

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 636**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09176049 .6**

96 Fecha de presentación: **09.07.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **2153819**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Composiciones que contienen componentes terapéuticamente activos que tienen solubilidad mejorada**

30 Prioridad:

14.07.2000 US 218206

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**OLEJNIK, OREST y
KERSLAKE, EDWARD D. S.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 636 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

Composiciones que contienen componentes terapéuticamente activos que tienen solubilidad mejorada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de un componente para aumentar la solubilidad de un componente terapéuticamente activo (CTA) en un vehículo líquido.

Los CTA en composiciones líquidas a menudo se benefician de ser solubles en los vehículos líquidos de dichas composiciones. Dicha solubilidad promueve la administración uniforme y exacta. De forma adicional, los CTA dispensados o administrados serían solubles en el sistema o medio biológico en el que se administran, por ejemplo, para difusión in vivo eficaz o mejorada a través de membranas celulares o bicapas lipídicas. Además, los CTA solubilizados proporcionan otros beneficios, por ejemplo, irritación reducida a tejidos que interactúan con los CTA.

A veces es necesario incluir agentes solubilizantes en las composiciones para solubilizar los CTA. Sin embargo, la inclusión de agentes solubilizantes puede reducir la eficacia de los conservantes en las composiciones.

Por ejemplo, las ciclodextrinas se conocen ampliamente en la bibliografía para aumentar la solubilidad de los componentes terapéuticamente activos poco solubles en agua. Sin embargo, los conservantes típicos se vuelven relativamente ineficaces por las ciclodextrinas a concentraciones normales en estas composiciones.

El documento WO0012137 A1 describe una composición que contiene ciclodextrina protegida que comprende carboximetilcelulosa como un agente de suspensión.

Continúa habiendo una necesidad de proporcionar nuevas composiciones que contienen CTA.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

Una realización de la invención es el uso de un componente que mejora la solubilidad (CMS) en una composición acuosa que contiene un tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolín-2-ilamino)-quinoxalina, un compuesto de clorita en una cantidad eficaz para al menos ayudar en la conservación de la composición, un componente vehículo líquido y el CMS para aumentar la solubilidad del tartrato en el vehículo líquido, en donde el CMS comprende carboximetilcelulosa y no ciclodextrina. El CMS proporciona solubilidad mejorada del CTA de quinoxalina esencialmente sin afectar de forma perjudicial a la eficacia del conservante de clorita. El CMS aumenta preferiblemente la solubilidad del CTA en los sistemas o medios biológicos en los que se introducen los componentes. Además, preferiblemente, dicha solubilización permite la provisión de formas de dosificación más fiables y reproducibles de los fármacos. Esta mejora de la solubilidad de acuerdo con la presente invención se alcanza esencialmente sin degradar la eficacia del conservante. Además, hay interacciones adversas reducidas con el CTA y/o con los pacientes a los que se administra la composición, mientras se mantiene la eficacia del conservante.

La presente composición incluye un componente de clorita que es eficaz en al menos la asistencia en la conservación de la composición sin afectar de forma perjudicial al CTA y esencialmente sin estar afectada de forma perjudicial por el CMS. Además, el componente de clorita proporciona acción conservante con daño o irritación reducida o incluso esencialmente sin daño o irritación a los tejidos a los que se administra la composición.

El CMS es preferiblemente eficaz en la solubilización del CTA en el medio al que se introducen, por ejemplo, un medio biológico. Dicha solubilización facilita preferiblemente el transporte ventajoso del CTA a través de membranas lipídicas.

En adelante, el tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolín-2-ilamino)-quinoxalina se denomina como "tartrato de Brimonidina".

El CMS comprende carboximetilcelulosa (CMC) y no ciclodextrina. CMC es un componente polianiónico. Como se usa en este documento, el término "componente polianiónico" se refiere a una entidad química, por ejemplo, un material polimérico cargado iónicamente, que incluye más de una carga aniónica discreta, que es cargas aniónicas discretas múltiples.

La interacción entre la CMC y el CTA es suficiente preferiblemente para volver al CTA esencialmente soluble completamente a concentraciones terapéuticamente eficaces. La cantidad de CMS en la composición preferiblemente está en el intervalo de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 30% (p/v), más preferiblemente aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v), e incluso más preferiblemente aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 0,6% (p/v).

Preferiblemente, el componente de clorita incluye dióxidos de cloro estabilizados, cloritas de metal alcalino y similares, y mezclas de los mismos. Los componentes de clorita proporcionan eficacia conservante, a menudo a una concentración relativamente reducida, con poco o ningún efecto perjudicial en el tejido al que se administra la composición. Además, el componente de clorita mantiene esencialmente la eficacia conservante en presencia de

CMS. Sin desear limitar la invención a ninguna teoría o mecanismo de operación particular, se cree que el componente de clorita está esencialmente libre en presencia del CMS o que esencialmente no interactúa con el CMS.

- 5 El componente de clorita puede ser eficaz en la composición en una cantidad de menos que 1% (p/v) o 0,8% (p/v). En una realización útil, el componente de clorita puede estar en la composición en el intervalo de 500 ppm (p/v) o menos, preferiblemente 10 ppm (p/v) a aproximadamente 200 ppm (p/v).

- 10 En una realización, se usan conservantes adicionales distintos del componente de clorita. Cualquier componente conservante adicional adecuado puede emplearse de acuerdo con la presente invención, con tal que sea compatible con el componente de clorita, el CTA y el CMS. Pueden emplearse los componentes conservantes que se conocen bien y/o se usan de forma convencional en el campo farmacéutico. Los ejemplos incluyen, sin limitación, ácidos sórbicos, cloruros de benzalconio, clorbutoles y ésteres de alquilo de ácidos p-hidroxibenzoicos y similares y mezclas de los mismos. Si se incluye un componente conservante adicional, está presente preferiblemente en una cantidad, junto con el componente de clorita, para conservar de forma eficaz la composición.

- 15 La composición incluye un componente vehículo líquido, por ejemplo, un componente vehículo líquido acuoso. Preferiblemente, la composición tiene un pH de 7 o mayor, más preferiblemente 7 a 9.

La composición es preferiblemente aceptable oftálmicamente, por ejemplo, la composición no tiene propiedades dañinas o tóxicas que podrían dañar el ojo del ser humano o animal al que se administra la composición.

Ventajas y aspectos adicionales de la presente invención son evidentes en la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO**

La Fig. 1 es un gráfico de tartrato de Brimonidina soluble frente al pH a diversas concentraciones de carboximetilcelulosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 25 El CTA en la presente composición se hace más soluble y puede utilizarse de forma más eficaz como un agente terapéutico. El CMS para solubilizar el CTA se usa simultáneamente con el componente de clorita para aumentar la solubilidad del CTA esencialmente sin afectar de forma perjudicial a la eficacia conservante del componente de clorita. En otras palabras, el CMS aumenta eficazmente la solubilidad del CTA sin interferir esencialmente con las funciones de otros componentes en la composición.

- 30 El componente de clorita en la composición es eficaz esencialmente sin provocar daño o irritación indebida al tejido al que se administra la composición.

La composición incluye un componente vehículo líquido. Por ejemplo, el componente a menudo tiene las características de un líquido, por ejemplo, una disolución líquida.

En general, el CTA se proporciona con solubilidad aparente aumentada, preferiblemente solubilidad en agua aparente aumentada, mediante la presencia del CMS.

- 35 Preferiblemente, el CTA tiene solubilidad aumentada en la presente composición a pH mayor que 7, en comparación con el CTA a concentraciones comparables en composiciones similares sin los CMS. Más preferiblemente, el CTA tiene solubilidad aumentada en la presente composición a pH en el intervalo de 7 a 10, en comparación con el CTA en composiciones similares a concentraciones comparables sin el CMS.

- 40 Sin desear estar limitada por ninguna teoría o mecanismo de operación, se cree que el CTA solubilizado es más capaz de cruzar las membranas lipídicas respecto al CTA no solubilizado. Se cree también que el CTA solubilizado es físicamente más pequeño y por lo tanto más capaz de permear o difundirse físicamente a través de las membranas lipídicas.

- 45 En una realización, los CMS de esta invención son capaces de solubilizar el CTA de los medios en los que se introducen a concentraciones terapéuticamente eficaces. Preferiblemente, los medios biológicos en los que se introduce la presente composición tienen pH que oscilan de 7 a 9. Por ejemplo, una composición que comprende un CMS y un CTA puede administrarse a la córnea de un ojo humano, que tiene un pH de aproximadamente 7, en donde el CTA se solubiliza esencialmente en el área administrada. Además, en una realización, el CTA solubilizado por el CMS en el área administrada difunde a través de membranas lipídicas biológicas más fácilmente que cuando no está solubilizado por el CMS. La solubilización del CTA reduce preferiblemente la irritación a los tejidos sensibles en contacto o que interactúan con el CTA.

En una realización, el CTA de tartrato de Brimonidina está esencialmente no ionizado en la composición. En otra realización, el CTA está esencialmente no ionizado en el medio al que se administra, por ejemplo, la córnea del ojo

humano. Sin desear estar limitado por ninguna teoría o mecanismo de acción, se cree que la forma no ionizada del CTA facilita su permeación a través de las bicapas lipídicas de la membrana.

El componente de CMC polianiónica puede existir en el estado no ionizado, por ejemplo, en el estado sólido, en combinación con un compañero o contraión, en particular una pluralidad de cationes discretos iguales en número al número de cargas aniónicas discretas para que la CMC no ionizada sea eléctricamente neutra. Por ejemplo, la CMC no ionizada actual puede estar presente en la forma ácida y/o en combinación con uno o más metales. Como la CMC es preferiblemente oftálmicamente aceptable, se prefiere que el metal asociado con la CMC no ionizada sea oftálmicamente aceptable en la concentración usada. Metales particularmente útiles incluyen los metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio, los metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio, y mezclas de los mismos. El sodio es muy útil para proporcionar el contraión en la CMC polianiónica no ionizada. La CMC polianiónica que, en el estado no ionizado, se combina con cationes distintos a H^+ y pueden emplearse cationes metálicos en la presente invención.

La cantidad de CMS en la presente composición no es de importancia crítica mientras que la solubilidad del CTA esté al menos algo aumentada y esté presente en una cantidad biológicamente aceptable. Dicha cantidad sería eficaz para llevar a cabo la función o funciones deseadas en la presente composición y/o después de la administración al ser humano o animal. En una realización, la cantidad del CMS es suficiente para complejar al menos en una cantidad importante, y más principalmente esencialmente todo, el CTA en la presente composición. En una realización útil, la cantidad de CMC en la presente composición está en el intervalo de 0,1% a 30% (p/v) o más de la composición. Preferiblemente, la cantidad de CMC está en el intervalo de 0,2% (p/v) a 10% (p/v). Más preferiblemente, la cantidad de CMC está en el intervalo de 0,2% (p/v) a 0,6% (p/v). Una concentración particularmente útil de carboximetilcelulosa en la presente composición es 0,5%.

En una realización preferida, la carboximetilcelulosa ayuda a solubilizar el tartrato de Brimonidina ionizado. Más preferiblemente, la carboximetilcelulosa ayuda a solubilizar el tartrato de Brimonidina no ionizado.

El componente conservante es efectivo y eficaz como un conservante en la presente composición, que está en presencia del CMS, y preferiblemente tiene toxicidad reducida y más preferiblemente esencialmente ninguna toxicidad cuando la composición se administra a un ser humano o animal.

Los conservante que se usan normalmente en composiciones farmacéuticas son a menudo menos eficaces cuando se usan en presencia de agentes solubilizantes. En ciertos ejemplos, esta eficacia conservante reducida puede compensarse usando cantidades aumentadas del conservante. Sin embargo, donde está implicado tejido corporal sensible o delicado, esta aproximación no estaría disponible ya que el conservante en sí mismo puede provocar alguna reacción adversa o sensibilidad en el ser humano o animal, al que se administra la composición.

Preferiblemente, el conservante de clorita es eficaz en concentraciones de menos de 1% (p/v) o 0,8% (p/v) y puede ser 500 ppm (p/v) o menos, por ejemplo, en el intervalo de 10 ppm (p/v) o menos a 200 ppm (p/v). El componente de clorita eficaz en la ayuda para conservar la composición de acuerdo con la presente invención preferiblemente forma un complejo con la CMC a una menor extensión que lo hace el cloruro de benzalconio.

Ejemplos de componentes de clorita incluyen dióxido de cloro estabilizado (DCE), cloritas metálicas, tales como cloritas de metal alcalino o metal alcalinotérreo, y similares y mezclas de los mismos. La clorita sódica de grado técnico (o grado USP) es un componente conservante muy útil. La composición química exacta de muchos componentes de clorita, por ejemplo, DCE, no se entiende completamente. La fabricación o producción de ciertos componentes de clorita se describe en McNicholas, Patente de EE.UU. 3.278.447, que se incorpora en su totalidad en este documento por referencia. Ejemplos específicos de productos DCE útiles incluyen los vendidos bajo la marca comercial Dura Klor por Rio Linda Chemical Company, Inc., y los vendidos bajo la marca comercial Anthium Dioxide por International Dioxide, Inc. Un DCE especialmente útil es un producto vendido bajo la marca comercial Purite® por Allergan, Inc.

En una amplia realización de la invención, conservantes adicionales distintos del conservante oxidativo, pueden incluirse en la composición. La elección de conservantes puede depender de la ruta de administración. Los conservantes adecuados para composiciones que se administran por una ruta pueden poseer propiedades perjudiciales que excluyen su administración por otra ruta. Para composiciones nasales y oftálmicas, los conservantes preferidos incluyen compuestos de amonio cuaternario, en particular la mezcla de compuestos de alquil-bencil-dimetil-amonio y similares, conocidos genéricamente como "cloruro de benzalconio". Para las composiciones que se administran por inhalación, sin embargo, el conservante preferido es clorbutol y similares. Otros conservantes que pueden usarse, especialmente para composiciones que se administran de forma rectal, incluyen ésteres de alquilo de ácido p-hidroxibenzoico y similares y mezclas de los mismos, tal como la mezcla de ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo que se vende bajo la marca comercial "Nipastat".

El componente vehículo útil en la presente invención se selecciona por ser no tóxico y no tener efecto perjudicial esencial en la presente composición, en el uso de la composición o en el ser humano o animal al que se administra la composición. El componente vehículo es un vehículo líquido. En una realización preferida, el componente vehículo es un componente vehículo acuoso líquido. Un componente vehículo líquido acuoso particularmente útil es el

derivado de solución salina, por ejemplo, una solución salina convencional o una solución salina tamponada convencional. El vehículo líquido acuoso tiene preferiblemente un pH en el intervalo de 6 a 9 o 10, más preferiblemente 6 a 8, y aún más preferiblemente 7,5. El medio líquido tiene preferiblemente un nivel de tonicidad oftálmicamente aceptable, por ejemplo, de al menos 200 mOsmol/kg, más preferiblemente en el intervalo de 200 a 400 mOsmol/kg. En una realización especialmente útil, la osmolalidad o tonicidad del componente vehículo corresponde esencialmente a la tonicidad de los fluidos del ojo, en particular del ojo humano.

En una realización, el componente vehículo que contiene el CTA, el CMS y el conservante, puede tener una viscosidad de más de 0,01 centipoise (cps) a 25°C, preferiblemente más de 1 cps, incluso más preferiblemente más de 10 cps a 25°C. En una realización preferida, la composición tiene una viscosidad de 50 cps a 25°C y comprende una solución salina tampón convencional.

Para asegurar que el pH del componente vehículo líquido acuoso, y así el pH de la composición, se mantiene en el intervalo deseado, el componente vehículo líquido acuoso puede incluir al menos un componente tampón. Aunque puede emplearse cualquier componente tampón adecuado, se prefiere seleccionar dicho componente para así no producir una cantidad significativa de dióxido de cloro o desarrollar cantidades significativas de gas, tal como CO₂. Se prefiere que el componente tampón sea inorgánico. Se usan ventajosamente componentes de tampón de metal alcalino y metal alcalinotérreo en la presente invención.

Puede emplearse cualquier componente o componentes de tonicidad aceptable oftálmicamente adecuados, con tal que dicho componente o componentes sean compatibles con los demás ingredientes del componente vehículo acuoso líquido y no tengan propiedades dañinas o tóxicas que podrían dañar al ser humano o animal al que se administran las presentes composiciones. Ejemplos de componentes de tonicidad útil incluyen cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol, dextrosa, glicerina, propilenglicol y mezclas de los mismos. En una realización, el componente de tonicidad se selecciona de sales inorgánicas y mezclas de las mismas.

La presente composición puede presentarse de forma conveniente como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite. La presente composición puede incluir uno o más ingredientes adicionales tales como diluyentes, agentes aromatizantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, y similares, por ejemplo, dichos ingredientes adicionales que se emplean de forma convencional en composiciones del mismo tipo general.

La presente composición en la forma de una suspensión acuosa puede incluir excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida que se da de forma natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como mono-oleato de polioxietilen-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, mono-oleato de polioxietilen-sorbitano, y similares y mezclas de los mismos. Dichas suspensiones acuosas pueden contener también uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina y similares y mezclas de los mismos.

La presente composición puede estar además en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida y similares, y mezclas de los mismos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se dan de forma natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas que se dan de forma natural, por ejemplo, lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, mono-oleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, mono-oleato de polioxietilen-sorbitano. La emulsión puede contener además agentes edulcorantes y aromatizantes.

La presente composición en la forma de un jarabe o elixires puede formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, como se describe en otras partes de este documento. Dichas formulaciones pueden contener además un emoliente, y agentes aromatizantes y colorantes.

El nivel de dosis específica para cualquier ser humano o animal particular depende de una variedad de factores que incluyen la actividad del componente activo empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, índice de excreción, combinación de fármacos y la gravedad del trastorno particular que se somete a terapia.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran ciertos aspectos de la presente invención.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

El tartrato de Brimonidina tiene un pKa de aproximadamente 7,78. El perfil de pH-solubilidad del tartrato de Brimonidina al 0,5% (p/v) en una formulación, Disolución Oftálmica (Tabla I), se estableció en el intervalo de pH de

aproximadamente 5 a aproximadamente 8 a 23°C. Se entenderá que las concentraciones de agonistas adrenérgicos distintos de 0,5% pueden usarse, mientras tengan actividad terapéutica. Asimismo, la temperatura puede variarse, por ejemplo, las curvas de solubilidad pueden realizarse a 37°C (98,6°F). El vehículo de la formulación se preparó disolviendo primero poli(alcohol de vinilo) (PVA) en agua. El PVA se añadió a aproximadamente 1/3 de la cantidad total necesaria de agua purificada con agitación constante. La suspensión se agitó durante 20-30 minutos y después se calentó a 80-95°C con agitación constante. La mezcla se separó de la fuente de calor en 1 hora después de haber alcanzado la temperatura de 80-90°C y se agitó durante 10 minutos adicionales para asegurar la homogeneidad (Parte I). Los demás ingredientes de la Disolución Oftálmica, excepto para el tartrato de Brimonidina, se disolvieron en un envase separado con un 1/3 adicional de la cantidad total necesaria de agua purificada (Parte II). La mezcla de PVA (Parte I) se transfirió entonces de forma cuantitativa a la Parte II usando varios volúmenes de enjuague de agua purificada. La disolución se ajustó al volumen final con agua purificada sin ajuste de pH.

El tartrato de Brimonidina se pesó y se transfirió a un tubo de ensayo de 10 mL que contenía 5 mL del vehículo de la formulación descrito anteriormente. El pH de cada muestra se ajustó entonces a un valor deseado usando hidróxido sódico diluido y/o ácido clorhídrico diluido. Las muestras se colocaron en un bastidor en una placa de agitación y se agitó a alta velocidad para alcanzar la mezcla uniforme durante 2 días; una partición se colocó entre el bastidor y la placa de agitación para evitar cualquier difusión de calor desde la placa de agitación a las muestras. La temperatura del laboratorio se monitorizó a lo largo del estudio y se encontró que fue 23±1°C.

Al final de los dos días de agitación, el valor de pH de cada muestra se midió, y después se colocó aproximadamente 1 mL de cada muestra en un tubo de microcentrífuga (polipropileno) y se centrifugó a 4.000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se filtró a través de una unidad de filtro de 1 µm (Whatman, 13 mm, PTFE). Las 3-4 primeras gotas del filtrado se descartaron; el resto del filtrado se recibió y se diluyó cuantitativamente con fase móvil de HPLC. La muestra diluida se inyectó entonces directamente en la columna de HPLC (Dupont Zorbax, 250 mm x 4,6 mm, 5 µm) para el ensayo de tartrato de Brimonidina para cuantificar la cantidad de tartrato de Brimonidina. Se preparó un control de tartrato de Brimonidina al 10,05% en el vehículo de formulación a pH 6,3-6,5 y se ensayó antes (sin tratar) y después (tratado) del centrifugado y la filtración. Esto se hizo para evaluar la pérdida potencial de tartrato de Brimonidina en estas dos etapas de la preparación de la muestra. Para asegurar la reproducibilidad, el estudio se repitió en días consecutivos.

Tabla I. Tartrato de Brimonidina al 0,5% en Disolución Oftálmica.

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje (p/v)</u>
Tartrato de Brimonidina	0,50
Cloruro de benzalconio, NF	0,0050
Poli(alcohol de vinilo), USP	1,4
Cloruro sódico, USP	0,66
Citrato sódico, dihidrato, USP	0,45
Ácido clorhídrico, NF o	
Hidróxido sódico, NF para ajuste de pH	5-8
Agua purificada, USP	CS

Los datos de solubilidad para el tartrato de Brimonidina en los vehículos de formulación se presentan en la Tabla II. Los resultados muestran que la solubilidad del tartrato de Brimonidina es altamente dependiente del pH y abarca más de dos órdenes de magnitud sobre el intervalo de pH de 5-8. La solubilidad disminuye bruscamente mientras el pH aumenta. Los resultados para los controles tratados y no tratados son muy cercanos, sugiriendo que el centrifugado y la filtración no provocan ninguna pérdida significativa de tartrato de Brimonidina. Los dos perfiles de solubilidad obtenidos en días consecutivos concuerdan con cada uno de los demás.

Tabla II. Solubilidad de tartrato de Brimonidina en la Disolución Oftálmica Sobre el Intervalo de pH de 5 a 8.

ESTUDIO 1			ESTUDIO 2	
<u>Muestra</u>	<u>pH^a</u>	<u>Solubilidad^e</u>	<u>pH^a</u>	<u>Solubilidad^e</u>
1	5,55	≥164,4 ^b	5,50	≥200,6 ^b
2	5,92	132,6	5,92	160,8
3	6,14	30,4	6,06	50,1

ES 2 392 636 T3

4	6,57	7,55	6,90	3,19
5	7,00	2,69	7,40	1,19
6	7,45	1,17	7,77	0,63
7	7,83	0,62	7,86	0,58
8	—	—	7,88	0,54
Control/ (no tratado)	—	0,486 ^c	—	—
Control/ (tratado)	—	0,484 ^d	—	—

^a Medido después de agitar durante dos días antes de la retirada de la muestra para el centrifugado y la filtración.

^b Representa la concentración teórica basada en el peso de la muestra. La disolución de muestra era clara indicando que todo el tartrato de Brimonidina se había disuelto.

^c Concentración de tartrato de Brimonidina en el control antes de la etapa de centrifugado y filtración.

5 ^d Concentración de tartrato de Brimonidina en el control después de la etapa de centrifugado y filtración.

^e % de p/v.

EJEMPLO 1

10 Se determinaron los perfiles de pH-solubilidad del tartrato de Brimonidina en las composiciones (disoluciones) que contenían CMS y componentes de oxi-cloro. Particularmente, se determinaron los efectos de la carboximetilcelulosa sódica (CMC), un CMS, en la solubilidad del tartrato de Brimonidina a diversas condiciones de pH. Las diversas concentraciones de CMC ensayadas con tartrato de Brimonidina fueron 0%, 0,056%, 0,17%, 0,5%, 1,5% (p/v), Tabla III.

15 Las muestras ensayadas contenían también componentes isotónicos, componentes tampón y dióxido de cloro estabilizado (Purite™), Tabla III. La carboximetilcelulosa sódica, cloruro sódico, cloruro de potasio, dihidrato de cloruro de calcio y hexahidrato de cloruro de magnesio, eran de grado USP. El ácido bórico y el decahidrato de borato sódico eran de grado NF.

Tabla III

	<u>Muestra 1</u>	<u>Muestra 2</u>	<u>Muestra 3</u>	<u>Muestra 4</u>	<u>Muestra 5</u>
Tartrato de Brimonidina	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2% (p/v)
CMC	0,0%	0,056%	0,17%	0,5%	1,5% (p/v)
Dióxido de cloro estabilizado ^a	0,005%	0,005%	0,005%	0,005%	0,005% (p/v)
Cloruro sódico	0,58%	0,58%	0,58%	0,58%	0,58% (p/v)
Cloruro de potasio	0,14%	0,14%	0,14%	0,14%	0,14% (p/v)
Cloruro de calcio, dihidrato	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02% (p/v)
Cloruro de magnesio, hexahidrato	0,006%	0,006%	0,006%	0,006%	0,006% (p/v)
Ácido bórico	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2% (p/v)
Tetraborato sódico, decahidrato	0,14%	0,14%	0,14%	0,14%	0,14% (p/v)

^a Vendido bajo el nombre comercial Purite™ por Allergan, Inc.

20 Cada muestra (1 hacia 5) se sometió a un intervalo de pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 10. Los viales que contenían las disoluciones de muestra se colocaron en un rotador de laboratorio y se dejaron para el equilibrio durante quince días a temperatura ambiente (~21°C). Las disoluciones de muestra se filtraron usando una jeringa de acetato de polisulfonacelulosa de 25 mm de diámetro tipo filtro con tamaño de poro de 0,45 µm. Las disoluciones filtradas se ensayaron para Brimonidina.

Se usaron HPLC y técnicas de detección convencionales para detectar y determinar las concentraciones de tartrato de Brimonidina soluble. Tabla IV. La solubilidad se traza frente al pH para cada concentración de CMC. Los puntos de datos experimentales se ajustaron a una ecuación de Henderson-Hasselbalch modificada usando una rutina de mínimos cuadrados no lineales (Deltagraph versión 4.0 DeltaPoint, Inc.), Fig. 1. Los valores R^2 muestran que la bondad del ajuste entre los valores experimentales y la ecuación teórica es mejor que 0,991.

Tabla IV

pH	Solubilidad de tartrato de Brimonidina (%)				
	0% de CMC	0,056% de CMC	0,17% de CMC	0,5% de CMC	1,5% de CMC
6,67		0,9302		1,4464	
6,68	1,4256		1,4200		
6,93			0,7302		
7,10				0,3693	
7,11	0,2064	0,2828			
7,35					0,1904
7,56				0,1451	
7,68	0,0786				
7,77		0,0721			
7,81			0,0735		
8,10					0,0498
8,46				0,0313	
8,50	0,0286				
8,55			0,0328		
8,67					0,0311
9,93		0,0234			
9,94				0,0250	
10,05			0,0241		
10,09	0,0218				
10,11					0,0222

La Fig. 1 muestra claramente que la solubilidad del tartrato de Brimonidina tiende a aumentar con las concentraciones crecientes de CMC. Por ejemplo, a pH 7,5, la muestra con 0% de CMC dio por resultado 1000 ppm de tartrato de Brimonidina; 0,056% de CMC, 1300 ppm; 0,17% de CMC, 1300 ppm; y 0,5% 1600 ppm. A pH 7,5, la muestra con 1,5% de CMC dio por resultado aproximadamente 1400 ppm, que es menos que la de una disolución similar con CMC al 0,5%. No está claro en este punto cual puede ser la causa de esta observación. No obstante, el tartrato de Brimonidina es más soluble en disolución con un 1,5% de CMC que sin CMC.

La CMC es también eficaz para solubilizar tartrato de Brimonidina en un medio biológico, por ejemplo, el medio biológico de la córnea.

Mientras esta invención se ha descrito con respecto a diversos ejemplos y realizaciones específicas, se tiene que entender que la invención no se limita a ellos y que puede practicarse de forma variada con el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un componente que mejora la solubilidad en una composición acuosa que comprende:
un tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolín-2-ilamino)-quinoxalina;
un compuesto de clorita en una cantidad eficaz para al menos ayudar en la conservación de la composición;
un componente vehículo líquido y
- 5 dicho componente que mejora la solubilidad
para aumentar la solubilidad de dicho tartrato en dicho vehículo líquido,
en donde dicho componente que mejora la solubilidad no es ciclodextrina y comprende carboximetilcelulosa.
2. El uso de la reivindicación 1, en donde el componente que mejora la solubilidad está presente en una cantidad en un intervalo de 0,2% (p/v) a 0,6% (p/v).
- 10 3. El uso de la reivindicación 1, en donde el componente de clorita está presente en una cantidad de 500 ppm (p/v) o menos.
4. El uso de la reivindicación 3, en donde el componente de clorita está presente en una cantidad en un intervalo de 10 ppm (p/v) a 200 ppm (p/v).
- 15 5. El uso de la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un componente conservante distinto que el componente de clorita en una cantidad eficaz para al menos ayudar en la conservación de la composición.
6. El uso de la reivindicación 5, en donde el componente conservante adicional se selecciona del grupo que consiste en ácido sórbico, cloruro de benzalconio, clorbutol, ésteres de alquilo de ácido p-hidroxibenzoico y mezclas de los mismos.
7. El uso de la reivindicación 1, en donde el vehículo líquido tiene un pH de 7 o mayor.
- 20 8. El uso de la reivindicación 7, en donde el vehículo líquido tiene un pH en un intervalo de 7 a 9.
9. El uso de la reivindicación 1, en donde la composición es oftálmicamente aceptable.

