

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 372**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61L 2/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2008** **PCT/EP2008/006193**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2009** **WO09013019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2008** **E 08801496 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018** **EP 2178501**

54 Título: **Preparaciones farmacéuticas que comprenden disoluciones de hipoclorito activadas electroquímicamente**

30 Prioridad:

26.07.2007 US 952035 P

15.11.2007 US 988181 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2018

73 Titular/es:

AZAD PHARMA AG (100.0%)

BAHNHOFSTRASSE 9

3125 TOFFEN, CH

72 Inventor/es:

BARONIAN, MIHRAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 671 372 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

Preparaciones farmacéuticas que comprenden disoluciones de hipoclorito activadas electroquímicamente

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente activo y un vehículo en donde el vehículo comprende una disolución salina activada electroquímicamente.

- 5 Annolyte® o Imecalyte® es una disolución salina neutra activada electroquímicamente. Esta disolución activada puede obtenerse mediante electrolisis de disoluciones de cloruro sódico. Se puede usar en aplicaciones como la desinfección de superficies, p.ej., en planchas, mesas, suelos, etc., de trabajo, para procedimientos de esterilización en frío, en agricultura para la eliminación de organismos microbianos, para aplicaciones de limpieza y lavandería en piscinas, e incluso como profilaxis contra el pie de atleta. En el documento EP-A-1 728 768 se describe un
10 dispositivo para fabricar disoluciones salinas neutras activadas electroquímicamente. El solicitante, no obstante, no tiene conocimiento del uso de dichas disoluciones como vehículos en composiciones farmacéuticas.

La patente WO 2004/031077 describe un dispositivo para producir una disolución biocida mediante tratamiento electrolítico de una disolución salina acuosa.

- 15 La patente WO 2005/065383 describe una disolución acuosa con potencial de reducción oxidativa y su uso como desinfectante o para el tratamiento de heridas.

El folleto de información de los envases de ECALYTE®, DECALYTE®, DECALYTE'D® (XP002512009) describe el uso veterinario de estas sustancias.

- 20 La patente WO 00/24431 describe un método para el tratamiento antibacteriano de un medio contaminado con una disolución acuosa bactericida activada electroquímicamente mediante la atomización y dispersión de la disolución acuosa bactericida activada electroquímicamente en la atmósfera para un medio contaminado a tratar.

La patente WO 00/33757 describe un sistema de descontaminación que incluye agua electrolizada, que es producida mediante electrolisis.

- 25 La patente WO 01/56616 se refiere a equipamiento dental que comprende una unidad dental que tiene un dispositivo electrolítico para producir una disolución acuosa microcida activada electrolíticamente para uso en la eliminación y el control de la biopelícula en las líneas de agua de la unidad dental.

La materia objeto de la presente invención es el uso de una sal acuosa activada electroquímicamente, particularmente disoluciones salinas de hipoclorito, como vehículos en preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas preferiblemente comprenden al menos dos fases separadas, en donde una primera fase comprende el ingrediente activo y una segunda fase comprende el vehículo.

- 30 La presente invención queda definida por las reivindicaciones anexas.

- En un primer aspecto la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un agente activo y un vehículo, en donde el vehículo comprende una disolución salina acuosa activada electroquímicamente que presenta un contenido de cloro libre de entre 1 y 500 mg/L y un potencial redox positivo de entre +150 y +1350 mV. El ingrediente activo preferiblemente está separado físicamente del vehículo, p.ej., el ingrediente activo está
35 presente en una fase separada de la disolución salina activada electroquímicamente. Sin embargo, si el ingrediente activo es suficientemente estable en presencia de la sal activada electroquímicamente, la preparación farmacéutica también puede consistir en una única fase, p.ej., una fase acuosa.

- En un aspecto adicional la presente invención se refiere al uso de una sal acuosa activada electroquímicamente que presenta un contenido de cloro libre de entre 1 y 500 mg/L y un potencial redox positivo de entre +150 y +1350 mV como vehículo para uso en medicina humana.
40

- La disolución acuosa activada electroquímicamente tiene un contenido de cloro libre (determinado mediante una medida amperométrica (DPD) según la patente US 4.278.507), que proporciona una actividad suficiente, p.ej., una actividad desinfectante o antimicrobiana, sin afectar de forma negativa a la estabilidad de la preparación. El contenido de cloro libre puede ajustarse diluyendo disoluciones salinas activadas electroquímicamente concentradas en una ratio de, p.ej., 1 parte (vol) de disolución salina a entre 1 y 250 partes (vol.) de vehículo fisiológicamente aceptable, tal como agua, tampón o una disolución de salino. Preferiblemente, el contenido de cloro libre está entre 1 y 500 mg/L, particularmente entre 10 y 400 mg/L y más particularmente entre 100 y 350 mg/L.
45

- El potencial redox de la disolución salina activada electroquímicamente está al menos entre +150 mV, preferiblemente al menos +200 mV, más preferiblemente al menos +300 mV, incluso más preferiblemente al menos +400 mV, incluso más preferiblemente al menos +500 mV y hasta +1330 mV, preferiblemente hasta +1200 mV. En determinadas realizaciones, el potencial redox es +650 y +950 mV, particularmente entre +700 y +900 mV. La disolución salina activada electroquímicamente es preferiblemente una disolución de hipoclorito de metal alcalino, p.ej., una disolución de hipoclorito de litio, sodio o potasio. Más preferiblemente, la disolución es una disolución de hipoclorito sódico.
50

La disolución salina activada electroquímicamente normalmente presenta un pH de 2-8. En determinadas realizaciones, el pH puede estar entre 2-5, p.ej. entre 2-4, entre 2-3 o entre 2-2,8. En otras realizaciones, el pH puede estar entre 5-8, particularmente entre 5,9 y 7,6 y más particularmente entre 6,7 y 7,4.

- 5 El contenido de clorato y/o el contenido de clorito preferiblemente están por debajo de los niveles tóxicos, p.ej., por debajo de 10 mg/L. Además, la disolución preferiblemente está libre de cantidades detectables de radicales tales como radicales OH y de ozono. Adicionalmente, la disolución preferiblemente está libre de iones de metales pesados, p.ej. de iones de Mo.

- 10 El ingrediente activo puede ser cualquier medicamento adecuado para uso en medicina humana o veterinaria, p.ej. seleccionado entre ingredientes activos hidrofílicos o entre agentes lipofílicos. En determinados aspectos, se prefiere que el ingrediente activo sea seleccionado entre ingredientes lipofílicos o anfifílicos, es decir, ingredientes que tengan un coeficiente de reparto butano-agua de al menos 0,5, preferiblemente de al menos 1. En otros aspectos, el ingrediente activo es un ingrediente hidrofílico tal como un polisacárido. El agente activo es seleccionado entre agentes para el tratamiento de glaucoma, p.ej., prostaglandinas tales como Latanoprost, beta-bloqueantes tales como Timolol, agentes para reducir el aumento de presión intraocular tal como Dorzolamide, agentes para el
15 tratamiento del síndrome de ojo seco (lubricantes oftalmológicos), tales como hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y ácido hialurónico y otros agentes farmacéuticamente activos.

La preparación farmacéutica de la presente invención está estabilizada contra la degradación microbiana. Por tanto, la preparación es adecuada para aplicaciones multiuso. La preparación para aplicaciones multiuso incluso puede estar desprovista de conservantes convencionales.

- 20 La preparación presenta una estabilidad contra la degradación microbiana de al menos 6 meses, más preferiblemente de al menos 12 meses incluso cuando se almacena a temperatura ambiente. Preferiblemente, la actividad anti-microbiana de la disolución salina activada electroquímicamente puede determinarse midiendo el producto $c \times t$ de concentración (c) y tiempo de acción (t) según un método descrito por Schleupen, GWF, 1996. Preferiblemente, el valor $c \times t$ es 1 mg/L x min o menos, más preferiblemente 0,5 mg/L x min o menos, a fin de
25 obtener tasas de reducción de 10^6 frente a microorganismos tales como *Pseudomonas aeruginosa* o *Legionella pneumophila*.

- La preparación puede ser para cualquier tipo de administración, p.ej., para administración local o sistémica. Por ejemplo, la preparación es para administración ocular, nasal, ótica, tópica, pulmonar, mucosal, oral o intraperitoneal, p.ej. para administración mediante inyección. Las preparaciones preferidas son para administración ocular, p.ej.,
30 para el tratamiento de glaucoma o del síndrome de ojo seco.

- En una realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica comprende una única fase que comprende tanto el ingrediente activo como la sal activada electroquímicamente. En esta realización, el ingrediente activo es suficientemente estable frente a la degradación en presencia de la sal químicamente activada. En la presente memoria, los ingredientes activos son polisacáridos y polímeros de polivinilpirrolidona. Los polisacáridos, p.ej.,
35 pueden ser seleccionados entre celulosa o derivados de celulosa o glucosamino glicanos tales como heparina, sulfato de heparano y ácido hialurónico. En una realización, la preparación puede comprender un lubricante oftalmológico y un vehículo, en donde el vehículo comprende una disolución salina activada electroquímicamente que presenta un contenido de cloro libre como el descrito anteriormente, es decir entre 1 y 500 mg/L y un potencial redox como el descrito anteriormente, es decir entre +150 y +1350 mV. El lubricante oftalmológico puede ser un
40 polímero, p.ej., un polisacárido o una polivinil-pirrolidona, por ejemplo celulosa o un derivado de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa o un glucosamino glicano tal como ácido hialurónico. La preparación farmacéutica preferiblemente es una disolución acuosa homogénea. En esta realización es preferible que haya presentes agentes activos y/o conservantes adicionales en la preparación. La preparación según dicha realización puede usarse para tratar y/o prevenir el síndrome de ojo seco.

- 45 En otra realización, la preparación preferiblemente forma al menos dos fases separadas en donde el agente activo está presente en una primera fase y la disolución salina activada electroquímicamente está presente en una segunda fase separada de la primera fase. La primera fase puede ser una fase sólida particulada, una fase líquida hidrofóbica o una fase sólida o líquida que tenga una barrera frente a la segunda fase que es una fase acuosa que comprende el vehículo. Por tanto, la preparación puede ser una emulsión, p.ej., una microemulsión, o una
50 preparación liposómica, o una preparación de microcápsula, o dispersión en donde el agente activo puede estar emulsionado o disperso opcionalmente en presencia de un vehículo, p.ej., un vehículo lipofílico y/o tensioactivos, dentro del vehículo acuoso. El agente activo puede de este modo estar separado físicamente de la disolución salina activada electroquímicamente.

Especialmente preferidas son microemulsiones como las descritas en la patente EP 07 008 347.1.

- 55 Además del agente activo y de la disolución salina activada electroquímicamente, la preparación puede contener otros ingredientes conocidos, p.ej., tampones, adyuvantes, agentes auxiliares, rellenos, diluyentes, etc.

La preparación de la invención puede usarse en medicina humana o veterinaria.

Otro aspecto adicional descrito en la presente memoria se refiere al uso de una disolución salina activada electroquímicamente como se ha descrito anteriormente para la limpieza de lentes de contacto, p.ej., lentes de contacto de vidrio o de plástico. En este aspecto, la disolución puede estar desprovista de agente activo o puede comprender un agente activo, p.ej., un polímero como se ha descrito anteriormente.

- 5 Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de una disolución salina activada electroquímicamente como se ha descrito anteriormente para el lavado de cavidades corporales, p.ej., como una disolución para aplicación nasal, ocular u ótica. En esta realización, la disolución puede estar desprovista de agente activo o puede comprender un agente activo, p.ej., un polímero como se ha descrito anteriormente.

Además, la presente invención se describirá con más detalle a través de los siguientes ejemplos.

10 Ejemplo 1

Preparación y caracterización de microemulsiones con una disolución salina activada como vehículo

1.1 Composición de las formulaciones evaluadas

Se prepararon las siguientes microemulsiones que comprenden un 0,0050% de latanoprost como ingrediente activo. Todos los porcentajes se refieren a porcentaje en peso.

	ME1	ME2	ME3	ME4
Latanoprost [%]	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050
Oleato de etilo [%]	4,38	4,38	4,01	3,02
Tween 80 [%]	4,52	4,53	4,01	3,02
Tween 20 [%]	2,21	2,21	2,01	1,46
Agua [%]	75,90	85,55	66,96	50,01
Hialuronato sódico [%]	0,025	0,025	0,020	0,020
Citrato sódico [%]	0,90	0,89	0,76	0,58
Sorbitol [%]	1,92	1,82	1,61	1,18
Citrato de calcio [%]	0,010	0,010	0,0041	0,0032
IMECALYTE® [%]	10,11	0,56	20,61	40,7
Potencial redox [mV]	244	188	325	398

15

1.2 Estabilidad de latanoprost en microemulsiones de IMECALYTE®

Se determinó mediante HPLC la estabilidad de latanoprost en microemulsiones que comprenden una disolución salina activada electroquímicamente (IMECALYTE®) como vehículo. A modo de comparación, se evaluó la estabilidad de latanoprost en disoluciones de IMECALYTE®.

- 20 La cantidad de latanoprost ($\mu\text{g/mL}$) tras almacenamiento a temperatura ambiente durante los periodos de tiempo indicados fue la siguiente:

Temperatura ambiente	ME1 10% IMECALYTE®	ME2 0,5% IMECALYTE®	Disolución pura 0,5% IMECALYTE®	Disolución pura 10% IMECALYTE®
t = 0	60,3	60,2	58,8	58,8
t = 5 min				2,1
t = 30 min				n.d.
t = 2 semanas	60,2	60,3	48,2	-
t = 4 semanas	60,4	60,3	35,4	-

t = 12 semanas	59,6	60,2	17,4	-
----------------	------	------	------	---

Los resultados demuestran que el latanoprost es protegido frente a la degradación inducida por IMECALYTE® en las formulaciones de microemulsión ME1 y ME2. Por el contrario, el latanoprost es inestable en disoluciones de IMECALYTE®. En IMECALYTE® al 0,5%, se detectó una degradación significativa después de dos semanas. En la disolución de IMECALYTE® al 10%, el latanoprost es degradado completamente en unos pocos minutos.

1.3 Actividad antimicrobiana

Se evaluó la actividad de crecimiento antimicrobiano de las microemulsiones que contienen latanoprost ME1-4 frente a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La concentración de partida de *S. aureus* fue de $2,82 \times 10^5$ /mL para ME1 y ME2 y de $1,7 \times 10^5$ /mL para ME3 y ME4. La concentración de partida para *P. aeruginosa* fue de $2,15 \times 10^6$ /mL para ME1 y ME2, $3,18 \times 10^5$ /mL para ME3 y $3,18 \times 10^6$ /mL para ME4.

Después de 14 días, no se pudo detectar microorganismos viables de *S. aureus* ni *P. aeruginosa* (concentración <10/mL) en ME1, ME3 y ME4. En ME2, después de 28 días, no había organismos detectables de *S. aureus*. Sin embargo, el crecimiento de *P. aeruginosa* no pudo ser inhibido de forma significativa en ME1.

El resultado del Ejemplo 1 demuestra que un ingrediente activo tal como latanoprost está protegido frente a la degradación en microemulsiones basadas en IMECALYTE®. Además, dichas microemulsiones exhiben propiedades antibacterianas significativas.

Ejemplo 2

Preparación y caracterización de formulaciones de ácido hialurónico basadas en IMECALYTE®

Se prepararon las siguientes formulaciones de ácido hialurónico. Todos los porcentajes son porcentajes en peso.

	HS1	HS2
Hialuronato sódico [%]	0,30	0,30
Citrato sódico [%]	0,85	0,96
Sorbitol [%]	1,78	1,99
Agua para inyección [%]	86,90	96,25
IMECALYTE® [%]	10,17	0,50
Potencial redox [mV]	367	181

Se evaluó si el IMECALYTE® tiene un efecto relevante sobre las propiedades de la formulación, tal como la distribución de gota. Se midió el ángulo de contacto de las gotas distribuidas sobre una superficie de papel de referencia inmediatamente después de la fabricación de las formulaciones HS1 y HS2 y tras almacenamiento durante tres meses a temperatura ambiente. A modo de comparación, se usó una formulación de ácido hialurónico correspondiente a HS2 (aunque sin IMECALYTE®).

Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Ángulo de contacto t = 0	Ángulo de contacto t = 3 meses
HS2 sin IMECALYTE®	120,7° +/- 6,3	121,5° +/- 4,8
HS2	118,8° +/- 3,3	119,6° +/- 5,2
HS1	116,9° +/- 5,6	118,4° +/- 5,6

Además, se determinó la expansión de las gotas distribuidas de diferentes formulaciones de ácido hialurónico tras la fabricación (t = 0) y tras almacenamiento durante tres meses a temperatura ambiente (t = 3 meses).

	DIÁMETRO DE GOTA 2R mm		
	t = 5 segundos	t = 30 segundos	t = 300 segundos
<i>a t = 0</i>			
HS2 sin IMECALYTE®	1,8	1,7	2,0
HS2	1,4	1,5	1,5
HS1	1,5	1,4	1,4
<i>a t = 3 meses a RT</i>			
HS2 sin IMECALYTE®	1,9	2,0	1,9
HS2	1,5	1,4	1,5
HS1	1,6	1,5	1,5

Los resultados anteriores demuestran que el IMECALYTE® no presenta un efecto relevante sobre las características de dispersión de gota de las formulaciones de ácido hialurónico. La calidad de dispersión y la formación de la gota de las disoluciones basadas en IMECALYTE® fue muy buena.

- 5 Adicionalmente, se determinó la actividad antimicrobiana de las formulaciones de ácido hialurónico basadas en IMECALYTE® HS1 y HS2. Como organismos de ensayo, se emplearon *S. aureus* (concentración inicial $7,27 \times 10^5/\text{mL}$) y *P. aeruginosa* (concentración inicial $1,29 \times 10^6/\text{mL}$). Con la disolución HS1, la concentración de *P. aeruginosa* viables estuvo por debajo de $10^2/\text{mL}$ tras 6h. Con *S. aureus*, no se pudieron determinar microbios viables tras 14 días. Con la formulación HS2, no se pudieron detectar organismos de *P. aeruginosa* viables tras 7 días. No se pudieron detectar organismos viables de *S. aureus* tras 14 días.
- 10

Los resultados anteriores demuestran que las formulaciones de ácido hialurónico basadas en IMECALYTE® son estables y activas antimicrobianamente.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una preparación farmacéutica que comprende un agente activo, p.ej., prostaglandinas, beta-bloqueantes, agentes para reducir el aumento de presión intraocular, o lubricantes oftalmológicos, y un vehículo, en donde el vehículo comprende una disolución salina acuosa activada electroquímicamente que presenta un contenido de cloro libre de entre 1 y 500 mg/L y un potencial redox de entre +150 y +1350 mV, en donde el agente activo está presente en una fase separada de la disolución salina activada electroquímicamente.
- 2.** La preparación de la reivindicación 1, en donde el contenido de cloro libre está entre 10 y 400 mg/L, particularmente entre 100 y 350 mg/L y/o el potencial redox está entre +650 y +950 mV, particularmente entre +700 y +900 mV.
- 10 **3.** La preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la disolución salina activada electroquímicamente es una disolución de hipoclorito sódico, que particularmente presenta un pH entre 2 y 8.
- 4.** La preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el contenido de clorato y/o el contenido de clorito es inferior a 10 mg/L.
- 15 **5.** La preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que es para una aplicación multi-uso, en particular para administración local o sistémica, y/o para administración ocular, nasal, ótica, tópica, pulmonar, mucosal, oral o intraperitoneal.
- 6.** La preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el agente activo está presente en una fase sólida particulada, una fase líquida hidrofóbica o una fase sólida o líquida que presenta una barrera frente a la disolución salina activada electroquímicamente, particularmente la preparación es una emulsión o dispersión.
- 20 **7.** Una disolución salina acuosa activada electroquímicamente que tiene un contenido de cloro libre de entre 1 y 500 mg/L y un potencial redox de entre +150 y +1350 mV como vehículo para uso en medicina humana.
- 8.** Una disolución salina acuosa activada electroquímicamente para uso según la reivindicación 7, para el lavado de cavidades corporales para aplicación nasal, ocular u ótica.
- 25 **9.** Una preparación farmacéutica que comprende un lubricante oftalmológico y un vehículo, en donde el vehículo comprende una disolución salina acuosa activada electroquímicamente que tiene un contenido de cloro libre de entre 1 y 500 mg/L y un potencial redox de entre +150 y +1350 mV.
- 10.** La preparación de la reivindicación 9, en donde la preparación es una disolución acuosa.
- 30 **11.** La preparación de la reivindicación 9 o 10, en donde el lubricante oftalmológico es un polisacárido o un polímero de polivinilpirrolidona tal como celulosa, un derivado de celulosa, p.ej., hidroxipropilcelulosa, o un glucosamina glicano, p.ej., ácido hialurónico.
- 12.** La preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde no hay presente ningún agente activo y/o conservante adicional.
- 13.** La preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 para uso en el tratamiento y/o la prevención del síndrome de ojo seco.
- 35 **14.** Una preparación farmacéutica que comprende un ingrediente activo y un vehículo, en donde el vehículo comprende una disolución salina acuosa activada electroquímicamente que tiene un contenido de cloro libre de entre 1 y 500 mg/L y un potencial redox de entre +150 y +1350 mV, y el ingrediente activo es un polisacárido o un polímero de polivinilpirrolidona tal como celulosa, un derivado de celulosa, o un glucosamina glicano, p.ej., ácido hialurónico.