



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 828**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05770281 .3**

96 Fecha de presentación : **10.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1830801**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Preparados para gotas que comprenden dimentindeno.**

30 Prioridad: **11.08.2004 GB 0417909**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2011

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

72 Inventor/es: **Rousset, Julien;**
Turin, Eric y
Steiger, Michel

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

ES 2 356 828 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

Preparados para gotas que comprenden dimetindeno.

5 [0001] La presente invención se refiere a gotas administrables por vía oral que comprenden la sustancia farmacéuticamente activa dimetindeno, cuyas gotas se caracterizan por presentar propiedades ventajosas, incluyendo una mejorada estabilidad química y física, una mejor adecuabilidad para niños y buenas propiedades microbiológicas.

[0002] El dimetindeno es un fármaco antihistamínico bien conocido y ampliamente utilizado y, en el contexto de este documento, el término "dimetindeno" ha de entenderse como incluyendo dimetindeno (base libre) y sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, se prefiere el maleato de dimetindeno.

10 [0003] Las gotas orales que comprenden dimetindeno son ya conocidas en la técnica, por ejemplo como gotas "Fenistil" que representan una solución al 0,1% (p/v) de maleato de dimetindeeno en agua e incluyendo también más de 40% (p/v) de sorbitol, más de 5% (p/v) de etanol, metilparabeno y dihidrogenofosfato sódico como excipientes [(p/v) significa peso/volumen].

15 [0004] Aunque dicho preparado se ha establecido desde hace tiempo, el mismo presenta ciertas desventajas. Su estabilidad química y física es solo moderada debido a la presencia de altas cantidades de sorbitol. Dicho sorbitol es necesario como agente edulcorante. También preocupa a este respecto la presencia de metilparabeno, el cual puede ser objeto de hidrólisis. Además, dicho preparado no es muy adecuado para ser administrado a bebés, niños y chicos debido a su importante contenido en etanol.

20 [0005] Por tanto, un objetivo de la presente invención consiste en evitar dichas desventajas y proporcionar un preparado para gotas mejorado que comprende dimetindeno, cuyo preparado para gotas está libre de sorbitol, libre de parabeno, libre de etanol, y tiene un buen olor y sabor.

[0006] De este modo, la presente invención se refiere a un preparado para gotas administrable por vía oral que se encuentra en forma de una solución acuosa y comprende:

- 25 (a) 0,01-0,5% (p/v) de dimetindeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 (b) 1-30% (p/v) de propilenglicol,
 cuya solución acuosa está libre de sorbitol y
 cuya solución acuosa está libre de etanol.

[0007] Con preferencia, el dimetindeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es la única sustancia farmacéuticamente activa presente en el preparado.

30 [0008] En los preparados de la invención, el dimetindeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está normalmente presente en una concentración de 0,01-0,5% (p/v), especialmente 0,02-0,3% (p/v) y en particular 0,05-0,2% (p/v).

[0009] En los preparados de la invención, el componente (b) está normalmente presente en una concentración de 1-30% (p/v), especialmente 3-20% (p/v) y en particular 5-15% (p/v).

35 [0010] En una modalidad particular, los preparados de la invención comprenden además ácido benzoico como conservante antimicrobiano. Según otra modalidad, los preparados de la invención comprenden además ácido edético o una sal del mismo, especialmente edetato disódico, como agente quelante y, de acuerdo con otra modalidad, los preparados de la invención comprenden tanto ácido benzoico como edetato disódico.

40 [0011] En el caso de que esté presente, el ácido benzoico se utiliza generalmente en una concentración de 0,01-0,2% (p/v), especialmente 0,05-0,15% (p/v). Si está presente, el ácido edético o una sal del mismo se emplea habitualmente en una concentración de 0,005-0,2% (p/v), especialmente 0,02-0,16% (p/v).

45 [0012] En una modalidad preferida, los preparados de la invención comprenden además sacarina sódica como agente edulcorante. Por otro lado, los preparados de la invención comprenden opcionalmente agentes tampón farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, fosfatos, ácido cítrico o citratos. Se prefiere una mezcla de ácido cítrico y fosfatos.

[0013] En general, los preparados para gotas orales se obtienen de una manera conocida per se.

Ejemplo 1: Gotas orales que comprenden 0,1% (p/v) de maleato de dimetindeno

Composición

[0014]

	Maleato de dimetindeno	0,10%
	Propilenglicol	10,00%
5	Acido cítrico monohidratado	0,50%
	Hidrogenofosfato disódico dodecahidratado	1,60%
	Sacarina sódica	0,05%
	Edetato disódico	0,10%
	Acido benzoico	0,10%
10	Agua purificada	hasta completar 100 ml

[0015] Método de preparación: Introducir todos los excipientes en un disolventor y mezclar hasta la disolución completa. Añadir y disolver entonces el maleato de dimetindeno. Filtrar la solución a través de un filtro de cartucho e introducir en frascos por medio de cuentagotas.

Ejemplo comparativo 1: Formulación conocida que comprende 0,1% (p/v) de maleato de dimetindeno

15 Composición

[0016]

	Maleato de dimetindeno	0,10%
	Sorbitol	40-50%
	Etanol al 96% (v/v)	5-7%
20	Dihidrogenofosfato sódico dihidratado	0,5-2%
	Metilparabeno	0,05-0,3%
	Agua purificada	hasta completar 100 ml

[0017] Comparación entre el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1, después de almacenar bajo condiciones de estrés:

Propiedad	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1
Estabilidad química del conservante antimicrobiano	Muy buena	Aceptable
Estabilidad química del ingrediente activo	Buena	Aceptable
Decoloración durante el almacenamiento	Despreciable	Débil
Cambio de olor	Muy débil	Débil

25

[0018] Resultan evidentes las ventajas del ejemplo 1, con respecto a las propiedades físicas y químicas.

REIVINDICACIONES

1. - Un preparado para gotas administrable por vía oral que se encuentra en forma de una solución acuosa y comprende:

(a) 0,01-0,5% (p/v) de dimetindeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(b) 1-30% (p/v) de propilenglicol,

5 cuya solución acuosa está libre de sorbitol y

 cuya solución acuosa está libre de etanol.

2. - Un preparado según la reivindicación 1, que comprende maleato de dimetindeno como componente (a).

10 3. - Un preparado según la reivindicación 1 o 2, en donde el componente (a) está presente en una concentración de 0,02-0,3% (p/v).

 4. - Un preparado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el componente (a) está presente en una concentración de 0,05-0,2% (p/v).

 5. - Un preparado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente (b) está presente en una concentración de 3-20% (p/v).

15 6. - Un preparado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente (b) está presente en una concentración de 5-15% (p/v).

 7. - Un preparado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende ácido benzoico.

20 8. - Un preparado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende ácido edético o una sal del mismo.

 9. - Un preparado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende sacarina sódica.