

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 914**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2006** **PCT/US2006/033161**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2007** **WO07025092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2006** **E 06802301 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 1922059**

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

30 Prioridad:

26.08.2005 US 212959

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

02.12.2016

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 2 592 914 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 cetotifeno estabilizadas y conservadas

La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden cetotifeno como agente farmacéuticamente activo y una fuente de peróxido de hidrógeno como conservante para su uso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. Las patentes estadounidenses n.ºs 5.725.887 (la patente '887) y 5.607.698 y la solicitud con n.º de serie 11/078.209, dan a conocer y reivindican métodos para la conservación de soluciones oftálmicas usando peróxido de hidrógeno estabilizado y composiciones así conservadas.

El documento WO 03/059069 se refiere a un método para conservar soluciones oftálmicas con cantidades traza de peroxi-compuestos y sales de metales alcalinotérreos estabilizados contra el crecimiento de hongos. El documento US 2002/165254 da a conocer composiciones oftálmicas esterilizables en autoclave que comprenden un fármaco oftálmico seleccionado de cetotifeno y dexametasona y un método para estabilizar tales composiciones.

Sin embargo, el peróxido de hidrógeno es un agente de oxidación fuerte. Muchas sustancias químicas o farmacéuticas no son compatibles con el peróxido de hidrógeno, es decir, son susceptibles de oxidación química por peróxido de hidrógeno. El cetotifeno es un agente farmacéuticamente activo susceptible de oxidación química por peróxido de hidrógeno. Aunque el cetotifeno no es compatible con bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno cuando se formula a pH neutro, es decir, a pH de aproximadamente 7, ahora se ha encontrado que el cetotifeno 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:

- (a) una sal de cetotifeno, en la que la concentración de la sal de cetotifeno como cetotifeno es de desde el 0,01 hasta el 0,1% (p/v);
- (b) una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad traza de desde el 0,001 hasta el 0,1% (p/v);
- (c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles, en la que la composición está a un pH de desde 4 hasta 5,3, suficiente para estabilizar la sal de cetotifeno frente a la oxidación por peróxido de hidrógeno.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento y la prevención de la conjuntivitis alérgica, que comprende administrar por vía tópica una cantidad eficaz de dicha composición oftálmica a un sujeto que sufre de o es propenso a la conjuntivitis alérgica.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas estables que comprenden una sal de cetotifeno, una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad de desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 0,1% en peso/volumen (p/v) y uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles. Las composiciones oftálmicas se formulan a un pH de desde 4 hasta 5,3, para estabilizar la sal de cetotifeno frente a la oxidación por peróxido de hidrógeno. Por tanto, la forma ácida del cetotifeno es más estable que la forma neutra del cetotifeno.

La sal de cetotifeno es, por ejemplo, clorhidrato de cetotifeno, bromhidrato de cetotifeno, pamoato de cetotifeno, maleato de cetotifeno, sulfato de cetotifeno y fumarato de cetotifeno. Una sal de cetotifeno preferida es fumarato de cetotifeno. La concentración de la sal de cetotifeno como cetotifeno es normalmente de desde el 0,01 hasta el 0,1% (p/v) y preferiblemente desde el 0,02 hasta el 0,06% (p/v).

Las cantidades traza de peroxi-compuestos estabilizados con un estabilizante de peróxido de hidrógeno, especialmente ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico) o ácido 1-hidroxi-etiliden-1,1-difosfónico puede utilizarse como conservante para las composiciones oftálmicas de la invención. Una fuente de peróxido de hidrógeno es cualquier peroxi-compuesto que se hidroliza en agua para producir peróxido de hidrógeno. Ejemplos de fuentes de peróxido de hidrógeno, que proporcionan una cantidad resultante eficaz de peróxido de hidrógeno, incluyen perborato de sodio, perborato de sodio tetrahidratado, peróxido de sodio y peróxido de urea. Se ha encontrado que el ácido peracético, un peroxi-compuesto orgánico, no puede estabilizarse utilizando el sistema actual.

La fuente de peróxido de hidrógeno está presente en una cantidad suficiente para proporcionar desde el 0,001 hasta

el 0,1% (p/v) de peróxido de hidrógeno, y preferiblemente desde el 0,001 hasta el 0,01% (p/v) de peróxido de hidrógeno. A modo de ejemplo, la fuente de peróxido de hidrógeno, perborato de sodio tetrahidratado, puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,005 hasta aproximadamente el 0,05% (p/v).

Un estabilizante de peróxido de hidrógeno, tal como se usa en el presente documento, significa cualquiera de los estabilizantes conocidos de peroxi-compuestos incluyendo fosfanatos, fosfatos, estannatos, etc. También pueden usarse sales fisiológicamente compatibles de ácidos fosfónicos, tal como ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico) y sales fisiológicamente compatibles del mismo y ácido 1-hidroxi-etiliden-1,1-difosfónico y sales fisiológicamente compatibles del mismo. Se dan a conocer otros estabilizantes de peroxi-compuestos útiles en la práctica de la presente invención en la patente '887, entre otras, columna 5, línea 55 a columna 6, línea 34.

Los estabilizantes anteriores pueden usarse en casi todas las indicaciones descritas a continuación. Sin embargo, cuando la solución va a entrar en contacto con una lente de contacto suave de hidrogel, deben evitarse los estabilizadores de estannato ya que tienden a "enturbiar" el material de la lente.

Si el estabilizante de peroxi es ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico), puede estar presente en la composición en una cantidad de desde el 0,001 hasta el 0,02% (p/v) o en una cantidad de desde el 0,002 hasta el 0,012% (p/v).

Cuando el estabilizante de peroxi es ácido 1-hidroxi-etiliden-1,1-difosfónico, puede estar presente en la composición en una cantidad de desde el 0,002 hasta el 0,2% (p/v).

Se emplean estabilizantes distintos del ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico) (vendido por Monsanto Company, St. Louis, Mo., bajo la marca registrada DEQUEST 2060) y sales fisiológicamente compatibles del mismo y ácido 1-hidroxi-etiliden-1,1-difosfónico y sales fisiológicamente aceptables sales del mismo en cantidades fisiológicamente tolerables.

Pueden usarse sales solubles de metales alcalinotérreos en las composiciones oftálmicas en cantidades de desde aproximadamente el 0,002 hasta aproximadamente el 0,2% (p/v) de la solución conservada, o desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,1% (p/v) de la solución conservada. Sales solubles en agua de magnesio y calcio son tales sales de metales alcalinotérreos. La adición de tales sales solubles de metales alcalinotérreos aumenta la eficacia conservante antifúngica en composiciones oftálmicas conservadas con bajas cantidades de peróxido de hidrógeno.

Como se estableció anteriormente, las composiciones oftálmicas de la presente invención se formulan a un valor de pH más bajo que el pH neutro que es suficiente para estabilizar la sal de cetotifeno frente a la oxidación por peróxido de hidrógeno, a un pH de desde 4 hasta 5,3. A modo de ejemplo, la composición oftálmica se formula a un pH de desde 4 hasta 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.

Pueden estar presentes en las composiciones oftálmicas según la presente invención uno o más agentes que mejoran la tonicidad fisiológicamente aceptables, sustancialmente inertes, convencionales. Tales agentes adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, sorbitol, glicerol, haluros de metales alcalinos, fosfatos, fosfato de hidrógeno y boratos. Se prefieren cloruro de sodio, fosfato monobásico de sodio y fosfato dibásico de sodio. La función de tales agentes que mejoran la tonicidad es garantizar la tonicidad fisiológica aproximada de la composición cuando se instala en el ojo o para ayudar a garantizar tal tonicidad tras la dilución, si la dilución es necesaria antes de entrar en contacto con el ojo debido al contenido de peróxido tal como se indicó anteriormente.

Preferiblemente están presentes suficientes agentes que mejoran la tonicidad en la composición oftálmica de modo que ésta es sustancialmente isotónica o, de tal manera que, tras la descomposición o la dilución del peróxido de hidrógeno en la misma, la composición resultante es sustancialmente isotónica, por ejemplo, sustancialmente equivalente en tonicidad al 0,9% (p/v) de disolución acuosa de cloruro de sodio. Preferiblemente, la cantidad de agente que mejora la tonicidad presente en la composición oftálmica es de desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1% (p/v).

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

A modo de ejemplo, una composición oftálmica de la presente invención comprende desde aproximadamente el 0,0138 hasta aproximadamente el 0,138% (p/v) de fumarato de cetotifeno, 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 dietilentriaminopenta(metilenfosfónico) y sales fisiológicamente compatibles del mismo o de aproximadamente el 0,002 a aproximadamente el 0,2% (p/v) de ácido 1-hidroxietilen-1,1,-difosfónico y sales fisiológicamente aceptables del mismo, en la que la composición tiene un pH de desde aproximadamente 3,5 hasta aproximadamente 6. Se añadió agua purificada para llevar el total hasta el 100%.

5 Las composiciones oftálmicas de la presente invención se caracterizan por su extraordinaria estabilidad, incluso en condiciones aceleradas, por ejemplo mediante el calentamiento de soluciones hasta 100°C durante 24 horas. Por tanto, se mejora la vida útil de estas composiciones. Además, las composiciones de la invención se caracterizan por la tolerabilidad fisiológica posterior a la descomposición de peróxido de hidrógeno.

10 Otra ventaja de usar peróxido de hidrógeno en composiciones oftálmicas es que la cantidad traza de peróxido de hidrógeno se destruye una vez que entra en contacto con el ojo. Por ejemplo, la catalasa que existe en el tejido del ojo producirá la ruptura del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Como resultado, la composición oftálmica, tras la aplicación, pasa a estar libre de conservantes y minimiza enormemente las reacciones adversas. Se eliminan los problemas asociados a otros conservantes, tales como la incapacidad de descomposición para dar compuestos inoocuos.

15 Las composiciones oftálmicas de la invención pueden prepararse de cualquier manera convencional. Por ejemplo, todos los componentes distintos de peróxido de hidrógeno y agua pueden ponerse en un recipiente y añadirsele peróxido de hidrógeno fresco, preferiblemente concentrado, con mezclado. Alternativamente los componentes secos pueden mezclarse con una pequeña parte de estabilizante líquido, entonces puede añadirse el resto del estabilizante, seguido por el peróxido de hidrógeno y la mayor parte del agua. Otros componentes, por ejemplo, 20 agentes de ajuste de la tonicidad y agentes que mejoran la viscosidad pueden añadirse después o la composición formada puede añadirse a tales agentes. Un experto habitual en la técnica será consciente de las numerosas variaciones en la manera de formular las composiciones de la invención.

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

30 En una realización de este método, las composiciones oftálmicas pueden aplicarse por vía tópica al ojo, preferiblemente en forma de colirio para el tratamiento y la reducción del picor en el ojo debido a la conjuntivitis alérgica y para el tratamiento y la reducción de los signos o cualquier síntoma de la conjuntivitis alérgica estacional. La dosificación de las composiciones oftálmicas dependerá de la gravedad de la conjuntivitis alérgica y la 35 concentración de la sal de cetotifeno en la composición y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Normalmente, se administran al mismo tiempo entre 1 gota y 10 gotas, o entre 1 gota y 5 gotas, o entre 1 gota y 3 gotas cuando se emplean las composiciones de la presente invención.

40 En aún otra realización de este método, las composiciones oftálmicas también pueden formularse para su uso en soluciones para el cuidado de lentes de contacto, por ejemplo, soluciones para el cuidado cosmético y la desinfección, limpieza, lubricación, almacenaje, humedecimiento de las lentes de contacto. Las composiciones oftálmicas de la presente invención pueden envasarse en cualquier envase farmacéuticamente aceptable, pero es deseable envasarlas en recipientes multidosis de plástico comprimibles tales como frascos cuentagotas. Tales frascos pueden hacerse, por ejemplo, de polietileno o polipropileno o mezclas de los mismos. Un frasco cuentagotas 45 dispensará normalmente entre aproximadamente 12 µl y aproximadamente 50 µl por gota. Cuando se desee "neutralizar" la actividad de peróxido, mediante cualquiera de los medios conocidos, tales como enjuagar, será suficiente poner en contacto la solución con platino, catalasa o cualquier otra sustancia de la que se conoce que descompone el peróxido de hidrógeno. Agentes de neutralización de peróxido compatibles fisiológicos adicionales incluyen agentes reductores, tales como ácido pirúvico; y sales adecuadas del mismo, tal como la sal de sodio.

45 Los siguientes ejemplos se presentan con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de esta invención, sino demostrar la estabilidad de las composiciones oftálmicas, estabilizadas según la presente invención. Todas las partes son en % (p/v) a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

Tabla 1. Formulación de perborato de cetotifeno

Formulación	Fumarato de cetotifeno (mg/ml)	pH	NaCl (mg/ml)	Perborato de Na . 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	Fumarato de cetotifeno (mg/ml)	pH	NaCl (mg/ml)	Perborato de Na . 4 H ₂ O (mg/ml)	Dequest (mg/ml)	Ácido bórico (mg/ml)	Borato de Na (mg/ml)
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

La estabilidad de las formulaciones mostradas en la tabla 1 se evalúa mediante el llenado de frascos con las formulaciones y el almacenamiento de las formulaciones a 55°C durante diversos tiempos. Los resultados se resumen en la tabla 2 siguiente.

5 Tabla 2. Concentraciones de fumarato de cetotifeno (mg/ml) de muestras llenadas en frascos 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
Formulación 4	0,336	0,337	0,342	0,341

Las formulaciones enumeradas en la tabla 2 cumplen los criterios de prueba de la eficacia de conservantes de la USP requeridos por la FDA para la conservación de soluciones oftálmicas.

Los resultados mostrados en la tabla 2 indican que el cetotifeno es estable en las condiciones evaluadas, especialmente la formulación 4, que se formula a un pH más bajo que la formulación comparativa 1.

10 Tabla 3. Formulaciones de perborato de cetotifeno

Formulación comparativa 1	0,025% de cetotifeno (0,0345% de fumarato de cetotifeno) 2% de propilenglicol 0,3% de HPMC (E4M) 0,006% de Dequest 2060 0,028% de perborato de sodio agua purificada añadida hasta enrasar pH ajustado a 5,487 296 mOsm/kg de tonicidad
Formulación 2	26,38 g de 10 frascos de Zaditor [0,025% de cetotifeno (0,0345% de fumarato de cetotifeno, 2,5 ml)] combinados 60 ppm de Dequest 2060 0,028% de perborato de sodio pH=4,484

La estabilidad de las funciones mostradas en la tabla 3 se evalúa mediante el calentamiento de las formulaciones a 100°C durante 24 horas. Los resultados se resumen en la tabla 4 siguiente.

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

Formulación	Estabilidad del perborato de sodio (caliente, estabilidad, %)	Estabilidad del cetotifeno (%)	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

Los resultados mostrados en la tabla 4 indican que el cetotifeno es estable en las condiciones aceleradas mencionadas anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica que comprende:
 - (a) una sal de cetotifeno, en la que la concentración de la sal de cetotifeno como cetotifeno es de desde el 0,01 hasta el 0,1% (p/v);
 - 5 (b) una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad traza de desde el 0,001 hasta el 0,1% (p/v); y
 - (c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles, en la que la composición está a un pH de desde 4 hasta 5,3.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que la sal de cetotifeno es fumarato de cetotifeno.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1, en la que la fuente de peróxido de hidrógeno se selecciona del grupo que consiste en perborato de sodio, perborato de sodio tetrahidratado, peróxido de sodio y peróxido de urea.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que la fuente de peróxido de hidrógeno proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad de desde el 0,001 hasta el 0,01% (p/v).
- 15 5. Composición según la reivindicación 1, en la que el uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno se seleccionan del grupo que consiste en ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico), ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico y sales fisiológicamente compatibles de los mismos.
6. Composición según la reivindicación 1, en la que el estabilizante de peróxido de hidrógeno es ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico).
- 20 7. Composición según la reivindicación 1, en la que el estabilizante de peróxido de hidrógeno es ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico.
8. Composición según la reivindicación 6, en la que la composición comprende desde el 0,001 hasta el 0,02% (p/v) de ácido dietilentriaminopenta(metilenfosfónico) o una sal fisiológicamente compatible del mismo.
9. Composición según la reivindicación 7, en la que la composición comprende desde el 0,002 hasta el 0,2% (p/v) de ácido 1-hidroxietiliden-1,1-difosfónico o una sal fisiológicamente compatible del mismo.
- 25 10. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende además un agente que mejora la tonicidad.
11. Composición según la reivindicación 1, que comprende:
 - (a) del 0,02 al 0,06% (p/v) de una sal de cetotifeno como cetotifeno;
 - (b) del 0,001 al 0,01% (p/v) de peróxido de hidrógeno; y
 - 30 (c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles, en la que la composición está a un pH de desde 4 hasta 5,3.
12. Cantidad eficaz de una composición oftálmica según cualquier reivindicación anterior para la administración tópica a un sujeto que sufre de o es propenso a la conjuntivitis alérgica para su uso en el tratamiento y la prevención de la conjuntivitis alérgica.