osmolalidad (mOsmol)		238

REIVINDICACIONES

1. Un producto que consiste en una botella de polipropileno (PP) de color blanco de 10 ml que contiene una composición para gotas oculares que consiste en 0,0345% de hidrogenofumarato de ketotifeno, 2,125% de glicerol, 0,01% de cloruro de benzalconio, hidróxido sódico 1 N para ajustar el pH de dicha composición hasta 5,32 y agua.