

325333



325333

PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - con domicilio en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.),

por :

"Procedimiento para preparar composiciones acuosas".

====:oOo:====

Memoria descriptiva

325333

30



La presente invención se relaciona con preparaciones medicinales para uso oftálmico y con un método para su preparación. Mas particularmente, se relaciona con una nueva base acuosa para productos medicinales oftálmicos y con un método de preparación que asegura una preparación resultante estéril substancialmente libre de partículas.

Históricamente, la aplicación de drogas al área del ojo se ha llevado a cabo mediante dos métodos generales. Se ha aplicado las substancias medicinales como soluciones o suspensiones acuosas, y bajo la forma de ungüentos oftálmicos no acuosos. Hay varias desventajas que son inherentes al uso de soluciones oftálmicas. Entre ellas, se puede mencionar la dificultad de autoadministración, el escurrimiento y la actividad efímera.

Se debe considerar como no acuosos los ungüentos oftálmicos. Se puede incorporar diversas cantidades de agua con ayuda de agentes emulsionantes apropiados agua en aceite; sin embargo, la formulación permanece esencialmente no acuosa en lo que se refiere a la miscibilidad con agua. Esta falta de miscibilidad da lugar a varias desventajas que son inherentes al uso de estos productos. El ungüento oftálmico usual es grasoso y no es fácilmente miscible con flúidos oftálmicos acuosos; puede tender a escurrirse del área interna del párpado y hacer borrosa la visión. Esta última propiedad se hace especialmente desventajosa cuando se aplica ungüentos al ojo durante el día. Después de la aplicación, la visión se vuelve borrosa y permanece así durante períodos prolongados de tiempo. Además, los ungüentos oftálmicos causan por lo general un eritema transitorio de la conjuntiva después de la instilación.

5764

La aplicación de productos medicinales al ojo resulta mas satisfactoria cuando todos los agentes se encuentran en solu-

FDY EM 30



325333

ción. Esta condición reduce al mínimo cualquier irritación posible derivada de partículas sólidas que tienden a causar lagrimeo a causa de un efecto de cuerpo extraño. Al mismo tiempo, se evita la necesidad de producir sólidos microfinos para suspensión o dispersión.

5 De estose desprende que una solución acuosa, que tiene propiedades físicas similares a un unguento, deberá ser un método ideal para la aplicación oftálmica de drogas. Todos los materiales sólidos deberán estar en solución y ser fácilmente miscibles con flúidos acuosos para el ojo; se puede ajustar el pH y la tonicidad, el de-

10 rramamiento fuera del ojo no se producirá y se prolongará la duración de la actividad. Además, se puede utilizar fácilmente componentes activos que deben estar en solución para lograr máxima actividad. Además, un producto de esta clase será fácilmente disponible para absorción inmediata y tendrá la consiguiente ventaja de

15 no interferir con la visión normal. Si fuera necesario, se podrá ajustar el índice de refracción de una determinada formulación para igualar al del flúido lacrimoso u otras secreciones oftálmicas normales.

Hay varias dificultades evidentes en la preparación de

20 un gel acuoso apropiado para uso oftálmico. Muchos agentes gelificantes son insatisfactorios debido a características de solubilidad inversa, irritación o extremos de concentración de ión hidrógeno. Además, muchos formadores de gel no forman soluciones de suficiente claridad para uso oftálmico. En el mejor de los casos,

25 muchos de estos agentes contienen pequeñas cantidades de material fibroso insolubles que pueden constituir una fuente de irritación por instilación en el ojo. Además, cualquier solución oftálmica deberá ser estéril y por lo tanto su preparación deberá incluir un procedimiento eficaz de esterilización.

30 Por consiguiente, una de las finalidades de la presente



invención es proveer nuevas composiciones para uso oftálmico que evitan las desventajas inherentes conocidas hasta ahora.

Otra finalidad de la presente invención es proveer un método eficaz para preparar estas nuevas composiciones para uso oftálmico.

Se ha comprobado ahora que se puede usar una base acuosa que contiene derivados de la celulosa solubles en agua para preparar soluciones eficaces para uso oftálmico bajo la forma de geles y soles acuosos. Estos geles y soles son apropiados para el uso en el ojo y alrededor del mismo. Aunque se sabe que algunos derivados de la celulosa no forman soluciones acuosas libres de fibras, se ha ideado un nuevo método para la separación de substancialmente la totalidad de materia en partículas con respecto a los geles y soles resultantes.

Se prepara en general las nuevas composiciones de base acuosa de la presente invención, formando una solución acuosa de hidroxietil celulosa que tiene una viscosidad relativa Brookfield comprendida en la gama de aproximadamente 10 a 100.000 centipoises.

EJEMPLO I

Base de Gel Acuoso

Se prepara una solución acuosa, agregando a agua 0,2 % p/v de β -propiolactona como solución al 10 % recién preparada, y 1,25 % p/v de hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide QP 100M), y se agita la solución hasta que se produce gelificación. Se lleva a cabo la clarificación, para dejar substancialmente libre de fibras a la solución de gel, mediante centrifugación en una centrífuga Charles T-1 de tipo abierto a 23.000 r.p.m. y un caudal de 4 lt/hr. Se usa aire o nitrógeno bajo presión para suministrar el gel a la centrífuga. Después de la clarificación, se subdivide asépticamente la solución en envases de polietileno para

325333



5 uso oftálmico. En cuestión de unos pocos días de reposo a la temperatura ambiente, el gel terminado, según ha sido subdividido en el envase final, queda esterilizado in situ por la β -propiolactona, la cual se descompone luego ella misma en ingredientes inertes inocuos. La base de gel terminada tiene características de fluidez que son similares a las del petrolato.

EJEMPLO II

Base de gel acuoso

10 Se prepara una solución acuosa agregando a agua 0,2 % p/v de β -propiolactona como solución al 10 % recién preparada, y 2,5 % p/v de hidroxietil celulosa (Gellosize, Union Carbide CP 4400), y se agita la solución hasta que se produce gelificación. Se lleva a cabo la clarificación para dejar substancialmente libre de fibras a la solución de gel, centrifugando en una centrífuga Sharples T-1 de 15 tipo abierto a 23.000 r.p.m. y un caudal de 4 lt/hr. Se usa aire o nitrógeno bajo presión para suministrar el gel a la centrífuga. Después de clarificación, se subdivide la solución asepticamente en envases de polietileno para uso oftálmico. En cuestión de unos pocos días de reposo a la temperatura ambiente, el gel terminado, tal 20 como ha sido subdividido en el envase final, queda esterilizado in situ por la β -propiolactona, la cual se descompone luego ella misma en ingredientes inertes inocuos. La base de gel terminada tiene características de fluidez que son similares a las del petrolato.

25 Las composiciones de base de gel acuoso como las ilustradas en el Ejemplo I y II, pueden ser formuladas asepticamente con una substancia medicinal deseada en el momento de la administración, o se puede preparar una preparación estable de acuerdo con cualquiera de los siguientes ejemplos III, IV, V, XIII, XIV, XVII, VIII, XXI ó XXII.

30

EJEMPLO III



325333

Nitrato de Pilocarpina que Contiene Gel Acuoso

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
	Nitrato de pilocarpina	1,0
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
5	Citrato de sodio	1,0
	Sal disódica de ácido etilendiamina tetra- acético (A.E.D.T. disódico)	0,05
	Clorobutanol	0,5
	Hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide QF 4400)	2,5
10	β -propiolactona	0,2

EJEMPLO IV

Nitrato de Pilocarpina que Contiene Gel Acuoso

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
	Nitrato de pilocarpina	2,0
15	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	Citrato de sodio	1,0
	Sal disódica de ácido etilen diamina tetra- acético (A.E.D.T. disódico)	0,05
	Clorobutanol	0,5
20	Hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide QF 4400)	2,5
	β -propiolactona	0,2
	Agua	

EJEMPLO V

Nitrato de Pilocarpina que Contiene Gel Acuoso

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
25	Nitrato de pilocarpina	4,0
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	Citrato de sodio	1,0
30	Sal disódica de ácido etilendiamina tetra- acético (A.E.D.T. disódico)	0,05



329003

Clorobutanol	0,5
Hidroxietil celulosa (Collosize, Union Carbide (QF 100 M)	1,25
β -propiolactona	0,2
Agua	

5 Al formular las composiciones de los Ejemplos III, IV y V, se disuelve primeramente la solución de sorbitol, A.E.D.T. disódico, clorobutanol y nitrato de pilocarpina en 70 partes de agua para inyección. Se agrega entonces una solución al 10 % recién preparada, de la β -propiolactona, y se la disuelve seguido
10 por la adición de la hidroxietil celulosa. Se disuelve entonces el citrato de sodio en 20 partes de agua para inyección y se agrega al cuerpo mientras se agita. Se lleva la fórmula al volumen deseado mediante agua para inyección y se agita hasta que se produce gelificación. Se lleva a cabo la clarificación, para hacer
15 libre de fibras a la solución de gel, mediante centrifugación en una centrífuga Sharples T-1 de tipo abierto a 23.000 r.p.m. y un caudal de 4 lt/hr. Se usa aire o nitrógeno bajo presión para suministrar el gel a la centrífuga. Después de clarificación, se
20 subdivide asépticamente la solución en envases de polietileno para uso oftálmico. Es importante agregar el citrato de sodio a la solución después de la adición de la β -propiolactona, puesto que el nitrato de pilocarpina se destruye muy rápidamente en solución alcalina. Sin embargo, en cuestión de unos pocos días de reposo a la temperatura ambiente, el gel terminado, tal como ha
25 sido subdividido en el envase final, queda esterilizado por la β -propiolactona, la cual se descompone entonces por sí misma en ingredientes inertes inocuos. Las formulaciones preparadas de acuerdo con los Ejemplos III, IV y V proporcionan recuperaciones de ensayo del nitrato de pilocarpina que tienen excelentes valo-

325333



res después de 6 meses de almacenamiento entre 25 y 50 °C.

EJEMPLO VI

Base de Sol Acuoso

Se prepara una solución acuosa agregando a agua 0,2 % p/v
5 de β -propiolactona bajo la forma de una solución al 10 % recién pre-
parada y 1,0 % p/v de hidroxietil celulosa (Callosize Unión Carbida
QP 4400), y agitando la solución. Se lleva a cabo la clarificación,
para hacer a la solución substancialmente libre de fibras, mediante
filtración a través de cualesquiera de los medios siguientes.

- 10 1) Centrífuga Sharples
- 2) Filtro de vidrio concrecionado grueso
- 3) Vela de porcelana no vitrificada XFF
- 4) cartucho de filtro Fulflo de acero inoxidable
- 5) Disco de 200 mallas de acero inoxidable

15 Después de la clarificación, se subdivide asépticamente
la solución en envases de polietileno para uso oftálmico. En cues-
tión de unos pocos días de reposo a la temperatura ambiente, el
sol terminado, tal como ha sido subdividido en el envase final,
queda esterilizado in situ por la β -propiolactona, la cual se des-
20 compone entonces por sí misma en ingredientes inertes inocuos. La
base de sol terminada tiene características de fluidez que son si-
milares a las de la glicerina.

EJEMPLO VII

Base de Sol Acuoso

25 Se prepara una solución acuosa, agregando a agua 0,2 %
p/v de β -propiolactona como solución al 10 % recién preparada y
0,3 % p/v de hidroxietil celulosa (Callosize, Union Carbida QP
100 M), y agitando la solución. Se lleva a cabo la clarificación,
para hacer substancialmente libre de fibrasa la solución, median-
30 te filtración a través de cualquiera de los siguientes medios.

325533



30 MAR. 1958

- 1) Centrífuga Sharples
- 2) filtro de vidrio concrecionado grueso
- 3) Vela de porcelana no vitrificada IFF
- 4) Cartucho de filtro Fulflo de acero inoxidable
- 5) Disco de 200 mallas de acero inoxidable

Después de la clarificación, se subdivide asépticamente la solución en envases de polietileno para uso oftálmico. En cuestión de pocos días de reposo a la temperatura ambiente, el sol terminado, tal como ha sido subdividido en el envase final, queda esterilizado in situ por la β -propiolactona, la cual se descompone luego ella misma en ingredientes inertes inocuos. La base de sol terminada tiene características de fluidez que son similares a las de la glicerina.

Se puede formular asépticamente composiciones de base de sol acuoso como las ilustradas en los Ejemplos VI y VII, con una sustancia medicinal deseada en el momento de la administración, o se puede preparar una preparación estable de acuerdo con cualquiera de los siguientes Ejemplos VII, IX, X, XI, XII, XV, XVI, XIX, XX, XXIII, XXIV ó XXV.

EJEMPLO VIII

Nitrato de Pilocarpina que Contiene Sol Acuoso

<u>Ingrediente</u>	<u>g/v</u>
Nitrato de pilocarpina	1,0
Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
Citrato de sodio	1,0
A. E. D. T. disódico	0,05
Clofobutanol	0,5
Hidroxietyl celulosa (Cellosize Union Carbide QP 4400)	1,0
β -propiolactona	0,2



325333

Agua

EJEMPLO IX

Nitrato de Pilocarpina que Contiene Sol Acuoso

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
5	Nitrato de pilocarpina	2,0
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	Citrato de sodio	1,0
	A. E. D. T. disódico	0,05
	Clorobutanol	0,5
10	Hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide QP 4400)	1,0
	β -propiolactona	0,2
	Agua	

EJEMPLO X

15 Nitrato de Pilocarpina que Contiene Sol Acuoso

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
	Nitrato de pilocarpina	4,0
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	Citrato de sodio	1,0
20	A. E. D. T. disódico	0,05
	Clorobutanol	0,5
	Hidroxietil celulosa (Cellosize Union Carbide QP 100 M)	0,3
	β -propiolactona	0,2
	Agua	

25 Se formula las composiciones de los Ejemplos VIII, IX y X en la misma manera que las de los Ejemplos III, IV y V, con la excepción de que, puesto que las soluciones resultantes son sales mas bien que gales, la clarificación para separar fibras y otro material extraño de las mismas, se lleva a cabo mediante filtra-
30 ción a través de cualesquiera de los siguientes medios.

325333



- 1) Centrifuga Sharples
- 2) Filtro de vidrio conccionado grueso
- 3) Vela de porcelana no vitrificada XFF
- 4) Cartucho de filtro Fulflo de acero inoxidable
- 5) Disco de 200 mallas de acero inoxidable

EJEMPLO XI

Sol Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
10	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	A.E.D.T. disódico	0,05
	Creatinina	0,5
	Mono-oleato de polioxietilen sorbitan	0,2
	Cloruro de benzalconio	0,02
15	Citrato de sodio	0,5
	Hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide QP 100 M)	0,3
	Agua	

EJEMPLO XII

20 Sol Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	A.E.D.T. disódico	0,05
25	Creatinina	0,5
	Mono-oleato de polioxietilen sorbitan	0,2
	Cloruro de benzalconio	0,02
	Citrato de sodio	0,5
30	Hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide QP 4400)	1,0



325333

Agua

Se formula las composiciones de los Ejemplos XI y XII, disolviendo la solución de sorbitol, el A.E.D.T. disódico, creatinina, mono-oleato de polioxietilén sorbitán, citrato de sodio, cloruro de benzalconio e hidroxietil celulosa, en 80 partes de agua para inyección. Se esteriliza entonces esta solución mediante tratamiento en autoclave. Por separado, se disuelve el dexametasona fosfato disódico en 15 partes de agua para inyección. Se esteriliza esta solución por filtración a través de un filtro esterilizador directamente hacia el vehículo substancialmente libre de fibras tratado en autoclave. Se enfría la formulación total hasta la temperatura ambiente y se la lleva hasta el volumen deseado haciendo pasar agua para inyección a través del filtro esterilizador descripto mas arriba. Se hace a la solución libre de fibras en la manera descripta mediante cualquiera de los métodos en el Ejemplo X. En estas formulaciones, se puede eliminar la esterilización por tratamiento en autoclave mediante el agregado ya sea de β -propiolactona o de óxido de propileno como agentes esterilizadores in situ. En estos casos, la formulación es mediante simple disolución de todos los ingredientes en suficiente agua para inyección para obtener el volumen deseado de la fórmula. Sin embargo, cuando se emplea β -propiolactona, se deberá agregar suficiente cantidad de hidróxido de sodio para mantener un pH = 7-7,5. Las formulaciones de acuerdo con los Ejemplos XI y XII, tal como han sido preparadas, tienen excelente estabilidad física y química en envases de polistileno para uso oftálmico después de 6 meses a temperaturas comprendidas entre 5 y 50 °C.

EJEMPLO XIII

Gel Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico

<u>Ingrediente</u>	<u>g p/v</u>
Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)



325333

	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	A. E. D. T. disódico	0,05
	Creatinina	0,5
	mono-oleato de polioxietilén sorbitán	0,2
5	Cloruro de benzalconio	0,02
	Citrato de sodio	0,5
	hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide QP 4400)	2,5
	Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	c. s. p. pH = 7,5
10	β-propiolactona	0,2
	agua	

EJEMPLO XIV

Gel acuoso que contiene Dexametasona Fosfato Disódico

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p v</u>
15	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	A. E. D. T. disódico	0,05
	Creatinina	0,5
	mono-oleato de polioxietilén sorbitán	0,2
20	Cloruro de benzalconio	0,02
	Citrato de sodio	0,5
	Hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide QP 100 M)	2,25
	Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	c. s. p. pH = 7,5
25	β-propiolactona	0,2
	agua	

Se formula las composiciones de los Ejemplos XIII y XIV, en una manera idéntica a las de los Ejemplos III, IV y V, y se ajusta el pH a 7,5 mediante el hidróxido de sodio y el ácido clorhídrico, de acuerdo con lo necesario.

325333



EJEMPLO XV

Sol Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico y Sulfato de Neomicina

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
5	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
	Sulfato de neomicina	0,50
	Creatinina	0,50
	A. E. D. T. disódico	0,05
	Citrato de sodio	0,75
10	Bisulfito de sodio	0,10
	Mono-oleato de polioxietilén sorbitan	0,20
	Cloruro de benzalconio	0,02
	Hidroxietyl celulosa (Callosize, Union Carbide QP 100 M)	0,30
15	Agua	

EJEMPLO XVI

Sol Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico y Sulfato de Neomicina

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
20	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
	Sulfato de neomicina	0,50
	Creatinina	0,50
	A. E. D. T. disódico	0,05
	Citrato de sodio	0,75
25	Bisulfito de sodio	0,10
	Mono-oleato de polioxietilén sorbitan	0,20
	Cloruro de benzalconio	0,02
30	Hidroxietyl celulosa (Callosize Union Carbide QP 4400)	1,0
	Agua	

Se formula las composiciones de los Ejemplos XV y XVI, di-



325333

solviendo la creatinina, A.E.D.T. disódico, citrato de sodio, mono-
oleato de polioxitileno sorbitan, cloruro de benzalconio y la hidro-
xistil celulosa en 60 partes de agua de inyección. Se somete esta
solución a tratamiento en autoclave para esterilizar la composición
5 y se la enfría hasta la temperatura ambiente. Se disuelve por sepa-
rado el sulfato de neomicina y el bisulfito de sodio en 10 partes de
agua para inyección. Se disuelve por separado el dexametasona fosfa-
to disódico en 10 partes de agua para inyección. Se esteriliza indi-
vidualmente cada una de estas dos soluciones separadas, mediante
10 filtración a través de un filtro esterilizador directamente hacia
el vehículo tratado en autoclave. Se lleva la fórmula hasta el vo-
lumen deseado mediante filtración de agua para inyección a través
de filtro esterilizador, y se llena entonces asépticamente, después
de la clarificación, en bases de polietileno para uso oftálmico. Se
15 puede llevar también a cabo la esterilización de las composiciones
de los Ejemplos XV y XVI incorporándoles 0,2 % p/v de β -propiolac-
tona, pero se debe observar un diferente procedimiento de formula-
ción. En este caso, se disuelve la totalidad de los ingredientes,
con excepción del sulfato de neomicina y el bisulfito de sodio, en
20 80 partes de agua para inyección, incluyendo 0,2 % p/v de β -propiolac-
tona y suficiente hidróxido de sodio para obtener una formula-
ción final que tiene pH = 6,80. Se almacena esta solución durante
24 a 48 hr para permitir la disipación de la β -propiolactona. Se
disuelve entonces el sulfato de neomicina y el bisulfito de sodio
25 en 10 partes de agua para inyección y se agrega asépticamente esta
solución al vehículo esterilizado con β -propiolactona mientras se
esteriliza a través de un filtro esterilizador apropiado tal como
una vela Selaas Q15. Se enjuaga el filtro esterilizado con agua pa-
ra inyección de manera de alcanzar el volumen deseado de la fórmu-
30 la. Se clarifica el sol en la manera descrita mas arriba y se le

325333



subdivide asepticamente.

Se ha demostrado la estabilidad de las formulaciones de acuerdo con los Ejemplos XV y XVI mediante análisis de muestras almacenadas hasta 6 meses a una temperatura comprendida entre 5 y 50 °C.

5

EJEMPLO XVII

Gel Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico y Sulfato de

Neomicina

	<u>Ingrediente</u>	<u>g p/v</u>
	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
10	Sulfato de neomicina	0,50
	Creatinina	0,50
	A. E. D. T. disódico	0,05
	Citrato de sodio	0,75
	Bisulfito de sodio	0,10
15	Mono-oleato de polioxietilén sorbitán	0,20
	Cloruro de benzalconio	0,02
	Hidroxietil celulosa (Cellosize, Union Carbide (P 4400)	2,5
	Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	c.s.p. pH = 7,5
20	β -propiolactona	0,2
	Agua	

EJEMPLO XVIII

Gel Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico y Sulfato de

Neomicina

	<u>Ingrediente</u>	<u>g p/v</u>
25	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
	Sulfato de neomicina	0,50
	Creatinina	0,50
	A. E. D. T. disódico	0,05
30	Citrato de sodio	0,75

325533



	Bisulfito de sodio	0,10
	mono-oleato de polioxietileno sorbitan	0,20
	Cloruro de benzalconio	0,02
5	Hidroxietil celulosa (Callosize Union Carbide QP 100 M)	1,25
	Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	c.s.p. pH = 7,5
	β -propiolactona	0,2
	Agua	

Se formula las composiciones de los Ejemplos XVII y XVIII en la misma manera que las de los Ejemplos XV y XVI, con la excepción de que se debe usar el procedimiento de clarificación de los Ejemplos III, IV y V (y se ajusta el pH a 7,5 mediante hidróxido de sodio y ácido clorhídrico según lo necesario), y se debe clarificar el vehículo, que contiene la β -propiolactona, antes de la disipación del agente esterilizante. Se agrega entonces el sulfato de neomicina como solución estéril después de la disipación de la β -propiolactona.

EJEMPLO XIX

Sol acuoso que Contiene Dexametasona fosfato Disódico y Sulfisoxazol

20	<u>Ingrediente</u>	<u>g p/v</u>
	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
	Sulfisoxazol	4,0
	Dietanolamina	1,66
	Fosulfato de sodio	0,2
25	Bisulfito de sodio	0,1
	Utrato de sodio	0,5
	A.E.D.T. disódico	0,05
	Creatinina	0,5
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
30	mono-oleato de polioxietileno sorbitan	0,20

325533



	Cloruro de benzalconio	0,2
	Hidroxietyl celulosa (cellosize, Union Carbide QP 100 M)	0,3
	Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	c.s.p. pH = 7,5
5	Agua	

EJEMPLO XX

Sol. Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico y Sulfisoxazol

	<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
10	Sulfisoxazol	4,0
	Dietanolamina	1,66
	Tiosulfato de sodio	0,2
	Bisulfito de sodio	0,1
	Citrato de sodio	0,5
15	A.E.D.T. disódico	0,05
	Creatinina	0,5
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	Mono-oleato de polioxietilen sorbitan	0,20
	Cloruro de benzalconio	0,02
20	Hidroxietyl celulosa (Cellosize, Union Carbide QP 4400)	1,0
	Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	c.s.p. pH = 7,5
	Agua	

25 Nota: El sulfisoxazol es 3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol)

30 Se formula las composiciones de los Ejemplos XIX y XX, disolviendo el tiosulfato de sodio, citrato de sodio, A.E.D.T. disódico, creatinina, solución de sorbitol, mono-oleato de polioxietilen sorbitan, cloruro de benzalconio e hidroxietyl celulosa en suficiente cantidad de agua para obtener 70 % del volumen de la fórmula. Se esteriliza esta solución mediante tratamiento en autoclave, seguido



39533

por enfriamiento hasta la temperatura ambiente. Se suspende el sulfisoxazol en 20 partes de agua y se agrega con agitación la dietanolamina para disolver el sulfisoxazol. Se deja de lado esta solución. En 5 partes de agua se disuelve el dexametasona fosfato disódico y el bisulfito de sodio. Se ajusta el pH a 7,50 mediante hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, según sea necesario. Se combina la solución resultante y la solución de sulfisoxazol, y se agrega entonces a la solución en el vehículo estéril a través de un filtro esterilizador tal como una vela Salas 015. Se lleva la solución al volumen deseado haciendo pasar agua a través del filtro esterilizador. Se hace substancialmente libre de fibras a la fórmula, en la manera descrita en los métodos del Ejemplo X y se la divide entonces asépticamente. Las recuperaciones completas de ensayo, tanto del dexametasona fosfato como del sulfisoxazol, han sido obtenidas después de 6 meses de almacenamiento entre 5 y 50 °C, de las composiciones de los Ejemplos XIX y XX.

Se puede eliminar también la esterilización por tratamiento en autoclave, usando β -propiolactona en una manera idéntica a la descrita mas arriba como esterilización in situ.

EJEMPLO XXI

Gal Acuoso que Contiene Dexametasona Fosfato Disódico y Sulfisoxazol

<u>Ingrediente</u>	<u>% v/p</u>
Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
Sulfisoxazol	4,0
Dietanolamina	1,66
Tiosulfato de sodio	0,2
Bisulfito de sodio	0,1
Citrato de sodio	0,5
A.E.D.T. disódico	0,05
Creatinina	0,5

325333



	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
	Mono-oleato de polioxietilén sorbitán	0,20
	Cloruro de benzalconio	0,02
5	Hidroxietyl celulosa (Callosize Union Carbide qP 100 M)	1,25
	Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	c.s.p. pH = 7,5
	Agua	

EJEMPLO XXII

Gel acuoso que contiene Dexametasona Fosfato Disódico y Sulfisoxazol

10	<u>Ingrediente</u>	<u>g p/v</u>
	Dexametasona fosfato disódico	0,10 (como ácido libre)
	Sulfisoxazol	4,0
	Bietanolamina	1,66
	Tiosulfato de sodio	0,2
15	Bisulfito de sodio	0,1
	Citrato de sodio	0,5
	A.E.D.T. disódico	0,5
	Creatinina	0,5
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	1,0
20	Mono-oleato de polioxietilén sorbitán	0,20
	Cloruro de benzalconio	0,02
	Hidroxietyl celulosa (Callosize Union Carbide qP 4400)	2,5
	Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico	c.s.p. pH = 7,5
25	Agua	

Se formula las composiciones de los Ejemplos XXI y XXII en la misma manera de las de los Ejemplos XIX y XX, con la excepción de que se debe usar el procedimiento de clarificación de los Ejemplos III, IV y V.

325333



Se repite el procedimiento de acuerdo con el Ejemplo VIII, con la excepción de que se substituye la β -propiolactona por 0,3 % p/v de ácido cítrico, y se usa el procedimiento de tratamiento en autoclave de los Ejemplos XII y XVI.

5

EJEMPLO XXIV

Se repite el procedimiento de acuerdo con el Ejemplo IX, con la excepción de que se substituye la β -propiolactona por 0,3 % p/v de ácido cítrico, y se usa el procedimiento de tratamiento en autoclave de los Ejemplos XII y XVI.

10

EJEMPLO XXV

Se repite el procedimiento de acuerdo con el Ejemplo I, con la excepción de que se substituye la β -propiolactona por 0,3 % p/v de ácido cítrico, y se usa el procedimiento de tratamiento en autoclave de los Ejemplos XII y XVI.

15

Se prefiere el procedimiento de esterilización aquí descrito, usando β -propiolactona, en los casos en que la viscosidad de las soluciones oftálmicas producidas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, o la susceptibilidad de estas soluciones a las temperaturas de esterilización, hace impracticable la filtración a través de filtros de retención de bacterias o la esterilización con calor. Cuando se la usa así, se puede esterilizar eficazmente la solución en forma subdividida en su envase final in situ, mediante el simple recurso de permitir que el producto repose durante varios días, descomponiéndose la β -propiolactona, en compuestos inertes no irritantes.

25

La nueva base de hidroxietil celulosa, para productos farmacéuticos oftálmicos activos de la presente invención, incluyen cualquier tipo que, en agua, proporcionará una viscosidad relativa Brookfield comprendida en la gama de aproximadamente 10 a 100.000 centipoises. Las soluciones resultante, después de la clarificación

30

325733



son claras, incoloras y sustancialmente libres de partículas formadoras de fibras.

Las composiciones de sol de los ejemplos precedentes son tipos fluidos que tienen características de fluidez similares a las de la glicerina, mientras que las composiciones de gel tienen características de fluidez similares a las del petrolato. Una de las composiciones típicas de gel, formulada de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, tiene una viscosidad Brookfield relativa mayor de 12.000 centipoises, mientras que una composición típica de sol, así formulada, tiene una viscosidad Brookfield relativa inferior a 500 centipoises. Los geles ó soles producidos de acuerdo con la presente invención conservan esencialmente sus viscosidades originales durante el almacenamiento ó durante el uso a través de la gama de temperatura de aproximadamente 5 a 37 °C, y por lo tanto las formas farmacéuticas permanecen razonablemente constantes. Soluciones similares, que utilizan otras sustancias de goma, cambian con frecuencia apreciablemente su viscosidad con la temperatura, y a veces incluye marcadamente. Esto es naturalmente una característica indeseable en una preparación oftálmica.

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar composiciones acuosas estériles libres de partículas, que comprende las etapas de: (1) preparar una solución acuosa de hidroxietil celulosa, que tenga una viscosidad relativa Brookfield comprendida en la gama de 10 a 100.000 centipoises aproximadamente; y (2) clarificar y esterilizar la solución resultante de la etapa (1).

2. - Procedimiento para preparar composiciones acuosas estériles libres de partículas, para uso oftálmico, que comprende las

325333



etapas de: (1) disolver una sustancia medicinal oftálmica en una solución acuosa de hidroxietil celulosa que tenga una viscosidad relativa Brookfield en la gama de 10 a 100.000 centipoises aproximadamente; y (2) clarificar y esterilizar la solución resultante de la etapa (1).

3. - Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la clarificación se lleva a cabo mediante filtración.

4. - Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la clarificación se lleva a cabo por centrifugación.

5. - Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la solución resultante de la etapa (1) es un sol y la clarificación se lleva a cabo mediante filtración.

6. - Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la solución resultante de la etapa (1) es un gel y la clarificación se lleva a cabo mediante centrifugación.

7. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sustancia medicinal oftálmica es nitrato de pilocarpina.

8. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sustancia medicinal oftálmica es dexametasona fosfato disódico.

9. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sustancia medicinal oftálmica es una combinación de dexametasona fosfato disódico y 3,4-dimetil-5-sulfanilamidoisoxazol.

10. - Procedimiento para preparar composiciones acuosas.

Esta memoria consta de veintitrés páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

30 MAR. 1966

P. A.