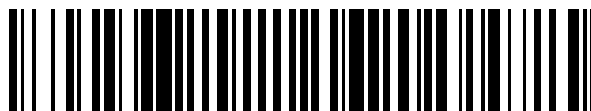


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 312**

51 Int. Cl.:

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2008 E 08251713 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 1992362**

54 Título: **Composiciones conservadas que contienen ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y método relacionado**

30 Prioridad:

16.05.2007 US 803873

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.04.2013

73 Titular/es:

**MCNEIL-PPC, INC. (100.0%)
199 GRANDVIEW ROAD
SKILLMAN, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**DOSHI, UDAY y
HOLEVA, KENNETH T.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 402 312 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

Composiciones conservadas que contienen ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y método relacionado

5

CAMPO TÉCNICO

La invención se refiere generalmente a composiciones conservadas que contienen ácido hialurónico (AH) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y más particularmente, a composiciones de AH conservadas con conservantes catiónicos tales como cloruro de benzalconio (CBC).

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El ácido hialurónico (AH) es un mucopolisacárido que se encuentra en varios fluidos fisiológicos, que incluyen el humor vítreo. La habilidad del AH para retener agua lo ha hecho popular como un agente lubricante o humectante en varias composiciones para cuidados de la salud y farmacéuticas, tales como composiciones oftalmológicas, óticas y nasales.

15

Para reducir el riesgo de infección debido al crecimiento microbiano dentro de las composiciones administradas a un individuo, tales composiciones típicamente incluyen un conservante antimicrobiano. Un conservante antimicrobiano particularmente efectivo es cloruro de benzalconio (CBC). Sin embargo, se ha observado que AH y conservantes catiónicos, tales como CBC, son incompatibles, dando como resultado su conjugación y precipitación, reduciendo de este modo las propiedades lubricantes y conservadoras de la composición. Mientras la pérdida de tales propiedades algunas veces se supera aumentando la concentración de uno o ambos compuestos, se cree que CBC provoca desórdenes corneales en altas concentraciones.

20

25

Se ha señalado una precipitación similar entre CBC y latanaprost. La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20060069162 de Asada et al., desvela varios métodos para evitar tal precipitación. Estos incluyen la adición de un surfactante, el uso de una especie particular de CBC (es decir, $[C_6H_5CH_2N(CH_3)R]Cl$, donde R es alquilo que tiene 12 átomos de carbono (CBC-C₁₂), y/o la adición de un agente no iónico de tonicidad. Sin embargo, tales métodos son inaceptables ya que requieren la inclusión de componentes adicionales a la composición, que aumenta la complejidad, gastos, y el riesgo de interacciones adversas, y/o la restricción de un componente a una especie purificada y más cara.

30

El documento JP 2004 315472 desvela un método para preparar una solución de ácido hialurónico añadiendo posteriormente a 50 mililitros de una solución de polisorbato amortiguada con fosfato: 35 mililitros de una solución acuosa de 100 mg de ácido hialurónico (peso medio molecular 1.000.000) y 10 mililitros de una solución acuosa de 1,6 mg de CBC. Finalmente la composición resultante se filtra.

35

En esta medida, existe una necesidad de composiciones conservadas que contengan AH que no sufra los defectos conocidos en la técnica.

40

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona una composición que contiene ácido hialurónico (AH) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conservada con un conservante catiónico. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es hialuronato sódico. En otra realización, el conservante catiónico incluye cloruro de benzalconio (CBC). Las composiciones están sustancialmente libres de precipitantes del conservante catiónico y el AH o la sal fisiológica del mismo.

45

50

La invención también proporciona un método para preparar una composición conservada de ácido hialurónico, comprendiendo el método: disolver un conservante catiónico en una primera cantidad de un disolvente; disolver una cantidad de ácido hialurónico (AH) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en una segunda cantidad del disolvente; donde la proporción de la primera cantidad de disolvente con la segunda cantidad de disolvente es entre 1,8:1 y 2,2:1; y añadir el AH disuelto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo al conservante catiónico disuelto, donde la precipitación del conservante catiónico y el AH o la sal fisiológicamente aceptable del mismo se evita sustancialmente al preparar soluciones separadas de AH o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y soluciones conservadoras catiónicas que después se combinan.

55

Preferentemente, la composición conservada acuosa comprende: un disolvente; ácido hialurónico (AH) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; y una cantidad efectiva de un conservante catiónico que incluye cloruro de benzalconio (CBC) que tiene la fórmula $[C_6H_5CH_2N(CH_3)R]Cl$, donde R es un grupo alquilo que tiene al menos uno de: entre ocho y 10 y entre 14 y 18 átomos de carbono, donde la composición está sustancialmente libre de precipitantes del conservante catiónico y el AH o la sal fisiológicamente aceptable del mismo.

60

65

Los aspectos ilustrativos de la presente invención están diseñados para resolver los problemas descritos en el presente documento y otros problemas no tratados, que son reconocibles por un experto en la técnica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 Como se ha indicado anteriormente, la invención proporciona un método para preparar una composición de ácido hialurónico (AH) conservada con un conservantes catiónico tal como cloruro de benzalconio (CBC).

10 El término “que comprende” (y sus variaciones gramaticales) como se usa en el presente documento se usa en el sentido inclusivo de “que tiene” o “que incluye” y no en el sentido exclusivo de “que consiste solamente en”. Los términos “un”, “una” y “el”, “la” como se usan en el presente documento se entiende que engloban tanto el plural como el singular.

15 Sorprendentemente, se ha descubierto que la conjugación y/o precipitación de AH y conservantes catiónicos tales como CBC puede evitarse o minimizarse preparando soluciones separadas de AH y CBC que después se combinan.

20 Más específicamente, mientras la pre-disolución separada de AH y CBC por sí misma produce una composición combinada que muestra una conjugación y precipitación reducida de AH-CBC, la pre-disolución de AH y CBC en proporciones particulares de disolvente produce una composición combinada que muestra poco o nada de conjugación y precipitación AH-CBC. En una realización, el AH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelve en una cantidad de disolvente igual a aproximadamente 1/3 del volumen total deseado de la composición final mientras el conservante catiónico, tal como CBC, se disuelve en una cantidad de disolvente igual a aproximadamente 2/3 del volumen total deseado de la composición final. Es decir, la cantidad de disolvente usado para disolver el CBC es aproximadamente el doble que el usado para disolver el AH.

30 Por ejemplo, si se desean preparar 300 mL de una composición conservada de AH de acuerdo con la invención, se podría disolver AH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como hialuronato sódico) en aproximadamente 100 mL de disolvente y disolver CBC y/u otro conservante catiónico en aproximadamente 200 mL de disolvente. Una vez que AH y CBC están disueltos en sus respectivas cantidades de disolvente, las soluciones se combinan para producir una composición conservada de CBC que muestra poco o nada de conjugación o precipitación AH-CBC.

35 Mientras las proporción de cantidades de disolvente usados para disolver CBC y AH se ha descrito anteriormente como 2:1, esta proporción es meramente una proporción preferente. Las composiciones efectivas se preparan con proporciones entre 1,8:1 y 2,2:1.

40 Las composiciones pueden prepararse usando cualquier número de disolventes, sujetos a su idoneidad para su administración. Para composiciones oftalmológicas, nasales y óticas, el disolvente es típicamente acuoso, comprendiendo agua sola o en combinación con uno o más de otros disolventes. Los disolventes adecuados para composiciones oftalmológicas, nasales y óticas incluyen, por ejemplo, glicerina, glicol de polietileno (GPE) y glicol de propileno.

45 Cualquier especie o combinación de especies del CBC puede usarse en la práctica de la invención. Generalmente definido, CBC tiene la fórmula: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)R]Cl$, donde R es un grupo alquilo que tiene entre ocho y 18 átomos de carbono.

50 Donde CBC es el conservante catiónico usado, las composiciones de acuerdo con la invención contienen opcionalmente entre 0,001% y 0,02% de CBC u, opcionalmente, entre 0,002% y 0,01% de CBC, u, opcionalmente, entre 0,003% y 0,005% de CBC, u, opcionalmente aproximadamente 0,005% de CBC. Tales concentraciones de CBC pueden obtenerse diluyendo soluciones de CBC comercialmente disponibles, que están disponibles en cualquier número de concentraciones. Las soluciones de CBC más comercialmente disponibles contienen entre 5% y 50% de CBC. En ciertas realizaciones, las soluciones de CBC contienen entre 10% y 30% de CBC, u, opcionalmente, entre 15% y 19% de CBC, u, opcionalmente, aproximadamente 17% de CBC. Una discusión más detallada de CBC puede encontrarse en la Publicación de Patente de Estados Unidos 20060069162.

60 Similarmente, cualquier especie o combinación de especies de AH puede usarse en la práctica de la invención. En ciertas realizaciones, el AH tiene un peso molecular de entre 500.000 daltons y 4.000.000 daltons, u, opcionalmente, entre 1.000.000 daltons y 2.000.000 daltons, u, opcionalmente, entre 1.200.000 daltons y 1.800.000 daltons. Ciertas realizaciones de la presente invención contiene entre 0,1% y 0,5% de AH, u, opcionalmente, entre 0,2% y 0,4% de AH, u, opcionalmente, aproximadamente 0,2% de AH. Discusiones más detalladas de AH pueden encontrarse en la Publicación de Patente de Estados Unidos 20060094643; y en las Patentes de Estados Unidos 3.396.081, 3.862.003; 4.141.973; 4.517.296; 4.851.521; 4.965.353; 5.202.431; 5.316.926; 6.090.596; y 6.339.074.

65 Una vez que las soluciones de AH y CBC se combinan, la composición puede opcionalmente filtrarse para eliminar cualquier precipitante menor de AH-CBC u otros agentes que afecten a la claridad de la composición. En

ciertas realizaciones, la composición proporcionada tiene una transmisión de entre 93% y 98% en 440 nm antes de la filtración y una transmisión de entre 95% y 100% en 440 nm después de la filtración. Cualquier método de filtración adecuado para su uso con composiciones farmacéuticas puede emplearse en la práctica de la invención.

5 Los conservantes catiónicos alternativos útiles solos o en combinación con CBC incluyen, aunque no se limitan a, poli[*dimetilimino-w-buteno-1,4-diil*] cloruro, alfa-[4-tris(2-hidroxi)etil]amonio]-dicloruro (Polyquaternium 1®), poli (oxietil(*dimetilimino*)etileno *dimetilimino*) etileno dicloruro (WSCP®), haluros de benzalconio diferentes a CBC, sales de alexidina, bases libre de alexidina, sales de clorhexidina, hexetidina, alquilaminas, alquil di- y tri-amina, Octenidina (N,N[prime]-(1-10-Decanediil)-1-(4H)-piridinil-4-ilidenebis-[1-octanamina] dihidrocloruro, cloruro de cetilpiridinio, sales de cetilpiridinio, polipéptidos antimicrobianos o mezclas de los mismos.

10 Las composiciones pueden contener componentes adicionales, tales como los encontrados comúnmente en composiciones oftalmológicas, nasales y óticas. Tales componentes adicionales incluyen, por ejemplo, derivados de celulosa, particularmente derivados aniónicos de celulosa, medicamentos (por ejemplo, antibacterianos, antifúngicos, etc.), y tampones (por ejemplo, tampones de fosfato, tampones de borato, tampones de citrato, etc.). En las composiciones pueden incluirse otros componentes, dependiendo de cómo y dónde se vaya a administrar la composición. Una discusión más detallada de tales composiciones puede encontrarse en la Publicación de Patente de Estados Unidos 2007036829.

20 Una clase común de componentes adicionales útiles en composiciones oftalmológicas, nasales y óticas es derivados aniónicos de celulosa. Estos pueden definirse como celulosas de carboxialquilo y celulosas de hidroxialquilo donde los grupos alquilo incluyen entre 1 y 3 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el derivado aniónico de celulosa se selecciona del grupo consistente en, carboximetilcelulosa, etilcarboximetilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, sales metálicas de carboximetilcelulosa (tales como carboximetilcelulosa de sodio) y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el derivado aniónico de celulosa es una sal metálica de carboximetilcelulosa. Donde se usan, uno o más derivados aniónicos de celulosa pueden disolverse en la fracción que contiene el conservante catiónico, que después se combina con la fracción que contiene AH o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, los derivados aniónicos de celulosa empleados tienen un peso molecular con un intervalo comprendido entre aproximadamente 70.000 daltons y aproximadamente 700.000 daltons.

La preparación de las composiciones de acuerdo con la invención se describirá con referencia a los siguientes ejemplos.

35 *Ejemplo 1 – Composición de Hialuronato Sódico, AH, CMC Preparada en Dos Partes*

1. Disolver una cantidad de hialuronato sódico en 100 mL de agua en una concentración de 0,4%.
2. Disolver una cantidad de CBC en 200 mL de agua en una concentración de 0,005%.
3. Al CBC disuelto, añadir y disolver una cantidad de CMC en una concentración de 0,5%.
4. Añadir la solución disuelta de hialuronato sódico a la solución disuelta de CBC-CMC.

40 El método del Ejemplo 1 produjo 300 mL de una composición acuosa que comprendió: 0,133% de hialuronato sódico, 0,0033% de CBC y 0,33% de CMC.

45 *Ejemplo Ilustrativo 2- Composición de Hialuronato Sódico, AH, CMC Preparada en Tres Partes*

1. Disolver una cantidad de hialuronato sódico en 100 mL de agua en una concentración de 0,6%.
2. Disolver una cantidad de CMC en 100 mL de agua en una concentración de 1,5%.
3. Disolver una cantidad de CBC en 100 mL de agua en una concentración de 0,015%.
4. Añadir la solución disuelta de hialuronato sódico a la solución disuelta de CBC.
5. Añadir la solución disuelta de CMC a la solución combinada de hialuronato sódico-CBC.
6. Filtrar la solución combinada de hialuronato sódico-CBC-CMC.

50 El método del Ejemplo 2 produjo 300 mL de una composición acuosa que comprendió: 0,2% de hialuronato sódico, 0,005% de CBC y 0,5% de CMC. La solución filtrada tuvo una transmisión de aproximadamente 100%.

55 La descripción precedente de varios aspectos de la invención se ha presentado para fines ilustrativos y descriptivos. No pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la forma precisa desvelada, y obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un método para preparar una composición conservada de ácido hialurónico, comprendiendo el método:
 disolver un conservante catiónico, preferentemente cloruro de benzalconio (CBC), en una primera cantidad de un disolvente;
 disolver una cantidad de ácido hialurónico (AH) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo en una segunda cantidad del disolvente;
 donde la proporción de la primera cantidad de disolvente con la segunda cantidad de disolvente es entre 1.8:1 y 2.2:2; y
 10 añadir el AH disuelto o la sal fisiológicamente aceptable del mismo al conservante catiónico disuelto, donde la precipitación del conservante catiónico y el AH o la sal fisiológicamente aceptable del mismo se evita sustancialmente al preparar soluciones separadas de AH o la sal fisiológicamente aceptable del mismo y de conservante catiónico que después se combinan.
- 15 **2.** El método de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el CBC tiene la fórmula: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)R]Cl$, donde R es un grupo alquilo que tiene entre ocho y 18 átomos de carbono.
- 20 **3.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde CBC está en forma de solución.
- 25 **4.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la solución incluye CBC en una concentración de entre 5% y 50%, preferentemente entre 10% y 30%.
- 30 **5.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el AH tiene un peso molecular de entre 500.000 daltons y 4.000.000 daltons, preferentemente de entre 1.000.000 daltons y 2.000.000 daltons.
- 35 **6.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el disolvente es acuoso y comprende agua sola o además incluye al menos uno de los siguientes otros disolventes glicerina, glicol de polietileno (GPE), y glicol de propileno.
- 40 **7.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde una proporción de la primera cantidad del disolvente con la segunda cantidad del disolvente es 2:1.
- 45 **8.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende: filtrar la solución combinada de AH o la sal fisiológicamente aceptable y el conservante catiónico.
- 9.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la solución de AH o la sal fisiológicamente aceptable y el conservante catiónico tiene una transmisión de entre 93% y 98% en 440 nm, antes de la filtración.
- 10.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la solución combinada de AH o la sal fisiológicamente aceptable y el conservante catiónico tiene una transmisión de entre 95% y 100% en 440 nm después de la filtración.
- 11.** El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la composición tiene una concentración de AH no precipitado de entre 0,1% y 0,5%.