



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 871**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **04740995 .8**
86 Fecha de presentación : **14.07.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1663141**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Solución farmacéutica, acuosa, que contiene oximetazolina y/o xilometazolina.**

30 Prioridad: **13.08.2003 DE 103 37 186**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Böhme, Frank;**
Eschenbach, Bernd;
Färber, Dagmar;
Hey, Claudia;
Pfaff, Barbara y
Tschaikin, Marion

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 282 871 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

Solución farmacéutica, acuosa, que contiene oximetazolina y/o xilometazolina.

5 La presente invención se refiere a una solución acuosa, estable, que contiene oximetazolina y/o xilometazolina, una sal de cinc y una sal tampón. La solución acuosa es adecuada, especialmente, para la administración local en la nariz para deshinchar las mucosas.

10 La oximetazolina [el 6-terc.-butil-3-(4,5-dihidro-1-*H*-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetilfenol] y la xilometazolina [el 2-(4-terc.-butil-2,6-dimetilbencil)-4,5-dihidro-1-*H*-imidazol] son imidazol- α -simpatomiméticos que actúan como vasoconstrictores, que, preferentemente, se emplean localmente para eliminar el hinchamiento de las mucosas nasales. En este caso se utilizan, especialmente, soluciones acuosas.

15 La oximetazolina y la xilometazolina son inestables en solución acuosa. La oximetazolina y la xilometazolina son ciertamente estables en solución acuosa en forma de sus sales de hidrocloreto, sin embargo se produce también en la misma una degradación hidrolítica, indeseable, de los productos activos, durante el almacenamiento, especialmente a temperatura elevada, especialmente debido a la disociación hidrolítica del anillo de imidazol. Se forman productos de degradación indeseables, que pueden presentar el peligro de efectos secundarios dañinos cuando se utilice la solución acuosa como medicamento, y disminuye el contenido en producto activo. En conjunto se reduce la conservación de la solución acuosa.

20 Como consecuencia de la disociación hidrolítica del anillo del imidazol se forman a partir de la oximetazolina y de la xilometazolina en solución acuosa especialmente *N*-(2-aminoetil)-2-[4-(1,1-dimetiletil)-3-hidroxi-2,6-dimetilfenil]-acetamida y respectivamente la *N*-(2-aminoetil)-2-[4-(1,1-dimetiletil)-2,6-dimetilfenil]acetamida. Estos productos de degradación han sido citados, también, como impurezas en el libro europeo de medicamentos 2003 en las monografías correspondientes a estos productos activos.

25 La degradación hidrolítica de la oximetazolina y de la xilometazolina puede evitarse si se emplea un disolvente no acuoso en lugar de un disolvente acuoso, por ejemplo aceites o disolventes orgánicos. Sin embargo, los aceites presentan una viscosidad comparativamente elevada así como una humectabilidad peor de las superficies hidrófilas, lo cual se opone, en el caso de una aplicación nasal, a una fina distribución del producto activo contenido sobre las mucosas nasales. Los disolventes orgánicos no son, en su mayoría, toxicológicamente inocuos y/o conducen a irritaciones de las mucosas nasales. Del mismo modo, las formulaciones no acuosas se presentan como adecuadas, de una manera menos buena, para el desarrollo de soluciones del producto activo debido a su viscosidad o bien a las posibles interacciones con los agentes de envasado y con los sistemas de dosificación, especialmente aquellos constituidos por materiales sintéticos. Esto es válido, especialmente, para los frascos pulverizadores de materiales sintéticos, que encuentran amplia aplicación para los productos rinológicos.

30 La tarea de la presente invención consistía en poner a disposición una solución acuosa de oximetazolina y/o de xilometazolina con elevada estabilidad. Especialmente debería evitarse la degradación hidrolítica como consecuencia de la disociación del anillo de imidazol.

35 Sorprendentemente, se ha encontrado que puede obtenerse una solución acuosa, estable, con oximetazolina y/o con xilometazolina si ésta contiene, además de la oximetazolina y/o de la xilometazolina, una sal de cinc y una sal tampón. Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una solución acuosa que contiene, al menos, oximetazolina y/o xilometazolina, una sal de cinc y una sal tampón.

40 Una solución acuosa, en el sentido de la invención, se presenta cuando al menos una parte del disolvente contenido esté constituido por agua. Como otros componentes del disolvente pueden estar contenidos todos los disolventes que sean adecuados para la aplicación nasal, especialmente alcoholes tales como por ejemplo el etanol, el propanol, el propanodiol o el glicerol. Preferentemente, la solución acuosa contiene, como disolventes, el agua o las mezclas de etanol-agua, de forma especialmente preferente el disolvente está constituido por agua.

45 En la solución acuosa, según la invención, la oximetazolina y/o la xilometazolina están contenidas, preferentemente, en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, en forma de hidrocloreto o como nitrato. La oximetazolina y/o la xilometazolina están contenidas, de forma especialmente preferente, respectivamente como hidrocloreto. En tanto en cuanto estén contenidas en la presente solicitud de patente indicaciones cuantitativas de la oximetazolina o bien de la xilometazolina, éstas se refieren, respectivamente, a la correspondiente sal de hidrocloreto. Las otras formas salinas de nitrato de oximetazolina o de xilometazolina se emplearán en la cantidad equimolar correspondiente a la correspondiente sal de hidrocloreto.

50 Como sales de cinc pueden emplearse, según la invención, todas las sales de cinc farmacéuticamente aceptables. Preferentemente están contenidos el cloruro de cinc, el lactato de cinc, el sulfato de cinc, el citrato de cinc, el acetato de cinc, el histidinato de cinc, el orotato de cinc, el aspartato de cinc y/o el gluconato de cinc. Preferentemente está contenido el gluconato de cinc como sal de cinc.

55 Las sales tampón, en el sentido de la presente invención, son las sales de los ácidos débiles con bases fuertes o de bases débiles con ácidos fuertes, que se disocian por completo en solución acuosa y que formen un sistema tampón

en presencia de los ácidos o bien de las bases correspondientes, que forman la sal. Las sales tampón, que pueden ser empleadas según la invención, son, por ejemplo, sales de metales alcalinos, especialmente, las sales de sodio y/o de potasio, de ácidos orgánicos o inorgánicos, débiles, farmacéuticamente empleables tales como, por ejemplo, el ácido acético o el ácido cítrico o el ácido bórico. De forma especialmente preferente está contenido el citrato de sodio como sal tampón.

De acuerdo con una forma ventajosa de realización de la invención, la solución acuosa contiene, además, un ácido o una base farmacéuticamente aceptables. Como ácidos o bases pueden estar contenidos todos los ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, que no conduzcan a incompatibilidades con los otros componentes de la solución acuosa, según la invención. Como ácido es preferente, respectivamente, el ácido que forma la sal tampón, es decir la forma ácida del anión contenido en la sal tampón, o como base la base que forma la sal tampón, es decir la forma básica del catión contenido en la sal tampón. De manera ejemplificativa, en la solución acuosa, según la invención, puede estar contenido, además de la sal tampón constituida por el citrato de sodio, el ácido cítrico, es decir la forma ácida de los iones citrato contenidos como anión en la sal tampón, o NaOH, es decir la forma básica de los iones sodio contenidos a modo de catión en la sal tampón.

La solución acuosa, según la invención, puede aplicarse, para la utilización nasal, en todas las formas medicamentosas adecuadas para la administración nasal, tales como, por ejemplo, gotas nasales o aerosoles nasales, por medio de dispositivos de dosificación adecuados tales como frascos con dispositivo de goteo o bombas para la pulverización nasal.

Según una forma conveniente de realización de la invención, la solución acuosa presenta un valor del pH desde pH 4 hasta pH 7,5, preferentemente un valor del pH desde pH 5,0 hasta pH 7,2, de forma especialmente preferente un valor del pH de aproximadamente pH 6,0. El ajuste exacto del valor del pH puede llevarse a cabo en este caso mediante la adición de ácidos o bien de bases correspondientes a la sal tampón y/o mediante la adición de otro ácido o base fisiológicamente compatibles. De manera ejemplificativa puede ajustarse el valor del pH deseado de una solución, que contenga citrato de sodio, mediante la adición de la forma ácida del anión contenido en la sal tampón, es decir mediante la adición de ácido cítrico o bien mediante la adición de la forma básica del catión, contenido en la sal tampón, es decir mediante la adición de NaOH y/o mediante la adición de otro ácido o bien base, especialmente mediante la adición de ácido clorhídrico o de lejía de hidróxido de sodio.

Para mejorar la compatibilidad de la solución acuosa en el caso de la aplicación sobre las mucosas nasales, es ventajoso formular esta solución en forma isotónica. La isotonicidad se presenta a una osmolalidad de aproximadamente 280 mOsm. El ajuste de la osmolalidad puede llevarse a cabo mediante la variación de la cantidad de los productos disueltos, contenidos en la solución acuosa junto a la oximetazolina y/o junto a la xilometazolina, es decir de la sal de cinc, de la sal tampón así como de los otros productos contenidos, en caso dado, y/o mediante adición de un agente isotonizante, preferentemente de una sal fisiológicamente compatible, tal como por ejemplo cloruro de sodio o cloruro de potasio, o de un poliol fisiológicamente compatible, tal como por ejemplo un alcohol sacárico, especialmente sorbitol o glicerina, a la concentración necesaria para la isotonización. Preferentemente, el ajuste de la osmolalidad se lleva a cabo mediante elección de la cantidad de productos disueltos contenidos de todos modos en la solución acuosa, de tal manera que no sea necesario añadir un agente isotonizante.

La solución acuosa, según la invención, contiene la oximetazolina y/o la xilometazolina en una concentración desde un 0,005% en peso hasta un 1,0% en peso. Preferentemente la oximetazolina y/o la xilometazolina están contenidas en una concentración desde un 0,01% en peso hasta un 0,5% en peso, de forma especialmente preferente en una concentración comprendida entre un 0,05% en peso hasta un 0,1% en peso.

La solución acuosa, según la invención, contiene la sal de cinc en una proporción cuantitativa desde un 0,1% en peso hasta un 10% en peso. Preferentemente, la sal de cinc está contenida en una proporción cuantitativa desde un 1,8 hasta un 6,0% en peso.

La sal tampón está contenida en una proporción cuantitativa desde un 0,01% en peso hasta un 3,0% en peso. Preferentemente la sal tampón está contenida en una proporción cuantitativa desde un 0,2 hasta un 1,5% en peso.

Según una forma ventajosa de realización, la solución acuosa, según la invención, contiene desde un 0,005% en peso hasta un 0,1% en peso de hidrocloreto de oximetazolina o de hidrocloreto de xilometazolina, desde un 1% en peso hasta un 10% en peso de gluconato de cinc y desde un 0,5% en peso hasta un 5% en peso de citrato y presenta un valor del pH de 6 aproximadamente.

Según una forma ventajosa de realización de la invención, la solución acuosa contiene únicamente uno de los productos activos constituidos por la oximetazolina y por la xilometazolina en forma de su sal de hidrocloreto.

Los ejemplos explican la invención sin que limiten la misma.

ES 2 282 871 T3

Ejemplo 1

5	Hidrocloruro de oximetazolina	2,625 g
	Gluconato de cinc	300,00 g
10	NaOH, 1 mol/litro	51,20 ml
	Citrato de sodio	41,440 g
15	Agua para finalidades de inyección	4604,735 g
	Valor del pH	5,99
20	Osmolalidad	280 mOsm/l

25 *Procedimientos de obtención*

Se dispone, de antemano, agua para inyección. Las sustancias, pesadas por diferencia, se añaden en porciones y se disuelven, bajo agitación. La solución preparada se filtra a través de un filtro estéril de 0,2 μm y se envasa en los recipientes previstos para esta finalidad.

30 Ejemplo 2

35	Hidrocloruro de oximetazolina	2,625 g
	Gluconato de cinc	200 g
40	NaOH 1 mol/litro	32 ml
	Citrato de sodio	65,94 g
45	Agua para finalidades de inyección	4699,435 g
	Valor del pH	6,00
50	Osmolalidad	280 mOsm/l

55 La obtención de la solución acuosa se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 1.

60

65

ES 2 282 871 T3

Ejemplo 3

5	Hidrocloruro de oximetazolina	2,625 g
	Gluconato de cinc	90,0 g
10	Ácido cítrico	2,140 g
	Citrato de sodio	105,84 g
15	Agua para finalidades de inyección	4799,395 g
	Valor del pH	6,00
20	Osmolalidad	280 mOsm/l

Ejemplo 4

(Ejemplo comparativo sin sal de cinc)

30	Hidrocloruro de oximetazolina	2,625 g
	Ácido cítrico	8,480 g
35	Citrato de sodio	144,100 g
	Agua para finalidades de inyección	4844,795 g
40	Valor del pH	5,99
	Osmolalidad	291 mOsm/l

La obtención de la solución acuosa se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 1.

Ejemplo 5

50	Hidrocloruro de xilometazolina	1,000 g
	Gluconato de cinc	60,00 g
55	NaOH, 1 mol/litro	10,24 ml
	Citrato de sodio	8,288 g
60	Agua para	954,0 g
	Valor del pH	6,0
65	Osmolalidad	290 mOsm/l

ES 2 282 871 T3

La obtención de la solución acuosa se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 1.

Ejemplo 6

5	Hidrocloruro de oximetazolina	0,500 g
	Gluconato de cinc	60,00 g
10	NaOH, 1 mol/litro	22,0 ml
	Citrato de sodio	8,288 g
15	Agua para finalidades de inyección	942,1 g
	Valor del pH	7,0
20	Osmolalidad	302 mOsm/l

La obtención de la solución acuosa se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 1.

Ejemplo 7

30	Hidrocloruro de oximetazolina	0,500 g
	Gluconato de cinc	60,00 g
35	Ácido cítrico	1,441 g
	Citrato de sodio	8,288 g
40	Agua para finalidades de inyección	963,7 g
	Valor del pH	5,0
45	Osmolalidad	302 mOsm/l

La obtención de la solución acuosa se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 1.

Ejemplo 8

55	Hidrocloruro de oximetazolina	0,525 g
	Gluconato de cinc	60,00 g
60	Acetato de sodio	9,935 g
	Agua para finalidades de inyección	959,5 g
	Valor del pH	6,0
65	Osmolalidad	285 mOsm/l

ES 2 282 871 T3

La obtención de la solución acuosa se lleva a cabo de manera análoga a la del ejemplo 1.

La estabilidad de la formulación, según la invención, se ensayó según un ensayo bajo estrés. Para ello se almacenaron recipientes, que contenían las soluciones según el ejemplo 1 así como, con fines comparativos, recipientes que contenían la solución según el ejemplo 4, a 30°C y con una humedad relativa del aire del 65% (rF), así como a 40°C y con una rF del 75%. Como paso previo al almacenamiento, así como al cabo de un tiempo de almacenamiento de 52 semanas o bien de 26 semanas, se tomaron, respectivamente, dos recipientes para la determinación del contenido en oximetazolina así como también para la determinación de sus productos de descomposición y se ensayaron por medio de cromatografía líquida a alta presión (HPLC).

Los ensayos cromatográficos por HPLC se llevaron a cabo con solución tampón pH 2,5/acetonitrilo 828/172 (V/V) como eluyentes. Columna: LiChrospher® 100 CN, detección a 215 nm.

Los resultados de los ensayos de estabilidad se han representado en la tabla 1.

TABLA 1

Datos de estabilidad de la oximetazolina y cinc

Almacenamiento [semanas]	Condiciones del almacenamiento	0,05 % de oximetazolina sin cinc (ejemplo 4)		0,05 % de oximetazolina con 1,8 % de cinc (ejemplo 3)	
		Oximetazolina [%]	Producto de la hidrólisis [%]	Oximetazolina [%]	Producto de la hidrólisis [%]
0		101,7	< 0,05	100,6	< 0,05
26	30°C/65 % rF	103,4	0,33	101,9	0,27
26	40°C/75 % rF	100,2	1,50	99,6	1,17
52	30°C/65 % rF	101,5	0,68	101,1	0,58

Almacenamiento [semanas]	Condiciones del almacenamiento	0,05 % de oximetazolina con 6,0 % de cinc (ejemplo 1)	
		Oximetazolina [%]	Producto de la hidrólisis [%]
0		102,5	< 0,05
26	30°C/65 % rF	104,0	0,27
26	40°C/75 % rF	98,3	0,98
52	30°C/65 % rF	102,5	0,59

Los resultados muestran claramente que la formulación, según la invención, presenta una estabilidad claramente mayor frente a la solución comparativa, sin cinc.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Solución farmacéutica, acuosa, que contiene, al menos, oximetazolina y/o xilometazolina, una sal de cinc y una sal tampón.
2. Solución farmacéutica, acuosa, según la reivindicación 1, **caracterizada** porque, como producto activo, está o están contenidas la oximetazolina y/o la xilometazolina, en forma de su sal de hidrócloruro.
- 10 3. Solución farmacéutica, acuosa, según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada** porque, como sal de cinc, está contenido el cloruro de cinc, el lactato de cinc, el sulfato de cinc, el citrato de cinc, el acetato de cinc, el histidinato de cinc, el orotato de cinc, el aspartato de cinc y/o gluconato de cinc.
- 15 4. Solución farmacéutica, acuosa, según la reivindicación 3, **caracterizada** porque, como sal de cinc, está contenido el gluconato de cinc.
5. Solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque, como sal tampón, está contenido el citrato de sodio.
- 20 6. Solución acuosa según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque está o están contenidos uno o varios ácidos o una o varias bases.
7. Solución acuosa, según la reivindicación 6, **caracterizada** porque, como ácido, está contenido, respectivamente, el ácido que forma la sal tampón, es decir la forma ácida del anión contenido en la sal tampón, o como base está contenida la base que forma la sal tampón, es decir la forma básica del catión contenido en la sal tampón.
- 25 8. Solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque la solución presenta un valor del pH desde pH 4 hasta pH 7,5.
9. Solución farmacéutica, acuosa, según la reivindicación 8, **caracterizada** porque la solución presenta un valor del pH desde pH 5,0 hasta pH 7,2, especialmente un valor del pH de pH 6,0 aproximadamente.
- 30 10. Solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque la solución presenta una osmolalidad de 280 mOsm aproximadamente.
- 35 11. Solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque está contenida la oximetazolina y/o la xilometazolina en una concentración desde un 0,005% en peso hasta un 1,0% en peso.
- 40 12. Solución farmacéutica, acuosa, según la reivindicación 11, **caracterizada** porque está contenida la oximetazolina y/o la xilometazolina en una concentración desde un 0,01% en peso hasta un 0,5% en peso, especialmente en una concentración desde un 0,05% en peso hasta un 0,1% en peso.
- 45 13. Solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque la sal de cinc está contenida en una concentración desde un 0,1% en peso hasta un 10% en peso.
14. Solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la sal tampón está contenida en una concentración desde un 0,01% en peso hasta un 3% en peso.
- 50 15. Solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque contiene aproximadamente desde un 0,005% en peso hasta un 0,1% en peso de oximetazolina y/o de xilometazolina, desde un 1% en peso hasta un 10% en peso de gluconato de cinc, así como un tampón citrato con un valor del pH de 6,0 aproximadamente.
- 55 16. Solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada** porque únicamente contiene uno de los productos activos constituidos por la oximetazolina y por la xilometazolina en forma de su sal de hidrócloruro.
- 60 17. Empleo de la solución farmacéutica, acuosa, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de un medicamento para eliminar el hinchamiento local de las mucosas nasales.