(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 602 956**

(51) Int. CI.:

A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.1999 E 14176366 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2796138**

(54) Título: **Composiciones de antibiótico para tratamiento de conjuntivitis**

(30) Prioridad:

30.09.1998 US 102504 P
30.09.1998 US 102506 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2017

(73) Titular/es:

ALCON PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Route des Arsenaux 41
1701 Fribourg, CH

(72) Inventor/es:

CAGLE, GERALD;
ABSHIRE, ROBERT L.;
STROMAN, DAVID W. y
YANNI, JOHN M.

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 de antibiótico para tratamiento de conjuntivitis

Fundamento de la invención

La presente invención está dirigida al suministro de composiciones farmacéuticas tópicas de antibiótico para el tratamiento de una infección oftálmica, infección que es conjuntivitis. Tales composiciones son útiles en métodos de tratamiento de infecciones oftálmicas, mediante aplicación de aquellas composiciones a los tejidos afectados. Las composiciones y métodos de la invención se basan en el uso de Moxifloxacina. Las composiciones de la presente invención pueden contener también uno o más agentes antiinflamatorios.

El uso de antibióticos de quinolona para tratar infecciones representa el estado actual de la técnica en el campo de composiciones farmacéuticas oftálmicas y métodos de tratamiento. Por ejemplo, una composición oftálmica tópica que contiene la quinolona ciprofloxacina comercializada por Alcon Laboratories, Inc. bajo el nombre de Solución Oftálmica CILOXAN™ (Ciprofloxacina 0.3%). Las siguientes quinolonas han sido utilizadas también en composiciones oftálmicas de antibiótico:

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

Las anteriores composiciones de antibiótico de quinolona son efectivas en general en el tratamiento de infecciones oftálmicas, y tienen distintas ventajas sobre las composiciones oftálmicas de antibiótico previas, particularmente aquellas que tienen espectros de actividad antimicrobiana relativamente limitados, tales como: neomicina, polimixina B, gentamicina y tobramicina, los cuales son primariamente útiles contra patógenos gram negativos; y bacitracina, gramicidina, y eritromicina, que son primariamente activos contra patógenos gram positivos. Sin embargo, independientemente de la eficacia general de las terapias oftálmicas con quinolona disponibles actualmente, existe una necesidad por composiciones y métodos mejorados para el tratamiento basados en el uso de antibióticos que son más efectivos que los antibióticos existentes, contra patógenos oftálmicos clave, y menos propensos al desarrollo de resistencia por parte de esos patógenos.

Frecuentemente las infecciones oftálmicas están acompañadas por inflamación de los tejidos oftálmicos infectados y tal vez incluso tejidos circundantes. De modo similar, los procedimientos quirúrgicos oftálmicos que crean un riesgo de infección microbiana, causan frecuentemente también inflamación de los tejidos afectados. Así, existe también una necesidad por composiciones farmacéuticas oftálmicas que combinen en una composición individual, la actividad contra la infección de uno o más antibióticos con la actividad antiinflamatoria de uno o más agentes esteroides o no esteroides.

Resumen de la invención

La invención se basa en el uso de un potente antibiótico para tratar una infección oftálmica, infección que es conjuntivitis, así como el uso profiláctico de este antibiótico a continuación de una cirugía u otro trauma a los tejidos oftálmicos. Las composiciones de la presente invención pueden ser administradas también a los tejidos afectados, durante procedimientos quirúrgicos oftálmicos, para prevenir o aliviar la infección después de la cirugía.

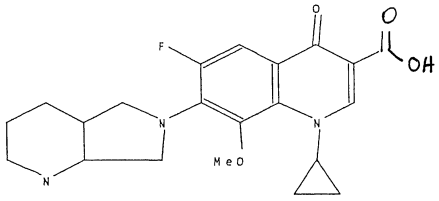
Las composiciones contienen preferiblemente también uno o más agentes antiinflamatorios, para tratar la inflamación asociada con infecciones de los tejidos oftálmicos. Los componentes antiinflamatorios de las composiciones son útiles también en el tratamiento de inflamación asociada con trauma físico a tejidos oftálmicos, incluyendo la inflamación resultante de procedimientos quirúrgicos. Por ello, las composiciones de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de inflamación asociada con trauma a los tejidos oftálmicos, en la que existe bien sea una infección o un riesgo de una infección, resultante del trauma.

La condición oftálmica que puede ser tratada con las composiciones de la presente invención es conjuntivitis. Las composiciones de invención pueden también ser usadas de modo profiláctico en conexión con diferentes procedimientos quirúrgicos oftálmicos, que crean un riesgo de infección.

Las composiciones de la presente invención están formuladas especialmente para la aplicación tópica a tejidos oftálmicos. Preferiblemente las composiciones son estériles y tienen propiedades físicas (por ejemplo osmolalidad y pH) que son especialmente adecuadas para la aplicación a tejidos oftálmicos, incluyendo tejidos que han estado comprometidos como resultado de una enfermedad preexistente, trauma, cirugía u otras condiciones físicas.

Descripción detallada de la invención

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



Las concentraciones en el antibiótico de las composiciones de la presente invención variarán dependiendo del uso pretendido de las composiciones (por ejemplo tratamiento de infecciones existentes o prevención de infecciones postquirúrgicas).

Generalmente la actividad antimicrobiana de los antibióticos es expresada como la concentración mínima requerida para inhibir el crecimiento de un patógeno especificado. Esta concentración es denominada también como la "concentración mínima inhibitoria" o "MIC". El término "MIC90" 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 requerida para matar totalmente una bacteria especificada es denominada como la "concentración mínima bactericida" o "MBC". En la siguiente tabla se suministra la concentración mínima inhibitoria de Moxifloxacina para varias bacterias asociadas comúnmente con infecciones oftálmicas:

Microorganismo	MIC_{90}
S. aureus/ sensible a meticilina	0.13
S. aureus/resistente a meticilina	4.0
S. aureus/resistente a quinolona	4.0
S. epidermidis/sensible a meticilina	0.25
S. epidermidis/resistente a meticilina	4.0
S. pneumonia/sensible a penicilina	0.25
S. pneumonia/resistente a penicilina	0.25
P. aeruginosa	8.0
H. influenzae/positivo para β-lactamasa	0.06
H. influenzae/negativo para β-lactamasa	0.06

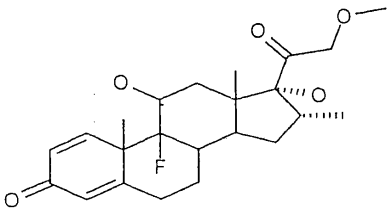
Todas las concentraciones anteriores son expresadas como microgramos por mililitro ("mcg/ml").

La concentración apropiada de composiciones oftálmicas generalmente será una cantidad de Moxifloxacina o un hidrato o sal de ella farmacéuticamente útiles, suficiente para suministrar una concentración en el humor acuoso o fluido lagrimal del ojo, igual o mayor al nivel MIC90 para el(los) antibiótico(s) seleccionado(s), respecto a organismos gram-negativos y grampositivos asociados comúnmente con infecciones oftálmicas. Tales cantidades son denominadas aquí como "una cantidad con efectividad antimicrobiana". Las composiciones de la presente invención contienen Moxifloxacina o un hidrato o una sal de ella farmacéuticamente útiles en una concentración desde 0.1 a1.0 por ciento en peso ("% en peso") de las composiciones.

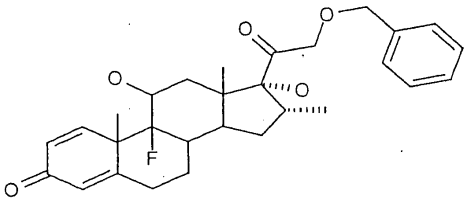
Las composiciones de la presente invención pueden contener también uno o más agentes antiinflamatorios. Los agentes antiinflamatorios utilizados en la presente invención son clasificados ampliamente como esteroides o no esteroides. Los agentes esteroides antiinflamatorios preferidos son glucocorticoides.

Los glucocorticoides preferidos para uso oftálmico incluyen dexametasona, loteprednol, rimexolona, prednisolona, fluorometolona e hidrocortisona. Los glucocorticoides preferidos para uso nasal incluyen mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolide, triamcinolona y budesonide.

Los derivados de dexametasona descritos en el documento de EEUU No. 5,223,493 (Boltralik) son también agentes antiinflamatorios esteroides preferidos. Son especialmente preferidos los siguientes compuestos:



AL-1529



AL-2512

Estos compuestos son denominados aquí como "derivados 21-éter de dexametasona". Se prefiere particularmente el derivado 21-bencil éter (es decir compuesto AL-2512).

Los agentes antiinflamatorios no esteroides preferidos son: inhibidores de prostaglandina H-sintetasa (Cox I o Cox II), también denominados como inhibidores tipo I y tipo II de ciclooxigenasa, tales como diclofenac, flurbiprofeno, ketorolac, suprofeno, nepafenac, amfenac, indometacina, naproxeno, ibuprofeno, bromfenac, cetoprofeno, meclofenamato, piroxicam, sulindac, ácido mefanámico, diflusinal, oxaprozina, tolmetina, fenoprofeno, benoxaprofeno, nabumetome, etodolac, fenilbutazona, aspirina, oxifenbutazona, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam y carprofeno; los inhibidores selectivos tipo II de ciclooxigenasa, tales como NS-398, vioxx, celecoxib, P54, etodolac, L-804600 y S-33516; antagonistas de PAF, tales como SR-27417, A-137491, ABT-299, apafant, bepafant, minopafant, E-6123, BN-50727, nupafant y modipafant; inhibidores PDE IV tales como ariflo, torbafilina, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfilina, CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004, y roflumilast; inhibidores de producción de citoquina, tales como inhibidores del factor de transcripción NFkB; u otros agentes antiinflamatorios conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Las concentraciones de los agentes antiinflamatorios contenidos en las composiciones de la presente invención variarán con base en el agente o agentes seleccionados y el tipo de inflamación que está en tratamiento. Las concentraciones serán suficientes para reducir la inflamación en los tejidos oftálmicos objetivo, que sigue a la aplicación tópica de las composiciones a aquellos tejidos. Tal cantidad es denominada aquí como "una cantidad con efectividad antiinflamatoria". Las composiciones de la presente invención contendrán típicamente uno o más agentes antiinflamatorios, en una cantidad desde aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 1.0 % en peso.

Las composiciones son administradas a los tejidos oftálmicos afectados, mediante aplicación tópica de una a cuatro gotas de una solución o suspensión estéril, por una a cuatro veces por día. Sin embargo, las composiciones pueden ser formuladas también como soluciones de irrigación que son aplicadas a los tejidos oftálmicos afectados durante operaciones quirúrgicas.

Las composiciones oftálmicas de la presente invención contendrán Moxifloxacina o un hidrato o sal de ella farmacéuticamente aceptables y preferiblemente uno o más agentes antiinflamatorios, en vehículos farmacéuticamente aceptables. Típicamente las composiciones tendrán un pH en el intervalo de 4.5 a 8.0. Las composiciones oftálmicas tienen que ser formuladas también para tener valores osmóticos que son compatibles con el humor acuoso del ojo y tejidos oftálmicos. Tales valores osmóticos estarán generalmente en el intervalo de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 milliosmoles por kilogramo de agua ("mOsm/kg"), pero preferiblemente serán de aproximadamente 300 mOsm/kg.

Los productos farmacéuticos oftálmicos están empacados típicamente en forma de multidosificaciones. Así, durante el uso se requieren conservantes para prevenir contaminación microbiana. Los conservantes adecuados incluyen: polyquaternium-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, fenil etil alcohol, edetato de disodio, ácido sórbico, u otros agentes conocidos por aquellos expertos en la técnica. Como agente conservante antimicrobiano se prefiere el uso de polyquaternium-1. Típicamente, tales conservantes son empleados en un nivel desde 0.001% a 1.0% en peso.

Puede mejorarse la solubilidad de los componentes de las presentes composiciones, mediante un surfactante u otro cosolvente apropiado en la composición. Tales cosolventes incluyen polisorbato 20, 60, y 80, surfactantes de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, u otros agentes conocidos por aquellos expertos en la técnica. Típicamente, tales cosolventes son empleados en un nivel desde 0.01% a 2% por peso.

Para aumentar el tiempo de retención en el ojo, puede ser deseable el uso de agentes para mejorar la viscosidad, para otorgar a las composiciones de la invención viscosidades mayores a la viscosidad de soluciones acuosas simples. Tales agentes de construcción de viscosidad incluyen, por ejemplo, polivinil alcohol, polivinil pirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxi propil celulosa u otros agentes conocidos por aquellos expertos en la técnica. Tales agentes son empleados típicamente en un nivel desde 0.01% a 2% en peso.

Se suministran los siguientes ejemplos para ilustrar más las composiciones oftálmicas de la presente invención.

Ejemplo 1

Solución oftálmica

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Moxifloxacina	0.35
Acetato de sodio	0.03
Ácido acético	0.04
Manitol	4.60
EDTA	0.05
Cloruro de benzalconio	0.006
Agua	q.s. 100

Ejemplo 2

Suspensión oftálmica

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Moxifloxacina	0.3
Dexametasona, micronizada USP	0.10
Cloruro de benzalconio	0.01
Edetate de disodio, USP	0.01
Cloruro de sodio, USP	0.3
Sulfato de sodio, USP	1.2
Tyloxapol, USP	0.05
Hidroxietilcelulosa	0.25
Ácido sulfúrico y/o	
hidróxido de sodio, NF	q.s. para ajuste de pH a 5.5
Agua purificada, USP	q.s. hasta 100

La invención ha sido descrita aquí mediante referencia a ciertas realizaciones preferidas. Sin embargo, dado que obvias variaciones de ellas serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, no debe considerarse que la invención está limitada a ellas.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica tópica que comprende una cantidad antimicrobiana efectiva de Moxifloxacina o un hidrato o sal de ella farmacéuticamente aceptables, en una concentración de 0.1 a 1.0 % en peso y un vehículo farmacéuticamente aceptable para ella, para uso en tratamiento o prevención de una infección oftálmica la cual es conjuntivitis, en la que el tratamiento o prevención de la infección oftálmica comprende la aplicación tópica de una a cuatro gotas de una solución o suspensión estéril de dicha composición oftálmica tópica, de una a cuatro veces por día, al tejido oftálmicos afectado.

2. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende además una cantidad antiinflamatoria efectiva de un agente antiinflamatorio esteroide o no esteroide.

3. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente antiinflamatorio comprende un glucocorticoide.

4. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el glucocorticoide es seleccionado del grupo consistente en dexametasona, rimexolone, prednisolona, fluorometolona, hidrocortisona, mometasona, fluticasona, beclometasona, flunisolide, triamcinolona y budesonide.

5. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente antiinflamatorio comprende un agente no esteroide seleccionado del grupo consistente en inhibidores de prostaglandina H sintetasa, antagonistas de PAF e inhibidores de PDE IV.

6. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente antiinflamatorio comprende dexametasona.

7. Composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende además un agente conservante en una concentración de 0.001 a 1.0 % en peso, y tiene un pH de 4.5 a 8.0 y un valor osmótico de 200 a 400 mOsm/kg.