

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 086**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2009 E 09790883 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2427214**

54 Título: **Formulaciones tópicas en solución que contienen un corticosteroide y una ciclodextrina**

30 Prioridad:

08.05.2009 US 437895

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

23.05.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CASTILLO, ERNESTO J.;
ZHANG, HUIXIANG;
STAFFORD, GLENN D., JR. y
HAN, WESLEY WEHSIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 404 086 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

Formulaciones tópicas en solución que contienen un corticosteroide y una ciclodextrina

Antecedentes de la invención

5 Esta invención se refiere a formulaciones tópicas en solución administrables por vía tópica que contienen un corticosteroide y una ciclodextrina.

Se conocen muchos corticosteroides, uno de los cuales es dexametasona. Hay comercializadas composiciones que contienen dexametasona tanto en solución como en suspensión como único principio activo. Las composiciones en solución contienen dexametasona en forma de fosfato sódico de dexametasona. Las formulaciones en suspensión contienen dexametasona en forma de alcohol de dexametasona. Véase Ophthalmic Drug Facts '99, Facts y Comparisons, St. Louis, Mo. (1999), pág. 87. Además, actualmente hay comercializados productos acuosos de combinación antiinflamatorios/antiinfecciosos que contienen dexametasona. Véase Ophthalmic Drug Facts '99, Facts y Comparisons, St. Louis, Mo. (1999), págs. 121 - 122. El único producto con dicha combinación identificado como una solución es un producto en solución de sulfato de neomicina/fosfato sódico de dexametasona.

15 Las composiciones en solución que contienen formas insolubles en agua de dexametasona (es decir, formas distintas al fosfato de dexametasona) deben contener un agente solubilizante. Las ciclodextrinas son un tipo de coadyuvantes de solubilización que se han usado con esteroides. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 4.383.992; la Patente de EE.UU. N° 5.229.370; y la Patente Europea N° 0 326 196 B1.

El documento US 2007/020299 A1 desvela una composición nasal inhalable que comprende un corticosteroide, una β -ciclodextrina, un segundo principio activo, un agente emulsionante, tal como goma de xantano, y otros excipientes.

20 Para que sean comercialmente viables, las composiciones en solución deben permanecer físicamente estables durante periodos prolongados de tiempo para permitir la elaboración, manipulación, almacenamiento, envío y una vida de almacenamiento razonable.

Resumen de la invención

25 La presente invención proporciona composiciones en solución de corticosteroides insolubles en agua. Las presentes composiciones contienen una ciclodextrina como agente solubilizante. Además, las composiciones contienen goma de xantano en una cantidad suficiente para mejorar la estabilidad física de las composiciones.

Entre otros factores, la presente invención se basa en el hallazgo de que las composiciones en solución que contienen un corticosteroide, una ciclodextrina y goma de xantano poseen una estabilidad física superior en comparación con formulaciones similares que carecen de goma de xantano o que contienen polietilenglicol en lugar de goma de xantano.

Descripción detallada de la invención

Salvo que se indique de otro modo, todas las cantidades de los ingredientes presentados como un porcentaje son en unidades de peso/peso, % (p/p).

35 El ingrediente corticosteroide de la presente invención puede ser cualquier corticosteroide farmacéuticamente aceptable que no sea lo suficientemente soluble en agua como para proporcionar una concentración de corticosteroide objetivo en una composición en solución. Algunos corticosteroides adecuados incluyen, pero no se limitan a, dexametasona, fluorometolona, prednisolona, loteprednol y rimexolona. Un corticosteroide preferido es la dexametasona en forma de alcohol de dexametasona o de acetato de dexametasona. El ingrediente corticosteroide comprenderá el 0,01 - 0,3 %, preferiblemente el 0,05 - 0,2 %, y muy preferiblemente aproximadamente el 0,1 %.

40 El ingrediente ciclodextrina en las composiciones de la presente invención puede ser cualquier ciclodextrina farmacéuticamente aceptable. Se conocen muchas ciclodextrinas, incluyendo, pero no se limitan a, aquellas clasificadas como derivados de β -ciclodextrina, derivados de γ -ciclodextrina y derivados sulfatados de ciclodextrina. Una ciclodextrina preferida es la hidroxipropil- β -ciclodextrina. La cantidad de ingrediente ciclodextrina incluida en las composiciones de la presente invención dependerá de la concentración de corticosteroide. La cantidad de ciclodextrina debería ser suficiente para solubilizar todo el corticosteroide seleccionado, de forma que la composición se administre a un paciente como una solución. Generalmente, la cantidad de ciclodextrina contenida en las composiciones de la presente invención será del 1 al 15 %, preferiblemente del 2 al 10 %, y muy preferiblemente del 4 al 7 %.

50 Además del corticosteroide y de la ciclodextrina, las composiciones de la presente invención contienen goma de xantano. La goma de xantano es un polisacárido bien conocido que está disponible en el mercado a partir de diversas fuentes. La cantidad de goma de xantano contenida en las composiciones de la presente invención dependerá de las cantidades de los ingredientes corticosteroide y ciclodextrina de la composición, pero varía desde el 0,1 hasta el 0,6 %, preferiblemente del 0,1 - 0,4 %, y muy preferiblemente del 0,2 - 0,3 %. Las composiciones contienen una cantidad de goma de xantano suficiente para mejorar la estabilidad física de la composición con

respecto a una composición similar que carece de goma de xantano.

Las composiciones de la presente invención tienen un pH de 4 - 8. El pH puede ajustarse con NaOH/HCl u otros agentes de ajuste del pH conocidos en la técnica. Las composiciones de la presente invención pueden contener uno o más agentes tamponantes.

5 Las composiciones en solución de la presente invención comprenden opcionalmente un segundo principio activo. Puede usarse cualquier compuesto farmacéuticamente activo que sea adecuado para su administración oftálmica, ótica o nasal. Dichos principios activos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos de fluoroquinolona, tales como ciprofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino.

10 La fluoroquinolona puede estar presente en cualquier forma farmacéuticamente aceptable, de forma que esté en solución en la composición que se administra a un paciente. Un antibiótico de fluoroquinolona preferido es ciprofloxacino. Una forma preferida del ciprofloxacino es clorhidrato de ciprofloxacino monohidratado. Si está presente, el ingrediente de fluoroquinolona comprenderá el 0,1 - 1 % de las composiciones de la presente invención. En el caso en el que la fluoroquinolona sea ciprofloxacino, la cantidad preferida de ciprofloxacino en las composiciones de la presente invención es del 0,3 %. En el caso en el que la fluoroquinolona sea moxifloxacino, la cantidad preferida de moxifloxacino en las composiciones de la presente invención es del 0,5 %.

15 Además del (de los) principio(s) activo(s), los ingredientes de ciclodextrina y de goma de xantano, las composiciones de la presente invención pueden contener uno o más excipientes convencionales, incluyendo, pero no se limitan a, agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, agentes quelantes y agentes mejoradores de la conservación.

20 Las composiciones pueden contener un agente de tonicidad iónico o no iónico. La cantidad de agente de tonicidad dependerá de la tonicidad deseada para la formulación final, pero generalmente será una cantidad suficiente para hacer que las formulaciones tengan una osmolalidad de 100 - 600 mOsm. En los casos en los que la composición está destinada a uso tópico oftálmico, la composición tiene preferiblemente una osmolalidad de 250 - 350 mOsm.

25 Las composiciones de la presente invención pueden prepararse sin un conservante como una formulación en "dosis unitaria" o "no conservada". Si se desea una formulación conservada o "multidosis", las formulaciones pueden contener un conservante oftálmicamente, óticamente o nasalmente aceptable, tal como alcohol bencílico o haluros de amonio cuaternario. Los conservantes preferidos son los haluros de amonio cuaternario. Algunos conservantes de haluro de amonio cuaternario adecuados incluyen haluros de poliquaternium-1 y de benzalconio. Los haluros de benzalconio preferidos son cloruro de benzalconio ("BAC") y bromuro de benzalconio. En general, la cantidad del ingrediente conservante variará entre 0,005 - 0,2. En el caso en el que el conservante sea BAC, está presente preferiblemente a una concentración del 0,01 %. En el caso en el que el conservante sea poliquaternium-1, está presente preferiblemente a una concentración del 0,005 %.

30 Si se desea, también puede añadirse un agente quelante a las formulaciones de la presente invención. Algunos agentes quelantes adecuados incluyen edetato disódico ("EDTA"); edetato trisódico; edetato tetrasódico; y pentaacetato de dietilenoamina. El más preferido es EDTA. El agente quelante, si lo hay, estará presente típicamente en una cantidad de aproximadamente el 0,001 - 0,2 %. En el caso del EDTA, el agente quelante está presente preferiblemente a una concentración del 0,01 %.

En el caso de formulaciones conservadas o multidosis, las formulaciones en solución de la presente invención pueden contener ácido bórico, como componente de un tampón y/o como coadyuvante de conservación, típicamente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 - 1,5 %.

40 Las formulaciones en solución de la presente invención están destinadas a su administración tópica en el ojo, el oído o la nariz.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, la presente invención.

Ejemplo 1

Las formulaciones mostradas en la Tabla 1 se prepararon como sigue.

- 45
1. En un recipiente adecuado disolver en el siguiente orden las respectivas cantidades de hidroxipropil-β-ciclodextrina, dexametasona, ciprofloxacino y EDTA en agua purificada (aproximadamente el 50 % el peso del lote).
 2. Añadir las respectivas cantidades de cualquier solución madre de goma de xantano (1,2 %) o de polietilenglicol hasta su total dispersión.
- 50
3. Añadir las cantidades requeridas de cloruro sódico y de cloruro de benzalconio.
 4. Aumentar el peso de lote hasta el 90 % del peso final del lote.
 5. Ajustar el pH con disoluciones de HCl y/o trometamina a 4,5 +/- 0,2

ES 2 404 086 T3

6. CS hasta el peso final del lote con agua purificada.

7. Poner la formulación en el autoclave durante 30 min (ciclo de líquido estándar) o filtrar a través de un filtro de 0,22 mm.

TABLA 1

	A	B	C	D	E	F
Ciprofloxacino HCl - H ₂ O	0,35 %	0,35 %	0,35 %	0,35 %	0,35 %	0,35 %
Dexametasona	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
HPBCD	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %
Edetato disódico	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
NaCl	---	0,6 %	0,6 %	0,6 %	0,6 %	0,6 %
Polietilenglicol 400	---	---	0,25 %	---	---	---
Polietilenglicol 3350	---	---	---	---	0,25 %	---
Polietilenglicol 8000	---	---	---	---	---	0,25 %
Goma xántica	---	---	---	0,25 %	---	---
Cloruro de benzalconio	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,01 %
Trometamina/HCl	C. S. para pH 4,5 ± 0,2					
Agua purificada	C. S. 100					
Esterilización	Filtro	Filtro	Filtro	Autoclave	Filtro	Filtro

5

Ejemplo 2

Se evaluaron las formulaciones A - F para determinar si eran físicamente estables. Se colocaron muestras de cada formulación (5 ml en viales de centelleo de vidrio transparente, por duplicado) en un refrigerador (0 °C), se tomaron en los puntos temporales indicados y se anotó su aspecto físico. Los resultados se muestran la Tabla 2.

10

TABLA 2

Formulación	1 día	7 días	14 días	28 días
A	Transparente, no hay precipitado	Transparente, algunos cristales	Transparente, hay precipitado	Transparente, hay mucho precipitado
B	Transparente, no hay precipitado	Transparente, algunos cristales	Turbia, hay precipitado	Turbia, muchos cristales
C	Transparente, no hay precipitado	Transparente, no hay precipitado	Transparente, algunos cristales	Turbia, cristales suspendidos
D*	Turbia, no hay precipitado	Turbia, no hay precipitado	Turbia, no hay precipitado	Turbia, no hay precipitado
E	Transparente, no hay precipitado	Transparente, no hay precipitado	Transparente, pocos cristales	Transparente, algunos cristales
F	Transparente, no hay precipitado	Transparente, algunos cristales	Turbia, hay precipitado	Turbia, muchos cristales
* La formulación inicial es turbia				

Los resultados de la Tabla 2 muestran que en cada una de las Formulaciones A - C, E y F se observaron precipitados o cristales a los 14 días, y en algunos casos justo después de 7 días. Por el contrario, no se observaron precipitados ni cristales en la Formulación D después de 28 días.

Ejemplo 3

- 5 A continuación se muestra una composición representativa según la invención.

Ingredientes	% p/p
Moxifloxacino HCl	0,545
Alcohol de dexametasona	0,1
HPBCD	5,0
Goma xántica	0,25
NaCl	0,3
Ácido bórico	0,64
Ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico	C. S. hasta pH 5,5 ± 0,2
Agua purificada	C. S. hasta 100

Las formas de realización descritas anteriormente se consideran por tanto a todos los efectos ilustrativas y no restrictivas, estando indicado el ámbito de la invención por las reivindicaciones anexas más que por la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica, ótica o nasal que consiste en
- a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un corticosteroide insoluble en agua,
 - b) una ciclodextrina en una cantidad suficiente para solubilizar el corticosteroide,
 - 5 c) goma de xantano en una cantidad del 0,1 al 0,6 % (p/p), y
 - d) agua,
- en la que dicha composición es un líquido y tiene una osmolalidad de 100 a 600 mOsm.
2. La composición de la reivindicación 1 en la que el corticosteroide está seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, fluorometolona, prednisolona, loteprednol y rimexolona.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1 en la que la cantidad farmacéuticamente eficaz del corticosteroide insoluble en agua es del 0,01 - 0,3 % (p/p).
4. La composición de la reivindicación 3 en la que la cantidad farmacéuticamente eficaz del corticosteroide insoluble en agua es del 0,05 - 0,2 % (p/p).
5. La composición de la reivindicación 1 en la que la ciclodextrina es hidroxipropil-β-ciclodextrina.
- 15 6. La composición de la reivindicación 1 en la que la cantidad de ciclodextrina es del 1 al 15 % (p/p).
7. La composición de la reivindicación 1 en la que la osmolalidad es de 250 a 350 mOsm.
8. La composición de la reivindicación 1 en la que la cantidad de goma de xantano es del 0,1 - 0,4 % (p/p).
9. La composición oftálmica, ótica o nasal de la reivindicación 1 que consiste en
- a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un corticosteroide insoluble en agua,
 - 20 b) una ciclodextrina en una cantidad suficiente para solubilizar el corticosteroide,
 - c) goma de xantano en una cantidad del 0,1 al 0,6 % (p/p),
 - d) agua, y
 - e) uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes mejoradores de la conservación, agentes tamponantes y agentes de
 - 25 ajuste del pH,
- en la que dicha composición es un líquido y tiene una osmolalidad de 100 a 600 mOsm.
10. La composición de la reivindicación 9 en la que la cantidad farmacéuticamente eficaz del corticosteroide insoluble en agua es del 0,01 - 0,3 % (p/p).
11. La composición de la reivindicación 9 en la que la ciclodextrina es hidroxipropil-β-ciclodextrina.
- 30 12. La composición de la reivindicación 9 en la que la cantidad de ciclodextrina es del 1 al 15 % (p/p).
13. La composición oftálmica, ótica o nasal de la reivindicación 1 que consiste en
- a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un corticosteroide insoluble en agua,
 - b) una ciclodextrina en una cantidad suficiente para solubilizar el corticosteroide,
 - 35 c) goma de xantano en una cantidad del 0,1 al 0,6 % (p/p),
 - d) agua,
 - e) uno o más excipientes elegidos del grupo que consiste en agentes de tonicidad, conservantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes mejoradores de la conservación, agentes tamponantes y agentes de ajuste del pH, y
 - f) un segundo principio activo adecuado para su administración oftálmica, ótica o nasal,
- en la que dicha composición es un líquido y tiene una osmolalidad de 100 a 600 mOsm.
- 40 14. La composición de la reivindicación 13 en la que la cantidad farmacéuticamente eficaz del corticosteroide insoluble en agua es del 0,01 - 0,3 % (p/p).
15. La composición de la reivindicación 13 en la que la ciclodextrina es hidroxipropil-β-ciclodextrina.
16. La composición de la reivindicación 13 en la que la cantidad de ciclodextrina es del 1 al 15 % (p/p).
- 45 17. La composición de la reivindicación 13 en la que el segundo principio activo es un fármaco antibiótico fluoroquinolona.