

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 777**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2006 E 10177749 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2343048**

54 Título: **Composiciones oftálmicas de quetotifeno estabilizadas y conservadas**

30 Prioridad:

26.08.2005 US 212959

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

10.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TSAO, FU-PAO;
WONG, MICHELLE P. y
YEN, SHAU FONG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 585 777 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 oftálmicas de quetotifeno estabilizadas y conservadas

Antecedentes de la Invención

5 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden quetotifeno como un agente farmacéuticamente activo y una fuente de peróxido de hidrógeno como un conservante para usarlo para tratar la conjuntivitis alérgica. Las Patentes de EE.UU. n.º 5.725.887 (la patente '887) y n.º 5.607.698 y la Solicitud con n.º de serie 11/078,209, describen y reivindican métodos para la conservación de soluciones oftálmicas usando peróxido de hidrógeno estabilizado y las composiciones así conservadas.

10 El documento WO 03/059069 se refiere a un método que conserva soluciones oftálmicas con cantidades traza de compuestos peroxi estabilizados y sales de metales alcalinotérreos contra el crecimiento de moho. El documento US 2002/165254 desvela composiciones oftálmicas autoclavables que comprenden un fármaco oftálmico seleccionado de quetotifeno y dexametasona y un método para estabilizar tales composiciones. El documento WO01/07049 desvela una composición oftálmica que comprende quetotifeno con el pH ajustado a acidez débil para la optimización de la estabilidad.

15 Sin embargo, el peróxido de hidrógeno es un agente de oxidación fuerte. Muchos químicos o sustancias farmacéuticas no son compatibles con el peróxido de hidrógeno, es decir, son susceptibles a la oxidación química por peróxido de hidrógeno. El quetotifeno es un agente farmacéuticamente activo susceptible a la oxidación química por el peróxido de hidrógeno. Aunque el quetotifeno no es compatible con bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno cuando se formula a un pH neutro, es decir, un pH de aproximadamente 7, ahora se ha descubierto que el
20 quetotifeno es compatible con bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno cuando se formula a un pH menor que el pH neutro.

Sumario de la Invención

En un aspecto, se proporciona una composición oftálmica que comprende:

25 (a) Fumarato de quetotifeno a una concentración del 0,01 al 0,1 % (p/v)
 (b) una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad traza del 0,001 al 0,01 % (p/v);
 (c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles seleccionados del grupo que consiste en ácido dietilen triamino penta(metilen fosfónico), ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico y sales fisiológicamente compatibles de los mismos,

30 en la que la composición está a un pH de 4 a 5,3 para estabilizar la sal de quetotifeno contra la oxidación por peróxido de hidrógeno.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento y la prevención de conjuntivitis alérgica, el cual comprende administrar tópicamente a un sujeto que padece o es susceptible a la conjuntivitis alérgica una cantidad eficaz de dicha composición oftálmica.

35 Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se dirige a las composiciones oftálmicas estables que comprenden fumarato de quetotifeno, una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,1 % (p/v) y uno o más estabilizadores de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles. Las composiciones se formulan a un pH de 4 a 5,3 para estabilizar la sal de quetotifeno contra la
40 oxidación del peróxido de hidrógeno.

De este modo, la forma ácida del quetotifeno es más estable que la forma neutra del quetotifeno.

La concentración de fumarato de quetotifeno es típicamente del 0,01 al 0,1 % (p/v) y preferentemente del 0,02 al 0,06 % (p/v).

45 Pueden usarse cantidades traza de compuestos peroxi estabilizados con un estabilizador de peróxido de hidrógeno, especialmente ácido dietilen triamino penta(metilen fosfónico) o el ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico como un conservante para las composiciones oftálmicas de la invención. Una fuente de peróxido de hidrógeno es cualquier compuesto peroxi que se hidroliza en agua para producir peróxido de hidrógeno. Los ejemplos de fuentes de peróxido de hidrógeno, que proporcionan una cantidad resultante eficaz de peróxido de hidrógeno, incluyen

perborato de sodio, tetrahidrato de perborato de sodio, peróxido de sodio y peróxido de urea. Se ha descubierto que el ácido peracético, un compuesto de peróxido orgánico, no puede estabilizarse utilizando el presente sistema.

5 La fuente de peróxido de hidrógeno está presente en una cantidad suficiente para proporcionar del 0,001 al 0,1 % (p/v) de peróxido de hidrógeno. Como un ejemplo, la fuente de peróxido de hidrógeno, el tetrahidrato de perborato de sodio, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,05 % (p/v).

10 Un estabilizador de peróxido de hidrógeno, como se usa en el presente documento, significa cualquiera de los estabilizadores conocidos de compuestos peroxi incluyendo fosfonatos, fosfatos, estannatos, etcétera. También pueden usarse las sales fisiológicamente compatibles de los ácidos fosfónicos, tales como el ácido dietilen triamino penta(metilen fosfónico) y las sales fisiológicamente compatibles del mismo y el ácido 1-hidroxietilen-1,1,-difosfónico y las sales fisiológicamente aceptables del mismo. Otros estabilizadores de los compuestos peroxi útiles en la práctica de la presente invención se describen en la patente '887 en, entre otros, la columna 5, línea 55 hasta la columna 6, línea 34.

15 Los anteriores estabilizadores pueden usarse en casi todas las indicaciones descritas a continuación. Sin embargo, cuando la solución se pone en contacto con una lente de contacto blanda de hidrogel, deben evitarse los estabilizadores de estannato ya que tienden a "empañar" el material del lente.

Cuando el estabilizador de peroxi es el ácido dietilen triamino penta(metilen fosfónico), puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,02 % (p/v) o en una cantidad del 0,002 al 0,012 % (p/v).

20 Cuando el estabilizador de peroxi es el ácido 1-hidroxietilen-1,1,-difosfónico puede estar presente en la composición en una cantidad del 0,002 al 0,2 % (p/v).

Los estabilizadores distintos del ácido dietilen triamino penta(metilen fosfónico) (vendido por Monsanto Company, St. Louis, Mo., bajo la marca registrada DEQUEST 2060) y las sales fisiológicamente compatibles del mismo y el ácido 1-hidroxietilen-1,1,-difosfónico y las sales fisiológicamente aceptables del mismo se emplean en cantidades fisiológicamente tolerables.

25 Pueden usarse sales de metales alcalinotérreos solubles en las composiciones oftálmicas en cantidades de aproximadamente el 0,002 a aproximadamente el 0,2 % (p/v) de la solución conservada, o de aproximadamente el 0 de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,1 % (p/v) de la solución conservada. Las sales de magnesio y calcio solubles en agua son tales sales de metales alcalinotérreos. La adición de tales sales de metales alcalinotérreos solubles en agua aumenta la eficiencia de conservación antifúngica en las composiciones oftálmicas conservadas con pequeñas cantidades de peróxido de hidrógeno.

30

Como se señaló anteriormente, las composiciones oftálmicas de la presente invención se formulan a un valor de pH menor que el pH neutro el cual es suficiente para estabilizar el fumarato de quetotifeno contra la oxidación por peróxido de hidrógeno a un pH de 4 a 5,3. El pH puede ajustarse como se desee mediante la incorporación de cantidades adecuadas de ácido o base de una naturaleza fisiológicamente tolerable en las cantidades empleadas, por ejemplo ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

35

Pueden estar presentes en las composiciones oftálmicas de acuerdo con la presente invención uno o más agentes potenciadores de la tonicidad convencionales, sustancialmente inertes, fisiológicamente aceptables. Los agentes adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, sorbitol, glicerol, haluros de metales alcalinos, fosfatos, fosfato de hidrógeno y boratos. Se prefieren el cloruro de sodio, el fosfato monobásico de sodio y el fosfato dibásico de sodio.

40 La función de tales agentes potenciadores de la tonicidad es asegurar la tonicidad fisiológica aproximada a la composición cuando se instila en el ojo o ayudar a asegurar tal tonicidad tras la dilución si la dilución es necesaria antes del contacto con el ojo debido al contenido de peróxido como se indica anteriormente.

Preferentemente suficientes agentes potenciadores de la tonicidad están presentes en la solución de tal manera que sea sustancialmente isotónica o, de tal manera que, después de la descomposición o dilución del peróxido de hidrógeno en el mismo, la composición resultante sea sustancialmente isotónica, por ejemplo, sustancialmente equivalente en tonicidad al 0,9 % (p/v) de solución acuosa de cloruro de sodio. Preferentemente, la cantidad de agente potenciador de la tonicidad presente en la composición oftálmica es desde aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el % (p/v).

45

Las composiciones oftálmicas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes potenciadores de la viscosidad. Los ejemplos de agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, pero no se limitan a, éteres celulósicos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC) y etilhidroxietilcelulosa; ácido poliacrílico; alcohol polivinílico; polivinilpirrolidona; alginatos, carrageninas; gomas guar, karaya, agarosa, de algarrobo y xantana.

50

5 Como un ejemplo, una composición oftálmica de la presente invención comprende de aproximadamente el 0,0138 a al 0,138 % (p/v) de fumarato de quetotifeno y de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,5 % (p/v) de perborato de sodio, de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,01 % (p/v) de ácido dietilen triamino penta(metilen fosfónico) y las sales fisiológicamente compatibles de los mismos o de aproximadamente el 0,002 a aproximadamente el 0,02 % (p/v) de ácido 1-hidroxietilen-1,1,-difosfónico y las sales fisiológicamente aceptables del mismo, en el que la composición tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6. Se añade agua purificada para llevar el total al 100 %.

10 Las composiciones oftálmicas de la presente invención se caracterizan por su extraordinaria estabilidad, incluso en condiciones aceleradas, por ejemplo, calentando las soluciones a 100 °C durante 24 horas. De este modo, se potencia la vida útil de estas composiciones. Además, las composiciones de la invención se caracterizan por la tolerabilidad fisiológica posterior a la descomposición del peróxido de hidrógeno.

15 Otra ventaja de usar peróxido de hidrógeno en composiciones oftálmicas es que la cantidad traza de peróxido de hidrógeno se destruye en cuanto se pone en contacto con el ojo. Por ejemplo, la catalasa que existe en el tejido del ojo provocará la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Como resultado, la composición oftálmica, tras la aplicación, queda libre de conservante y minimiza en gran medida las reacciones adversas. Se eliminan los problemas asociados a otros conservantes, tales como la incapacidad de descomponerse en compuestos inocuos.

20 Las composiciones oftálmicas de la invención pueden producirse de cualquier manera convencional. Por ejemplo, todos los componentes distintos del peróxido de hidrógeno y agua pueden colocarse en un recipiente y añadir a los mismos peróxido de hidrógeno recién preparado, preferentemente concentrado mezclándolo. De manera alternativa los componentes secos pueden frotarse con una pequeña porción de estabilizador líquido, añadir después el resto del estabilizador, seguido del peróxido de hidrógeno y la mayoría del agua. Otros componentes, por ejemplo, los agentes para ajustar la tonicidad, pueden añadirse o la composición formada puede añadirse a tales agentes. Un experto en la materia se dará cuenta de las numerosas variaciones en la manera de formular las composiciones de la invención.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a un método para el tratamiento y la prevención de la conjuntivitis alérgica. El método comprende administrar a un sujeto que padece o es susceptible a la conjuntivitis alérgica una cantidad eficaz de la composición oftálmica anteriormente mencionada.

30 En una realización de este método, las composiciones oftálmicas pueden aplicarse tópicamente al ojo, preferentemente en forma de gotas para los ojos para el tratamiento y la reducción del escozor del ojo debido a la conjuntivitis alérgica y para el tratamiento y la reducción de los signos o de cualquier síntoma de la conjuntivitis alérgica estacional. La dosificación de las composiciones oftálmicas dependerá de la gravedad de la conjuntivitis alérgica y de la concentración de la sal de quetotifeno en la composición y puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. Típicamente, entre 1 y 10 gotas, o entre 1 y 5 gotas, o entre 1 y 3 gotas se administran a la vez cuando se emplean las composiciones de la presente invención.

40 En todavía otra realización de este método, las composiciones oftálmicas también pueden formularse para usarlas en soluciones para el cuidado de los lentes de contacto, por ejemplo, soluciones para humedecer, almacenar, lubricar, limpiar y desinfectar lentes de contacto y soluciones de cuidados cosméticos. Las composiciones oftálmicas de la presente invención pueden envasarse en cualquier envase farmacéuticamente aceptable, pero es deseable envasarlas en recipientes para dosis múltiples de plástico exprimibles, tales como botellas goteros. Tales botellas pueden fabricarse, por ejemplo, de polietileno o polipropileno o mezclas de los mismos. Una botella gotero típicamente dispensará entre aproximadamente 12 µl y aproximadamente 50 µl por gota. Cuando es deseable "neutralizar" la actividad del peróxido, será suficiente cualquier medio conocido, tal como enjuagar, poner la solución en contacto con platino, catalasa o cualquier otra sustancia conocida para descomponer el peróxido de hidrógeno.

45 Los agentes adicionales neutralizantes del peróxido, fisiológicamente compatibles, incluyen un agente reductor, tal como el ácido pirúvico; y las sales convenientes de los mismos, tales como la sal de sodio.

Se presentan los siguientes ejemplos con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino demostrar la estabilidad de las composiciones oftálmicas como estabilizadas de acuerdo con la presente invención. Todas las partes son en % (p/v) a menos que se indique otra cosa.

50

Ejemplo 1**Tabla 1. Formulación de Perborato de Quetotifeno**

Formulación	Fumarato de quetotifeno (mg/ml)	pH	NaCl (mg/ml)	Na Perborato. 4 H ₂ O (mg/ml)	Dequest (mg/ml)	Ácido bórico (mg/ml)	Borato de Na (mg/ml)
Formulación Comparativa 1	0,345	6,3	6,65	0,27	0,06	5,0	0,05
Formulación Comparativa 2	0	6,3	6,65	0,27	0,06	5,0	0,05
Formulación Comparativa 3	0	5,3	6,65	0,27	0,06	5,0	0,05
Formulación 4	0,345	5,3	6,65	0,2	0,06	5,0	0,05

5 La estabilidad de las formulaciones mostradas en la Tabla 1 se evalúa llenando las formulaciones en botellas y almacenando las formulaciones a 55 °C durante diferente tiempo. Los resultados se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Concentraciones de Fumarato de Quetotifeno (mg/ml) de muestras llenadas en botellas de polipropileno y almacenadas a 55 °C

Formulación	Inicial	1 semana a 55 °C	2 semanas a 55 °C	4 semanas a 55 °C
Formulación Comparativa 1	0,340	0,319	0,323	0,296
Formulación Comparativa 2	0,00	0,00	0,00	0,00
Formulación Comparativa 3	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,336	0,337	0,342	0,341

10 Las formulaciones listadas en la Tabla 2 cumplen los criterios de ensayos de eficacia de conservación de USP como lo requiere la FDA para la conservación de las soluciones oftálmicas.

Los resultados como se muestran en la Tabla 2 indican que el quetotifeno es estable en las condiciones evaluadas, especialmente la formulación 4, que se formula a un pH inferior que la formulación 1.

Tabla 3. Formulaciones de Perborato de Quetotifeno

Formulación comparativa 1	Quetotifeno al 0,025 % (Fumarato de quetotifeno al 0,0345 %) 2 % de propilenglicol 0,3 % de HPMC 0,006 % de Dequest 2060 0,028 % de Perborato de sodio Agua purificada añadida al volumen pH ajustado a 5,487 Tonicidad 296 mOsm/kg
Formulación 2	26,38 g de 10 botellas de Zaditor [quetotifeno al 0,025 % (fumarato de quetotifeno al 0,0345 %, 2,5 ml)] puestas juntas
	60 ppm Dequest 2060 0,28 % de Perborato de sodio pH = 4,484

La estabilidad de las formulaciones mostradas en la Tabla 3 se evalúa calentando las formulaciones a 100 °C durante 24 horas. Los resultados se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Formulaciones de perborato de quetotifeno calentadas a 100 °C durante 24 horas

Formulación	Estabilidad del perborato de sodio (estabilidad caliente, %)	Estabilidad del quetotifeno (%)	pH	
			Antes de calentar	Después de calentar
Formulación Comparativa 1	79,7	92,6	5,49	4,87
Formulación 2	93,3	102,7	4,48	4,43

- 5 Los resultados mostrados en la Tabla 4 indican que el quetotifeno es estable en las condiciones aceleradas anteriormente mencionadas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende:

- 5 (a) fumarato de quetotifeno a una concentración del 0,01 al 0,1 % (p/v)
(b) una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad traza del 0,001 al 0,01 % (p/v);
(c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles seleccionados del grupo que consiste en dietilen triamino penta(ácido metilen fosfónico), ácido 1-hidroxiethyliden-1,1-difosfónico y sales fisiológicamente compatibles de los mismos,

10 en la que la composición está a un pH de 4 a 5,3 para estabilizar la sal de quetotifeno contra la oxidación por peróxido de hidrógeno.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende del 0,001 al 0,02 % (p/v) de dietilen triamino penta(ácido metilen fosfónico) o una sal fisiológicamente compatible del mismo.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende del 0,002 al 0,2 % (p/v) de ácido 1-hidroxiethyliden-1,1-difosfónico o una sal fisiológicamente compatible del mismo.

15 4. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende además un agente potenciador de la tonicidad.

5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método para el tratamiento y prevención de la conjuntivitis alérgica.