

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 250**

51 Int. Cl.:

A61L 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2012 PCT/IT2012/000136**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13168186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2012 E 12728832 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2846845**

54 Título: **Producción de brinzolamida farmacéutica estéril**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2017

73 Titular/es:

**ICROM SPA (100.0%)
Via Visconti di Modrone 38
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**LEONE, MARIO y
MOROSINI, PIERFRANCESCO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 624 250 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

Producción de brinzolamida farmacéutica estéril

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un polvo a granel de Brinzolamida estéril que comprende el tratamiento de esterilización terminal con rayos gamma de Brinzolamida útil en la preparación de un producto farmacéutico estéril para uso oftálmico.

Antecedentes de la invención

10 Los ingredientes farmacéuticos activos estériles (APIs) se pueden fabricar mediante un procesamiento aséptico, que es altamente costoso para una sustancia farmacéutica considerando el bajo valor del API comparado con la formulación farmacéutica final, alternativamente la esterilización terminal es más conveniente y rentable; entre esos métodos las Farmacopeas reconocen 5 procedimientos (p.ej. Farmacopea US capítulo <1211> "sterilization and sterility assurance of compendial articles"): esterilización por vapor, esterilización por calor seco, esterilización por gas (óxido de etileno), esterilización por radiación ionizante (rayos gamma, haz de electrones), esterilización por filtración.

15 No todas las metodologías podrían ser adecuadas para su uso con polvos farmacéuticos, (generalmente sensibles al calor y humedad), como la esterilización con vapor de agua empleando un vapor saturado bajo presión se lleva a cabo en una cámara llamada autoclave a 120°C o la esterilización por calor seco donde la unidad opera a no menos de 250°C. El método más comúnmente empleado de esterilización gaseosa es el óxido de etileno. Entre las desventajas del óxido de etileno están su naturaleza altamente inflamable a menos que se mezcle con gases inertes adecuados, sus propiedades mutagénicas, y la posibilidad de residuos tóxicos en los materiales tratados, particularmente aquellos que contienen iones cloruro. Uno de los factores limitantes principales del procedimiento de esterilización por óxido de etileno es la limitada capacidad del gas para difundirse en las zonas más internas del producto que requieren esterilización. Por tanto, el diseño del envase y los patrones de carga de la cámara se deben determinar para permitir la penetración necesaria de gas.

20 La rápida proliferación de dispositivos médicos incapaces de soportar la esterilización por calor y las preocupaciones sobre la seguridad del óxido de etileno han dado como resultado un incremento de las aplicaciones de la esterilización por radiación. Este método se puede aplicar también a ingredientes farmacéuticos activos y formas de dosificación finales. Las ventajas de la esterilización por irradiación incluyen baja reactividad química, bajos residuos medibles, y el hecho de que hay menos variables a controlar. De hecho, la esterilización por radiación es la única en la que la base de control es esencialmente la dosis de radiación absorbida, que se puede medir con precisión. Los procedimientos de fijación de dosis y justificación de dosis se usan normalmente para validar la dosis de radiación requerida para lograr un nivel de aseguramiento de la esterilidad. La irradiación causa sólo un aumento mínimo de la temperatura pero puede afectar a ciertos grados y tipos de plásticos y vidrios.

30 Los dos tipos de radiación ionizante en uso son la desintegración de radioisótopos (radiación gamma) y la radiación de haz de electrones. En cualquier caso la dosis de radiación establecida para lograr el grado requerido de aseguramiento de la esterilidad debería ser tal que, dentro del intervalo de dosis mínimas y máximas establecidas, las propiedades del artículo esterilizado sean aceptables.

35 La esterilización de fluidos por filtración es un procedimiento separativo y difiere de los otros métodos de esterilización que se basan en mecanismos destructivos. La filtración a través de materiales retentivos microbianos se emplea frecuentemente para la esterilización de soluciones termolábiles mediante la eliminación física de los microorganismos contenidos. Una de las desventajas de esta técnica es que no es aplicable en productos de baja solubilidad, la filtración en el caso de suspensiones no es practicable ya que los poros de filtración son muy finos (hasta 0,2 micras) por lo tanto se requiere una solución muy clara.

40 La Brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica (específicamente, anhidrasa carbónica II). La anhidrasa carbónica se encuentra principalmente en los eritrocitos (pero también en otros tejidos incluyendo el ojo); se formula como una suspensión oftálmica (Azopt y Azarga® por laboratorios Alcon) usada para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y el aumento de la presión intraocular debido a la producción excesiva de humor acuoso. Es una sustancia farmacéutica conocida y se ha publicado una monografía en la USP.

45 El documento de Patente Europea EP 941094 B1 (Laboratorios Alcon) describe un procedimiento de fabricación para un producto farmacéutico a partir de la sustancia farmacéutica no estéril indicando que no se pueden emplear métodos de esterilización convencionales en la fabricación de suspensiones que comprenden Brinzolamida ya que el compuesto recristaliza a las temperaturas del autoclave formando cristales del tipo de grandes agujas. De acuerdo con el documento de Patente EP 941094, la esterilización por calor seco tampoco es adecuada ya que provoca la fusión del material, mientras que la esterilización por óxido de etileno e irradiación gamma presenta productos de degradación inaceptables. La filtración estéril no es alcanzable debido a la escasa solubilidad de la Brinzolamida.

La solicitud del documento de Patente Europea EP 2394637 A1 (Zakłady Farmaceutyczne Polpharma) describe un procedimiento de fabricación para la suspensión oftálmica de Brinzolamida, a partir de la sustancia farmacéutica estéril, se reivindica que la esterilización se lleva a cabo con óxido de etileno o con radiación de rayos gamma. La esterilización con óxido de etileno es difícil de realizar y no es adecuada para la fabricación industrial de ingredientes farmacéuticos activos como se requieren para las Farmacopeas y GMP actuales. Diferentes preocupaciones están relacionadas con la esterilización por radiación ya que existe un directriz en la GMP EU dedicada a la fabricación de fármacos estériles (Anexo-12 Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products): “[...] La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Muchos medicamentos y algunos materiales de empaquetamiento son sensibles a la radiación, por lo que este método sólo es admisible cuando se ha confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos en el producto”; en particular el uso de irradiación con rayos gamma se proporciona en Eur. Ph. capítulo 5.1.1, donde se prevé una energía precisa para obtener el nivel correcto de aseguramiento de la esterilidad (SAL): “[...] Para este método de esterilización terminal la dosis absorbida de referencia es 25 kGy. Otras dosis proporcionadas se pueden usar siempre que se haya demostrado satisfactoriamente que las dosis elegidas proporcionan un nivel de letalidad adecuado y reproducible cuando el procedimiento se opera rutinariamente dentro de las tolerancias establecidas. Los procedimientos y precauciones empleados son tales que dan un SAL de 10^{-6} o mejor”.

El documento de Patente EP 2394637 supera un prejuicio técnico relativo a la esterilización de Brinzolamida (véase documento de Patente EP 941094 B1) que muestra que la esterilización por radiación con rayos gamma se puede aplicar con éxito a este producto. Particularmente, de acuerdo con el documento de Patente EP 2394637 la esterilización por irradiación gamma se lleva a cabo empleando cualquier dosis farmacéuticamente aceptable de irradiación gamma, preferiblemente la dosis de 5, 10, 15 o 25 KG y más preferiblemente la dosis de 15 kGy. Sin embargo, el documento de Patente EP 2394637 no proporciona detalles sobre la degradación de los ingredientes farmacéuticos activos de la Brinzolamida, midiendo sólo la pureza enantiomérica. Teniendo en cuenta que el aseguramiento de la esterilidad es la clave para un procedimiento de fabricación industrial de la sustancia farmacéutica incluso en este caso parece que no hay pruebas de que este procedimiento pudiese ser adecuado para fines prácticos.

Por todas esas consideraciones hay todavía la necesidad de un procedimiento industrial para la fabricación del ingrediente farmacéutico estéril de Brinzolamida útil en la preparación de medicamentos.

El problema que la invención pretende resolver es poner a disposición un procedimiento para la preparación de Brinzolamida de grado estéril, que permita usar altas energías de irradiación (25 kGy), reduciendo los fenómenos de degradación (de acuerdo con las disposiciones vigentes).

Compendio de la invención

Ahora el solicitante ha encontrado sorprendentemente que la irradiación con rayos gamma, cuando se lleva a cabo directamente en un polvo a granel no micronizado o micronizado de Brinzolamida, en ausencia de oxígeno, no da lugar a procedimientos de degradación y permite conservar las características físico-químicas de los productos que cumplen con la monografía relevante de la Farmacopea US (USP). El objeto de la presente invención, es por lo tanto un procedimiento para la preparación de un polvo a granel de Brinzolamida estéril de acuerdo con la reivindicación 1.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo convenientemente en un recipiente adecuado y sobre polvo de Brinzolamida.

La atmósfera protectora es importante para prevenir las degradaciones debidas a la irradiación gamma, el envase también está diseñado adecuadamente para mantener la esterilidad durante su vida útil.

Las características y ventajas de la presente invención se ilustrarán en detalle en la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

La presente invención hace posible cumplir los requisitos anteriormente mencionados gracias al uso de rayos gamma para la esterilización de Brinzolamida, llevando a cabo el procedimiento después del procedimiento de micronización.

El término “atmósfera protectora” se refiere a cualquier atmósfera que reemplace el aire ambiente. Atmósferas protectoras adecuadas incluyen vacío, argón, nitrógeno, o helio, preferiblemente atmósfera de vacío, nitrógeno o helio.

De acuerdo con el presente procedimiento, el procedimiento de esterilización se puede llevar a cabo sobre el producto en polvo envasado bajo vacío en un recipiente adecuado, tal como una bolsa sellada hecha de un material plástico adecuado, preferiblemente polietileno; este recipiente está a su vez sellado en otra bolsa hecha a prueba de oxígeno y humedad, “materiales de alta barrera” tales como aluminio polilaminado o lámina metalizada acoplada con material plástico tal como poliéster y polipropileno o polietileno, para evitar la presencia de oxígeno y humedad

durante la irradiación y aislar el material estéril del medio ambiente externo para mantener el nivel de esterilidad inicial.

Nos pareció sorprendente el papel del oxígeno en el procedimiento de degradación durante el procedimiento de esterilización, ya que los rayos gamma podían promover la activación del oxígeno molecular en especies radicales (desplazamiento singlete-triplete) que descomponen la molécula de Brinzolamida. El papel del oxígeno es más evidente en el polvo micronizado ya que el área superficial va a aumentar de manera espectacular con la disminución del tamaño de las partículas; con el aumento del área superficial hay un aumento de la superficie expuesta al aire por lo que el comportamiento del polvo micronizado es completamente diferente del comportamiento del polvo no micronizado y basándose en el estado de la técnica esto era impredecible. En una realización preferida de esta invención el envase protector se lleva a cabo en una atmósfera modificada (nitrógeno o helio) para eliminar completamente el oxígeno, después el material se sella a vacío. El material de envasado tiene el papel crucial de aislar la sustancia farmacéutica del medio ambiente externo, para evitar durante el procedimiento de esterilización el contacto con el oxígeno y después del procedimiento de esterilización mantener el grado de esterilidad.

La etapa de esterilización de acuerdo con el procedimiento de la invención se validó de acuerdo con las directrices GMP EU y de la Agencia Europea del Medicamento: "Use of Ionising Radiation in the manufacture of Medicinal Products" Anexo 12 y 3AQ4A, teniendo también en cuenta la norma ISO UNI EN ISO 11137-1-2-3: 2006. Los trabajos de validación garantizan un nivel de aseguramiento de la esterilidad (SAL) de al menos 10^{-6} y por tanto el producto obtenido es "estéril" de acuerdo con el criterio de la Farmacopea Europea y la Farmacopea US.

Los rayos gamma se producen a partir de una fuente de Cobalto 60, el procedimiento se aplica a polvo micronizado o no micronizado envasado en materiales de alta barrera, la Brinzolamida es un polvo seco que cumple con la monografía actual de la USP, el término polvo micronizado está relacionado con un polvo fino con el 90% de la distribución del tamaño de partícula por debajo de 20 micras o menos. La sustancia farmacéutica tiene una baja carga biológica, típicamente menos de 10^3 CFU por gramo para el que la dosis prescrita de 25 kGy es adecuada para tener la SAL requerida menor de 10^{-6} . El procedimiento de esterilización se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o bajo cero hasta -78°C .

El solicitante demostró que el presente procedimiento de esterilización, cuando se aplica a Brinzolamida en forma de polvo a granel, no provoca un procedimiento de degradación significativa o cuando se observa un aumento, es más bajo que la especificación prescrita en la USP para el ensayo de sustancias relacionadas: no más del 0,3% de impurezas individuales y 1,0% de la suma total de impurezas; y más en general el producto estéril resultante cumple totalmente con los criterios de calidad establecidos en la monografía relevante de la Farmacopea US. El ingrediente farmacéuticamente activo estéril (APIs), preferiblemente Brinzolamida, obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención se usa junto con un portador farmacéuticamente aceptable para la preparación de la composición farmacéutica.

La Brinzolamida estéril obtenida de acuerdo con el procedimiento de la invención se usa junto con un portador farmacéuticamente aceptable para preparar la composición farmacéutica para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la presión intraocular elevada.

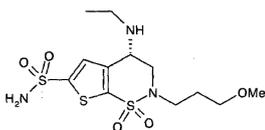
Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustraran adicionalmente la presente invención sin, sin embargo, limitarla a la misma.

Todos los análisis se realizaron de acuerdo con la monografía de la Brinzolamida de la USP, los ensayos de esterilidad y carga biológica se realizaron de acuerdo con Eur. Ph. y USP.

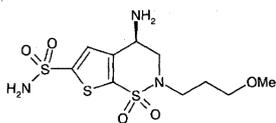
Dos sustancias relacionadas (impurezas) se describen en la monografía de la USP: Impureza A e Impureza B.

La Impureza A es el enantiómero de la Brinzolamida, típicamente producido por el calentamiento de las soluciones de la sustancia farmacéutica, que es el principal producto de degradación del procedimiento descrito en el documento de Patente EP 941094 B1, ya que el procedimiento de esterilización se lleva a cabo en un autoclave a 120°C .



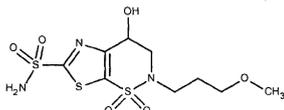
Impureza A. (S)-4-(Etilamino)-3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2H-tien[3,2-e]-
1,2-tiazin-6-sulfonamida 1,1-dióxido

La Impureza B es el análogo de la Brinzolamida des etilado, típicamente producido bajo estrés a luz UV o bajo exposición a la radiación, como un procedimiento de esterilización con rayos gamma.

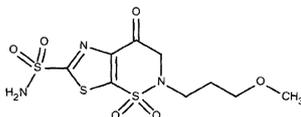


Impureza B. (*R*)-4-amino-3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2*H*-tien[3,2-*e*]-1,2-tiazin-6-sulfonamida 1,1-dióxido

5 Otras impurezas (Impureza C e Impureza D) se encontraron normalmente en sustancias farmacéuticas de Brinzolamida procedentes del procedimiento de fabricación y/o del tratamiento de esterilización con rayos gamma.

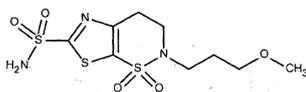


Impureza C. 4-hidroxi-3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2*H*-tien[3,2-*e*]-1,2-tiazin-6-sulfonamida 1,1-dióxido

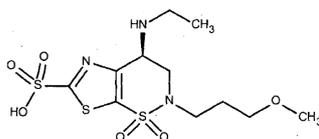


10 **Impureza D.** 4-oxo-3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2*H*-tien[3,2-*e*]-1,2-tiazin-6-sulfonamida 1,1-dióxido

Impurezas detectables adicionales se encontraron típicamente como subproductos de degradación del tratamiento con rayos gamma, estas no se consideraron individualmente sino sólo como la suma de impurezas (ambas conocida y desconocida):



15 **3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2*H*-tien[3,2-*e*]-1,2-tiazin-6-sulfonamida 1,1-dióxido**



20 **Ácido (*R*)-4-(Etilamino)-3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2*H*-tien[3,2-*e*]-1,2-tiazin-6-sulfónico 1,1-dióxido**

Ejemplo 1

25 Cuatro muestras diferentes de Brinzolamida grado USP (3 g cada una de material no micronizado), se envasaron con un revestimiento de LDPE dentro de una lámina de material compuesto de barrera (Poliéster, Aluminio, HDPE), cada envase se expuso a diferente grado de radiación: 10, 15, 20 y 25 kGy a temperatura ambiente (*ta*). El material se ensayó de acuerdo con la USP, los detalles sobre la apariencia del polvo, sustancias relacionadas y esterilidad se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ensayo	10 kGy, ta	15 kGy, ta	20 kGy, ta	25 kGy, ta
Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo verdoso	Polvo verdoso
<i>Impureza A</i>	No detectada	No detectada	No detectada	No detectada
<i>Impureza B</i>	0,06%	0,07%	0,10%	0,10%
<i>Impureza C</i>	<0,05%	<0,05%	<0,05%	<0,05%
<i>Impureza D</i>	0,11%	0,14%	0,19%	0,21%
<i>Impurezas totales</i>	0,2%	0,2%	0,3%	0,4%
<i>Esterilidad</i>	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril

Todas las muestras cumplen con las especificaciones de la USP aparte de la apariencia del polvo en los ensayos a 20 y 25 kGy.

5 Ejemplo 2

Una muestra de Brinzolamida micronizada (100 g) grado USP se envasó con un revestimiento de LDPE dentro de una lámina de material compuesto de doble barrera (Poliéster, Aluminio, HDPE), el material se expuso a una radiación de 25 kGy a temperatura ambiente. El material se ensayó de acuerdo con la USP, los detalles sobre la apariencia del polvo, sustancias relacionadas y esterilidad se dan en la tabla 2.

10 Tabla 2

Ensayo	25 kGy, ta
Apariencia	Polvo casi blanco
<i>Impureza A</i>	No detectada
<i>Impureza B</i>	0,29%
<i>Impureza C</i>	<0,05%
<i>Impureza D</i>	0,62%
<i>Impurezas totales</i>	1,4%
<i>Esterilidad</i>	Estéril

La muestra no cumple con la especificación de la USP.

Ejemplo 3

15 Una muestra de Brinzolamida micronizada (100 g) grado USP se envasó bajo vacío con un revestimiento de LDPE dentro de una lámina de material compuesto de doble barrera (Poliéster, Aluminio, HDPE), el material se expuso a una radiación de 25 kGy a temperatura ambiente. El material se ensayó de acuerdo con la USP, los detalles sobre la apariencia del polvo, sustancias relacionadas y esterilidad se dan en la tabla 3.

Tabla 3

Ensayo	25 kGy, ta, bajo vacío
Apariencia	Polvo blanco
<i>Impureza A</i>	No detectada
<i>Impureza B</i>	0,09%
<i>Impureza C</i>	<0,05%

ES 2 624 250 T3

<i>Impureza D</i>	0,30%
<i>Impurezas totales</i>	0,6%
<i>Esterilidad</i>	Estéril

La muestra cumple con la especificación de la USP.

Ejemplo 4

- 5 Una muestra de Brinzolamida micronizada (100 g) grado USP se envasó bajo vacío y bajo atmósfera controlada (nitrógeno) con un revestimiento de LDPE dentro de una lámina de material compuesto de doble barrera (Poliéster, Aluminio, HDPE), el material se expuso a una radiación de 25 kGy empacado en hielo seco a -78°C. El material se ensayó de acuerdo con la USP, los detalles sobre la apariencia del polvo, sustancias relacionadas y esterilidad se dan en la tabla 4.

Tabla 4

Ensayo	25 kGy, -78°C, N₂, bajo vacío
Apariencia	Polvo blanco
<i>Impureza A</i>	No detectada
<i>Impureza B</i>	0,08%
<i>Impureza C</i>	<0,05%
<i>Impureza D</i>	0,16%
<i>Impurezas totales</i>	0,3%
<i>Esterilidad</i>	Estéril

10

La muestra cumple con la especificación de la USP.

Ejemplo 5

- 15 Una muestra de Brinzolamida micronizada (100 g) grado USP se envasó bajo vacío y bajo atmósfera controlada (helio) con un revestimiento de LDPE dentro de una lámina de material compuesto de doble barrera (Poliéster, Aluminio, HDPE), el material se expuso a una radiación de 25 kGy empacado en hielo seco a -78°C. El material se ensayó de acuerdo con la USP, los detalles sobre la apariencia del polvo, sustancias relacionadas y esterilidad se dan en la tabla 5.

Tabla 5

Ensayo	25 kGy, -78°C, He₂,
Apariencia	Polvo blanco
<i>Impureza A</i>	No detectada
<i>Impureza B</i>	0,06%
<i>Impureza C</i>	<0,05%
<i>Impureza D</i>	0,11%
<i>Impurezas totales</i>	0,2%
<i>Esterilidad</i>	Estéril

- 20 La muestra cumple con la especificación de la USP.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de un polvo a granel de Brinzolamida estéril que comprende el tratamiento de esterilización terminal con rayos gamma de Brinzolamida, caracterizado porque la Brinzolamida que es un polvo a granel se envasa además en una atmósfera protectora en donde la atmósfera que reemplaza al aire ambiente se selecciona de vacío, argón, nitrógeno o helio.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento de esterilización con rayos gamma se lleva a cabo en una bolsa sellada hecha de polietileno y este recipiente se sella a su vez en otra bolsa hecha de material de alta barrera resistente al oxígeno y a la humedad.
- 10 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento de esterilización con rayos gamma se lleva a cabo con una radiación de 25 kGy.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el material de alta barrera es aluminio polilaminado o una lámina metalizada acoplada con poliéster y polipropileno o polietileno.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el tratamiento de esterilización con rayos gamma se lleva a cabo sobre polvo de Brinzolamida envasado bajo vacío.
- 15 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el tratamiento de esterilización con rayos gamma se lleva a cabo sobre polvo de Brinzolamida envasado bajo atmósfera de nitrógeno o helio.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el tratamiento de esterilización con rayos gamma se lleva a cabo a temperatura ambiente o bajo cero hasta -78°C.
- 20 8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 3, 6 y 7, en donde el tratamiento de esterilización con rayos gamma se lleva a cabo a -78°C, con una radiación de 25 kGy y sobre polvo de Brinzolamida envasado en atmósfera de helio.