

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 016 383**

51 Int. Cl.:

A61K 47/14 (2007.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2018 PCT/IB2018/054546**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2018 WO18235015**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2018 E 18738000 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2025 EP 3641764**

54 Título: **Formulaciones oftálmicas a base de tropicamida**

30 Prioridad:

22.06.2017 IT 201700069664

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2025

73 Titular/es:

**MEDIVIS S.R.L. (100.00%)
Via Carnazza, 34/C
95030 Tremestieri Etneo, Catania, IT**

72 Inventor/es:

MANGIAFICO, SEBASTIANO

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 016 383 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

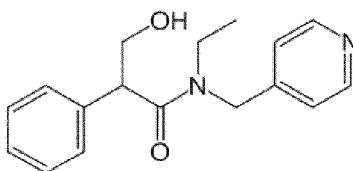
Formulaciones oftálmicas a base de tropicamida

- 5 La presente invención se refiere a una composición oftálmica que comprende tropicamida, al menos una ciclodextrina y al menos un tensioactivo, en la que dicha al menos una ciclodextrina es HP- β -CD a concentraciones de desde el 0,8 hasta el 2,0 % y dicho al menos un tensioactivo es (15)-hidroxiestearato de polietilenglicol a una concentración de desde el 0,8 hasta el 2,0 %.

10 **Antecedentes de la técnica**

- La tropicamida es una molécula de síntesis con acción midriática y ciclopléjica usada en formulaciones oftálmicas a concentraciones normalmente de desde el 0,5 % hasta el 1 %. La principal aplicación es con fines de diagnóstico, para la inspección del fondo de ojo y otras estructuras oculares. Se han notificado indicaciones terapéuticas para casos de conjuntivitis, queratitis, iritis, iridociclitis y uveítis.

La tropicamida (fórmula I)



20

Fórmula (I)

- es una base débil y su solubilidad en agua es bastante baja y puede disminuir adicionalmente en presencia de excipientes tales como tampones, agentes osmotizantes, conservantes, generalmente presentes en una formulación (Saetone *et al.*, Int J Pharm 1988, 43; 67-76). La solubilidad en agua de la tropicamida aumenta a medida que disminuye el pH. Las disoluciones de tropicamida al 1 % necesitan un pH de aproximadamente 5.

- El pH fisiológico de la lágrima es variable en el intervalo de desde 6,5 hasta 7,6, con un valor promedio de $7,0 \pm 0,20$ (Abelson MB, Arch Ophthalmol 1981, 99; 301). El ojo humano tolera poco la administración de colirio con un pH fuera de este intervalo, que reacciona induciendo lagrimeo para restablecer el pH fisiológico. El lagrimeo inducido tiene, como consecuencia inevitable, la disminución de la biodisponibilidad del principio activo (Lee VHL *et al.*, J Ocular Pharmacol 1986, 2; 67-108).

- El colirio de tropicamida disponible actualmente se formula a pH ácidos de desde 4,0 hasta 5,8 (Lik Thai Lim *et al.*, Int J Ophthalmol 2014, 7; 1067-1068) y debe administrarse en dosis repetidas, en algunos casos incluso 3-4 veces a una distancia de 5'. Este tipo de administración provoca un malestar prolongado para el paciente, dado que el ojo irritado por disoluciones ácidas tarda desde 20 hasta 40 minutos en restablecer su pH fisiológico (William H *et al.*, British J Ophthalmol, 1984, 68; 549-552).

- Cappello *et al.* (Int J Pharmaceutics 2001, 213; 75-81) describen la obtención de una disolución de tropicamida al 1 % físicamente estable a pH 7,4 en tampón fosfato 0,02 M: la estabilidad física se obtiene mediante la adición de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) al 4 %. Aunque la concentración de HP- β -CD no es alta, motivos válidos incluyendo el coste, la toxicidad e incluso la biodisponibilidad inducen a los mismos autores a reducir el contenido de HP- β -CD. De hecho, Cappello *et al.* notifican que la concentración de HP- β -CD puede reducirse desde el 4 % hasta el 0,9 % mediante su asociación con hidroxipropilmetilcelulosa al 0,1 %, calentando la formulación en autoclave a 120 °C durante 20 minutos, y después agitando la disolución durante 6 días a temperatura ambiente. Es evidente que el procedimiento, especialmente para las altas temperaturas requeridas y el tiempo, no es escalable a nivel industrial.

- Carmignani C *et al.* (Drug Development Industrial Pharmacy 2002, 28; 101-105, 2002) obtienen una disolución de TRP al 1 % con tensioactivos. Se describen cuatro disoluciones de TRP al 1 %, que contienen tiloxapol (TY), Pluronic P85 (PL), Cremophor (CR) y asociaciones de CR y PL, respectivamente. De estas 4 disoluciones, sólo las 2 primeras se formulan a pH neutro (7,0-7,2), mientras que, para las otras dos, el pH no supera pH 6,2, estando por tanto por debajo del límite de tolerabilidad del ojo. Con respecto a los tensioactivos, para TY existe una toxicidad *in vitro* considerable en células RAW 264.7 (similares a macrófagos murinos) y en células NIH/3T3 (fibroblastos murinos). En general, la toxicidad de TY se reduce asociándolo con dipalmitoilfosfatidilcolina, lo que limita la interacción de TY con la membrana celular (Jung-Hua Steven Kuo Pharm Res 2006, 23). Para PL, los tensioactivos poliméricos que consisten en bloques de copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, en proporciones variables y de diferentes pesos moleculares, el uso oftalmológico es amplio. El documento US 5.252.246 describe un uso relativamente seguro de Pluronic 85 de hasta el 10 %. En Carmignani *et al.*, Pluronic P85 se usa en su lugar a concentraciones superiores al 15 %, cuya concentración está por encima de los límites

de seguridad. Por tanto, un porcentaje tan alto, PL al 15 %, requerido para solubilizar TRP al 1 % a pH 7,2, se tolera poco incluso a pH neutro. El artículo de CAPPELLO BRUNELLA *ET AL.*: "Solubilization of tropicamide by hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and water-soluble polymers: *In vitro/in vivo* studies", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER, ÁMSTERDAM, NL, vol. 213, n.º 1-2, 1 de febrero de 2001 (01-02-2001), páginas 75-81, da a conocer una disolución oftálmica (3) que comprende tropicamida, hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 1 % e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 0,1 %. La HPMC es un emulsionante bien conocido y puede usarse como tensioactivo. No se menciona el presente tensioactivo.

Por tanto, se siente fuertemente la necesidad de disponer de una formulación acuosa a base de tropicamida con un pH neutro, que sea bien tolerada por el ojo para obtener un tiempo de residencia precorneal más prolongado y, por tanto, una mayor biodisponibilidad del fármaco en comparación con la observada con las composiciones disponibles actualmente.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a una composición oftálmica que comprende tropicamida según la reivindicación 1.

Se demostró que dicha composición, formulada tal como se describe en la presente invención, se tolera bien cuando se administra al ojo, además de ser físicamente estable durante 24 meses.

Los siguientes ejemplos demuestran cómo los dos excipientes, ciclodextrina y tensioactivo según la reivindicación 1, usados en combinación, muestran sorprendentemente un efecto de solubilización sinérgico tal como para permitir la reducción de la concentración de los volúmenes requeridos cuando se usan individualmente. Esto significa que el contenido total proporcionado por la suma de ciclodextrina y tensioactivo, requeridos para mantener la tropicamida en disolución a pH neutro, es menor que el contenido requerido de ciclodextrina o tensioactivo usados individualmente.

Los efectos ventajosos observados con la formulación según la presente invención se consiguen mediante la sinergia entre ciclodextrina y un tensioactivo, en la que dicho tensioactivo consiste en un compuesto distinto de una ciclodextrina.

La composición según la presente invención se formula a temperatura ambiente, sin requerir tiempos prolongados para la disolución de la tropicamida.

Dicha ciclodextrina es HP-β-CD. La concentración de HP-β-CD es de desde el 0,8 hasta el 2,0 %.

Dicho tensioactivo es (15)-hidroxiestearato de polietilenglicol (Solutol HS 15 SOL) a una concentración de desde el 0,8 hasta el 2,0 %.

Con el fin de obtener el pH neutro, la composición comprende un tampón fosfato, citrato o borato en un intervalo de pH de desde 6,5 hasta 7,4 y preferiblemente desde pH 6,8 hasta pH 7,2. Para la corrección del pH, pueden usarse disoluciones ácidas fuertes o bases fuertes.

En una realización, dicha composición comprende agentes osmotizantes preferiblemente seleccionados del grupo que comprende glicerol, sorbitol, manitol, trehalosa y cloruro de sodio.

En una realización, dicha composición también comprende polímeros viscosos preferiblemente seleccionados del grupo que comprende Carbopol, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa, HP-guar, dextrano y ácido hialurónico, preferiblemente hialuronato de sodio (HA) a concentraciones de desde el 0,01 % hasta el 0,25 %, o de desde el 0,08 hasta el 0,2 %.

En una realización, dicha composición también comprende conservantes preferiblemente seleccionados del grupo que comprende ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), cloruro de benzalconio o polihexanida (PHMB).

La composición según la presente invención se ejemplifica en los siguientes ejemplos.

Ejemplos 1-3: formulaciones de TRP + HP-β-CD + SOL a diferentes concentraciones de TRP

Componentes	Ejemplo 1, % p/p	Ejemplo 2, % p/p	Ejemplo 3, % p/p
TRP	0,5	1,0	0,2
HP-β-CD	1,0	2,0	0,5
SOL	1,5	2,5	0,8

ES 3 016 383 T3

Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,2	0,2	0,2
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	0,065	0,065	0,065
Glicerol	0,9	0,9	0,9
Manitol	2,0	2,0	2,0
Hialuronato de sodio	0,15	0,15	0,15
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,025	0,025	0,025
PHMB	0,001	0,001	0,001
Agua purificada	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g

Ejemplos 4-6 (no forman parte de la invención): formulaciones de TRP al 1 % que comprenden Me-β-CD, Sb-β-CD o γ-CD

Componentes	Ejemplo 4, % p/p	Ejemplo 5, % p/p	Ejemplo 6, % p/p
TRP	1,0	1,0	1,0
Metil-β-ciclodextrina (Me-β-CD)	1,5		
Sulfobutil éter-ciclodextrina (Sb-β-CD)		2,0	
γ-Ciclodextrina			2,5
SOL	2,5	2,5	2,5
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,2	0,2	0,2
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	0,065	0,065	0,065
Glicerol	0,9	0,9	0,9
Manitol	2,0	2,0	2,0
Hialuronato de sodio	0,15	0,15	0,15
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,025	0,025	0,025
PHMB	0,001	0,001	0,001
Agua purificada	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g

5

Ejemplos 7-9: formulaciones de TRP al 1 % que comprenden Cremophor, Tween 80, Pluronic 85

Componentes	Ejemplo 7, % p/p	Ejemplo 8, % p/p	Ejemplo 9, % p/p (no forma parte de la invención)
TRP	1,0	1,0	1,0
HP-β-CD	2,0	2,0	2,5
Aceite de ricino polietoxilado (Cremophor)	2,5		
Tween 80		2,0	
Pluronic P85			2,5
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,2	0,2	0,2
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	0,065	0,065	0,065
Glicerol	0,9	0,9	0,9
Manitol	2,0	2,0	2,0
Hialuronato de sodio	0,15	0,15	0,15
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,025	0,025	0,025
PHMB	0,001	0,001	0,001
Agua purificada	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g

Ejemplos 10-14: formulaciones de TRP al 1 % que comprenden agentes espesantes

ES 3 016 383 T3

Componentes	Ejemplo 10, % p/p	Ejemplo 11, % p/p	Ejemplo 12, % p/p	Ejemplo 13, % p/p	Ejemplo 14, % p/p
TRP	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
HP-β-CD	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
SOL	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065
Glicerol	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Manitol	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,4				
Carbopol		0,2			
Poli(alcohol vinílico)			0,5		
HP-guar				1,0	
Dextrano					5,0
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
PHMB	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Agua purificada	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g

Ejemplos 15-19 (no forman parte de la invención): formulaciones similares a las formulaciones de los ejemplos 10-14 pero que no comprenden ciclodextrinas

5

Componentes	Ejemplo 15, % p/p	Ejemplo 16, % p/p	Ejemplo 17, % p/p	Ejemplo 18, % p/p	Ejemplo 19, % p/p
TRP	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
SOL	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065
Glicerol	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Manitol	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,4				
Carbopol		0,2			
Poli(alcohol vinílico)			0,5		
HP-guar				1,0	
Dextrano					5,0
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
PHMB	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Agua purificada	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g

Ejemplos 20-22 (no forman parte de la invención): formulaciones similares a las formulaciones de los ejemplos 7-9 pero que no comprenden ningún tensioactivo

Componentes	Ejemplo 20, % p/p	Ejemplo 21, % p/p	Ejemplo 22, % p/p
TRP	1,0	1,0	1,0

ES 3 016 383 T3

HP-β-CD	2,0	2,0	2,5
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,2	0,2	0,2
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	0,065	0,065	0,065
Glicerol	0,9	0,9	0,9
Manitol	2,0	2,0	2,0
Hialuronato de sodio	0,15	0,15	0,15
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,025	0,025	0,025
PHMB	0,001	0,001	0,001
Agua purificada	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g

Ejemplos 23-24 (no forman parte de la invención): formulaciones similares a las formulaciones de los ejemplos 1-2 pero que no comprenden ningún tensioactivo

Componentes	Ejemplo 23, % p/p	Ejemplo 24, % p/p
TRP	0,5	1,0
HP-β-CD	1,0	2,0
Fosfato de sodio dibásico dodecahidratado	0,2	0,2
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	0,065	0,065
Glicerol	0,9	0,9
Manitol	2,0	2,0
Hialuronato de sodio	0,15	0,15
EDTA-Na ₂ *2H ₂ O	0,025	0,025
PHMB	0,001	0,001
Agua purificada	hasta 100 g	hasta 100 g

5

A continuación se proporcionan estudios de estabilidad relacionados con las formulaciones de los ejemplos 1 a 24.

10

Debe observarse que, en lo que respecta a los ejemplos comparativos 15 a 24, no pudieron llevarse a cabo los mismos estudios porque la TRP en dichas formulaciones no se disolvió cuando se trabajaba a 25 °C o, en el plazo de un mes desde la preparación, se produjo la formación de un precipitado.

Por el contrario, para las formulaciones que comprenden los componentes según la presente invención, se obtuvieron los siguientes datos.

15

Estabilidad de las formulaciones de los ejemplos 1-5 a una temperatura de 25 ± 2 °C.

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	
Meses	Valor inicial	% de TRP	0,5	1,0	0,2	1,0	1,0
		pH	7,0	7,0	7,1	7,0	7,0
		mOsm/kg	285	290	283	288	288
	3	% de TRP	0,5	1,0	0,2	1,0	1,0
		pH	7,0	7,0	7,1	7,0	7,0
		mOsm/kg	287	292	285	291	290
	12	% de TRP	0,5	1,0	0,2	1,0	1,0
		pH	7,0	6,9	7,1	7,0	6,9
		mOsm/kg	288	295	288	295	294
	18	% de TRP	0,5	1,0	0,2	1,0	1,0
		pH	7,0	6,9	7,0	6,9	6,9
		mOsm/kg	292	298	293	298	298
	24	% de TRP	0,5	1,0	0,2	1,0	1,0
		pH	6,9	6,8	7,0	6,9	6,8
		mOsm/kg	295	301	295	302	300

Estabilidad de las formulaciones de los ejemplos 6-10 a una temperatura de 25 ± 2 °C.

ES 3 016 383 T3

			Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Meses	Valor inicial	% de TRP	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
		pH	7,0	7,1	7,1	7,0	7,1
		mOsm/kg	290	289	290	288	291
	3	% de TRP	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
		pH	7,0	7,1	7,0	7,0	7,1
		mOsm/kg	293	292	293	290	291
	12	% de TRP	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
		pH	6,9	7,1	7,0	6,9	7,1
		mOsm/kg	296	295	296	293	293
	18	% de TRP	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
		pH	6,9	7,1	7,0	6,9	7,0
		mOsm/kg	298	302	300	294	295
	24	% de TRP	0,9	1,0	0,9	1,0	1,0
		pH	6,8	6,9	6,9	6,9	6,9
		mOsm/kg	301	303	302	298	301

5 Las composiciones de los ejemplos 11-14 comprenden TRP, HP- β -CD y Solutol a las mismas concentraciones incluidas en la composición según el ejemplo 2 y el ejemplo 10, siendo la diferencia la presencia de agentes espesantes. Los datos de estabilidad obtenidos son superponibles con los datos obtenidos en ausencia de agentes espesantes, lo que confirma que se obtiene el efecto de estabilización debido al efecto sinérgico de las ciclodextrinas y el tensioactivo y no se ve afectado por la adición de agentes espesantes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición oftálmica que comprende tropicamida, al menos una ciclodextrina y al menos un tensioactivo, en la que dicha al menos una ciclodextrina es HP- β -CD a concentraciones de desde el 0,8 hasta el 2,0 % y dicho al menos un tensioactivo es (15)-hidroxiestearato de polietilenglicol a una concentración de desde el 0,8 hasta el 2,0 %.
- 10 2. Composición oftálmica según la reivindicación 1, en la que dicha tropicamida está a concentraciones de desde el 0,1 % hasta el 1,2 %, preferiblemente desde el 0,2 hasta el 1 %, incluso más preferiblemente desde el 0,4 hasta el 0,8 %.
- 15 3. Composición oftálmica según una de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende un tampón fosfato, citrato o borato y está en un intervalo de pH desde 6,5 hasta 7,4, preferiblemente desde pH 6,8 hasta pH 7,2.
- 20 4. Composición oftálmica según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además agentes osmotizantes y/o polímeros espesantes y/o conservantes.
5. Formulación farmacéutica que es colirio que comprende la composición oftálmica según una de las reivindicaciones 1 a 4 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. Formulación según la reivindicación 5 para su uso en la inspección del fondo de ojo y otras estructuras oculares, en el tratamiento terapéutico de conjuntivitis, queratitis, iritis, iridociclitis y/o uveítis.