

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 838 756**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/34** (2007.01)

**A61K 31/542** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2015 PCT/IB2015/050511**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15110993**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2015 E 15714016 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2020 EP 3096740**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende brinzolamida**

30 Prioridad:

**24.01.2014 IN 223DE2014**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.07.2021**

73 Titular/es:

**SENTISS PHARMA PRIVATE LIMITED (100.0%)  
Sentiss Research Centre 212 Ashirwad  
Commercial Complex D-1 Green Park  
New Delhi 110016, IN**

72 Inventor/es:

**SHAH, MANDAR V. y  
BAHRI, DEEPAK**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 838 756 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 que comprende brinzolamida

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la forma altamente solubilizada de fármacos/principio(s) activo(s) poco insolubles para mejorar su biodisponibilidad y capacidad de fabricación.

- 10 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica oftálmica estéril que comprende uno o más principios activos, tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI), en particular brinzolamida, y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

## Antecedentes de la invención

- 15 La brinzolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que se usa para reducir la presión intraocular en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto. La brinzolamida es químicamente 1,1-dióxido de (R)-(+)-4-etilamino-2-(3-metoxipropil)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamida y tiene la fórmula empírica  $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$ . La brinzolamida tiene un peso molecular de 383,5 y un punto de fusión de aproximadamente 131 °C.

- 20 Este compuesto se divulga en la patente de EE.UU. N.º 5.378.703 (Dean, *et al.*). El compuesto también se divulga en la patente europea EP 527801. La Pat. de EE.UU. N.º 6.071.904 divulga procesos para la preparación de una composición oftálmica de brinzolamida.

- 25 La brinzolamida en forma de suspensión oftálmica es desarrollada y comercializada por Alcon Laboratories Inc. en Estados Unidos con el nombre comercial Azopt® (suspensión oftálmica de brinzolamida al 1 %). La brinzolamida está indicada para reducir la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular (HTO).

- 30 Se han divulgado diversos métodos en la técnica anterior para la preparación de una suspensión oftálmica de brinzolamida. La solicitud de patente internacional WO 98/25620 enseña que los métodos de esterilización convencionales no pueden emplearse en la fabricación de suspensiones que comprendan brinzolamida, ya que el compuesto se recristaliza como cristales grandes en forma de aguja, tras el enfriamiento, después de someterlo a esterilización en autoclave.

- 35 De acuerdo con el documento WO 98/25620, 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 introduce productos de degradación inaceptables.

- 40 El documento WO2011/067791 divulga procesos para preparar composiciones oftálmicas que comprenden brinzolamida como dispersiones.

- El documento EP0941094 divulga un proceso para preparar una suspensión de brinzolamida mediante esterilización en autoclave de una suspensión concentrada de brinzolamida y tiloxapol; o brinzolamida y Triton X en frasco de molienda, y mediante molienda de bolas de la suspensión caliente después de la esterilización en autoclave, y a continuación añadiendo la suspensión al resto de los ingredientes. Cabe señalar aquí que las altas temperaturas y presiones del autoclave disolverán la brinzolamida. Posteriormente, cuando se complete la esterilización en autoclave, tras enfriarse, la brinzolamida precipita como cristales de forma grande, con un tamaño de partícula de 1000 a 5000 µm. Sin embargo, la inclusión de tiloxapol y/o Triton X en la suspensión permite que los cristales se rompan fácilmente mediante molienda de bolas. La brinzolamida no se puede administrar como estos grandes cristales en forma de aguja, ya que dañarán los ojos. Por lo tanto, los cristales de brinzolamida precipitados han de ser molidos para reducir su tamaño de partícula.

- 55 Por lo tanto, la referencia divulga la esterilización en autoclave de la suspensión de brinzolamida y el tensioactivo y la molienda de bolas adicional de la suspensión. Sin embargo, el inconveniente asociado con este método es que requiere un frasco de molienda en el que la suspensión de brinzolamida se pueda esterilizar inicialmente en autoclave y a continuación se somete a molienda de bolas para reducir aún más el tamaño de los cristales de brinzolamida en forma de aguja que se forman durante la esterilización en autoclave.

- 60 La esterilización por calor seco provoca la fusión del material. La esterilización con óxido de etileno introduce productos de degradación y residuos inaceptables, y la esterilización por irradiación gamma de material micronizado produce productos de degradación inaceptables para el registro reglamentario.

- 65 En la mayoría de los casos, la cristalización de principios activos útiles para uso oftálmico como el inhibidor de la anhidrasa carbónica u otros activos, se produce durante la preparación. La esterilización en autoclave a una temperatura de 121 °C y 115 libras de presión aumenta la solubilidad de los activos en la preparación y, a esa

temperatura, la brinzolamida se disuelve. Sin embargo, tras el enfriamiento, la brinzolamida precipita como cristales en forma de aguja. Estos cristales en forma de aguja son difíciles de romper y suspender. En diferentes referencias se utiliza tiloxapol en solución para que los cristales sean más fáciles de romper, o se utiliza equipo especial tal como un molino de bolas y/o molino de chorro para romper los cristales grandes en forma de aguja.

La mayoría de las suspensiones divulgadas en las referencias se enfrentaron al problema de la cristalización y la aglomeración de principios activos durante la preparación, así como durante el almacenamiento. La cristalización o aglomeración del activo conduce a la falta de uniformidad de la dosis, dificultad de administración, irritación de los ojos debido a partículas grandes del fármaco y/o cualquier efecto adverso ocular debido a la alta concentración del fármaco.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de formular una forma de dosificación en la que fármacos como la brinzolamida, que tiene baja solubilidad, se puedan solubilizar, o el fármaco esté presente en una forma amorfa, para aumentar la permeabilidad y biodisponibilidad del fármaco. Ninguna de las técnicas anteriores divulgadas anteriormente indica nada sobre una mayor solubilidad de la brinzolamida o su conversión en forma amorfa.

Los inventores de la presente invención han formulado una formulación farmacéutica oftálmica estéril, en la que el principio activo con baja solubilidad acuosa (tal como brinzolamida) en combinación con polímeros como Soluplus® y un tensioactivo como polisorbato 80, se somete a autoclave o se disuelve después de un calentamiento por encima de 50 °C. Tras el enfriamiento, el principio activo brinzolamida no precipita y permanece en solución o en forma parcialmente amorfa.

### Objetivos de la presente invención

El objeto principal de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica oftálmica acuosa y estéril que comprenda un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un polímero anfílico y un tensioactivo.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica oftálmica que contenga opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica oftálmica en la que la formulación esté en forma de solución acuosa.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica oftálmica en la que la formulación comprenda menos del 1 % p/v de inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica oftálmica con biodisponibilidad y capacidad de fabricación mejoradas.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un proceso para fabricar una formulación farmacéutica oftálmica sin el uso de ningún equipo tal como un molino de bolas y/o un molino de chorro.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica oftálmica estéril que sea útil en el tratamiento de la presión intraocular elevada.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona:

(1) una formulación farmacéutica oftálmica acuosa y estéril que comprende:

- a) un inhibidor de la anhidrasa carbónica, en el que el inhibidor de la anhidrasa carbónica es brinzolamida,
- b) un polímero anfílico, en el que el polímero anfílico es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, y
- c) un tensioactivo,

opcionalmente junto con excipientes farmacéuticamente aceptables,

en la que la formulación está en forma de una solución acuosa adecuada para uso oftálmico;

(2) la formulación como se define en el punto (1), en la que la brinzolamida está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación, más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 1,0 % en peso de la formulación;

(3) la formulación como se define en el punto (1) o (2), en la que el polímero anfílico está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación, más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 2,0 % en peso de la formulación;

(4) la formulación como se define en el punto (1), en la que el tensioactivo es polisorbato, preferentemente polisorbato 80, o en la que el tensioactivo está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la

formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación, más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 2,0 % en peso de la formulación;

(5) la formulación como se define en el punto (1), en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende un agente de tonicidad, un agente mejorador de la viscosidad, un disolvente no acuoso, un tampón, un agente de ajuste de pH, un antioxidante, un agente quelante, un conservante, o una combinación de dos o más de los mismos;

(6) la formulación como se define en el punto (1), en la que el inhibidor de la anhidrasa carbónica está presente de forma disuelta;

(7) la formulación como se define en los puntos (1) a (6), en la que la formulación es para administración oftálmica mediante administración en los ojos, oídos y/o nariz de un ser humano o animal;

(8) la formulación como se define en los puntos (1) a (6), en la que la formulación es para administración una o dos veces al día a cada ojo que lo necesite;

(9) la formulación como se define en el punto (1), en la que la formulación comprende brinzolamida, copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, polisorbato 80 y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables;

(10) un proceso de preparación de una formulación acuosa como se define en el punto (1), que comprende las etapas de:

a) preparar una primera composición que comprende agua, un polímero anfílico, y un inhibidor de la anhidrasa carbónica, en la que el polímero anfílico es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, y el inhibidor de la anhidrasa carbónica es brinzolamida;

b) someter la primera composición preparada en la etapa (a) a una temperatura elevada adecuada para la esterilización de la composición; y enfriar la composición a temperatura ambiente, para obtener una segunda composición que es el producto final;

en el que el inhibidor de la anhidrasa carbónica en la segunda composición está en forma disuelta, y en el que la formulación está en forma de una solución acuosa adecuada para uso oftálmico;

(11) el proceso como se define en el punto (10), en el que el inhibidor de la anhidrasa carbónica no precipita en forma cristalina durante el enfriamiento de la composición;

(12) el proceso como se define en el punto (10) u (11), en el que el proceso no comprende el uso de un molino de bolas y/o un molino de chorro; y

(13) una formulación farmacéutica oftálmica acuosa y estéril como se define en los puntos (1) a (9) para su uso en un método de tratamiento de la presión intraocular elevada en un paciente que lo necesite, en la que el método comprende la aplicación una o dos veces al día en un ojo que lo necesite del paciente, y en la que la formulación comprende menos del 1 % p/v del inhibidor de la anhidrasa carbónica.

#### Breve descripción de los dibujos adjuntos

La **FIGURA 1** es un termograma DSC del API puro (brinzolamida).

La **FIGURA 2** es un termograma DSC de Soluplus® puro.

La **FIGURA 3** es un termograma de DSC de la formulación que comprende la mezcla física de API:Soluplus® (0,5:0,25).

La **FIGURA 4** es un termograma de DSC de la formulación que comprende API: Soluplus® (0,5:0,25) + PS 80 (1 %).

La **FIGURA 5** es un difractograma del API puro (brinzolamida).

La **FIGURA 6** es un difractograma de Soluplus® puro.

La **FIGURA 7** es un difractograma de la formulación que comprende la mezcla física de API:Soluplus® (0,5:0,25).

La **FIGURA 8** es un difractograma de la formulación de brinzolamida que comprende API: Soluplus® (0,5:0,25) + PS 80 (1 %).

La **FIGURA 9** es un difractograma de la formulación que comprende la mezcla física de API:Soluplus® (0,5:0,375).

La **FIGURA 10** es un difractograma de la formulación de brinzolamida que comprende API: Soluplus® (0,5:0,375) + PS 80 (1 %).

La **FIGURA 11** es un resultado de eficacia animal comparativa del Grupo I, Grupo II, Grupo III y Grupo IV. El Grupo I tiene API (0,4 %) + Soluplus (0,4 %); el Grupo II tiene API (0,4 %) + Soluplus (0,8 %); el Grupo III tiene

API (0,5 %) + Soluplus (0,4 %); el Grupo IV tiene API (1,0%), que es Azopt (fármaco mencionado en las referencias).

### Descripción detallada de la invención

5 Como se usa en el presente documento, el término "Soluplus®", siempre que aparezca, es un copolímero de injerto anfílico de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PVCap-PVAc-PEG).

10 Como se usa en el presente documento, el término "API", siempre que aparezca, es una abreviatura de "brinzolamida".

Como se usa en el presente documento, el término "producto comercial", siempre que aparezca, es el producto "AZOPT" aprobado por la FDA de EE.UU.

15 Como se usa en el presente documento, el término "NMT", siempre que aparezca, es una abreviatura de "no más de".

20 Como se usa en el presente documento, el término "BDL", siempre que aparezca, es una abreviatura de "por debajo del límite de detección".

Como se usa en el presente documento, el término "ND", siempre que aparezca, es una abreviatura de "Ninguno detectado".

25 Como se usa en el presente documento, siempre que el fármaco comprenda brinzolamida, las impurezas medidas preferentemente incluyen la Impureza A como 1,1-dióxido de (S)-4-(etilamino)-3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamida; Impureza B como 1,1-dióxido de (R)-4-(amino)-3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamida; Impureza C como 1,1-dióxido de (S)-4-(hidroxi)-3,4-dihidro-2-(3-metoxipropil)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiazin-6-sulfonamida, y la Impureza D como 6-(amino-hidroxi-oxo-6-sulfanil)-2-(3-metoxipropil)-1,1-dioxo-3H-tieno[3,2-e]tiazin-4-ona.

30 Como se usa en el presente documento, el término "poco soluble" se refiere a un compuesto químico en relación con su solubilidad en agua o un aceite, como se define en la Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional (USP-NF). De acuerdo con esta definición, la solubilidad se indica en términos de las partes del disolvente necesarias para disolver una parte del soluto. Un compuesto que es escasamente soluble en un disolvente particular, tal como el agua, requiere de 30-100 partes del disolvente para disolver una parte del compuesto. Un compuesto que es ligeramente soluble requiere 100-1000 partes del disolvente. Un compuesto que es muy poco soluble requiere 1000-10.000 partes del disolvente. Un compuesto que es insoluble requiere más de 10.000 partes del disolvente para disolver una parte del soluto.

40 La realización principal de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica oftálmica acuosa y estéril que comprende:

- d) un inhibidor de la anhidrasa carbónica, en el que el inhibidor de la anhidrasa carbónica es brinzolamida,
- e) un polímero anfílico, en el que el polímero anfílico es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, y
- 45 f) un tensioactivo,

opcionalmente junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la formulación está en forma de una solución acuosa adecuada para uso oftálmico.

50 En otra realización de la presente invención, la brinzolamida está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación, más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 1,0 % en peso de la formulación.

55 En otra realización de la presente invención, el polímero anfílico está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación, más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 2,0 % en peso de la formulación.

60 En otra realización de la presente invención, el tensioactivo es polisorbato, preferentemente polisorbato 80, o en la que el tensioactivo está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación, más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 2,0 % en peso de la formulación.

65 En otra realización de la presente invención, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende un agente de tonicidad, un agente mejorador de la viscosidad, un disolvente no acuoso, un tampón, un agente de ajuste de pH, un antioxidante, un agente quelante, un conservante, o una combinación de dos o más

de los mismos.

En otra realización de la presente invención, el inhibidor de la anhidrasa carbónica está presente de forma disuelta;

- 5 En otra realización de la presente invención, la formulación es para administración oftálmica mediante administración en los ojos, oídos y/o nariz de un ser humano o animal.

En otra realización de la presente invención, la formulación es para administración una o dos veces al día a cada ojo que lo necesite.

- 10 En otra realización de la presente invención, la formulación comprende brinzolamida, copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol, polisorbato 80 y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 En otra realización más, la presente invención proporciona un proceso para preparar la formulación acuosa, que comprende las etapas de:

- a) preparar una primera composición que comprende agua, un polímero anfílico, y un inhibidor de la anhidrasa carbónica, en la que el polímero anfílico es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol, y el inhibidor de la anhidrasa carbónica es brinzolamida;
- 20 b) someter la primera composición preparada en la etapa (a) a una temperatura elevada adecuada para la esterilización de la composición; y enfriar la composición a temperatura ambiente, para obtener una segunda composición que es el producto final;

- 25 en el que el inhibidor de la anhidrasa carbónica en la segunda composición está en forma disuelta, y en el que la formulación está en forma de una solución acuosa adecuada para uso oftálmico.

En otra realización de la presente invención, el inhibidor de la anhidrasa carbónica no precipita en forma cristalina durante el enfriamiento de la composición.

- 30 En otra realización de la presente invención, el proceso no comprende el uso de un molino de bolas y/o un molino de chorro.

- 35 En otra realización más, la presente invención proporciona la formulación farmacéutica oftálmica acuosa y estéril para su uso en un método de tratamiento de la presión intraocular elevada en un paciente que lo necesite, en la que el método comprende la aplicación una o dos veces al día en un ojo que lo necesite del paciente, y en la que la formulación comprende menos del 1 % p/v del inhibidor de la anhidrasa carbónica.

- 40 La presente divulgación es para formular una formulación farmacéutica oftálmica estéril, en la que el fármaco/principio activo poco soluble, tales como los inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI), se solubiliza durante el enfriamiento después de la esterilización en autoclave o el enfriamiento después del calentamiento por encima de 50 °C en una forma parcialmente amorfa.

- 45 La presente divulgación se refiere además a una formulación farmacéutica oftálmica estéril que comprende uno o más principios activos tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI) como brinzolamida, en combinación con un polímero como Soluplus®, y un tensioactivo como polisorbato 80 y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 50 La presente divulgación se refiere además a la forma altamente solubilizada o amorfa de fármacos/principio(s) activo(s) poco insolubles para mejorar su biodisponibilidad y capacidad de fabricación.

- La presente divulgación se refiere además a una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa estabilizada de fármacos/principio(s) activo(s) poco insolubles que dio como resultado una disolución y biodisponibilidad significativamente mejoradas sobre la forma cristalina del compuesto.

- 55 La presente divulgación proporciona además un proceso para preparar una formulación farmacéutica oftálmica estéril, en el que, durante el enfriamiento, la brinzolamida no precipita y se convierte en una forma parcialmente amorfa o solubilizada, de modo que hay una reducción en la dosis terapéuticamente eficaz de brinzolamida. Se cree que el componente amorfo aumenta la biodisponibilidad en comparación con un componente cristalino, de modo que debería haber una reducción en la dosis terapéuticamente eficaz de brinzolamida.
- 60

La presente divulgación se refiere además a proporcionar un proceso en el que la brinzolamida amorfa solubilizada como una parte, se forma mediante el uso de ingredientes oftálmicamente aceptables tales como polímeros como Soluplus®, y tensioactivos como polisorbato 80, o una combinación de estos ingredientes.

- 65 Otra realización de la presente divulgación es proporcionar una solución farmacéutica oftálmica estéril y un proceso

para preparar dicha solución, que comprende uno o más ingredientes, tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI) como brinzolamida, en el que el proceso no requiere el uso de equipos específicos tal como un molino de bolas y/o un molino de chorro.

- 5 La presente divulgación proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de una formulación, siendo el proceso eficiente, económico y factible para la preparación a escala comercial, y en el que el proceso no requiere el uso de equipos específicos tal como un molino de bolas y/o un molino de chorro.

- 10 Además, en un aspecto de la presente divulgación, los inventores de la presente invención han realizado estudios extensos y añaden ingredientes oftálmicamente aceptables tales como polímeros, como Soluplus®, o tensioactivos como polisorbato 80, o una combinación de estos ingredientes.

- 15 En una realización preferida de la presente divulgación, se proporciona una formulación farmacéutica oftálmica estéril preparada mediante el proceso que se describe en el presente documento que comprende brinzolamida en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % al 5,0 % en peso y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 De acuerdo con una realización, la presente divulgación se refiere a proporcionar una formulación farmacéutica oftálmica estéril y un proceso para preparar dicha formulación que comprende uno o más principios activos tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI) como brinzolamida, en el que el proceso no requiere el uso de equipos específicos tal como un molino de bolas y/o un molino de chorro.

- 25 En uno de los aspectos de la presente divulgación, los inventores de la presente invención han realizado estudios extensos y han añadido ingredientes inocuos tales como polímeros como Soluplus®, o tensioactivos como polisorbato 80, o una combinación de estos ingredientes que alterarán la formación de cristales de brinzolamida, cuando se enfría después de la esterilización en autoclave, o se enfría después de un calentamiento por encima de 50 °C, en forma parcialmente amorfa o solubilizada.

- 30 En una de las realizaciones, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de una formulación oftálmica de brinzolamida estéril, siendo el proceso eficiente, económico y factible para la preparación a escala comercial, y que no requiere el uso de ningún equipo especial tal como un molino de bolas y/o un molino de chorro.

- 35 La formulación farmacéutica oftálmica estéril de brinzolamida como se prepara en la presente divulgación es útil en el tratamiento de afecciones tratables con brinzolamida, por ejemplo, presión intraocular elevada en personas que padecen hipertensión ocular o glaucoma primario de ángulo abierto.

Otra realización de la presente divulgación es proporcionar un proceso que mejora uno o más inconvenientes de los procesos citados en las referencias.

- 40 De acuerdo con una realización de la presente divulgación, se proporciona una formulación oftálmica estéril preparada mediante el proceso como se describe en el presente documento que comprende brinzolamida en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso.

- 45 En realizaciones preferidas, la presente divulgación proporciona formulaciones oftálmicas estériles en forma de líquidos acuosos, soluciones, emulsión, dispersión sólida, suspensión, emulsión inversa y microemulsión, nanoemulsión, sistema de nanodépósito, gotas de gel *in situ*, sistema de nanopartículas, gotas liposomales, gotas de gel bioadhesivo, gotas y similares.

- 50 En otra realización preferida, la presente divulgación proporciona formulaciones oftálmicas para administración oftálmica tópica que comprenden administrar dicha composición en los ojos. Otras realizaciones preferidas incluyen formulaciones óticas y/o nasales para la administración en el oído y/o nariz de un ser humano o animal.

- 55 En una realización más preferida de la presente divulgación, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan, pero sin limitación, de al menos un polímero, al menos un tensioactivo, al menos un agente de isotonicidad, al menos un agente mejorador de la viscosidad, al menos un disolvente, al menos un tampón, al menos un agente de ajuste del pH, al menos un antioxidante, al menos un agente quelante y al menos un conservante.

- 60 En una de las realizaciones, los polímeros que se pueden usar se seleccionan del grupo que consiste en, pero sin limitación, Carbomer® tal como Carbomer 974 P, un polímero anfílico como Soluplus® (copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol), polivinilpirrolidona (PVP), también comúnmente denominada polividona o povidona, polivinilpolipirrolidona (polivinil polipirrolidona, PVPP, crospovidona, crospolividona o E1202), Solutol® HS 15 (hidroxiestearato de macrogol 15, hidroxiestearato de polioxilo 15) hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y mezclas de los mismos, en los que dichos polímeros se pueden usar en una cantidad del 0,01 % al 5,0 %.

- 65 En una de las realizaciones, los conservantes que se pueden usar se seleccionan del grupo que consiste en, pero sin limitación, cloruro de bencetonio, fenil etanol, fenilpropanol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, borato

fenilmercúrico, acetato o gluconato de clorhexidina, cetrimida, clorocresol, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, propilparabeno, metilparabeno, clorobutanol, fenoxietanol, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, timerosal, cloruro de benzalconio, peróxido de hidrógeno, clorito de sodio y mezclas de los mismos, en los que dichos conservantes se pueden utilizar en una cantidad del 0,005 % al 0,5 %.

5 En otra realización, los tensioactivos que pueden usarse se seleccionan del grupo que consiste en, pero sin limitación, laurilsulfato sódico, docusato de sodio, éteres de polioxialquilo, fenil éteres de polioxialquilo, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado (Cremophor RH 40), estearatos de polioxilo 40, aceite de ricino polioxi hidrogenado, tiloxapol, ésteres de polioxi sorbitán, ésteres de sorbitán, polisorbatos, tales como polisorbato 80, aceite de ricino polioxilo 35, monolauratos de sorbitán, poloxámero, Kolliphor TPGS es succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000, Brij C20 es alcohol cetílico de polioxietileno (20), Brij S721 es estearil éter de polioxietileno (21), Brij L23SO, goma arábica y mezclas de los mismos, en los que dichos tensioactivos pueden usarse en una cantidad del 0,001 % al 15 %, preferentemente del 0,01 % al 5,0 %.

15 En una de las realizaciones, los agentes de tonicidad u osmóticos que se pueden usar se seleccionan del grupo que consiste en, pero sin limitación, manitol, dextrosa, glicerina, cloruro de potasio, cloruro de sodio y mezclas de los mismos, en los que los agentes de tonicidad se pueden usar en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % al 5,0 %, o se añaden en una cantidad tal que haga que la presión osmótica de la composición sea idéntica a la de las lágrimas.

20 En otras realizaciones, el disolvente, preferentemente un disolvente orgánico polar, se selecciona del grupo que consiste en, pero sin limitación, N-metil pirrolidinona, alcoholes alifáticos y aromáticos, etanol, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetil acetamida, etoxidiglicol, miristato de isopropilo, triacetina, polietilenglicoles, y propilenglicol.

25 En otra realización, los agentes potenciadores de la viscosidad que se pueden usar se seleccionan del grupo que consiste en, pero sin limitación, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero de metilcelulosa, poloxámero, poli(alcohol vinílico), povidona, óxido de polietileno, carboximetilcelulosa de calcio.

30 En una de las realizaciones preferidas, el principio activo usado en la formulación farmacéutica oftálmica estéril es un inhibidor de la anhidrasa carbónica (CAI). En una realización preferida, el inhibidor de la anhidrasa carbónica (CAI) es brinzolamida.

35 En otra realización de la presente divulgación, los tampones incluyen acetatos tales como acetato de sodio; fosfatos tales como dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de potasio e hidrogenofosfato de dipotasio; ácido  $\epsilon$ -aminocaproico; sales de aminoácidos tales como glutamato de sodio; y ácido bórico y una sal del mismo, en los que el tampón está contenido generalmente en una proporción del 0,01 al 2,0 % p/v con respecto a la composición completa.

40 En otra realización de la presente divulgación, el tampón debe tener una capacidad tamponante en el intervalo de pH 4,5 - 8,5.

45 En una de otras realizaciones de la presente divulgación, el agente de ajuste del pH incluye, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tartárico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio.

50 En una de otras realizaciones de la presente divulgación, los agentes quelantes incluyen, pero sin limitación, edetato disódico, edetato trisódico, edetato tetrasódico, pentaacetato de dietilenamina y mezclas de los mismos, en los que el agente quelante generalmente está presente en una cantidad del 0,005 al 0,2 % p/v con respecto a la composición total.

55 En una de otras realizaciones de la presente divulgación, los antioxidantes incluyen, pero sin limitación, bisulfito de sodio, bisulfito de potasio, bisulfito de magnesio, bisulfito de calcio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, metabisulfito de calcio, tiosulfato de sodio e hidrogenosulfito de sodio, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, tocoferol y sales de sulfito como sulfito de sodio, sulfito de potasio, sulfito de magnesio, sulfito de calcio, en los que la sal de sulfito generalmente está presente en una cantidad del 0,01 al 1,0 % p/v.

60 En una realización de la presente divulgación, la solución comprende brinzolamida en un intervalo porcentual de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5,0 %, polímero en un intervalo porcentual de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5,0 %, conservante en un intervalo porcentual de aproximadamente el 0,002 a aproximadamente el 0,05 %, tensioactivo en un intervalo porcentual de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2,5 %, agentes de tonicidad u osmóticos en un intervalo porcentual de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10,0 %, tampón en un intervalo porcentual de aproximadamente el 0,00 a aproximadamente el 2,0 %, agente quelante en un intervalo porcentual de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 1,0 %, antioxidante en un intervalo porcentual de aproximadamente el 0,001 al 1,0 %.



En una de otras realizaciones de la presente divulgación, la formulación farmacéutica oftálmica estéril se puede esterilizar asépticamente usando filtros de membrana tales como PES (polietersulfona), PVDF (fluoruro de polivinilideno) que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,45 micrómetros a 0,22 micrómetros para filtrar el vehículo de formulación.

5 En otra realización de la presente divulgación, la formulación oftálmica de brinzolamida preparada de acuerdo con el proceso que se describe en el presente documento puede llenarse en viales de LDPE o HDPE o PET o policarbonato de la capacidad adecuada en volúmenes de 0,5 a 20 ml.

10 Otra realización de la presente divulgación consiste en el principio activo que es útil en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con el ojo u ojos como presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto, dolor en la superficie ocular, uveítis, escleritis, episcleritis, queratitis, inflamación inducida quirúrgicamente, endoftalmitis, iritis, degeneración macular atrófica, retinitis pigmentosa, retinopatía iatrogénica, lágrimas de la retina, oclusión de venas y arterias retinianas, neuropatía óptica, glaucoma neovascular, neovascularización de la córnea, ciclitis, retinopatía de células falciformes, pterigión, conjuntivitis alérgica estacional, conjuntiva palpebral y bulbar, acné rosácea, queratitis puntual superficial, queratitis por herpes zóster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infecciosas seleccionadas, e inflamación posoperatoria después de cirugía ocular.

20 En otra realización de la presente divulgación, el principio activo usado en la formulación farmacéutica oftálmica estéril se selecciona del grupo, pero sin limitación, inhibidor de la anhidrasa carbónica (CAI), tal como brinzolamida, acetazolamida, dorzolamida, metazolamida; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tal como nepafenac, flurbiprofeno, diclofenaco y ketorolaco trometamina; un análogo de prostaglandina, tal como latanoprost, travoprost, bimatoprost; un esteroide, tal como fluorometolona, hidrocortisona, dexametasona, prednisolona, loteprednol o medrisona, y/u otros activos utilizados para la formulación oftálmica o una sal(s) farmacéuticamente aceptable(s), hidrato(s), solvato(s), polimorfo(s), estereoisómero(s), éster(s), profármaco(s), complejo(s) y metabolitos de los mismos.

Se preparan las siguientes formulaciones para realizar mediciones de DSC.

### 30 **METODOLOGÍA:**

1. Pesar con precisión una cantidad adecuada de muestra (para la brinzolamida, la cantidad de muestra tomada es de aproximadamente 3 mg) para examinarla en un platillo de muestras.

35 2. La temperatura inicial, la velocidad de calentamiento y la temperatura final para la prueba DSC de muestras de brinzolamida se establecen como:

Temperatura inicial	30 °C,
Velocidad de calentamiento	10 °C por minuto
Temperatura final	200 °C

40 3. Proporcionar un entorno inerte (preferentemente flujo de N<sub>2</sub>) y a continuación medir la diferencia de temperatura entre la muestra y el platillo de referencia (puede diferir, por ejemplo, basándose en la marca y el modelo del equipo DSC).

4. El análisis se inicia y se registra la curva de análisis térmico diferencial.

### **Resultados del análisis por DSC:**

45 La muestra 1 (comparativa) usa brinzolamida cristalina según se obtiene del fabricante; la muestra 2 es brinzolamida esterilizada en autoclave; la muestra 3 contiene una mezcla física de brinzolamida y Soluplus® en una relación de 0,5:0,25, y la muestra 4 es según la presente invención (contiene brinzolamida y Soluplus® en la relación de 0,5:0,25) como se muestra en la Tabla 1 y las figuras 1 a 4.

**Tabla 1**

N.º de Sr.	Observaciones	Inicio (°C)	Pico (°C)	Delta H (J/g)
1	API	130,62	134,21	125,35
2	API - esterilizado en autoclave	130,81	134,22	119,34
3	Mezcla física de API: Soluplus® (0,5:0,25)	130,12	132,45	94,52
4	API: Soluplus® (0,5:0,25)	121,82	127,28	8,213

### **Conclusión:**

55 El termograma DSC de API (brinzolamida) mostró una fuerte endotermia a 134,21 °C correspondiente al punto de fusión del fármaco que presenta la naturaleza cristalina del fármaco. Mientras que el Soluplus® mostró un pico endotérmico amplio a 76,16 °C correspondiente a la temperatura de transición vítrea de Soluplus®, lo que muestra la

naturaleza amorfa del polímero. En la mezcla física hay una disminución de la entalpía de fusión ( $\delta H$ ) que ha disminuido significativamente más en el caso del complejo API: Soluplus®, lo que indica que se requiere menos cantidad de energía para romper su red cristalina mientras se funde, lo que confirma que la cristalinidad de API ha disminuido. Este resultado apoya además la naturaleza amorfa/soluble impartida a API por Soluplus®, que explica la solubilización mejorada de API.

#### Difracción de polvo de rayos X (PXRD):

Se usó X'Pert PRO, sistema de difractómetro de rayos X (Pananalytical, Holanda) para obtener patrones de difracción de polvo de las muestras usando Cu como ánodo de tubo. Los difractogramas se registraron en las siguientes condiciones: voltaje 45 kV, 40 mA, rendija de divergencia 10 y rango angular de 5 y 50° en 2 $\theta$ . Los patrones PXRD experimentales se refinaron utilizando el software X'Pert High Score.

La XRD (difracción de rayos X) usa la dispersión total de rayos X de un compuesto para determinar su cristalinidad y no se necesita un patrón externo. En los espectros XRD, cada sustancia cristalina da un patrón; la misma sustancia siempre da el mismo patrón; y en una mezcla de sustancias, cada una produce su patrón independientemente de las demás. El patrón de difracción de rayos X de una sustancia pura es como una huella digital de la sustancia. Por lo tanto, el método de difracción de polvo es ideal para la caracterización e identificación de diferentes fases cristalinas. Por lo tanto, en el presente estudio se ha utilizado XRD (difracción de rayos X) como herramienta para determinar la cristalinidad de las muestras. Proporciona resultados más precisos y se asume que todas las variables de recopilación y procesamiento de datos están controladas. La XRD (difracción de rayos X) proporciona comparaciones relativas muy precisas entre muestras, como se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2**

N.º de S.	Formulación	Porcentaje de identidad (%)	
		12,4081 (2 $\theta$ )	16,3677 (2 $\theta$ )
1	API*	100	42,9
2	Soluplus®**	-	-
3	Mezcla física de API:Soluplus® (0,5:0,25)	100	40,36
4	API: Soluplus® (0,5:0,25) + PS*** 80 (1 %)	100	18,58
5	Mezcla física de API:Soluplus® (0,5:0,375)	100	46,24
6	API: Soluplus® (0,5:0,375) + PS 80 (1 %)	84,22	14,03
*API es Brinzolamida. **Soluplus® es un copolímero de injerto anfílico de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PVCap-PVAc-PEG). *** PS 80 es Polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitán).			

#### Observación y resultado:

Un espectro de difracción típico consiste en un gráfico de intensidades reflejadas frente al ángulo del detector 2-THETA. En el proceso, el haz de rayos X incide en el plano cristalino fijo y se difracta. Por lo tanto, en la interpretación de los espectros XRD, el valor de Posición (2-THETA) se usa para identificar la posición del pico con respecto al valor 2 $\theta$  particular.

La intensidad máxima (intensidad del 100 %) se produce cuando el haz de ondas de rayos X está en fase. En el presente estudio a aprox. un valor de 2 $\theta$  de 12,4, el pico al 100 % de intensidad aparece en todas las muestras. Por lo tanto, los inventores han recopilado los datos correspondientes a este ángulo 2 $\theta$ .

Los compuestos cristalinos tendrán planos que atraviesen una densidad de electrones más alta que los compuestos amorfos, por lo tanto, las intensidades correspondientes del API puro son más altas que la formulación de la presente invención. Dado que un recuento representa la intensidad, por lo tanto, los inventores de la formulación de la presente invención concluyen que los recuentos de compuestos cristalinos son más altos que los de compuestos amorfos.

En el presente estudio se observa que para la formulación que comprende API puro, los recuentos se encuentran en un rango de hasta 6000 que representa la naturaleza cristalina del API. Para la formulación que comprende Soluplus® puro, no hay un pico prominente y agudo, sino que mostró un patrón de halo amplio y los recuentos se encuentran en un rango de hasta 2000 que representa la naturaleza amorfa de Soluplus®. Para la formulación que comprende la mezcla física de API puro y Soluplus® en la relación de 0,5:0,25 respectivamente, los recuentos se encuentran en un rango de hasta 5000 que representa la disminución en la naturaleza cristalina del API.

Además, para la formulación que comprende API en combinación con Soluplus® y polisorbato 80 en la relación de 0,5:0,25:1 respectivamente, los recuentos se encuentran en un rango de hasta 6000 que muestra que el pico de intensidad relativa del 100 % se desplaza a 13,06 desde 12,4 como se observa en API puro. La cristalinidad de API ha disminuido ya que, en primer lugar, hay una disminución en la intensidad relativa de los picos prominentes como

se resume en la Tabla 3 y, en segundo lugar, los picos siguen un patrón ligeramente de halo como se observó en el caso de Soluplus®, lo que indica que la interacción de Soluplus® con API que ha impartido naturaleza amorfa a API.

Tabla 3

Posición	Intensidades relativas		
	API	MEZCLA FÍSICA (0,5:0,25)	API: SOLUPLUS (0,5:0,25)
12,4	100	100 : 12,39	100 : 13,06
16,37	42,92	40,36 : 16,36	18,58 : 16,57

Además, para la formulación que comprende la mezcla física de API puro y Soluplus® en la relación de 0,5:0,375 respectivamente, los recuentos se encuentran en un rango de hasta 5000 que representa la disminución en la naturaleza cristalina del API. Pero cuando la concentración de Soluplus® aumenta de 0,25 a 0,375, hay una fuerte disminución en los recuentos y el recuento se sitúa en un rango de hasta 2500 que muestra que el pico de intensidad relativa del 100 % se desplaza a 20,6 desde 12,4 como se observa en API. La cristalinidad de API ha disminuido ya que, en primer lugar, hay un cambio en la intensidad relativa de los picos prominentes como se resume en la Tabla 4 y, en segundo lugar, los picos siguen un patrón ligeramente de halo como se observó en el caso de Soluplus®, lo que indica que la interacción de Soluplus® con API que ha impartido naturaleza amorfa a API.

Tabla 4

Posición	Intensidades relativas		
	API	MEZCLA FÍSICA (0,5:0,375)	API: SOLUPLUS® (0,5:0,375)
12,4	100	100 : 12,38	84,22 : 12,90
16,37	42,92	38,15 : 16,35	20,75 : 16,83
20,13	52,86 : 20,13	46,24 : 20,11	14,03 : 19,93
	73,59 : 20,93	62,99 : 20,9	33,1 : 21,10

#### Conclusión:

A partir de los datos anteriores, se observa que en la formulación el porcentaje de intensidad relativa de picos prominentes ha disminuido y los picos siguen un patrón de halo que indica la transformación de API de estado cristalino a amorfo, que ha conducido a una mayor solubilización de API. Esta interpretación se confirmó además por el análisis DSC.

#### ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD:

##### Procedimiento para determinar la solubilidad de brinzolamida:

Se tomó agua purificada en una botella Schott. Se añadió brinzolamida con agitación continua. Después de 30 min, su pH se ajustó a 6. Se agitó durante 24 horas. Después de esto, el sobrenadante se filtró con un filtro de jeringa de 0,45 µm y a continuación se determinó su solubilidad.

##### Procedimiento para determinar la solubilidad de brinzolamida esterilizada en autoclave:

Se tomó agua purificada en una botella Schott. Se añadió brinzolamida con agitación continua. Después de 30 min, su pH se ajustó a 6 y se esterilizó en autoclave a 121 °C/30 min. Después de la esterilización en autoclave, la muestra se enfrió a temperatura ambiente. Se agitó durante 24 horas. Después de esto, el sobrenadante se filtró con un filtro de jeringa de 0,45 µm y a continuación se determinó su solubilidad.

##### Procedimiento para preparar la formulación de la presente invención:

Se toma agua purificada en una botella Schott. Se le añade Soluplus® mientras se agita durante 10-15 min. Se añade polisorbato 80 mientras se agita durante 10-20 min. Después de que se haya disuelto completamente, se añade brinzolamida con agitación continua.

Después de 30 min, se comprueba el pH y se ajusta a 6 con NaOH 0,1 N. Se esteriliza en autoclave a 121 °C/30 min. Después de la esterilización en autoclave, la formulación se enfría a temperatura ambiente con agitación.

Para determinar la solubilidad, la muestra se centrifugó a 3500 rpm durante 5 min, seguido de filtración a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm y análisis.

##### Datos de solubilidad:

La solubilidad de brinzolamida según la bibliografía a pH 6,25 es del 0,059 % p/v y se determinó que era del 0,0545 % p/v a pH 6,0 en el laboratorio. Curiosamente, cuando el API se esteriliza en autoclave y se enfría, la solubilidad resulta ser ligeramente superior, es decir, 0,082 %, a pH 6,0. Los datos de solubilidad se presentan en la Tabla 5, mostrada a continuación.

Tabla 5

N.º de Sr.	(Columna 2) Composición para la determinación de la solubilidad	Solubilidad % p/v		
		Sin adición adicional a los ingredientes de la Columna 2	PEG 400 (5 %) además de la composición de la Columna 2	Polisorbato 80 (1 %) además de la composición de la Columna 2
1	API esterilizado en autoclave	0,0822	0,0668	0,2089

(continuación)

N.º de Sr.	(Columna 2) Composición para la determinación de la solubilidad	Solubilidad % p/v		
		Sin adición adicional a los ingredientes de la Columna 2	PEG 400 (5 %) además de la composición de la Columna 2	Polisorbato 80 (1 %) además de la composición de la Columna 2
2	API: Soluplus® (1:0,1)	0,228	0,2661	0,2414
3	API: Soluplus® (1:0,25)	0,3025	0,2966	0,3601
4	API: Soluplus® (1:0,50)	0,3232	0,3543	0,4807
5	API: Soluplus® (1:0,75)	0,4333	0,4226	0,4873
6	API: Soluplus® (1:1)	****ND	0,2943	0,4694
7	API: Soluplus® (1:3)	ND	0,3483	ND
8	API: Soluplus® (1:5)	ND	0,4736	ND
11	API: *Kolliphor TPGS (0,5:0,25)	0,134	ND	0,207
12	API: Kolliphor TPGS (0,5:0,375)	0,134	ND	0,21
13	API: Kolliphor TPGS (0,5:0,5)	0,149	ND	0,221
14	API: Kolliphor TPGS (0,5:1)	0,176	ND	0,254
15	API: Kollisolv (0,5:1,0)	ND	ND	0,1065
16	API: Solutol (0,5:1,0)	ND	ND	0,1148
17	API: PVP (1,0:1,0)	ND	ND	0,1171
18	API: PVA (1,0:1,0)	ND	ND	0,1085
19	API: **Brij C20 (0,5:1)	ND	ND	0,1087
20	API: Brij L23SO (0,5:1)	ND	ND	0,1408
21	API: ***Brij S721 (0,5:0,25)	ND	ND	0,0917
22	API: Brij S721 (0,5:0,375)	0,0653	ND	0,0961
23	API: Brij S721 (0,5:0,5)	ND	ND	0,1221
24	API: Brij S721 (0,5:0,75)	ND	ND	0,1022
25	API: Brij S721 (0,5:1)	ND	ND	0,1238
26	API: Brij S721: Soluplus® (0,5:375:0,375)	0,1727	ND	0,3264
27	API: Goma arábica (0,5:0,5)	ND	ND	0,0961
28	API: Goma arábica (1:1)	ND	ND	0,1266

\* Kolliphor TPGS es succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000.

\*\* Brij C20 es alcohol cetílico de polioxietileno (20).

\*\*\* Brij S721 es estearil éter de polioxietileno (21).

\*\*\*\* ND es No determinado.

- 5 Basándose en los datos anteriores, resulta evidente que el polisorbato 80 ayuda a aumentar la solubilidad de la brinzolamida del 0,085 al 0,2 % p/v. El PEG 400 también aumenta la solubilidad de la brinzolamida, pero no tanto como el polisorbato 80.

- 10 La brinzolamida solubilizada en forma amorfa es más líquida y tiene una mayor biodisponibilidad que la brinzolamida pura y debido a esto se cree que las formulaciones de la presente invención tienen ventajas sobre las formulaciones de brinzolamida comercializadas anteriormente.

Se cree y se espera que el material de acuerdo con la presente invención tenga una mayor permeabilidad a los tejidos oculares que el material cristalino, lo que conduce a una mayor biodisponibilidad. Se cree que la formulación farmacéutica oftálmica estéril de la presente invención divulgada es superior a las formulaciones preparadas en la técnica anterior.

#### Ejemplos:

La presente invención se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que son solo con fines ilustrativos y no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

El término "c.s." siempre que aparece en los ejemplos es una abreviatura de "cantidad suficiente", que es la cantidad del excipiente en dichas cantidades que es suficiente para su uso en la composición de la presente invención.

#### Ejemplo 1:

Ingredientes	Cantidad (% p/v)
Brinzolamida	0,1 - 1,0
Soluplus®	0,1 - 2
Polisorbato 80	0,5 - 2
Carbomer 974P	0,1 - 2,0
Edetato disódico	0,01 - 0,5
Cloruro de benzalconio	0,002 - 0,01
Manitol	1,0 - 5
Cloruro de sodio	0,1 - 0,5
Hidróxido de sodio	c.s.
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada	c.s.

#### Proceso de fabricación:

El proceso de fabricación se divide en dos partes:

#### Parte I:

Tomar 300 ml de agua para inyección en un vaso de precipitados y añadir la cantidad necesaria de polisorbato 80 y agitar bien. A continuación, añadir la cantidad requerida de Soluplus® con agitación continua. Pesar la cantidad apropiada de brinzolamida y añadir al vaso de precipitados. Ajustar el pH de la mezcla a 4,0 y continuar la agitación durante 30 min. A continuación, elevar la temperatura de la mezcla a 70 °C y mantenerla durante 30 min. Después de 30 min, enfriar la solución a temperatura ambiente. Filtrar estérilmente la solución en un recipiente aséptico.

#### Parte II:

En una botella Schott apta para autoclave de 1000 ml, tomar 700 ml de agua para inyección. A esto, añadir la cantidad requerida de edetato disódico, Manitol, Carbomer 974P, cloruro de sodio y cloruro de benzalconio, de manera sucesiva, asegurándose de que el ingrediente anterior se disuelva antes de añadir el siguiente. Después de la completa disolución de todos los ingredientes, ajustar el pH a 7,6. Después de ajustar el pH, aumentará la viscosidad de la solución. Agitar la solución durante 30 min más para asegurar una mezcla uniforme. A continuación, esterilizar en autoclave la solución a 121 °C y 151 lbs de presión durante 30 min. Después de la esterilización en autoclave, dejar que la solución se enfríe a temperatura ambiente. Una vez que la solución se enfríe a temperatura ambiente, añadir asépticamente la Parte I a la Parte II, hacer una cantidad suficiente y agitar durante 30 min. Después de una mezcla homogénea, pasar el producto completo por un filtro de 20 µ previamente esterilizado.

#### Ejemplo 2:

Ingredientes	Cantidad (% p/v)
Brinzolamida	0,40-0,50
Soluplus	0,4-0,8
Polisorbato - 80	1,0
Tilaxapol	0,025
Edetato disódico	0,01
Manitol	3,3
Carbómero	0,45
NaCl	0,1-0,3
Cloruro de benzalconio (50 %)	0,02

(continuación)

NaOH	c.s. para ajustar el pH a 6,0
HCl	c.s. para ajustar el pH a 6,0
Milli Q	c.s. a 100 ml

**Proceso de fabricación:** El procedimiento se divide en cuatro etapas principales:

1. Preparación del vehículo de producto restante (RPV)
2. Preparación de agua Milli Q estéril
3. Preparación de la solución que contiene API
4. Preparación a granel

#### 1.0 Preparación del vehículo de producto restante (RPV)

- 1) Tomar el 60 % (del tamaño real del lote) de agua milli Q en un vaso de precipitados de vidrio limpio.
- 2) Añadir lentamente la cantidad dispensada de edetato disódico seguido de manitol con agitación continua (rpm  $800 \pm 100$ ).
- 3) Añadir lentamente la cantidad dispensada de carbómero en la solución anterior a un aumento de rpm ( $2000 \pm 100$ ) por aspersión. Disminuir la velocidad de agitación a  $1200 \pm 100$  después de completar la adición.
- 4) Después de que el carbómero se haya disuelto completamente, añadir la cantidad dispensada de cloruro de sodio seguido de cloruro de benzalconio con agitación continua y agitar hasta que la solución sea transparente.
- 5) Comprobar el pH inicial de la solución y ajustar el pH a 7,5 con una solución 5 N de hidróxido de sodio.
- 6) Constituir el volumen con agua milli Q hasta un 80 % (del tamaño real del lote).
- 7) Filtrar la solución a granel a través de filtros de polipropileno de 47 mm y 20 micrómetros.
- 8) Esterilizar en autoclave el RPV a 121 °C durante 30 min en una botella de vidrio Schott.

**Observación:** Se prepara un exceso de aproximadamente un 10 % de RPV para compensar la pérdida de RPV durante la filtración y la esterilización en autoclave. Se ha de apreciar que la formulación indica las cantidades exactas. Sin embargo, las cantidades dispensadas estarán en un 10 % de exceso.

#### 2.0 Preparación de agua milli Q estéril

- 1) En un autoclave de botella de vidrio Schott suficiente agua que comprenderá el 20 % del peso total del producto. Esto se puede esterilizar en autoclave en una botella separada, mientras se esteriliza en autoclave el RPV. Esterilización en autoclave a 121 °C durante 30 min.

#### 3.0 Preparación de una solución que contiene API (brinzolamida)

- 1) Preparar el 0,25 % de una solución de tiloxapol en un vaso de precipitados de 200 ml.
- 2) Tomar el 10 % (del tamaño real del lote) de una solución al 0,25 % de tiloxapol (si se requiere en la formulación, de lo contrario, simplemente usar agua) añadida en un vaso de precipitados de vidrio limpio.
- 3) Añadir lentamente la cantidad dispensada de Polisorbato 80 seguido de soluplus en agitación.
- 4) Añadirle lentamente la cantidad dispensada de API (brinzolamida) en agitación continua.
- 5) Disminuir el pH de la suspensión a aproximadamente 3,5 con ácido clorhídrico 5 N hasta que el API se disuelva por completo.
- 6) Filtrar a través de un filtro de PVDF de 47 mm y 0,45 micrómetros seguido de un filtro de PVDF de 47 mm y 0,22 micrómetros en un recipiente estéril grande bajo una campana de flujo laminar.
- 7) Constituir el volumen de la solución al 20 % de la solución a granel y ajustar el pH de la solución a 6,0 con hidróxido de sodio 5 N

#### 4.0 Preparación a granel

- 1) A la solución de API estéril preparada anteriormente que es el 20 % de la solución a granel, añadir RPV previamente esterilizado en autoclave para constituir el peso al 90 %. Es decir, una adición de aproximadamente el 70 % del RPV en peso.
- 2) Constituir el volumen con agua milli Q previamente esterilizada hasta el 100,0 % (del tamaño real del lote)
- 3) Agitar la solución durante 2 horas en condiciones asépticas.
- 4) Cargar la solución final en frascos previamente esterilizados, aptos para uso oftálmico.

**DATOS DE ESTABILIDAD:**

A continuación se resumen los resultados de los parámetros fisicoquímicos en condiciones de estudios de estabilidad acelerada (40 °C/NMT25 % de HR). Los parámetros físicos evaluados son: Osmolalidad, pH y descripción del producto. Los parámetros químicos evaluados son concentración de brinzolamida, su perfil de impurezas, EDTA y concentración de cloruro de benzalconio.

Los resultados de estabilidad de la presente invención se comparan con el producto comercializado innovador brinzolamida suspensión oftálmica al 1 % (Azopt) y la comparación de la concentración de brinzolamida y su perfil de impurezas presente en la Tabla 1.

**Efecto del pH:**

Los datos de estabilidad (40 °C/NMT25 % de HR) de dos formulaciones cuyo pH final se ajustó a pH 6,0 y 7,5 respectivamente, se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6:** Datos de estabilidad acelerada (40 °C/NMT25 % de HR) de lotes preparados a pH 6,0 y 7,5

40 °C/NMT25 % de HR												
Parámetros	Especificación provisional	AZOPT (pH 7,5)			Formulación de la presente invención (pH 6,0)				Formulación de la presente invención (pH 7,5)			
		Inicial	1 M	3 M	Inicial	1 M	2 M	3 M	Inicial	1 M	2 M	3 M
Descripción	Sin especificar	Suspensión de color blanco			Solución viscosa opalescente de color blanco				Solución viscosa opalescente de color blanco			
Ensayo	90 % - 110 % w.r.t de contenido declarado	98,58 %	100,20 %	100,70 %	97,00 %	98,30%	99,00%	98,80%	98,80 %	100,50 %	100,80 %	99,80 %
Imp. A	NMT 1,5 %	0,91 %	0,96 %	1,39 %	0,04 %	0,37 %	0,62 %	0,93%	0,04 %	0,48 %	0,85 %	1,19 %
Imp. B	NMT 0,5 %	0,05 %	0,05 %	0,04 %	0,06 %	0,12 %	0,12 %	0,12 %	0,06 %	0,11 %	0,13 %	0,13 %
Imp. D	Sin especificar	ND	ND	ND	ND	0,02 %	ND	0,02 %	ND	0,01 %	ND	ND
Cualquier imp. desconocida más alta	NMT 0,5 %	0,08 %	0,10 %	0,18 %	0,03 %	0,10 %	0,12 %	0,14 %	0,03 %	0,08 %	0,11 %	0,11 %
Impureza total (excepto la impureza A)	TBD	0,12 %	0,15 %	0,35 %	0,15 %	0,38 %	0,47 %	0,67 %	0,15 %	0,30 %	0,36 %	0,44 %

ND: No detectado, NMT: No más de, TBD: A determinar

**Conclusión:** A partir de los datos anteriores se puede concluir que en condiciones de estabilidad acelerada, las impurezas aumentan con el tiempo. Sin embargo, la velocidad de aumento de la impureza A es máxima en comparación con las otras impurezas. Por lo tanto, era fundamental controlarla y mantenerla en el mismo nivel o más bajo que el producto innovador, AZOPT.

Se observa que el aumento de la impureza A a pH 6,0 es menor que el observado a pH 7,5 (por ejemplo, a los 3 meses, la impureza A ha aumentado al 0,93 a partir del 0,12 % en el caso de la formulación a pH 6; mientras que en el caso de la formulación a pH 7,5, ha aumentado al 1,19 a partir del 0,04 % en la misma estación). Por lo tanto, el pH 6,0 es mejor que el pH 7,5, para mantener la impureza A en un nivel inferior.

La impureza A del fármaco mencionado en las referencias (AZOPT) es comparable con la observada en la formulación a pH 6,0. (por ejemplo, a los 3 meses, la impureza A ha aumentado al 0,96 en el caso de AZOPT, y al 0,93 % en el caso de la formulación de la presente invención a pH 6). Sin embargo, es interesante observar que la impureza A en el punto temporal es mucho mayor en el caso de AZOPT (0,91 %) que en comparación con la formulación de la presente invención a pH 6 (0,12). De las observaciones anteriores se puede concluir que el pH óptimo para preparar la formulación es 6,0.

**Efecto del calor durante la preparación:** Se prepararon dos lotes para comparar el efecto del calor durante la preparación de la suspensión de API. Se preparó un lote sin involucrar calentamiento siguiendo el procedimiento que se ha mencionado anteriormente. Sin embargo, se preparó otro lote con un proceso similar pero calentando la suspensión de API durante 10-15 min a 70 ± 5 °C (la temperatura de transición del polímero) antes de reducir el pH de la suspensión de API a aproximadamente 4,0 para que pueda filtrarse. A continuación, estas formulaciones se cargaron en condiciones de estabilidad acelerada y sus resultados se compilan en la Tabla 7.

**Tabla 7:** Datos de estabilidad acelerada (40 °C/NMT25 % de HR) de lotes preparados con y sin calentamiento.

40 °C/NMT25 % de HR								
Parámetros	Especificación provisional	Formulación de la presente invención (preparada sin calentamiento) (pH 6,0)				Formulación de la presente invención (preparada con calentamiento) (pH 6,0)		
		Inicial	1 M	2 M	3 M	Inicial	1 M	2 M

(continuación)

Descripción	Sin especificar	Solución viscosa opalescente de color blanco				Solución viscosa opalescente de color blanco			
Ensayo	90 % - 110 % w.r.t de contenido declarado	97,00 %	98,30 %	99,00 %	98,80 %	99,00 %	100,80 %	100,50 %	100,30 %
Imp. A	NMT 1,5 %	0,04 %	0,37 %	0,62 %	0,93 %	0,04 %	0,37 %	0,64 %	0,98 %
Imp. B	NMT 0,5 %	0,06 %	0,12 %	0,12 %	0,12 %	0,07 %	0,13 %	0,13 %	0,13 %
Imp. D	Sin especificar	ND	0,02 %	ND	0,02 %	ND	0,01 %	ND	0,01 %
Cualquier imp. desconocida más alta	NMT 0,5 %	0,03 %	0,10 %	0,12 %	0,14 %	0,08 %	0,11 %	0,13 %	0,15 %
Parámetros	Especificación provisional	Formulación de la presente invención (preparada sin calentamiento) (pH 6,0)				Formulación de la presente invención (preparada con calentamiento) (pH 6,0)			
		Inicial	1 M	2 M	3 M	Inicial	1 M	2 M	3 M
Impureza total (excepto la impureza A)	TBD	0,15 %	0,38 %	0,47 %	0,67 %	0,28 %	0,39 %	0,46 %	0,69 %

ND: No detectado, NMT: No más de, TBD: A determinar

- 5 **Conclusión:** Los datos anteriores indican que no hay un cambio significativo en el ensayo y la impureza de los dos lotes preparados con y sin calentamiento, al cargarlos a 40 °C/NMT25 % de HR.

**Efecto de la temperatura sobre la estabilidad de la formulación:** Para estudiar el impacto de la temperatura sobre la estabilidad de la formulación final, se cargó el mismo lote en condiciones de estrés (50 °C) y estabilidad acelerada (40 °C/NMT25 % de HR). Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 8.

10

Tabla 8: Datos de estrés y estabilidad acelerada del mismo lote

Parámetros	Especificación provisional	AZOPT (cargado a 40 °C/NMT25 % de HR) (pH 7,5)			Formulación de la presente invención (cargada a 40 °C/NMT25 % de HR) (pH 6,0)					Formulación de la presente invención (cargada a 50 °C) (pH 6,0)		
		Inicial	1 M	3 M	Inicial	2 S	1 M	2 M	3 M	Inicial	2 S	4 S
Descripción	Sin especificar	Suspensión de color blanco			Solución viscosa opalescente de color blanco					Solución viscosa opalescente de color blanco		
Ensayo	90 %-110 % w.r.t de contenido declarado	98,58 %	100,20 %	100,70 %	97,00 %	98,00 %	98,30 %	99,00 %	98,80 %	97,00 %	96,80 %	99,30 %
Imp. A	NMT 1,5 %	0,91 %	0,96 %	1,39 %	0,04 %	0,16 %	0,37 %	0,62 %	0,93 %	0,04 %	0,60 %	1,03 %
Imp. B	NMT 0,5 %	0,05 %	0,05 %	0,04 %	0,06 %	0,08 %	0,12 %	0,12 %	0,12 %	0,06 %	0,05 %	0,16 %
Imp. D	Sin especificar	ND	ND	ND	ND	ND	0,02 %	ND	0,02 %	ND	ND	ND
Cualquier imp. desconocida más alta	NMT 0,5 %	0,08 %	0,10 %	0,18 %	0,03 %	0,04 %	0,10 %	0,12 %	0,14 %	0,03 %	0,04 %	0,12 %
Impureza total (excepto la impureza A)	TBD	0,12 %	0,15 %	0,35 %	0,15 %	0,21 %	0,38 %	0,47 %	0,67 %	0,15 %	0,13 %	0,38 %

ND: No detectado, NMT: No más de, TBD: A determinar

- 15 **Conclusión:** A partir de los datos anteriores, se puede concluir que las impurezas A y B aumentan con el tiempo y el aumento es a mayor velocidad a mayor temperatura. La temperatura tiene un impacto mayor sobre la impureza A que en la impureza B. La impureza A en el punto temporal inicial es mayor en el caso de RLD que en la formulación de la presente invención. A pesar de que las impurezas están aumentando, están dentro de la especificación después de 3 meses a 40 °C/NMT25 % de HR y son comparables con el RLD.

20

**Efecto del aumento de la concentración de Soluplus®:** Para estudiar el impacto del aumento de la concentración de polímero (Soluplus®), se observó que la concentración de Soluplus® se aumentó del 0,4 % al 0,8 % y se comparó con el lote normal como se indica en la Tabla 9.



**Tabla 9:** Datos comparativos de estabilidad del lote con concentración óptima y doble de Soluplus®

40 °C/NMT25 % de HR												
Parámetros	Especificación provisional	AZOPT (pH 7,5)			Formulación de la presente invención (con una concentración de Soluplus® al 0,4 %) (pH 6,0)				Formulación de la presente invención (con una concentración de Soluplus® al 0,8 %) (pH 6,0)			
		Inicial	1 M	3 M	Inicial	1 M	2 M	3 M	Inicial	1 M	2 M	3 M
Descripción	Sin especificar	Suspensión de color blanco			Solución viscosa opalescente de color blanco				Solución viscosa opalescente de color blanco			
Ensayo	90 % - 110 % w.r.t de contenido declarado	98,58 %	100,20 %	100,70 %	97,00 %	98,30 %	99,00 %	98,80 %	96,30 %	97,30 %	98,30%	99,00 %
Imp. A	NMT 1,5 %	0,91 %	0,96 %	1,39 %	0,04 %	0,37 %	0,62 %	0,93 %	0,04 %	0,30 %	0,49 %	0,56 %
Imp. B	NMT 0,5 %	0,05 %	0,05 %	0,04 %	0,06 %	0,12%	0,12%	0,12 %	0,08 %	0,14 %	0,15 %	0,15 %
Imp. D	Sin especificar	ND	ND	ND	ND	0,02 %	ND	0,02 %	ND	0,01 %	ND	0,01 %
Cualquier imp. desconocida más alta	NMT 0,5 %	0,08 %	0,10 %	0,18 %	0,03 %	0,10 %	0,12 %	0,14 %	0,03 %	0,11 %	0,09 %	0,15 %
Impureza total (excepto la impureza A)	TBD	0,12 %	0,15 %	0,35 %	0,15 %	0,38 %	0,47 %	0,67 %	0,20 %	0,41 %	0,41 %	0,77 %

ND: No detectado, NMT: No más de, TBD: A determinar

**Conclusión:** Las siguientes inferencias pueden extraerse de los datos anteriores, con el aumento de la conc. de soluplus la impureza A disminuye (a los 3 meses la impureza A es del 0,93 % a una concentración de Soluplus® del 0,4 %, y del 0,56 % con una concentración doble de Soluplus® del 0,8 %). Por lo tanto, Soluplus® tiene un efecto estabilizador sobre la brinzolamida.

**ESTUDIOS DE EFICACIA EN ANIMALES:** Se realizó un estudio para comparar la eficacia en animales de las formulaciones de la presente invención con el producto comercial (AZOPT) y se mide la presión intraocular (PIO) del ojo. Los detalles de los lotes son:

Grupo	Lote N.º	Descripción
Grupo I	SRC/B04MD/73A	API (0,4 %) + Soluplus® (0,4 %)
Grupo II	SRC/B04MD/74A1	API (0,4 %) + Soluplus® (0,8 %)
Grupo III	SRC/B05MD/77	API (0,5 %) + Soluplus® (0,4 %)
Grupo IV	SRC/B1MD/231374F	API (1 %) - Azopt (RLD)

**Medición de la presión intraocular (PIO):** El primer día, inicialmente se midió la PIO inicial y a continuación se administró a los conejos agua a 70 ml/kg a través de un tubo orogástrico y se midió la PIO hasta que se alcanzó la PIO inicial (durante 2 horas) en un intervalo de 0,25 h para observar el patrón de PIO. Se observó un aumento de presión intraocular estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) de 15 min a 60 min en el ojo izquierdo y de 15 min a 75 min en el ojo derecho de los conejos del Grupo I, de 15 min a 60 min en ambos ojos de los conejos del Grupo II, de 15 min a 60 min en el ojo izquierdo y de 15 min a 90 min en el ojo derecho de los conejos del Grupo III y de 15 min a 60 min en el ojo izquierdo y de 15 min a 75 min en el ojo derecho de los conejos del Grupo IV con respecto a su lectura inicial.

Al mismo tiempo, cuando dentro del grupo se compararon los ojos izquierdos con los ojos derechos, mostró un aumento comparable en la PIO y no se observaron cambios estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) en la PIO para todos los grupos de dosis. De la misma manera, cuando se compararon los ojos izquierdo y derecho de diferentes grupos con los ojos izquierdo y derecho de otros grupos, no se observaron cambios estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) en la PIO.

Al día siguiente, se instilaron artículos de prueba en el ojo izquierdo de los grupos respectivos después de la medición de la PIO inicial. Una hora después de la instilación del artículo de prueba, a los animales se les dosificó rápidamente por vía oral 70 ml/kg de agua. Este intervalo de tiempo se derivó del tiempo con respecto al efecto de disminución de la presión intraocular máxima del fármaco observado en el estudio con conejos normotensos número 142099, que fue de 1-3 horas y el tiempo de elevación de la PIO máxima observado en un animal no tratado cargado con agua (15 min - 90 min) en este estudio número 142100.

En comparación con el valor inicial, hubo un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) en la PIO de 15 a 60 min en el ojo derecho de los Grupos I a III y de 15 a 75 min en el ojo derecho del Grupo IV. Los ojos izquierdos (ojos tratados) de todos los grupos de dosis no revelaron cambios estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) en comparación con el valor inicial.

Al mismo tiempo, cuando se compararon los ojos izquierdo y derecho, se observó una PIO inferior estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en el ojo izquierdo en comparación con los ojos derechos de 15 min a 75 min en los Grupos I y IV y de 15 min a 60 min en los Grupos II y III. Los ojos izquierdos del grupo I revelaron una PIO más baja estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en comparación con los ojos derechos 105 y 120 min también. Este cambio se observó después de alcanzar el valor inicial en 90 min y, por lo tanto, se consideró como variación biológica.

De la misma manera, cuando se compararon los ojos izquierdo y derecho de diferentes grupos con los ojos izquierdo y derecho de otros, no se observaron cambios estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) en la PIO, excepto un PIO levemente más alta significativa ( $p < 0,05$ ) observada a los 30 minutos en los ojos izquierdos del Grupo I en comparación con los ojos izquierdos del Grupo III, así como una PIO ligeramente más alta en los ojos izquierdos del grupo IV a los 45 min en comparación con los ojos izquierdos del grupo III. Esta diferencia puede deberse a la diferencia en el valor inicial del ojo izquierdo de los grupos respectivos y se considera una variación biológica.

Todos los grupos de prueba revelaron un efecto reductor de la PIO en comparación con los ojos no tratados. Al mismo tiempo, los ojos izquierdos (ojos tratados) de todos los grupos de dosis tratados no mostraron diferencias significativas en el aumento de la presión intraocular en comparación con la PIO inicial, mientras que los ojos derechos (ojos de control) mostraron una diferencia estadísticamente significativa en diferentes puntos temporales en comparación con la PIO inicial. SRS/B05MD/77 mostró una reducción ligeramente mayor en los niveles de PIO en los puntos temporales de 30 min y 45 min en comparación con otras formulaciones, pero la reducción no fue estadísticamente significativa, por lo que no se consideró diferente a otras formulaciones.

Basándose en las observaciones obtenidas del presente estudio, se concluye que las presentes cuatro formulaciones SRC/B04MD/73A, SRC/B04MD/74A1, SRC/B05MD/77 y SRC/B1MD/231374F tienen una eficacia reductora de la PIO estadísticamente significativa y son comparables entre sí.

**CONCLUSIÓN:** Basándose en las observaciones obtenidas de este estudio, se concluye que las diferentes formulaciones de la presente invención SRC/B04MD/73A, SRC/B04MD/74A1, SRC/B05MD/77 y la formulación comercialmente disponible SRC/B1MD/231374F, mostraron una eficacia reductora de la PIO estadísticamente significativa cuando se administraron a conejos blancos New Zealand cargados de agua por vía ocular.

El inicio de la eficacia reductora de la PIO estadísticamente significativa fue casi similar en todas las formulaciones, donde se encontró que todas las formulaciones eran comparables en cada punto temporal observado, lo que concluye que la eficacia reductora de la PIO de todas las formulaciones de prueba (SRC/B04MD/73A, SRC/B04MD/74A1, SRC/B05MD/77 y SRC/B1MD/231374F) fueron estadísticamente comparables.

#### UTILIDAD DE LA PRESENTE INVENCION

Los presentes inventores proporcionan una formulación farmacéutica oftálmica estéril que comprende inhibidores de la anhidrasa carbónica y/o excipientes farmacéuticamente aceptables en la que el principio activo con baja solubilidad acuosa se solubiliza, ya sea durante el enfriamiento después de la esterilización en autoclave o el enfriamiento después de un calentamiento por encima de 50 °C, ya sea en forma amorfa o en forma de solución, lo que da como resultado una biodisponibilidad y una capacidad de fabricación mejoradas. Además, el proceso de preparación de la formulación es más sencillo, rentable, eficiente y no requiere equipos tales como molino de bolas y/o un molino de chorro. Además, la formulación preparada es útil en el tratamiento de la presión intraocular elevada.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica oftálmica acuosa y estéril que comprende:

- 5 a) un inhibidor de la anhidrasa carbónica, en donde el inhibidor de la anhidrasa carbónica es brinzolamida,  
b) un polímero anfílico, en donde el polímero anfílico es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, y  
c) un tensioactivo,

10 opcionalmente junto con excipientes farmacéuticamente aceptables,  
en donde la formulación está en forma de una solución acuosa adecuada para uso oftálmico.

2. La formulación según la reivindicación 1, en la que la brinzolamida está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación,  
15 más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 1,0 % en peso de la formulación.

3. La formulación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el polímero anfílico está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación, más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 2,0 % en peso de la formulación.

20 4. La formulación según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo es polisorbato, preferentemente polisorbato 80, o en la que el tensioactivo está presente en una cantidad del 0,01 % al 5,0 % en peso de la formulación, preferentemente en una cantidad del 0,05 % al 3,0 % en peso de la formulación, más preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 2,0 % en peso de la formulación.

25 5. La formulación según la reivindicación 1, en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende un agente de tonicidad, un agente mejorador de la viscosidad, un disolvente no acuoso, un tampón, un agente de ajuste de pH, un antioxidante, un agente quelante, un conservante, o una combinación de dos o más de los mismos.

30 6. La formulación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la anhidrasa carbónica está presente de forma disuelta.

35 7. La formulación según las reivindicaciones 1 a 6, en donde la formulación es para administración oftálmica mediante administración en los ojos, oídos y/o nariz de un ser humano o animal.

8. La formulación según las reivindicaciones 1 a 6, en donde la formulación es para administración una o dos veces al día a cada ojo que lo necesite.

40 9. La formulación según la reivindicación 1, en donde la formulación comprende brinzolamida, copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, polisorbato 80 y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 10. Un proceso de preparación de una formulación acuosa según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- a) preparar una primera composición que comprende agua, un polímero anfílico y un inhibidor de la anhidrasa carbónica, en donde el polímero anfílico es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, y el inhibidor de la anhidrasa carbónica es brinzolamida;  
50 b) someter la primera composición preparada en la etapa (a) a una temperatura elevada, adecuada para la esterilización de la composición; y enfriar la composición a temperatura ambiente, para obtener una segunda composición que es el producto final;

55 en donde el inhibidor de la anhidrasa carbónica en la segunda composición está en forma disuelta, y en donde la formulación está en forma de una solución acuosa adecuada para uso oftálmico.

11. El proceso según la reivindicación 10, en el que el inhibidor de la anhidrasa carbónica no precipita en forma cristalina durante el enfriamiento de la composición.

60 12. El proceso según las reivindicaciones 10 u 11, en donde el proceso no comprende el uso de un molino de bolas y/o de un molino de chorro.

65 13. Una formulación farmacéutica oftálmica acuosa y estéril de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método de tratamiento de la presión intraocular elevada en un paciente que lo necesite, en donde el método comprende la aplicación una o dos veces al día en un ojo que lo necesite del paciente, y en donde la formulación comprende menos del 1 % p/v del inhibidor de la anhidrasa carbónica.

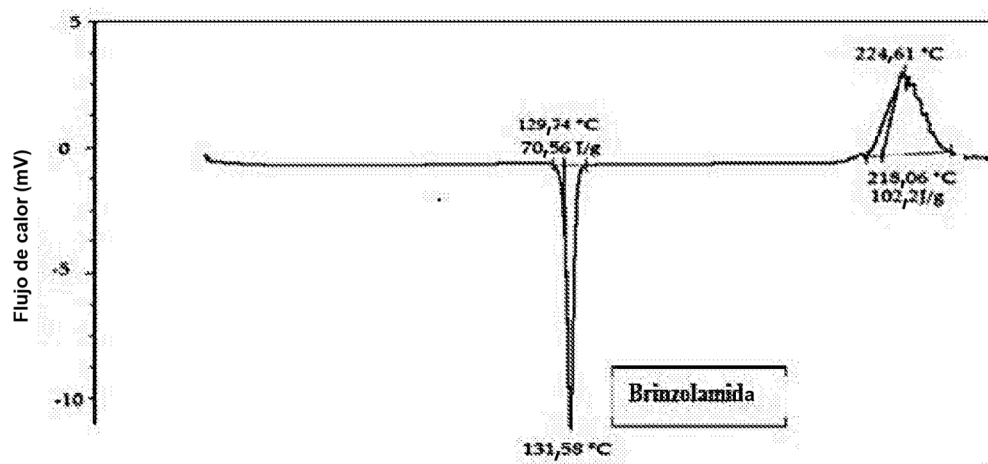


Figura 1

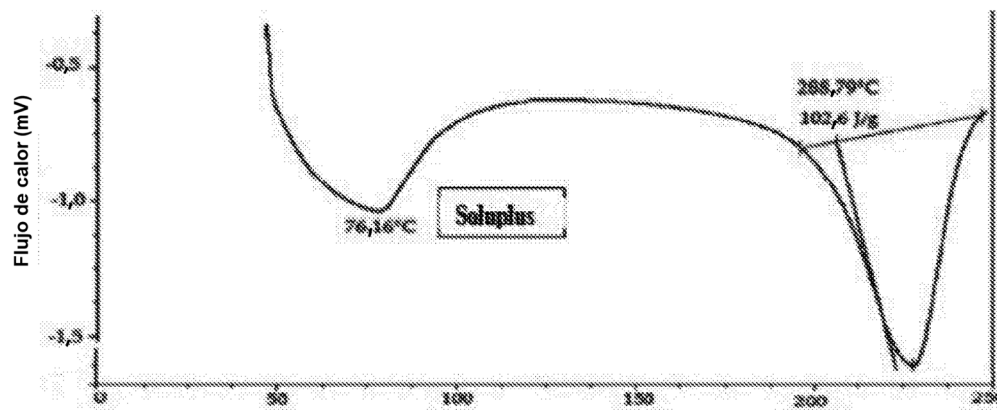


Figura 2

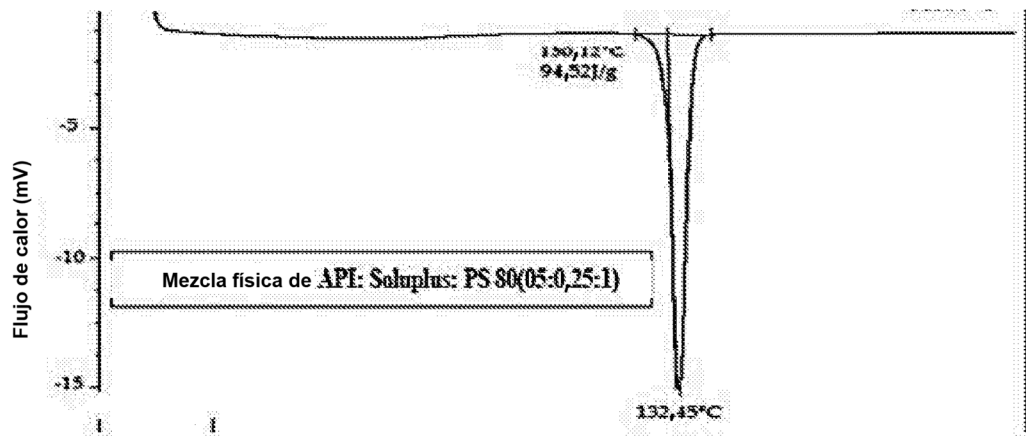


Figura 3

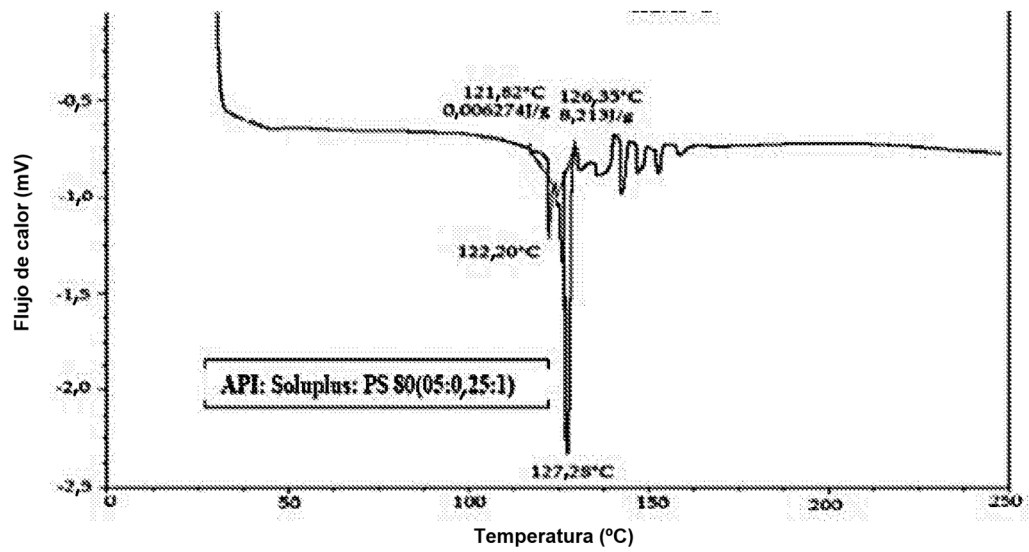


Figura 4

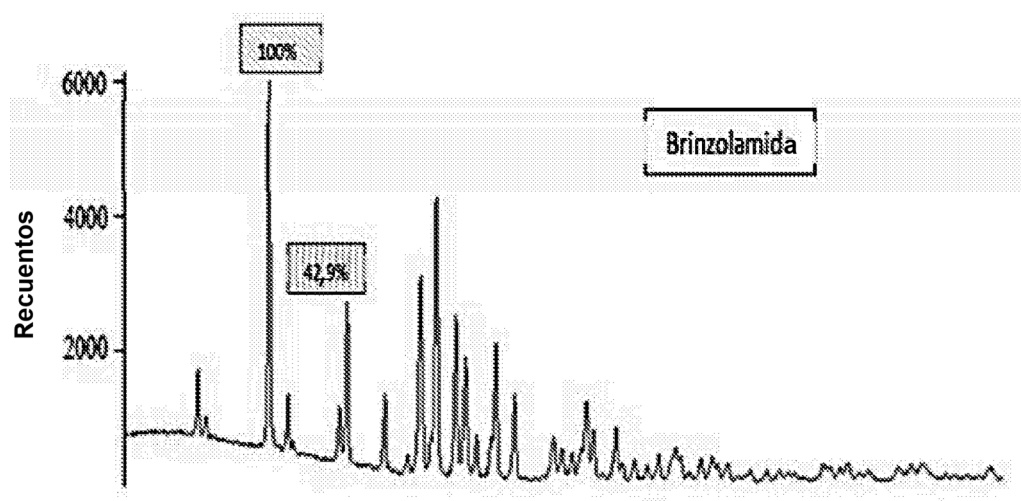


Figura 5

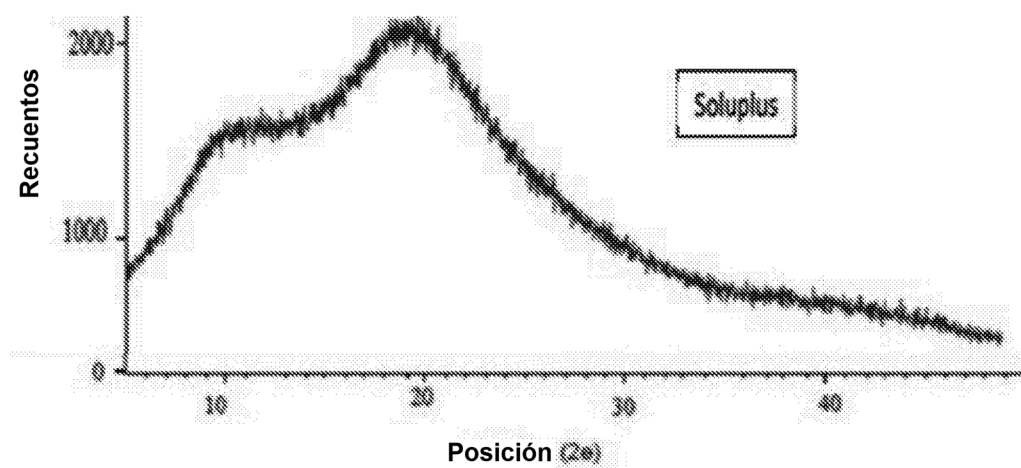


Figura 6

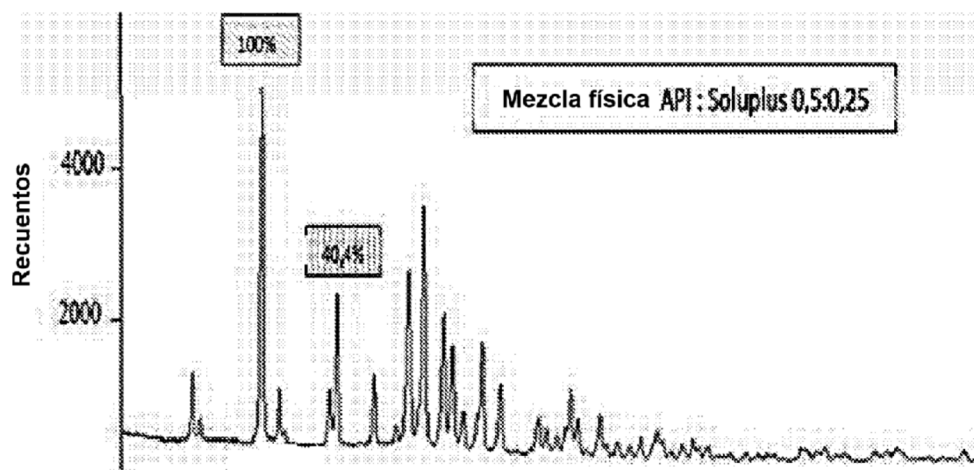


Figura 7

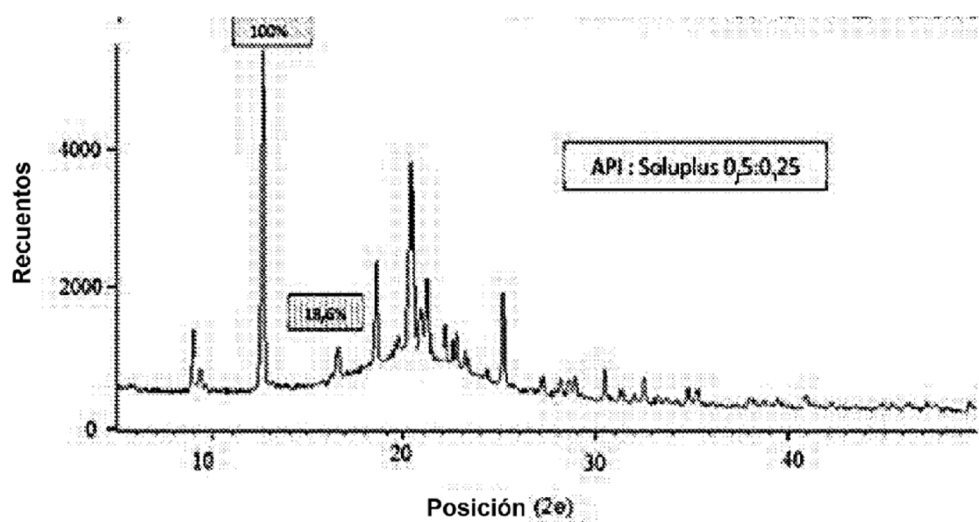


Figura 8

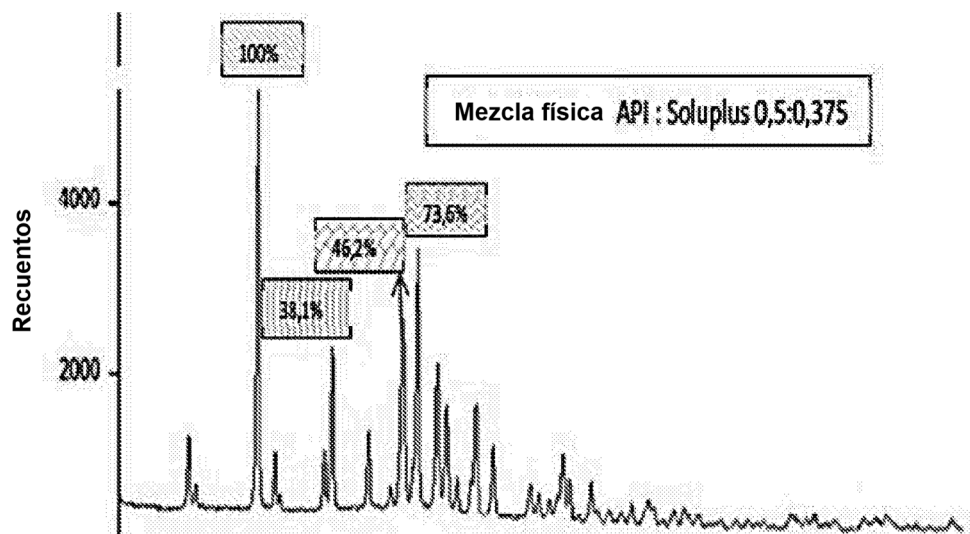


Figura 9

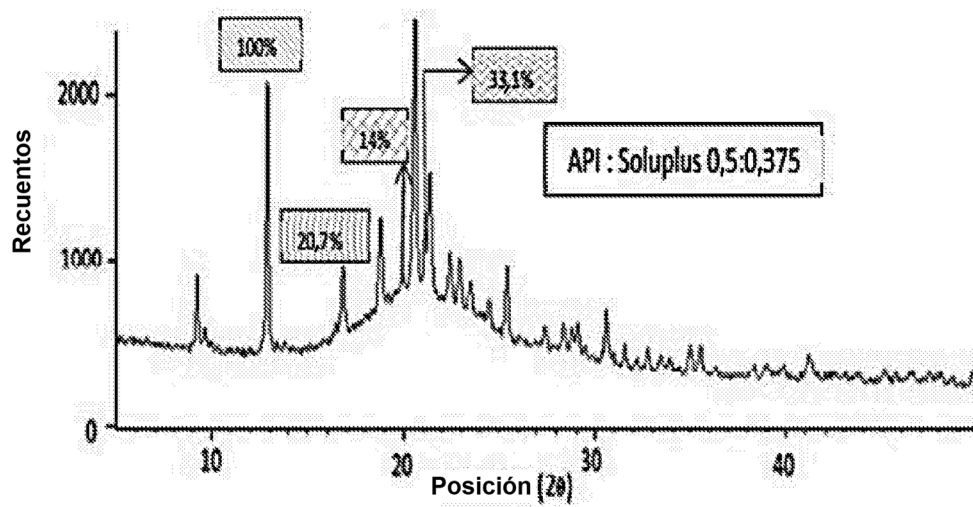


Figura 10



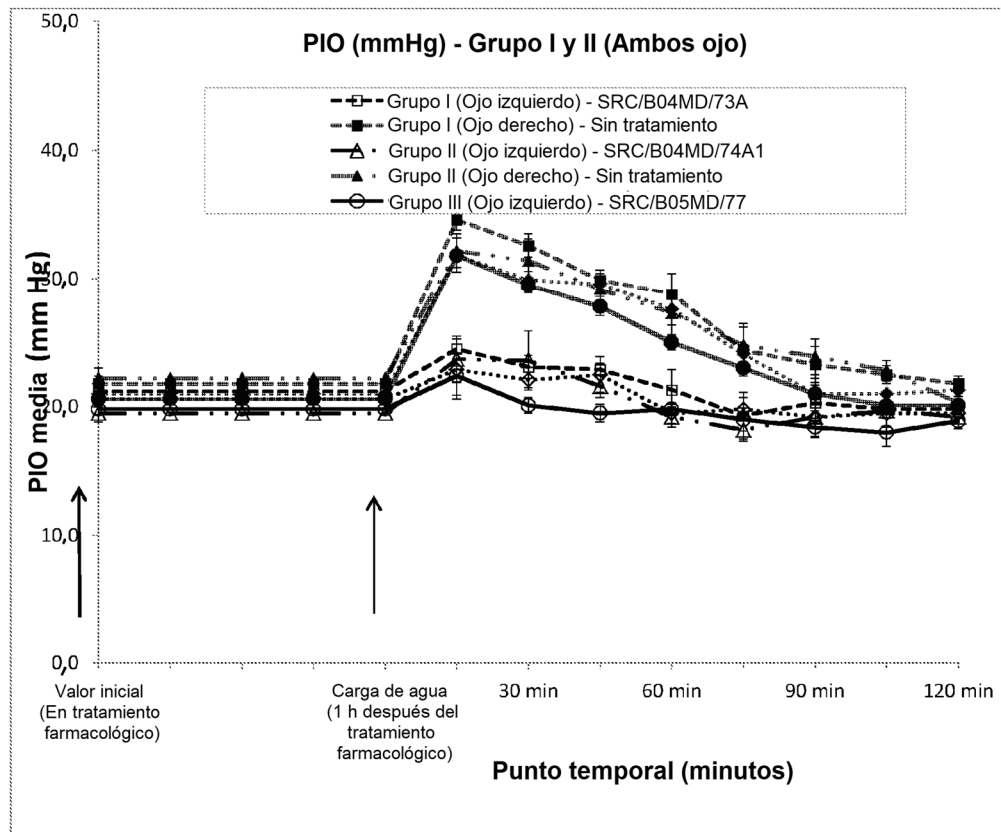


Figura 11