



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 799**

51 Int. Cl.:
A61F 9/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01984981 .9**
86 Fecha de presentación : **03.12.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1339386**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54 Título: **Sistema de gelificación reversible para distribución de medicamentos oculares.**

30 Prioridad: **06.12.2000 US 731290**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73 Titular/es: **BAUSCH & LOMB INCORPORATED**
One Bausch & Lomb Place
Rochester, New York 14604-2701, US

72 Inventor/es: **Xia, Erning y**
Smerbeck, Richard, V.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Sistema de gelificación reversible para distribución de medicamentos oculares.

5 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas, en particular a las presentadas como soluciones acuosas tamponadas. Las composiciones objeto son útiles como gotas humectantes y lubricantes para los ojos y como vehículos para administración de fármacos oftálmicos.

Antecedentes

10 Las composiciones oftálmicas para el tratamiento de síntomas de “ojo seco” incluyen demulcentes (o humectantes) para lubricar las superficies de membranas mucosas y para aliviar la sequedad e irritación. El término “demulcente” tal como aquí se utiliza significa un agente, normalmente un polímero soluble en agua, que se aplica tópicamente al ojo para proteger y lubricar las superficies de membranas mucosas y aliviar la sequedad e irritación. Dentro de este
15 significado se utiliza también habitualmente los términos “humectante” y “agente de humectación”. Hay que entender además que algunos constituyentes poseen varios atributos funcionales. Por ejemplo, hay derivados de celulosa que son demulcentes comunes, pero se utilizan también como “agentes de incremento de la viscosidad”. Asimismo, la glicerina es un demulcente conocido, pero se utiliza también como un “agente de ajuste de la tonicidad”. Ejemplos de los demulcentes más utilizados incluyen poli alcohol vinílico, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa y polietilen
20 glicol.

A continuación se dan ejemplos específicos de composiciones oftálmicas conocidas que incluyen varios demulcentes.

25 La Patente estadounidense 5.591.426 para Dabrowski y col describe una solución oftálmica útil como lágrimas artificiales. La referencia incluye un ejemplo específico de una solución acuosa tamponada con borato, con conservante (por ejemplo cloruro de benzalconio), solución acuosa que incluye los siguientes tres demulcentes: 1) glicerina, 2) polivinilpirrolidona, y 3) un derivado de celulosa, por ejemplo hidroxipropil metil celulosa.

30 La Patente estadounidense No. 5.106.615 para Dikstein describe gotas humectantes isotónicas para los ojos que incluyen glicerina, polietilen glicol o propilen glicol con un polímero aniónico como Carbómero 941.

35 La Patente estadounidense No. 2.703.777 para Feinstein y col. describe generalmente un gel oftálmico isotónico tamponado, con conservante, que incluye: 1) un humectante, preferiblemente glicerina (también entran en la lista sorbita y propilen glicol); 2) metil celulosa, y 3) polietilen glicol.

40 La Patente estadounidense No. 4.029.817 para Blanco y col. describe una solución conservante para lentes de contacto que incluye propilen glicol en combinación con polisorbato 80 y/o polivinil pirrolidona. De manera similar, la Patente estadounidense No. 5.141.665 para Sherman describe una solución de limpieza, humectación y almacenamiento para lentes de contacto que incluye propilen glicol como agente de humectación. La Patente estadounidense No. 4.525. 346 para Stark describe una solución tamponada con borato para lentes de contacto con conservante que incluye propilen glicol.

45 Las Patentes estadounidenses Nos. 3.767.788; 3.767.789; 3.856.919; 2.907.985; 3.920.810; 3.947.573; 3.987.163, todas para Rankin, describen soluciones oftálmicas para el tratamiento de “ojo seco”. Estas referencias señalan en general el empleo de poli óxido de etileno, poli sulfonato de estireno y poli acrilamida, con poli alquilen glicoles, por ejemplo, polietilen glicol o propilen glicol. Estas referencias incluyen soluciones de ejemplos específicos que incluyen varios demulcentes combinados entre sí, esto es 1) polietilen glicol, 2) polivinilpirrolidona y 3) un derivado de celulosa, por ejemplo hidroxietilcelulosa.

50 La Patente estadounidense No. 3.549.747 para Krezanoski y col. describe una solución humectante para lentes de contacto con conservante que incluye poli alcohol vinílico con un derivado de celulosa, por ejemplo, hidroxietil celulosa. De forma similar, la Patente estadounidense No. 4.131.651 para Shah y col. describe una solución oftálmica para el tratamiento de ojo seco que incluye poli alcohol vinílico con un derivado de celulosa. La Patente estadounidense
55 No. 4.120.949 para Bapatía y col. describe una solución oftálmica con conservante que incluye 1) poli alcohol vinílico, 2) polivinilpirrolidona, y 3) uno o más derivados de celulosa. También similarmente, la Patente estadounidense No. 4.409.205 para Shively describe un ejemplo específico de una solución oftálmica con conservante que incluye poli alcohol vinílico, poli etilen glicol 6000 y dextrosa. La referencia describe también en general el empleo de agentes de ajuste de la tonicidad oftálmica seleccionados del grupo que consiste en manita, sorbita, dextrosa, sacarosa, urea y
60 glicerina.

65 Las técnicas para formular geles para administración tópica de fármacos oftalmológicamente activos son conocidas en la especialidad, véase, por ejemplo, GB-A-2013084 que describe geles farmacéuticos acuosos pre-formados para aplicación al saco de la conjuntiva del ojo, y Patente GB-A-1571832 y EP-A-0126684 que describen sistemas de suministro de fármaco en la forma de líquidos que se gelifican *in situ* cuando se calientan con el calor del cuerpo del paciente y son útiles en el tratamiento de una diversidad de condiciones oculares. De manera similar, las Patentes estadounidenses 4.888.168 para Potts y col. y 5.800.807 para Hu y col. describen sistemas de gel para administrar fármacos oftálmicos.

ES 2 278 799 T3

El objetivo de diseñar un gel oftálmico es conseguir el gel lo suficientemente fluible para que éste pueda aplicarse convenientemente al ojo, proporcionando al mismo tiempo un gel lo bastante viscoso para prolongar el tiempo de residencia (tiempo de contacto) en el ojo. Pero la viscosidad a la temperatura corporal de conocidos sistemas de gelificación *in situ* puede ser difícil de predecir con certeza. Los geles que tienen viscosidades por encima de 55 centipoises (cps) pueden ser incómodos y estéticamente poco atractivos en el ojo. Por esta razón resulta crítico contar con un gel oftálmico que proporcione el deseado tiempo de residencia (tiempo de contacto) en el ojo, evitando al mismo tiempo la incomodidad y el aspecto cosmético poco atractivo de un gel substancialmente solidificado.

Sería deseable, según esto, proporcionar un gel oftálmico que mejorara el tiempo de contacto entre el tejido ocular diana y un agente farmacéuticamente activo, resolviendo al mismo tiempo los problemas asociados con geles de alta viscosidad. Sería deseable también mejorar la durabilidad y la vida útil de la composición de gel una vez formado, para prolongar además el tiempo de contacto con el tejido ocular diana.

Compendio de la invención

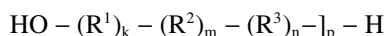
En un modo de realización, la composición objeto se proporciona como una solución acuosa tamponada que incluye un demulcente, preferiblemente un derivado de celulosa. La composición objeto puede estar sin conservante (proporcionada en un formato de dosis unitaria) o puede estar conservada, por ejemplo, con cloruro de bencilalconio, PHMB, ácido sórbico.

Según la presente invención se proporciona una composición acuosa oftálmica para administración tópica que comprende:

- (a) de 5 a 25 por ciento en peso de un copolímero de bloque de óxido de propileno y óxido de etileno en concentración suficiente para proporcionar viscosidad de menos de 25 centipoises a temperatura ambiente y una viscosidad de 25 a 55 centipoises cuando se aplica tópicamente a un paciente.
- b) de 0,1 a 2,0 por ciento en peso de hidroxipropil metilcelulosa en concentración suficiente para mejorar la durabilidad del gel formado por el copolímero de bloque.

La presente invención proporciona una composición de gel oftálmico que prolonga eficazmente el tiempo de residencia en el ojo, siendo al mismo tiempo más cómodo y fácil de aplicar. Esta invención permite el tratamiento de las condiciones del ojo utilizando preparaciones farmacéuticas que gelifican *in situ* cuando se aplican al paciente. Agentes farmacéuticos activos adecuados incluyen β -bloqueantes, inhibidores de anhidrasa carbónica, descongestionantes oftálmicos, antihistaminas, antibióticos y anti-inflamatorios, por nombrar unos cuantos.

El copolímero de bloque del óxido de propileno y óxido de etileno comprende preferiblemente al menos un bloque de óxido de propileno colocado en sandwich entre dos bloques de óxido de etileno. Este se cita comúnmente como copolímero de bloque ABA. En un modo de realización particularmente preferido, la composición del bloque tiene la fórmula química:



donde

R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$

R^2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$

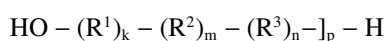
R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$

k es de 2 a 128

m es de 16 a 67; y

p es de 2 a 128.

Los agentes tensioactivos copolímeros de bloque más preferidos son:



donde

R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$

R^2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$

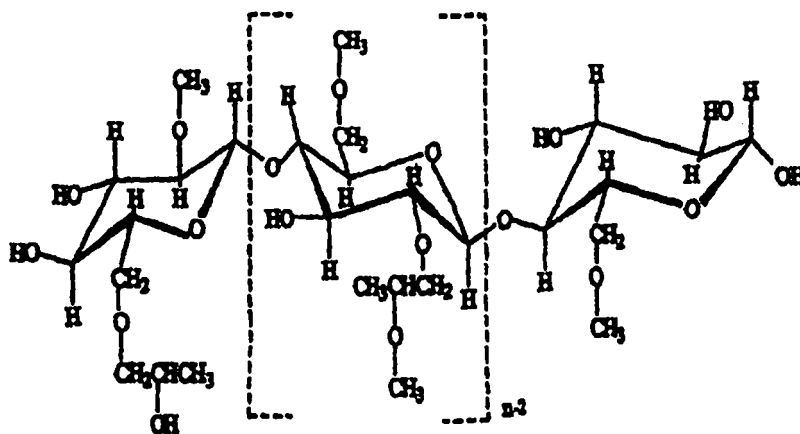
R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$

k es aproximadamente 98 (media)

5 m es aproximadamente 67 (media); y

p es aproximadamente 98 (media).

10 La metilcelulosa útil en la presente invención es, preferiblemente, hidroxipropil metilcelulosa. La composición de hidroxipropil metilcelulosa preferida para utilizarla en la presente invención tiene la fórmula química que se muestra a continuación. Un grupo particularmente preferido de composiciones de metilcelulosa es el comercializado bajo el nombre comercial de "Methocel" por Dow Chemical Company de Midland, Michigan. Ejemplos de composiciones de metilcelulosa útiles incluyen Methocel A, E, F, J y K, así como las series de Methocel 310 de composiciones. Para la composición de la presente invención, el preferido en particular es Methocel E de la composición de la serie Methocel.



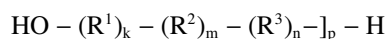
35 El MBTHOCBL más preferido es METHOCBL B.

Descripción detallada de la invención

40 Como se ha descrito previamente, la composición objeto encuentra utilidad particular como gotas humectantes y lubricantes para los ojos (es decir una solución de lágrimas artificiales), un vehículo para administración de fármacos oftálmicos, y como solución que humedece y lubrica una lente de contacto. En la mayor parte de estas aplicaciones, la composición objeto es proporcionada como una solución acuosa tamponada. Tal solución tiene típicamente una viscosidad (a temperaturas ambiente) de 1 a 25 centipoises (cps).

45 Las composiciones oftálmicas presentes incluyen hidroxipropil metilcelulosa y un agente tensioactivo de copolímero de bloque, por ejemplo, un copolímero de bloque de óxido de propileno y óxido de etileno en que el bloque de óxido de propileno está colocado en sandwich entre dos bloques de óxido de etileno.

50 Las presentes composiciones oftálmicas de copolímero de bloque incluyen los agentes tensioactivos que tienen la fórmula:



55 donde

R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$

R^2 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$

60 R^3 es $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$

k es de 2 a 128

m es de 16 a 67; y

65 p es de 2 a 128.

ES 2 278 799 T3

Ejemplos preferidos de estos copolímeros de bloque incluyen agentes tensioactivos de la serie Pluronic™ comercializados por BASF Corporation.

Los derivados de celulosa útiles en la invención incluyen: hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, metil celulosa, hidroxietilcelulosa, por nombrar unos cuantos. En un modo de reacción preferido, la composición comprende hidroxipropil metilcelulosa. Los intervalos de concentraciones adecuados se muestran a continuación.

TABLA 1

Composición de la solución

	Intervalo útil de concentraciones (porcentaje en peso)	Intervalo de concentraciones preferido (porcentaje en peso)	Intervalo de concentraciones más preferido (porcentaje en peso)
Hidroximetil-propilcelulosa	0,1 a 2,0	0,2 a 1,0	0,4 a 0,8
Copolímero de bloque	5 a 25	7 a 18	10 a 15

Se pueden incluir otros demulcentes en la composición en la medida que sean compatibles con el efecto del deseado incremento de la viscosidad con la temperatura. Entre los ejemplos de demulcentes adecuados se pueden incluir polivinil pirrolidona, poli alcohol vinílico, polietilen glicol y otros componentes tales como óxido de polietileno y poli ácido acrílico son específicamente excluidos. En otros modos de realización, se pueden emplear otros demulcentes o demulcentes adicionales en combinación con glicerina y propilen glicol. Se puede utilizar también, por ejemplo, polivinilpirrolidona, poli alcohol vinílico.

Los demulcentes utilizados en la presente invención se emplean en cantidades eficaces (es decir “cantidades demulcentes”) para proporcionar el efecto demulcente, es decir, suficiente para lubricar las superficies de las membranas mucosas para aliviar la sequedad e irritación. Las cantidades específicas de demulcentes utilizados en la presente invención variarán dependiendo de la aplicación; sin embargo diversos demulcentes están formados típicamente por glicerina en un 0,2 a 1,5%, pero preferiblemente aproximadamente 1% (peso/peso); propilen glicol en 0,2 a 1,5%, pero preferiblemente en aproximadamente 1% (peso/peso); derivado de celulosa en 0,2 a 3% pero preferiblemente aproximadamente 0,5% (peso/peso). Si se utilizan demulcentes adicionales, estos se emplean típicamente en las cantidades especificadas en la monografía de los productos de mostrador antes citada. Un derivado de celulosa es una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de grado farmacéutico tal como Methocel E 15 LV-premium de Dow Chemical Company.

Cuando se utiliza, un sistema tampón farmacéuticamente aceptable, un sistema tampón preferido es proporcionado por fosfato de sodio (tanto dibásico como monobásico) en las cantidades necesarias para producir un pH de 6,0 a 8,0, pero más preferiblemente de 7,0 a 7,6.

La composición se puede diseñar para una diversidad de osmolalidades, pero en la mayor parte de las aplicaciones se prefieren las composiciones iso-osmolales (con respecto a los fluidos del ojo). Las osmolalidades varían típicamente entre 175 y 330 mOsm/kg, pero más preferiblemente entre 280 y 320 mOsm/kg. La osmolalidad de la solución se puede ajustar por medio de agentes de ajuste de osmolalidad conocidos, por ejemplo cloruro de sodio y cloruro de potasio, y osmolitos orgánicos.

Como se ha indicado previamente, la composición sujeto puede incluir un conservante en una cantidad eficaz para conservar la solución. Como es conocido en la técnica, la cantidad de conservante requerida variará según el conservante específico y la aplicación, por ejemplo, gotas de ojos humectantes, solución para lentes de contacto, etc. Para aplicaciones de lentes que no son de contacto, el cloruro de benzalconio (BAK) es el conservante preferido que se emplea típicamente en concentraciones de 0,01 a 0,10% (peso/peso). BAK es un conservante muy conocido que comprende una mezcla de cloruros de alquildimetilbenzilamonio. Para aplicaciones de lentes de contacto, se prefieren más otros conservantes tales como ácido sórbico, PHMB y otros compuestos poli cuaternarios. Alternativamente, la composición objeto puede estar sin conservante.

ES 2 278 799 T3

La composición puede incluir un cierto número de componentes adicionales. Por ejemplo, la solución puede incluir edetato de disodio como agente co-conservante y/o quelante.

Ejemplo I

Como ilustración de la presente invención, se da a continuación una formulación de gotas humectantes para ojos preferidas.

TABLA 2

Ingredientes	% (peso/peso)
Pluronic F-127	12,50
Hidroxipropil metilcelulosa	0,50
Fosfato de sodio (dibásico)	0,19
Fosfato de sodio (monobásico)	0,052
Cloruro de sodio (NaCl)	0,84
Edetato disodio (EDTA)	0,10
Cloruro de benzalconio (BAK) (50%)	0,42
Agua purificada	c.s. hasta 100%

La solución se preparó disolviendo la HPMC en agua purificada caliente (85% del peso total de la partida) y se mezcló durante 20 minutos. Se enfrió la solución de HPMC a 5°C y se mezcló de nuevo durante 30 minutos. Se añadieron el Pluronic F-127 y los demás materiales de la lista a la partida y se mezclaron durante más de dos horas.

Ejemplo II

Se determinó el perfil de viscosidades de la solución del Ejemplo I como función de la temperatura empleando un Viscosímetro Brookfield (véase Figura 1)- La solución del Ejemplo I es líquida a temperatura ambiente y a temperatura más alta (temperatura del ojo).

Ejemplo III

Se añadió un fármaco antihistamina al tampón fosfato solo y a la solución completa del Ejemplo I, respectivamente. Conejos blancos de Nueva Zelanda, libres de defectos oculares visibles, recibieron cada uno una sola aplicación intraocular de 30 microlitros del producto de ensayo en cada ojo. Como control sirvió el ojo contralateral, tratado con 100 microlitros de producto control. Se dividieron entonces los animales en cuatro grupos. Los animales del primer grupo recibieron una sola aplicación de 100 microlitros del producto (solución de histamina) en ambos ojos, una hora después del tratamiento inicial. Los animales del segundo grupo recibieron un tratamiento idéntico dos horas después del tratamiento y los del tercer grupo cuatro horas después del tratamiento inicial y los del cuarto grupo seis horas después del tratamiento inicial. Los ojos de todos los animales permanecieron sin lavar. Se registraron las observaciones de opacidad de la córnea, iritis y conjuntivitis 10 minutos después del tratamiento con el producto de ensayo (solución de histamina). Los resultados de los ensayos en conejos mostraron que hay un cambio significativo en el tiempo de duración de acción en términos de reducción de la rojez inducida por la solución de histamina entre el grupo de ensayo y el grupo control. A la temperatura del cuerpo, se forman geles de copolímero de bloque por uniones hidrógeno en el sistema acuoso, causadas por la atracción de los átomos de oxígeno del éter tensioactivo con protones hidrógeno.

ES 2 278 799 T3

TABLA 3

Comparación del tiempo de duración de la acción entre el grupo de ensayo y el grupo control

	Grupo de ensayo	Grupo de Control (tampón fosfato)
Tiempo de duración (horas)	6 – 8 horas	0 – 1 horas

Ejemplo IV

Se añadió un fármaco antihistamina a la solución completa del Ejemplo 1 con y sin HPMC, respectivamente. Los resultados de los ensayos con conejos mostraron que hay un cambio significativo en el tiempo de duración de la acción de reducción en cuanto a la rojez inducida por la solución de histamina entre ambos grupos de ensayo. La adición de HPMC (METHOCEL E) puede fortalecer el gel del copolímero de bloque. Las sales inorgánicas o los electrolitos fuertes reblandecen los geles. Cualquier material añadido a un sistema de gel puede afectar a la resistencia del gel y conseguir las propiedades del producto deseadas.

TABLA 4

Comparación del tiempo de duración de la acción entre ambos grupos de ensayo

	Grupo de ensayo (con HPMC)	Grupo de ensayo (sin HPMC)
Tiempo de duración (horas)	6 – 8 horas	4 – 6 horas

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa oftálmica para administración tópica que comprende:

- (a) de 5 a 25 por ciento en peso de un copolímero de bloque de óxido de propileno y óxido de etileno en concentración suficiente para proporcionar viscosidad de menos de 25 centipoises a temperatura ambiente y una viscosidad de 25 a 55 centipoises cuando se aplica tópicamente a un paciente.
- b) de 0,1 a 2,0 por ciento en peso de hidroxipropil metilcelulosa en concentración suficiente para mejorar la durabilidad del gel formado por el copolímero de bloque.

2. Una composición oftálmica acuosa según la reivindicación 1 que comprende además un agente germicida en una cantidad suficiente para conservar la esterilidad de la composición.

3. Una composición oftálmica acuosa según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en que el copolímero de bloque del óxido de propileno y óxido de etileno comprende al menos un bloque de óxido de propileno en sandwich entre dos bloques de óxido de etileno.

4. Una composición oftálmica acuosa según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende de 7 a 18 por ciento en peso de copolímero de bloque y de 0,2 a 1,0 por ciento de hidroxipropil metilcelulosa.

5. Una composición oftálmica acuosa según la reivindicación 4 que comprende de 10 a 15 por ciento en peso de copolímero de bloque y de 0,4 a 0,6 por ciento en peso de hidroxipropil metilcelulosa.

6. Una composición oftálmica acuosa según cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente tampón.

7. Una composición oftálmica acuosa según la reivindicación 6 que incluye un agente tampón seleccionado entre ácido bórico, borato de sodio, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico.

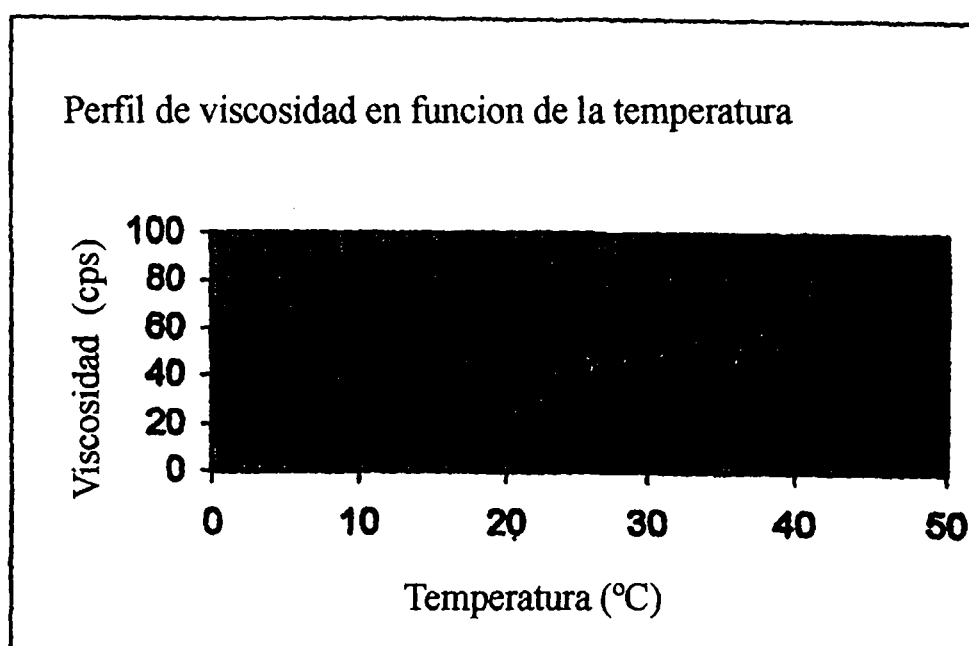


FIGURA 1