(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 792**

(51) Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03020587 .6**
(96) Fecha de presentación : **29.09.1999**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1384478**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2004**

(54) Título: **Composiciones de antibiótico que contienen moxifloxacina para el tratamiento del ojo.**

(30) Prioridad: **30.09.1998 US 102504 P**
30.09.1998 US 102506 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.06.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.06.2011

(73) Titular/es: **ALCON, Inc.**
Bösch 69
6331 Hünenberg, CH

(72) Inventor/es: **Cagle, Gerald;**
Abshire, Robert L.;
Stromann, David W. y
Yanni, John M.

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Composiciones de antibiótico que contienen moxifloxacina para el tratamiento del ojo

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a la prestación de composiciones farmacéuticas tópicas de antibiótico para su uso en el tratamiento de infecciones oftálmicas, comúnmente asociadas con *P. aeruginosa*. Tales composiciones son útiles en los procedimientos de tratamiento de infecciones oftálmicas mediante la aplicación de esas composiciones a los tejidos afectados. Las composiciones y procedimientos de la invención se basan en Moxifloxacina. Las composiciones de la presente invención también pueden contener uno o más agentes anti-inflamatorios.

El uso de antibióticos de quinolona para el tratamiento de infecciones representa el estado actual de la técnica en el campo de las composiciones farmacéuticas oftalmológicas y procedimientos de tratamiento. Por ejemplo, una composición tópica oftálmica que contiene la quinolona ciprofloxacina se comercializa por Alcon Laboratories, Inc. bajo el nombre CILOXAN™ (ciprofloxacina al 0,3%) Solución Oftálmica. Los siguientes quinolonas también se han utilizados en las composiciones de antibióticos oftálmicos.

Quinolona	Producto	Fabricante
Ofloxacina	OCUFLOX™	Allergan
Norfloxacina	CHIBROXIN™	Merck
Lomefloxacina	LOMEFLOX™	Senju

Las composiciones de antibiótico de quinolonas anteriores son generalmente eficaces en el tratamiento de infecciones oftálmicas y tienen ventajas claras sobre composiciones oftálmicas de antibiótico anteriores, especialmente las que tienen espectros relativamente limitados de actividad antimicrobiana, tales como: neomicina, polimixina B, gentamicina y tobramicina, que son principalmente útiles frente a patógenos gram-negativos y bacitracina, gramicidina y eritromicina, que son principalmente activos frente a patógenos gram-positivos. Sin embargo, a pesar de la eficacia general de las terapias oftálmicas de quinolona actualmente disponibles, existe una necesidad de composiciones y procedimientos de tratamiento mejorados en base al uso de antibióticos que sean más eficaces que los antibióticos existentes frente a patógenos oftálmicos clave y menos propensos al desarrollo de resistencia por esos patógenos.

El documento WO 9001933 describe composiciones farmacéuticas que contienen ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, dofloxacina o pefloxacina para el tratamiento de infecciones oftálmicas bacterianas y la inflamación.

Las infecciones oftálmicas se acompañan con frecuencia de inflamación de los tejidos oftálmicos infectados y tal vez incluso los tejidos circundantes. Del mismo modo, los procedimientos quirúrgicos oftálmicos que crean un riesgo de infecciones microbianas con frecuencia también causan la inflamación de los tejidos afectados. Por lo tanto, también hay una necesidad de composiciones farmacéuticas oftálmicas que combinen la actividad anti-infecciosa de uno o más antibióticos con la actividad anti-inflamatoria de uno o más agentes esteroideos o no esteroideos en una composición única.

Sumario de la Invención

La invención se basa en el uso de un antibiótico potente para tratar infecciones oftálmicas por vía tópica comúnmente asociadas con *P. aeruginosa*, así como el uso profiláctico de antibióticos a continuación de una cirugía u otro trauma a los tejidos oftálmicos. Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar a los tejidos afectados durante procedimientos quirúrgicos oftálmicos para prevenir o aliviar las infecciones post-quirúrgicas.

Las composiciones de preferencia también contienen uno o más agentes anti-inflamatorios para tratar la inflamación asociada con infecciones de los tejidos oftálmicos. El componente anti-inflamatorio de las composiciones también es útil en el tratamiento de la inflamación asociada con el trauma físico de los tejidos oftálmicos, incluyendo la inflamación que se produce como resultado de los procedimientos quirúrgicos. Las composiciones de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de la inflamación asociada con el trauma a los tejidos oftálmicos en los que existe ya sea una infección o un riesgo de una infección que se produce como resultado del trauma.

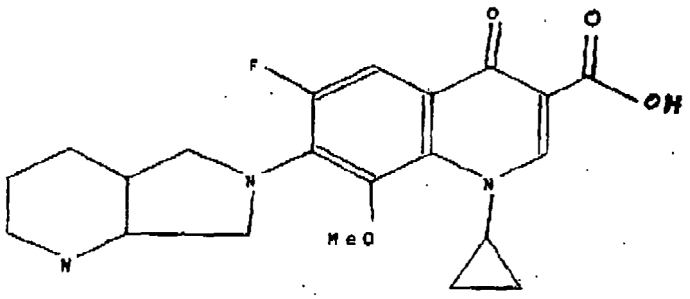
Los ejemplos de afecciones oftálmicas que se pueden tratar con las composiciones de la presente invención incluyen conjuntivitis, queratitis, blefaritis, dacriocistitis, orzuelo y úlceras corneales. Las composiciones de la invención puede también se pueden usar como profilaxis en relación con los diversos procedimientos quirúrgicos oftálmicos que crean un riesgo de infección.

Las composiciones de la presente invención se formulan especialmente para la aplicación tópica a los tejidos

oftálmicos. Las composiciones son de preferencia estériles y tienen propiedades físicas (por ejemplo, la osmolalidad y el pH) que se adaptan especialmente para su aplicación a los tejidos oftálmicos, incluyendo los tejidos que han estado en peligro como el resultado de una enfermedad preexistente, trauma, cirugía u otras afecciones físicas.

Descripción Detallada de la Invención

El antibiótico usado en las composiciones y procedimientos de la presente invención es Moxifloxacina o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La Moxifloxacina tiene la siguiente estructura:



En la Patente de los Estados Unidos Nº 5.607.942 se proporcionan detalles adicionales con respecto a la estructura, preparación y propiedades físicas de Moxifloxacina.

Las concentraciones de Moxifloxacina o un hidrato o sal farmacéutico útil en las composiciones de la presente invención variarán en función del uso pretendido de las composiciones (por ejemplo, el tratamiento de las infecciones existentes o la prevención de las infecciones post-quirúrgicas) y la actividad antimicrobiana relativa del antibiótico específico seleccionado. La actividad antimicrobiana de antibióticos generalmente se expresa como la concentración mínima necesaria para inhibir el crecimiento de un patógeno específico. Esta concentración también se denomina la "concentración inhibidora mínima" o "CIM". El término "CIM90" se refiere a la concentración mínima de antibiótico requerida para inhibir el crecimiento del noventa por ciento (90%) de las cepas de una especie. La concentración de un antibiótico necesaria para matar completamente a una bacteria específica se denomina la "concentración bactericida mínima" o "CBM". La concentración mínima inhibidora de la Moxifloxacina para varias bacterias asociadas comúnmente a infecciones oftálmicas se proporciona en la siguiente tabla:

Microorganismo	CIM_{90}
S. aureus/sensibles a la meticilina	0,13
S. aureus/resistente a la meticilina	4,0
S. aureus/resistentes a las quinolonas	4,0
S. epidermidis/sensibles a la meticilina	0,25
S. epidermidis/resistente a la meticilina	4,0
S. pneumoniae/sensibles a la penicilina	0,25
S. pneumoniae/resistentes a la penicilina	0,25
P. aeruginosa	8,0
H. influenzae/β-lactamasa positivo	0,06
H. influenzae/β-lactamasa negativo	0,06

Todas las concentraciones anteriores se expresan en microgramos por mililitro ("μg/ml").

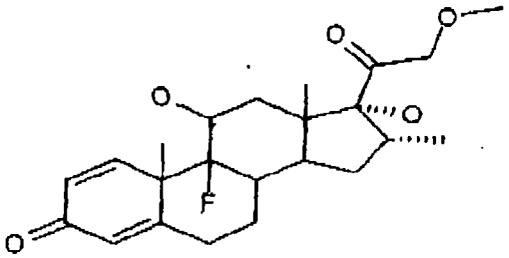
La concentración de antibiótico apropiada para las composiciones oftálmicas generalmente será una cantidad del antibiótico suficiente para proporcionar una concentración en el humor acuoso y el líquido lagrimal del ojo igual o mayor que el nivel de CIM90 para el antibiótico con relación a los organismos gram-negativos y gram-positivos asociados comúnmente con infecciones oftálmicas.

A tales cantidades se les denomina en el presente documento "una cantidad antimicrobiana eficaz". Las composiciones de la presente invención típicamente contendrán Moxifloxacina o un hidrato o sal farmacéuticamente útil de la misma en una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,0 por ciento en peso ("% p") de las composiciones.

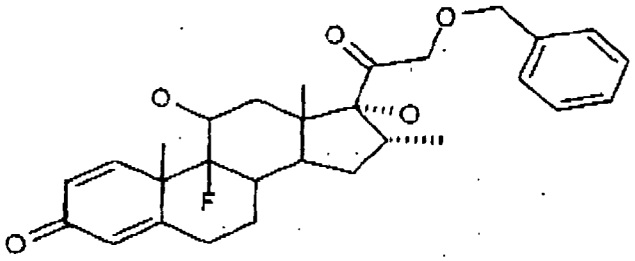
Las composiciones de la presente invención también pueden contener uno o más agentes anti-inflamatorios. Los agentes anti-inflamatorios utilizados en la presente invención se clasifican ampliamente como esteroideos o no esteroideos. Los agentes anti-inflamatorios esteroideos preferidos son los glucocorticoides.

Los glucocorticoides preferidos para uso oftálmico incluyen dexametasona, loteprednol, rimexolona, prednisolona, fluorometolona e hidrocortisona.

Los derivados de dexametasona descritos en la Patente de los Estados Unidos Nº 5.223.493 (Boltralik) también son agentes anti-inflamatorios esteroideos preferidos, en particular con respecto a las composiciones para el tratamiento de la inflamación oftálmica. Los siguientes compuestos son especialmente preferidos:



AL-1529



AL-2512

Estos compuestos se denominan en el presente documento “derivados 21-éter de dexametasona”. Se prefiere particularmente el derivado 21-bencil-éter (es decir, el compuesto AL-2512).

Los agentes anti-inflamatorios no esteroides preferidos son: inhibidores de la prostaglandina-H-sintetasa (Cox I o Cox II), también denominados inhibidores de la ciclooxigenasa tipo I y tipo II, tales como diclofenaco, flurbiprofeno, ketorolaco, suprofeno, nepafenaco, amfenaco, indometacina, naproxeno, ibuprofeno, bromfenaco, ketoprofeno, meclofenamato, piroxicam, sulindaco, ácido mefanámico, diflusinal, oxaprozina, tolmetina, fenoprofeno, benoxaprofeno, nabumetoma, etodolaco, fenilbutazona, aspirina, oxifenbutazona, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam y carprofeno; inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo II, tales como NS-398, vioxx, celecoxib, P54, etodolaco, L-804600 y S-33516; antagonistas del FAP (factor activador de plaquetas), tales como SR-27417, A-137491, ABT-299, apafant, bepafant, minopafant, E-6123, BN-50727, nupafant y modipafant; inhibidores de PDE IV (fosfodiesterasa IV), tales como ariflo, torbafilina, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfilina, CG-1088, V-I1294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004 y roflumilast; inhibidores de la producción de citoquina, tales como inhibidores del factor de transcripción del NFkB; u otros agentes anti-inflamatorios conocidos por los expertos en la materia.

Las concentraciones de los agentes anti-inflamatorios contenidos en las composiciones de la presente invención variarán dependiendo del agente o agentes seleccionados y del tipo de inflamación de que se esté tratando. Las concentraciones serán suficientes para reducir la inflamación en los tejidos oftálmicos diana después de la aplicación tópica de las composiciones a esos tejidos. Una cantidad de este tipo se denomina en el presente documento “una cantidad eficaz anti-inflamatoria”. Las composiciones de la presente invención contendrán típicamente uno o más agentes anti-inflamatorios en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 1,0 % p.

Típicamente, las composiciones se administran a los tejidos oftálmicos afectados aplicando tópicamente de una a cuatro gotas de una solución o suspensión estéril, o una cantidad comparable de una pomada, gel u otra composición sólida o semisólida, de una a cuatro veces al día. Sin embargo, las composiciones también se pueden formular como soluciones para irrigación, que se aplican a los tejidos oftálmicos afectados durante procesos quirúrgicos.

Las composiciones oftálmicas de la presente invención contendrán Moxifloxacina o un hidrato o sal farmacéuticamente útil de la misma y preferentemente uno o más agentes anti-inflamatorios, en vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones tendrán típicamente un pH en el intervalo de 4,5 a 8,0. Las composiciones oftálmicas también se tienen que formular de modo que tengan valores osmóticos que sean

compatibles con el humor acuoso del ojo y los tejidos oftálmicos. Tales valores osmóticos variarán generalmente en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 miliosmoles por kilogramo de agua ("mOsm/kg"), pero preferentemente serán aproximadamente 300 mOsm/kg.

Típicamente, los productos farmacéuticos oftálmicos se envasan en forma de multidosis. Por lo tanto, se necesitan conservantes para evitar la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: poliquaternium-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparaben, propilparaben, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico, u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Se prefiere el uso de poliquaternium-1 como el conservante antimicrobiano. Típicamente, tales conservantes se emplean en un nivel del 0,001% al 1,0% en peso.

Se puede mejorar la solubilidad de los componentes de las presentes composiciones mediante un tensioactivo u otro co-disolvente adecuado en la composición. Entre tales co-disolventes se incluyen polisorbato 20, 60 y 80, tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Generalmente, tales co-disolventes se emplean en un nivel de desde el 0,01 al 2% en peso.

El uso de agentes potenciadores de la viscosidad para proporcionar a las composiciones de la invención viscosidades mayores que la viscosidad de las soluciones acuosas sencillas puede ser deseable para aumentar la absorción ocular de los compuestos activos por parte de los tejidos diana o aumentar el tiempo de retención en el ojo. Entre tales agentes constructores de viscosidad se incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Típicamente, tales agentes se emplean en un nivel de desde el 0,01% al 2% en peso.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente las composiciones oftálmicas de la presente invención.

Ejemplo 1

Solución Oftálmica

Ingrediente	Cantidad (% p)
Moxifloxacina	0,35
Acetato de sodio	0,03
Ácido acético	0,04
Manitol	4,60
EDTA	0,05
Cloruro de benzalconio	0,006
Agua	c.s. para 100

Ejemplo 2

Suspensión Oftálmica

Ingrediente	Cantidad (% p)
Moxifloxacina	0,3
Dexametasona, micronizada USP	0,10
Cloruro de benzalconio	0,01
Edetato disódico, USP	0,01
Cloruro sódico	0,3
Sulfato sódico	1,2
Tiloxapol, USP	0,05

(continuación)

Suspensión Oftálmica

Ingrediente	Cantidad (% p)
Hidroxietilcelulosa	0,25
Ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio, NF	c.s. para ajuste de pH a 5,5
Agua purificada, USP	c.s. para 100

Ejemplo 3

Pomada Oftálmica

Ingrediente	Cantidad (% p)
Moxifloxacina	0,35
Aceite Mineral, USP	2,0
Vaselina Blanca, USP	c.s. para 100

Ejemplo 4

Pomada Oftálmica

Ingrediente	Cantidad (% p)
Moxifloxacina	0,3
Acetato de fluorometolona, USP	0,1
Clorobutanol anhidro, NF	0,5
Aceite Mineral, USP	5
Vaselina Blanca, USP	c.s. para 100

La invención se ha descrito en el presente documento por referencia a determinadas realizaciones preferidas. Sin embargo, puesto que serán evidentes variaciones obvias de la misma a los expertos en la materia, la invención no se debe considerar limitada a las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Moxifloxacina o un hidrato o sal farmacéuticamente útil de la misma para su uso en el tratamiento tópico o prevención de infecciones oftálmicas asociadas comúnmente a *P. aeruginosa*.

2. Composición oftálmica tópica que comprende una cantidad antimicrobiana eficaz de Moxifloxacina o un hidrato o sal farmacéuticamente útil de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable, por lo tanto, para su uso en el tratamiento o prevención de infecciones oftálmicas asociadas comúnmente con *P. aeruginosa*.

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende Moxifloxacina o un hidrato o sal farmacéuticamente útil de la misma en una concentración del 0,1 al 1,0% en peso.

4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en la que el tratamiento o la prevención de las infecciones oftálmicas asociadas comúnmente con *P. aeruginosa* comprende la aplicación por vía tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición a los tejidos oftálmicos afectados.

5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que la composición comprende además una cantidad anti-inflamatoria eficaz de un agente anti-inflamatorio esteroideo o no esteroideo.

6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el agente anti-inflamatorio comprende un glucocorticoide.

7. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el glucocorticoide se selecciona entre el grupo que consiste en dexametasona, rimexolona, prednisolona, fluorometolona, hidrocortisona, mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolida, triamcinolona y budesonida.

8. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el agente anti-inflamatorio comprende un agente no esteroideo seleccionado entre el grupo que consiste en: inhibidores de la de prostaglandina H sintetasa, antagonistas de FAP e inhibidores de PDE IV.

9. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el agente anti-inflamatorio comprende dexametasona.