

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 754**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2013 PCT/EP2013/000697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13139444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2013 E 13710972 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2827838**

54 Título: **Composición farmacéutica oftálmica que contiene un inhibidor de anhidrasa carbónica y método para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

22.03.2012 GR 20120100173

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

18.11.2019

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHIMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
MILOULI, EFSTATHIA;
KONTIZA, IOANNA y
KOUTRI, IOANNA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 731 754 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 oftálmica que contiene un inhibidor de anhidrasa carbónica y método para la preparación de la misma

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica oftálmica estable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de Brinzolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un 0,01-0,05% en peso de poloxámero 407 como tensioactivo.

Antecedentes de la invención

- 10 El glaucoma es una enfermedad, generalmente causada por una presión intraocular alta, que conduce a la alteración de la función normal del ojo y, posteriormente, a la degeneración del ojo. El daño puede extenderse a la cabeza del nervio óptico y provocar una pérdida irreversible de la vista y, si no se trata, podría provocar una ceguera irreversible. Hoy en día, la mayoría de los oftalmólogos cree que el aumento de la presión intraocular (también conocida como hipertensión ocular) es la fase más temprana en la aparición del glaucoma. Los síntomas posteriores incluyen daño a la cabeza del nervio óptico y los efectos visuales glaucomatosos característicos.

- 15 Los primeros métodos para el tratamiento del glaucoma incluyen el fármaco Pilocarpina, que produjo efectos secundarios locales no deseados. Más recientemente, se han empleado nuevos regímenes para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma.

- 20 Se conoce que los inhibidores de la anhidrasa carbónica se utilizan para el tratamiento de la hipertensión ocular relacionada con el glaucoma. Los fármacos que pertenecen a esta familia inhiben la enzima anhidrasa carbónica y, así, reducen la contribución de la formación de humor acuoso hecha por la vía de la anhidrasa carbónica. Sin embargo, estos fármacos no se pueden usar por vía sistémica porque, entonces, inhiben la actividad enzimática de la anhidrasa carbónica en todo el cuerpo. En general, la enzima anhidrasa carbónica desempeña un papel importante en la regulación del pH y los niveles de fluido en el cuerpo humano al convertir el dióxido de carbono en ácido carbónico y iones bicarbonato.

- 25 La orientación del inhibidor de la anhidrasa carbónica al tejido ocular deseado disminuye o incluso elimina los efectos secundarios causados por la inhibición de la anhidrasa carbónica en todo el cuerpo, que puede ser tan grave como la acidosis metabólica o menos severa, como entumecimiento, vómitos, hormigueo, malestar general y similares.

- 30 La Brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, es la molécula química designada como dióxido de (R) -4-etilamino-3, 4-dihidro-2- (3-metoxi) propil-2H-tieno [3,2-e] -1,2 -tiazina-6-sulfonamida 1,1. Se ha encontrado que reduce la presión intraocular con menos efectos secundarios en comparación con los tratamientos anteriores del glaucoma. La Brinzolamida es un polvo blanco a casi blanco con un punto de fusión a 131 °C. Además, es insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol y metanol.

- 35 Ya se conocen varios métodos para la preparación industrial de formas de dosificación que comprenden un inhibidor de la anhidrasa carbónica y especialmente Brinzolamida o una sal de la misma, como principio activo debido a sus propiedades terapéuticas útiles. Sin embargo, según la técnica anterior, se encuentran dificultades sustanciales en la producción de formulaciones oftálmicas estables debido a la escasa solubilidad de dicho principio activo.

la patente EP-B- 941 094 describe un procedimiento para la preparación de la suspensión de Brinzolamida y el uso de Tyloxapol® y Triton® X-100 como tensioactivo.

- 40 La patente EP-A-2 394 637 describe un procedimiento para la fabricación de suspensiones oftálmicas estériles que comprenden Brinzolamida, caracterizado por que comprende una etapa de esterilización de Brinzolamida por irradiación gamma u óxido de etileno.

Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de superar los problemas de baja solubilidad acuosa asociados con las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden Brinzolamida, todavía existe la necesidad de desarrollar un producto oftálmico estable que supere las deficiencias de la técnica anterior.

Sumario de la invención

- 45 La presente invención proporciona un método para la preparación de una formulación oftálmica estable para administración tópica que comprende Brinzolamida o sales oftalmológicas aceptables de la misma, como el principio activo, permitiendo la liberación adecuada del fármaco activo que se puede usar para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma con características farmacotécnicas mejoradas de la composición y, en particular, capacidad de suspensión adecuada del principio activo dentro de la forma de dosificación terminada.
- 50

Un procedimiento para la preparación de una composición oftálmica estable para la administración tópica para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma, que comprende Brinzolamida o sales oftalmológicas aceptables de la misma, como principio activo y 0,01 a 0,05% en peso de poloxámero 407 para proporcionar una solubilización y

estabilización adecuada del principio activo poco soluble en las formulaciones acuosas, en el que comprende las siguientes etapas:

- Primero formar una disolución del tensioactivo en agua para inyectar;
- Después añadir a la disolución la cantidad total de Brinzolamida;
- 5 – Esterilizar en autoclave la mezcla anterior e inmediatamente homogeneizar hasta alcanzar la temperatura ambiente;
- Pasar la disolución a través de un molino coloidal para alcanzar el tamaño de partícula deseado;
- Posteriormente, formar una segunda disolución en agua para inyectar añadiendo al menos un agente de tonicidad, agente de suspensión, agente quelante y agente conservante y mezclar hasta la homogeneidad completa;
- 10 – Ajustar el pH de la segunda disolución añadiendo NaOH o HCL;
- Esterilizar en autoclave la disolución obtenida y homogeneizar posteriormente hasta alcanzar la temperatura ambiente;
- Mezclar gradualmente las dos disoluciones formadas hasta que sea uniforme, y
- 15 – Finalmente, ajustar la mezcla final con agua para inyectar y rellenar en el recipiente apropiado.

Una realización preferida de la presente invención se define en la reivindicación dependiente 2.

Otros objetos y ventajas de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la técnica en vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada del invento

20 Una solución oftálmica estable para administración tópica necesita cumplir con características específicas, por ejemplo, valor de pH, osmolalidad, gravedad específica y viscosidad. La regulación de estas características mediante la selección de excipientes específicos evitará cualquier efecto secundario no deseado, tales como visión borrosa, sensación de ardor, bajo contacto corneal y secado del ojo.

25 En particular, la viscosidad de la solución oftálmica debe regularse como beneficio de aumentar el tiempo de contacto ocular, aumentando así la velocidad de drenaje y aumentando la biodisponibilidad del fármaco. Un beneficio secundario es un efecto lubricante que es notable para muchos pacientes. Además, la viscosidad sirve para retardar el asentamiento de las partículas entre usos y al mismo tiempo mantiene su suspensión para una dosificación uniforme.

Además, una solución oftálmica debe cumplir con los problemas de estabilidad y esterilización.

30 Un objeto principal de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica estable para uso oftálmico que contenga Brinzolamida o sales oftalmológicamente aceptables de la misma. Todas las formas de dosificación farmacéutica deben tener impurezas a niveles muy bajos, ya que dichas impurezas pueden ser tóxicas y dañinas para los humanos. Además, las impurezas disminuyen la potencia de las composiciones farmacéuticas durante el almacenamiento. También pueden actuar como catalizadores o intermedios en reacciones químicas y cambiar el fármaco a otra forma.

35 Según la presente invención, se ha encontrado que una composición oftálmica de Brinzolamida es más estable y, por lo tanto, más potente cuando se usa un tensioactivo, el cual es poloxámero.

40 La tensión superficial o interfacial producida por los tensioactivos no iónicos polietoxilados a la concentración de modo que forman agregados es generalmente mayor en comparación con la de los tensioactivos iónicos, lo que hace que los tensioactivos no iónicos sean menos destructivos para las membranas celulares y menos irritantes y tóxicos. Además, los tensioactivos no iónicos suelen ser más voluminosos en tamaño, menos polares y menos preferiblemente adsorbidos en la superficie, por lo tanto, tienen una tendencia a asociarse a una concentración mucho menor para reducir la energía libre de superficie.

45 Además, la concentración de poloxámero 407 se ha optimizado, ya que cuando la concentración de un tensioactivo no iónico supera un cierto nivel por encima de la CMC (concentración micelar crítica), se reduce la eficacia antimicrobiana del conservante como el cloruro de benzalconio. Una cantidad efectiva según la presente invención es de aproximadamente 0,01% a 0,05% en el volumen total de la forma de dosificación terminada.

El poloxámero es un copolímero de poli (óxido de etileno) (PEO) -poli (óxido de propileno) (PPO) no iónico. Se utiliza en formulaciones farmacéuticas como tensioactivo, agente emulsionante, agente solubilizante, agente dispersante y

5 potenciador de la absorbancia in vivo. Está disponible en varios grados que difieren en el peso molecular y la composición del bloque de PEO hidrófilo (a) y el bloque de PPO hidrófobo (b). Además, la concentración de poloxámero en el producto farmacológico final es significativamente más baja que el nivel máximo informado en la Lista de principios inactivos (de sus siglas en inglés, IIG) de la FDA para la suspensión oftálmica, lo que garantiza su uso seguro en el producto farmacéutico final bajo la aplicación oftálmica.

10 Un procedimiento para la preparación de una composición oftálmica estable para la administración tópica para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma, que comprende Brinzolamida o sales oftálmicas aceptables de la misma, como principio activo y 0,01-0,05% en peso de poloxámero 407 para proporcionar una solubilización estabilización adecuada del principio activo de baja solubilidad en las formulaciones acuosas, en donde comprende las siguientes etapas:

- Primero formar una disolución del tensioactivo en agua para inyectar;
- Después Después añadir a la disolución la cantidad total de Brinzolamida;
- Esterilizar en un autoclave la mezcla anterior e inmediatamente homogeneizar hasta alcanzar la temperatura ambiente;
- 15 – Pasar la disolución a través de un molino coloidal para alcanzar el tamaño de partícula deseable;
- Posteriormente, formar una segunda disolución en agua para inyectar añadiendo al menos un agente de tonicidad, agente de suspensión, agente quelante y agente conservante y mezclando hasta la homogeneidad completa;
- ajustar el pH de la segunda disolución y esterilizar en un autoclave;
- 20 – Mezclar las dos disoluciones hasta que estén uniformes y;
- Finalmente, ajustar el volumen con agua para inyectar y rellenar los recipientes adecuados.

25 La composición farmacéutica de la presente invención también puede contener uno o más principios de formulación adicionales seleccionados de una amplia variedad de excipientes. Según las propiedades deseadas de la composición, puede seleccionarse cualquier número de principios, solos o en combinación, basándose en sus usos conocidos en la preparación de composiciones oftálmicas de dosificación estable.

Dichos principios pueden incluir, pero no se limitan a, portadores oftalmológicamente aceptables, agentes osmóticos, antibacterianos, agentes tamponantes, agentes potenciadores de la viscosidad, tonicidad, agentes quelantes y solubilizantes. Cualquier excipiente opcional debe ser compatible con Brinzolamida o sales oftalmológicamente aceptables de la misma, para que no interfieran con el principio activo en la composición.

30 Los agentes osmóticos pueden ser, por ejemplo, manitol, dextrosa anhidra, dextrosa hidratada, glicerina, cloruro de potasio, cloruro de sodio.

Los portadores pueden seleccionarse de agua, disolventes miscibles en agua tales como alcoholes inferiores o aralcoholes, aceites vegetales, polialilenglicoles, carboximetilcelulosa, miristato de isopropilo y similares.

35 Los agentes antibacterianos se pueden seleccionar de timerosal, cloruro de benzalconio, metil y propil parabeno, alcohol bencílico, bromuro de bencil dodecinio y feniltanol.

40 Los agentes tamponadores o de ajuste del pH pueden seleccionarse de hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, cloruro de sodio, borato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, tampones de gluconato, fosfato de sodio, dihidrógenofosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de disodio, , fosfato de potasio, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógenofosfato de potasio , borato de sodio, borato de potasio, citrato de sodio, citrato de disodio, acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio y trometamol.

Los agentes de suspensión pueden seleccionarse de polímeros de carboxivinilo (carbómeros), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma de xantana, goma de guar y dextranos.

45 Los agentes de tonicidad pueden seleccionarse entre cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, propilenglicol, glicerol, glicerina, polietilenglicol, cloruro de magnesio y similares.

Los agentes quelantes pueden ser, por ejemplo, EDTA y agentes solubilizantes tales como Cremophor EL y tween 80.

Todos los porcentajes indicados aquí son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se indique lo contrario.

Los siguientes ejemplos ilustran una realización preferida según la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: (La composición 5 es de acuerdo con la invención)

TABLA 1: Fórmula cualitativa y cuantitativa de las composiciones 1 a 5

| Principios | Composición 1 | Composición 2 | Composición 3 | Composición 4 | Composición 5 |
|---|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Cantidad por 5 ml de suspensión (mg) | | | | |
| Mezcla A | | | | | |
| Brinzolamida | 50,00 | 50,00 | 50,00 | 50,00 | 50,00 |
| Cremophor® RH40 | 1,25 | | | | |
| Cremophor® EL | | 1,25 | | | |
| Polisorbato 80 | | | 1,25 | | |
| Poloxámero 188 | | | | 1,25 | |
| Poloxámero 407 | | | | | 1,25 |
| Mezcla B | | | | | |
| Manitol | 165,00 | 165,00 | 165,00 | 165,00 | 165,00 |
| Cloruro de sodio | 12,50 | 12,50 | 12,50 | 12,50 | 12,50 |
| Edetato disódico | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 |
| Carbomer 974P | 23,25 | 23,25 | 23,25 | 23,25 | 23,25 |
| Disolución de cloruro de benzalconio al 50% p/v | 0,98 | 0,98 | 0,98 | 0,98 | 0,98 |
| NaOH/HCl | qs a pH 7,5 | qs a pH 7,5 | qs a pH 7,5 | qs a pH 7,5 | qs a pH 7,5 |
| agua para inyectar (ml) | qs a 5,0ml | qs a 5,0ml | qs a 5,0ml | qs a 5,0ml | qs a 5,0ml |
| Volumen total (ml) | 5,0ml | 5,0ml | 5,0ml | 5,0ml | 5,0ml |

5 Se preparan las composiciones 1 a 5 con diferentes agentes tensioactivos. La fórmula exacta de las cinco composiciones se muestra en la tabla 1.

Las cinco composiciones se prepararon utilizando el mismo procedimiento de fabricación.

10 Inicialmente, se prepara una primera mezcla por dilución del tensioactivo en agua y posteriormente se añade Brinzolamida a la misma. Se prepara una segunda mezcla disolviendo manitol en agua y posteriormente disolviendo cloruro de sodio, edetato de sodio, carbómero 974P y cloruro de benzalconio. El valor de pH de la segunda mezcla se mide y se ajusta añadiendo la cantidad necesaria de NaOH o HCl.

Finalmente, las dos mezclas se homogeneizan juntas y el volumen se ajusta con la cantidad necesaria de agua.

15 Las composiciones 1 a 5 se compararon en términos de volumen de sedimentación y resuspensión, así como su estabilidad química. El volumen de sedimentación se determinó manteniendo 50 ml de cada suspensión en el cilindro de medida tapado y almacenado sin alterar a temperatura ambiente. La separación del líquido transparente se observó

ES 2 731 754 T3

a intervalos de 5 días hasta 45 días. El volumen de sedimentación se calculó utilizando la fórmula Vu/Vo , donde Vu es el volumen de sedimento y Vo es el volumen original (50 ml) de cada composición ensayada. Los valores cercanos a 1 donde el volumen de sedimento es casi igual al volumen original de cada composición ensayada indican una suspensión estable.

5 TABLA 2: Volumen de sedimentación de las composiciones 1-5.

| | Vu/Vo 5 días | Vu/Vo 15 días | Vu/Vo 25 días | Vu/Vo 35 días | Vu/Vo 45 días |
|---------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Composición 1 (Cremophor RH-40) | 0,75 | 0,72 | 0,7 | 0,69 | 0,68 |
| Composición 2 (Cremophor EL) | 0,75 | 0,71 | 0,71 | 0,69 | 0,69 |
| Composición 3 (polisorbato 80) | 0,77 | 0,74 | 0,73 | 0,73 | 0,7 |
| Composición 4 (Poloxámero 188) | 0,96 | 0,93 | 0,91 | 0,9 | 0,89 |
| Composición 5 (Poloxámero 407) | 0,99 | 0,97 | 0,95 | 0,93 | 0,92 |

Los resultados muestran que las composiciones 4 y 5 con poloxámero son las suspensiones más estables.

10 Para ensayar la capacidad de resuspensión de las composiciones 1 a 5, se realizaron estudios de sedimentación acelerada sometiendo 9 ml de la composición en un tubo de vidrio de 15 ml separado a centrifugación durante 20 minutos a 1000 rpm. Después de la centrifugación, se hizo girar la composición (40 rpm) en un rotor. La resuspensión del material sedimentado se ensayó midiendo el tiempo requerido para resuspender el sedimento completamente (NMT 15 segundos).

TABLA 3: Tiempo de resuspensión de las composiciones 1 a 5.

| Composición | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------------------|----|----|----|----|----|
| Tiempo de resuspensión (segundos) | 45 | 41 | 43 | 14 | 14 |

15 Como se muestra en la tabla, las composiciones 4 y 5 con poloxámero tienen la mejor capacidad de resuspensión, ya que el tiempo de resuspensión es inferior a 15 segundos.

Con respecto a la estabilidad química, es obvio que las composiciones 4 y 5 con poloxámero como tensioactivo son las más estables después de 6 meses de almacenamiento a 25 °C/60% HR, 30 °C/60% HR y 40 °C/75% HR.

Tabla 4: Datos de estabilidad de las composiciones 1-5 después de 6 meses a 25°C/60% HR, 30°C/60% HR y 40°C/75% HR.

| Composición | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4 | | | 5 | | |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 25 | 30 | 40 | 25 | 30 | 40 | 25 | 30 | 40 | 25 | 30 | 40 | 25 | 30 | 40°C |
| Temperatura de almacenamiento (°C) | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impureza A (NMT 1,50%) | 1,06 | 1,58 | 2,12 | 0,80 | 1,59 | 1,91 | 0,98 | 1,78 | 2,17 | 0,48 | 1,06 | 1,23 | 0,46 | 1,01 | 1,21 |
| Impurezas totales (NMT 2,0%) | 0,29 | 0,33 | 0,39 | 0,31 | 0,33 | 0,39 | 0,32 | 0,34 | 1,08 | 0,35 | 0,52 | 0,34 | 0,27 | 0,34 | 0,37 |

Las características físicas tales como el valor de pH, la osmolalidad, la viscosidad y la gravedad específica de las cinco composiciones fueron satisfactorias. Sin embargo, especialmente con respecto a las composiciones 1, 2 y 3 después de 24 horas, el principio farmacéutico activo se separó de los otros principios y se observó sedimentación de Brinzolamida.

5 El uso de poloxámero como tensioactivo (composiciones 4 y 5) mejoró significativamente la solubilización de Brinzolamida en la composición acuosa, especialmente el uso de poloxámero 407 (composición 5) donde los niveles de impurezas son más bajos.

Ejemplo 2:

10 La composición 5 que contiene poloxámero 407 como tensioactivo proporcionó resultados satisfactorios y dicha composición se preparó siguiendo el mismo procedimiento de fabricación indicado en el ejemplo 1. La esterilización por vapor (autoclave) se usó como el procedimiento de esterilización en la Composición 5.

15 La esterilización según el ejemplo 1 de la presente invención se ha realizado después de la homogeneización final de las mezclas A y B. Aunque las características físicas son aceptables, los productos de degradación se han incrementado por encima de los límites aceptados. Además, debido a la solubilidad del principio activo a temperaturas de esterilización en un autoclave, se formaron grandes cristales en forma de agujas al enfriar la formulación final, que sedimentan como sedimentos y han sido difíciles de resuspender.

20 La composición 5 según el ejemplo 2 de la presente invención se ha esterilizado, en donde la mezcla A y B se han esterilizado en un autoclave por separado. Después de la esterilización de la mezcla A, la Brinzolamida se ha separado del agua creando una mezcla bifásica. En particular, la fase superior fue el agua y la inferior fue la Brinzolamida fundida que, al enfriarse la mezcla A, se convirtió en una masa sólida compacta. Como resultado, la mezcla de la Mezcla A y la Disolución B fue imposible.

25 En consecuencia, el procedimiento de esterilización se ha modificado, en donde la mezcla A y la mezcla B de la composición 5 se han esterilizado en un autoclave por separado e inmediatamente después de la esterilización, la mezcla caliente A a una temperatura de aproximadamente 60 °C - 70 °C se homogeneizó y se añadió gradualmente a la mezcla caliente B a una temperatura de unos 60 °C - 70 °C.

Las características físicas de la composición 5 así esterilizada de este modo son satisfactorias y el producto de degradación está dentro de los límites aceptados. Sin embargo, se han observado algunas partículas grandes que fueron difíciles de resuspender.

30 Por lo tanto, según el ejemplo 2, el siguiente procedimiento de esterilización se ha llevado a cabo en la composición 5: la mezcla A y la mezcla B de la composición 5 se han esterilizado en un autoclave por separado y la mezcla A inmediatamente después de su esterilización se ha homogeneizado hasta la temperatura ambiente y después después se ha mezclado dicha mezcla A con la temperatura ambiente de la mezcla B, cuya mezcla B también se ha homogeneizado. Las características físicas de la composición 5 esterilizadas así son satisfactorias y la Brinzolamida se suspende bien.

35 Ejemplo 3

La composición 5 del ejemplo 1 que utiliza el procedimiento de esterilización del ejemplo 2 se ha ensayado en una producción a gran escala y para obtener un producto bien suspendido, la mezcla A se pasa a través de un molino coloidal hasta que el tamaño de partícula es inferior a aproximadamente 20 µm.

Tabla 5: Cualitativo y cuantitativo de la composición 5 de acuerdo con la presente invención

| Principios | Cantidad por 5 ml de suspensión (mg) |
|--------------------|--------------------------------------|
| Brinzolamida | 50,00 |
| Manitol | 165,00 |
| Poloxámero 407 | 1,25 |
| Cloruro de sodio | 12,50 |
| Edetato de disodio | 0,50 |
| Carbómero 974P | 23,25 |

ES 2 731 754 T3

| Principios | Cantidad por 5 ml de suspensión (mg) |
|---|--------------------------------------|
| Disolución de cloruro de benzalconio al 50% p/v | 0,98 |
| NaOH/HCl | qs a pH 7,5 |
| agua para inyectar (ml) | qs a 5,0ml |
| | |
| Volumen total (ml) | 5,0 |

5 La composición 5 se ha preparado utilizando el siguiente procedimiento de fabricación: formación de una primera mezcla A diluyendo poloxámero 407 en agua y posteriormente añadiendo Brinzolamida en la misma. La mezcla A se esteriliza en un autoclave y después se agita vigorosamente hasta alcanzar la homogeneidad y la temperatura ambiente. La mezcla A se transfiere y pasa a través de un molino coloidal hasta que su tamaño de partícula es inferior a unos 20 micrómetros.

Una segunda mezcla B se forma disolviendo manitol en agua. Se añade cloruro de sodio en dicha disolución y se disuelve. Después, se añade edetato de disodio a la mezcla obtenida y se disuelve. Posteriormente, se agrega Carbomer 974P y, cuando se disuelve, también se añade cloruro de benzalconio y se disuelve con agitación.

10 Posteriormente, el valor de pH de la mezcla B obtenida se ajusta añadiendo la cantidad apropiada de NaOH o HCl. La mezcla B también se esteriliza en un autoclave y se agita hasta alcanzar la homogeneidad y la temperatura ambiente.

Finalmente, la mezcla A se agrega gradualmente a la mezcla B y se mezcla. La mezcla final se ajusta con la cantidad necesaria de agua y el producto se almacena en un recipiente apropiado.

15 Las características físicas de la composición 5 son satisfactorias, los resultados de tamaño de partícula son aceptables y los resultados de estabilidad son adecuados como se presenta en la tabla 6 a continuación.

TABLA 6: Datos de estabilidad después de 3 meses de almacenamiento a 25 °C/60% HR y 30 °C/60%

| Pruebas de control | Límites | Datos de estabilidad a los 3 meses. | |
|---|---|-------------------------------------|-------------|
| | | 25°C/60% RH | 30°C/60% RH |
| Gravedad específica | 1,010-1,020g/ml | 1,019 | 1,018 |
| pH | pH = 7,1-7,9 | 7,4 | 7,42 |
| Viscosidad | 440 ± 85cp | 511 | 512 |
| Osmolalidad | 270-320 mOsmol/kg | 292 | 288 |
| Ensayo | 95,0-105,0% de la cantidad indicada de Brinzolamida | 99,2% | 99,0% |
| Ensayo de cloruro de benzalconio | 85,0-115,0% de la cantidad indicada de Cloruro de benzalconio | 99,5% | 99,1% |
| Ensayo EDTA | 85,0-115,0% del monto declarado de EDTA. | 96,0% | 97,7% |
| Sustancias relacionadas de Brinzolamida | Metaneo Sulfonil Impurity NMT 0,15% | 0,08% | 0,08% |

ES 2 731 754 T3

| Pruebas de control | Límites | Datos de estabilidad a los 3 meses. | |
|----------------------|--|-------------------------------------|-------------|
| | | 25°C/60% RH | 30°C/60% RH |
| | Impureza de isopropilo NMT 0,15% | ND | ND |
| | Impureza B NMT 0,30% | 0,14% | 0,14% |
| | Cualquier individuo desconocido NMT 0,50%, | ND | ND |
| | Total NMT 2,0% | 0,22% | 0,22% |
| Pureza enantiomérica | Compuesto relacionado A NMT 1,50% | 0,35% | 0,36% |

La bioequivalencia y la eficacia de la composición 5 según la presente invención se han ensayado y confirmado que se han cumplido todos los requisitos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de una composición oftálmica estable para la administración tópica para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma, que comprende Brinzolamida o sales oftálmicas aceptables de la misma, como principio activo y de 0,01% a 0,05% en peso basado en el peso total de composición del agente tensioactivo poloxámero 407, para proporcionar una solubilización y estabilización adecuadas del principio activo poco soluble en las formulaciones acuosas, en donde comprende las siguientes etapas:
- Primero formar una disolución del tensioactivo en agua para inyectar;
 - Después añadir a la disolución la cantidad total de Brinzolamida;
 - 10 - Esterilizar en un autoclave la mezcla anterior y homogeneizar posteriormente hasta alcanzar la temperatura ambiente;
 - Pasar la disolución obtenida a través del molino coloidal para alcanzar el tamaño de partícula deseado;
 - Posteriormente, formar una segunda disolución en agua para inyectar añadiendo al menos un agente osmótico, un agente de tonicidad, un agente de suspensión, un agente quelante y un agente conservante y mezclando hasta la homogeneidad completa;
 - 15 - ajustar el pH de la segunda disolución añadiendo NaOH o HCl;
 - esterilizar en autoclave la disolución obtenida y homogeneizar posteriormente hasta alcanzar la temperatura ambiente;
 - Mezclar gradualmente las dos disoluciones formadas hasta que estén uniformes, y
 - Finalmente, ajustar la mezcla final con agua para inyectar y llenar en el recipiente apropiado.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la composición comprende también manitol, cloruro de benzalconio, edetato de disodio, cloruro de sodio y carbómero.