

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 532**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/382 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08380004 .5**

96 Fecha de presentación: **10.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2036538**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE DE TIMOLOL, DORZOLAMIDA Y BRIMONIDINA.**

30 Prioridad:
12.09.2007 MX MX07011165

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.11.2011

73 Titular/es:
JIMÉNEZ BAYARDO, ARTURO
AVENIDA HIDALGO NO. 737, COLONIA CENTRO
GUADALAJARA, JALISCO 44100, MX

72 Inventor/es:
Tornero Montaña, José Rubén;
Baiza Durán, Leopoldo Martín y
Quintana Hau, Juan de Dios

74 Agente: **Temño Ceniceros, Ignacio**

ES 2 368 532 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

Composición farmacéutica estable de timolol, dorzolamida y brimonidina.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a formulaciones oftálmicas para el tratamiento de padecimientos oculares. Más específicamente se trata de una formulación en solución a base de Maleato de Timolol, Clorhidrato de Dorzolamida y Tartrato de Brimonidina, la cual contiene una combinación de un agente tonificante, un agente amortiguador, un agente solubilizante, un agente conservador, y que se caracteriza porque tiene excelentes propiedades de estabilidad. Más específicamente, la presente invención está relacionada con la industria farmacéutica de producción de medicamentos oftálmicos para el tratamiento de la hipertensión ocular.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La combinación de Clorhidrato de Dorzolamida, Maleato de Timolol y Tartrato de Brimonidina ha demostrado tener ventajas significativas sobre los agentes hipotensores oculares del estado de la técnica.

Es bien conocido que las composiciones farmacéuticas en general comprenden excipientes con diversas funciones.

15 En el caso de los medicamentos oftálmicos, por su aplicación tópica en el ojo, son productos en solución generalmente acuosa.

20 Para obtener una fórmula estable, es importante considerar una serie de excipientes necesarios para lograr una adecuada estabilidad química evitando que los principios activos de que está compuesta, se degraden ó reaccionen entre sí, como pueden ser un amortiguador de pH, un conservador, un agente que regula la osmolaridad, un solubilizante, etc.

Es decir, los excipientes son una combinación de un agente tonificante, un agente amortiguador, un agente solubilizante y un agente conservador.

25 A pesar de este conocimiento del estado de la técnica, se requiere de investigación y desarrollo farmacéutico para efecto de determinar qué excipientes específicos son posibles para un producto con la combinación de las tres moléculas en cuestión.

El Manitol es ampliamente usado en formulaciones farmacéuticas y alimentos. En preparaciones farmacéuticas principalmente es usado como diluyente en tabletas, y en soluciones acuosas para ajustar la osmolaridad.

30 Terapéuticamente el Manitol administrado parenteralmente es usado como un diurético osmótico, como agente de diagnóstico para función renal, así también es usado como reductor de la presión intracraneal, para el tratamiento del edema cerebral y reduce la presión intraocular.

El Manitol se encuentra presente en casi todos los vegetales. Tiene efectos laxantes si se consume en grandes cantidades. Después de una inyección intravenosa, el Manitol no es metabolizado y es ligeramente absorbido por el tubo renal, por lo que cerca del 80% de la dosis comienza a excretarse por la orina en 3 horas.

35 El Polioxil 40 Estearato es generalmente utilizado como emulsificadores en tipo aceite/agua en cremas y lociones. El Polioxil 40 Estearato ha sido usado como un agente emulsificante en infusiones intravenosas.

Aunque los Estearatos de Polioxietilenos son principalmente usados como agentes emulsificantes en formulaciones farmacéuticas tópicas, ciertos materiales, particularmente el Polioxil 40 Estearato, fueron usados también en inyecciones intravenosas y preparaciones orales.

40 Los Estearatos de Polioxietilenos han sido probados extensivamente en estudios de toxicidad en animales y son ampliamente usados en formulaciones farmacéuticas y cosméticos.

Son generalmente clasificados como materiales no tóxicos y no irritantes.

La combinación del Ácido Bórico y Borato de Sodio tiene buena capacidad amortiguadora y son usados comúnmente en preparaciones oftálmicas como amortiguadores de pH.

45 El Cloruro de Sodio es ampliamente utilizado en una variedad de formulaciones farmacéuticas parenterales y no parenterales, donde el principal uso es producir soluciones isotónicas. En formulaciones oftálmicas el principal uso es el de ajustar la osmolaridad.

El Cloruro de Sodio es la más importante sal en el cuerpo para mantener la tensión osmótica de la sangre y

tejidos. Cerca de 5 a 12 g de Cloruro de Sodio es consumido diariamente, en una dieta normal, y corresponde la misma cantidad excretada diariamente por la orina. Como excipiente, el Cloruro de Sodio puede ser agregado como material no tóxico y no irritante.

5 El Cloruro de Benzalconio es un componente de Amonio cuaternario usado en formulaciones farmacéuticas como conservador en aplicaciones similares a otros surfactantes catiónicos tales como Cetrimida.

En formulaciones oftálmicas, el Cloruro de Benzalconio es uno de los conservadores más ampliamente usados en concentraciones de 0.01 a 0.02%.

10 El Cloruro de Benzalconio es usualmente no irritante y es bien tolerado en las concentraciones normalmente empleadas para piel y mucosas. Sin embargo, el Cloruro de Benzalconio fue asociado con efectos adversos en algunas formulaciones oftálmicas. Experimentos de toxicidad en conejos mostraron que el Cloruro de Benzalconio es dañino en concentraciones más altas que las que normalmente son utilizadas en formulaciones. Sin embargo, el ojo humano parece ser menos afectado que el ojo del conejo.

15 A la fecha no se conoce de una formulación oftálmica que proponga específicamente la combinación de Clorhidrato de Dorzolamida, Maleato de Timolol y Tartrato de Brimonidina para el tratamiento de la hipertensión ocular, por lo que la presente invención tiene méritos inventivos propios como se deducirá evidentemente de la siguiente descripción.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

Uno de los objetivos de la invención es lograr una composición de Clorhidrato de Dorzolamida, Maleato de Timolol y Tartrato de Brimonidina, los cuales son fisicoquímicamente compatibles y estables.

20 Otro de los objetivos es el determinar la composición cualitativa de los excipientes que logren el objetivo anterior.

Aún otro objetivo es el determinar si en las combinaciones que logran el primer objetivo se dan reacciones químicas que produzcan modificación en las moléculas activas.

25 Todavía otro objetivo de la presente invención es demostrar que no hay efecto antagónico entre los componentes.

Y todos aquellos objetivos que se harán aparentes con la presente descripción y los anexos incluidos.

BREVE DESCRIPCION DEL INVENTO

30 La presente invención consiste tanto en una composición cualitativa, como en una composición cuantitativa novedosa para el tratamiento de la hipertensión ocular que contiene la combinación de Clorhidrato de Dorzolamida, Maleato de Timolol y Tartrato de Brimonidina, con excipientes que permiten una coexistencia de los tres principios activos con una buena estabilidad.

Después de múltiples esfuerzos de selección se pudo determinar que el conjunto base de los excipientes comprende al menos los siguientes componentes: Polioxil 40 Estearato, Borato de Sodio Decahidratado, Cloruro de Sodio y Cloruro de Benzalconio.

35 En una de las modalidades preferidas, a la composición de excipientes base anterior se le incluye Manitol.

En otra de las modalidades preferidas a la composición cualitativa de excipientes base se agrega Hidroxipropilbetaciclodextrinas y Hialuronato de Sodio.

De manera general, una de las vertientes de la invención consiste en una composición de Clorhidrato de Dorzolamida, Maleato de Timolol y Tartrato de Brimonidina con la siguiente composición cuantitativa:

40

ES 2 368 532 T3

Componente	Cantidad (g)
Polioxil 40 Estearato	5.0-7.0
Borato de Sodio Decahidratado	0.34-0.56
Cloruro de Sodio	0.10-0.18
Cloruro de Benzalconio	0.02-0.022
Manitol	0.0-0.50
Hidroxipropilbetaciclodextrinas	0.0-1.0
Hialuronato de Sodio	0.0-0.20
Maleto de Timolol	0.68
Tartrato de Brimonidina	0.20
Clorhidrato de Dorzolamida	2.22
Agua c. b. P	100.0 ml

5 Con base en los resultados de las pruebas de compatibilidad de excipientes se pudo obtener la base para la realización de las siguientes fórmulas, las cuales se sometieron a estabilidad acelerada de 3 meses (40°C) en frascos de polietileno de baja densidad.

Componente	Cantidad (g)
Polioxil 40 Estearato	5.0-7.0
Borato de Sodio Decahidratado	0.34-0.56
Cloruro de Sodio	0.10-0.18
Cloruro de Benzalconio	0.02-0.022
Maleato de Timolol	0.68
Tartrato de Brimonidina	0.20
Clorhidrato de Dorzolamida	2.22
Agua c. b. p	100.0 ml

Se tiene una segunda fórmula, con el siguiente contenido:

Componente	Cantidad (g)
Polioxil 40 Estearato	5.0-7.0
Borato de Sodio Decahidratado	0.34-0.56
Cloruro de Sodio	0.10-0.18

Cloruro de Benzalconio	0.02-0.022
Manitol	0.50
Maleato de Timolol	0.68
Tartrato de Brimonidina	0.20
Clorhidrato de Dorzolamida	2.22
Agua c. b. p	100.0 ml

Y finalmente una fórmula 3 con el siguiente contenido:

Componente	Cantidad (g)
Polioxil 40 Estearato	5.0-7.0
Borato de Sodio Decahidratado	0.34-0.56
Cloruro de Sodio	0.10-0.18
Cloruro de Benzalconio	0.02-0.022
Hidroxipropilbetaciclodextrinas	1.0
Hialuronato de Sodio	0.20
Maleato de Timolol	0.68
Tartrato de Brimonidina	0.20
Clorhidrato de Dorzolamida	2.22
Agua c. b. p	100.0 ml

- 5 Para una mejor comprensión del invento, se pasará a hacer la descripción detallada de la presente invención mostrando los resultados de las diversas pruebas llevadas a cabo con la composición seleccionada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

De manera detallada las dos vertientes del presente invento serán descritos a continuación:

- 10 Después de múltiples esfuerzos de selección se pudo determinar que el conjunto base de los excipientes debe comprender al menos los siguientes componentes: un agente solubilizante como el Polioxil 40 Estearato, un agente que ayuda a amortiguar el pH como el Borato de Sodio Decahidratado, un agente tonificante como el Cloruro de Sodio y un conservador antimicrobiano como el Cloruro de Benzalconio.

En una de las modalidades preferidas, a la composición de excipientes base anterior se le incluye otro agente tonificante como el Manitol.

- 15 En otra de las modalidades preferidas a la composición cualitativa de excipientes base se agrega Hidroxipropilbetaciclodextrinas y Hialuronato de Sodio.

Con base en los resultados de las pruebas de compatibilidad de excipientes se pudo obtener la base para la realización de las siguientes fórmulas, las cuales se sometieron a estabilidad acelerada de 3 meses (40°C) en frascos de polietileno de baja densidad.

20

ES 2 368 532 T3

Componente	Cantidad (g)
Polioxil 40 Estearato	5.0-7.0
Borato de Sodio Decahidratado	0.34-0.56
Cloruro de Sodio	0.10-0.18
Cloruro de Benzalconio	0.02-0.022
Maleato de Timolol	0.68
Tartrato de Brimonidina	0.20
Clorhidrato de Dorzolamida	2.22
Agua c. b. p	100.0 ml

Se tiene una segunda fórmula, con el siguiente contenido:

Componente	Cantidad (g)
Polioxil 40 Estearato	5.0-7.0
Borato de Sodio Decahidratado	0.34-0.56
Cloruro de Sodio	0.10-0.18
Cloruro de Benzalconio	0.02-0.022
Manitol	0.50
Maleato de Timolol	0.68
Tartrato de Brimonidina	0.20
Clorhidrato de Dorzolamida	2.22
Agua c. b. p	100.0 ml

5

Y finalmente una fórmula 3 con el siguiente contenido:

Componente	Cantidad (g)
Polioxil 40 Estearato	5.0-7.0
Borato de Sodio Decahidratado	0.34-0.56
Cloruro de Sodio	0.10-0.18
Cloruro de Benzalconio	0.02-0.022
Hidroxipropilbetaciclodextrinas	1.0
Hialuronato de Sodio	0.20

6

ES 2 368 532 T3

Maleato de Timolol	0.68
Tartrato de Brimonidina	0.20
Clorhidrato de Dorzolamida	2.22
Agua c. b. p	100.0 ml

Se realizaron pruebas de nivel de ardor con 5 personas, los cuales refirieron el siguiente resultado:

1: NULO 2: LIGERO 3: INTENSO

	PERSONA 1	PERSONA 2	PERSONA 3	PERSONA 4	PERSONA 5
Formula 1	3	3	3	3	3
Formula 2	2	2	2	2	2
Formula 3	2	2	2	2	2

5

Con base en el resultado anterior se someten a estabilidad acelerada solamente la fórmula 2 y 3.

Los resultados de pruebas de estabilidad aceleradas se muestran a continuación:

MALEATO DE TIMOLOL

FÓRMULA	INICIAL*	1 MES	2 MESES	3 MESES
2	100.0	101.01	99.89	102.73
3	100.0	99.59	101.20	103.72

*Resultados normalizados al 100 %.

TARTRATO DE BRIMONIDINA

FÓRMULA	INICIAL*	1 MES	2 MESES	3 MESES
2	100.0	96.25	98.23	103.31
3	100.0	110.00	96.80	102.14

*Resultados normalizados al 100 %.

10

CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA

FÓRMULA	INICIAL*	1 MES	2 MESES	3 MESES
2	100.0	101.79	103.64	104.69
3	100.0	124.0	99.11	104.82

*Resultados normalizados al 100 %.

5 Con base en los resultados de estabilidad se seleccionó la fórmula F2 por su estabilidad química y menor ardor.

Es decir, que en una de sus modalidades preferidas, la invención consiste en:

	Polioxil 40 Estearato	7.00 g
	Borato de Sodio Decahidratado	0.56 g
	Cloruro de Sodio	0.10 g
10	Cloruro de Benzalconio	0.02 g
	Manitol	0.50 g
	Maleato de Timolol	0.68 g
	Tartrato de Brimonidina	0.20 g
	Clorhidrato de Dorzolamida	2.22 g
15	Agua c. b. p.	100.0 mL

pH= 5.65.

Habiendo establecido esta fórmula como la óptima, se llevaron a cabo ciertas pruebas para encontrar los intervalos funcionales de los componentes, ubicando como adecuado los siguientes intervalos:

	Polioxil 40 Estearato	6.15-8.00 g
20	Borato de Sodio Decahidratado	0.48-0.65 g
	Cloruro de Sodio	0.09- 0.12 g
	Cloruro de Benzalconio	0.02-0.023 g
	Manitol	0.35-0.85 g
	Maleato de Timolol	0.68 g
25	Tartrato de Brimonidina	0.20 g
	Clorhidrato de Dorzolamida	2.22 g
	Agua c.b.p.	100.0 mL

pH= 5.65.

30 El invento ha sido descrito suficientemente como para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda reproducir y obtener los resultados que mencionamos en la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito suficientemente la invención, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas reivindicatorias:

- 5 1. Composición farmacéutica estable para el tratamiento de la hipertensión ocular del tipo que comprende las moléculas activas Maleato de Timolol, Tartrato de Brimonidina y Clorhidrato de Dorzolamida, **caracterizada** por comprender fundamentalmente los siguientes excipientes: Polioxil 40 Estearato, Borato de Sodio Decahidratado, Cloruro de Sodio y Cloruro de Benzalconio.
- 10 2. Composición farmacéutica estable para el tratamiento de la hipertensión ocular, tal y como se reclama en la reivindicación anterior, **caracterizada** porque comprende además el excipiente Manitol.
3. Composición farmacéutica estable para el tratamiento de la hipertensión ocular, tal y como se reclama en la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende además los excipientes: Hidroxipropilbetaciclodextrinas y Hialuronato de Sodio.
- 15 4. Composición farmacéutica estable para tratamiento de la hipertensión ocular, tal y como se reclama en las reivindicaciones 1,2 Y 3, **caracterizada** porque comprende la siguiente composición cuantitativa:

Componente	Cantidad (gr)
Polioxil 40 Estearato	5.0-7.0
Borato de Sodio Decahidratado	0.34-0.56
Cloruro de Sodio	0.10-0.18
Cloruro de Benzalconio	0.02-0.022
Manitol	0.0-0.50
Hidroxipropilbetaciclodextrinas	0.0-1.0
Hialuronato de Sodio	0.0-0.20
Maleato deTimolol	0.68
Tartrato de Brimonidina	0.20
Clorhidrato de Dorzolamida	2.22
Agua c. b. p	100.0 ml

- 20 5. Composición farmacéutica estable para tratamiento de la hipertensión ocular, tal y como se reclama en la reivindicación 2, **caracterizada** porque comprende una composición cuantitativa con el siguiente contenido:

Polioxil 40 Estearato	6.15-8.00 g
Borato de Sodio Decahidratado	0.48-0.65 g
Cloruro de Sodio	0.09-0.12 g
Cloruro de Benzalconio	0.02-0.023 g
25 Manitol	0.35-0.85 g
Maleato de Timolol	0.68 g
Tartrato de Brimonidina	0.20 g

ES 2 368 532 T3

Clorhidrato de Dorzolamida	2.22 g
Agua c.b.p.	100.0 mL

pH= 5.65.

5 6. Composición farmacéutica estable para el tratamiento de la hipertensión ocular, tal y como se reclama en la reivindicación anterior **caracterizada** porque comprende una composición cuantitativa con el siguiente contenido:

	Polioexil 40 Estearato	7.00 g
	Borato de Sodio Decahidratado	0.56 g
	Cloruro de Sodio	0.10 g
10	Cloruro de Benzalconio	0.02 g
	Manitol	0.50 g
	Maleato de Timolol	0.68 g
	Tartrato de Brimonidina	0.20 g
	Clorhidrato de Dorzolamida	2.22 g
15	Agua c.b.p.	100.0 mL

pH= 5.65.