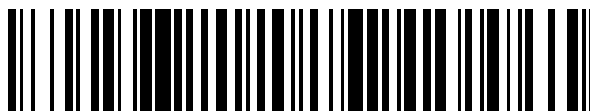


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 073**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014** **PCT/IB2014/067066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015** **WO15097600**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014** **E 14841425 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 3086776**

54 Título: **Solución oftálmica de tartrato de brimonidina tópica**

30 Prioridad:

24.12.2013 IN 3763DE2013

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

09.04.2021

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:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 818 073 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

Solución oftálmica de tartrato de brimonidina tópica

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona una composición oftálmica acuosa que comprende tartrato de brimonidina, hidroxipropilmetilcelulosa y desprovisto de polímero celulósico aniónico, junto con un conservante y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el conservante es bromuro de benzododecinio y el pH de dicha composición es inferior a 6,5.

Antecedentes de la invención

El tartrato de brimonidina es un agonista alfa-2-adrenérgico que reduce la presión intraocular (PIO) elevada del ojo que está asociado con glaucoma. Se conoce el uso tópico de brimonidina para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

El primer producto de brimonidina oftálmica en Estados Unidos fue aprobado por la FDA en 1996. Ese producto, vendido con el nombre comercial de Alphagan®, contenía brimonidina en forma de tartrato de brimonidina a una concentración del 0,2 %. De acuerdo con el prospecto del producto, Alphagan® se ajusta (con NaOH o HCl) a un pH entre 5,6 y 6,6 y, además, contiene ácido cítrico, alcohol polivinílico, cloruro de sodio, citrato de sodio y agua purificada. El conservante contenido en Alphagan® es cloruro de benzalconio, el conservante más utilizado para composiciones oftálmicas tópicas.

En 2001, un segundo producto de brimonidina oftálmica fue aprobado por la FDA de Estados Unidos. Este producto, vendido bajo el nombre comercial Alphagan® P, contenía tartrato de brimonidina en dos concentraciones de brimonidina, 0,15 % y 0,1 %, cada una de las cuales es menor que la concentración de brimonidina al 0,2 % en Alphagan®. Alphagan® P tiene un pH entre 7,15 y 7,8, un intervalo que es más alto que el de Alphagan®. De acuerdo con el prospecto del producto, la formulación de Alphagan® P de menor concentración se vende a un pH de 7,4 a 8,0; la concentración más alta se vende a un pH de 6,6 a 7,4. El conservante contenido en Alphagan® P es dióxido de cloro. Véanse los números de patente US5424078 y US6562873. Alphagan® P también contiene un componente aniónico que mejora la solubilidad (carboximetilcelulosa) para ayudar a solubilizar la brimonidina que está anionizada al pH de las composiciones. Actualmente el innovador ha suspendido la comercialización de Alphagan®, la concentración más alta y el producto de pH bajo.

La brimonidina tiene una pKa de 7,4. Por lo tanto, a pH por debajo de 6,6, estará sustancialmente ionizada. Por ejemplo, a un pH de 6,4, la brimonidina está ionizada en aproximadamente un 90 %. Es bien sabido que los fármacos oftálmicos ionizados tienen una permeabilidad ocular muy reducida. Cabría esperar que a un pH por debajo de 6,6 o 6,5, la brimonidina no penetraría bien en el tejido ocular, reduciendo así su eficacia en comparación con un producto de pH más alto. Se cree que esta es la razón por la que la concentración de fármaco en Alphagan® es sustancialmente mayor que en el producto de pH más alto Alphagan® P.

Para superar esta desventaja, los inventores de la presente invención han formulado el producto actual con un derivado de celulosa no iónico, preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC de calidad E4M). Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que dicho polímero reduce la tensión superficial a aproximadamente 0,045 N/m (45 dinas/cm) desde aproximadamente 0,072 N/m (72 dinas/cm), ayudando así a esparcir la gota más eficazmente alrededor de la superficie ocular. Adicionalmente, debido a su viscosidad, se cree que aumenta la retención de la gota en el ojo. Se cree que estos efectos ayudan a aumentar la penetración del fármaco. Sorprendentemente, la eficacia de la presente invención parece ser similar a la de Alphagan® P, si no es mejor (estadísticamente significativa), a pesar de que las presentes composiciones de la invención tienen un pH más bajo, en el que la mayor parte del fármaco está en estado ionizado.

Los inventores de la presente invención han formulado una solución oftálmica en la que el pH de la formulación es ácido, preferentemente con un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, sin embargo, es sorprendentemente eficaz en comparación con otros productos de pH bajo (por ejemplo, Alphagan®). El pH más bajo también elimina cualquier necesidad de utilizar uno o más agentes potenciadores de la solubilidad porque la brimonidina es muy soluble a pH ácido (5,5-6,5) (aunque se puede utilizar un agente potenciador de la solubilidad si se desea).

De forma adicional, los inventores de la presente invención han mejorado sorprendentemente la estabilidad de la brimonidina significativamente sobre el producto comercial (Alphagan® P). Los datos se muestran en la Tabla 6.

El tartrato de brimonidina tiene una solubilidad altamente dependiente del pH. La solubilidad disminuye drásticamente a medida que aumenta el pH, como se muestra en la Tabla 1 (consúltese la patente de Estados Unidos n.º 6627210 B2, página n.º 13-14).

Tabla 1: Solubilidad del tartrato de brimonidina, un agente que mejora la solubilidad en un intervalo de pH de 5 a 8.			
Estudio 1		Estudio 2	
pH	Solubilidad	pH	Solubilidad
5,55	≥ 164,4	5,5	≥ 200,6
5,92	132,6	5,92	160,8
6,14	30,4	6,06	50,1
6,57	7,55	6,9	3,19
7	2,69	7,4	1,19
7,45	1,17	7,77	0,63
7,83	0,62	7,86	0,58
		7,88	0,54

El Alphagan® original incluía un conservante detergente, cloruro de benzalconio, que se sabía que era algo irritante para los ojos.

- 5 Gasset y Grant et al. mostró que BAC se acumula en el tejido ocular y permanece allí durante largos períodos, de modo que afecta de forma negativa tanto a la superficie corneal como a la conjuntiva. Por tanto, la interrupción de los medicamentos puede no mejorar inmediatamente el estado y la función de la superficie ocular. Estos hallazgos también sugieren que se puede producir necrosis de las células corneales en algunos pacientes que toman múltiples medicamentos oculares conservados con BAC durante largos períodos de tiempo, incluso cuando la cantidad de BAC en cualquier otro medicamento está por debajo de la concentración umbral a la que se produce necrosis.

Es bien sabido en la literatura de referencia que los compuestos orgánicos pequeños, tal como cloruro de benzalconio (BAC), clorhexidina, timerosal tienen una excelente actividad antimicrobiana; sin embargo, ahora se sabe que estos pequeños antimicrobianos orgánicos a menudo son tóxicos para los tejidos sensibles del ojo y pueden acumularse en la córnea, las lentes de contacto, particularmente en las lentes de contacto hidrofílicas blandas. Los medicamentos con BAC pueden causar alteraciones de la superficie corneal con concentraciones más bajas de BAC.

El conservante de Alphagan® P es dióxido de cloro estabilizado ("SCD"), un conservante oxidante que se sabía que era compatible con el ojo, pero el dióxido de cloro no es un ingrediente conservante ideal. Es un conservante oxidante y oxidaría la brimonidina. Es difícil de estabilizar y es sensible a la luz como se menciona en el documento US 7,265,117.

El documento WO 2011/027365 desvela una composición oftálmica estable que comprende timolol, dorzolamida, brimonidina e hidroxietilcelulosa.

Se ha descubierto inesperadamente que el bromuro de benzododecinio es un compuesto de amonio cuaternario que no forma una precipitación con brimonidina a un pH de aproximadamente 6,0. El bromuro de benzododecinio forma un par iónico con brimonidina, neutralizando así la carga de la brimonidina. Por tanto, fue sorprendente encontrar que el bromuro de benzododecinio es un compuesto de amonio cuaternario que no forma precipitación con brimonidina. En las mismas condiciones, la brimonidina forma una solución turbia con cloruro de benzalconio.

Por tanto, existe una necesidad médica insatisfecha de preparar una solución oftálmica tópica que comprenda un agonista del receptor adrenérgico alfa-2, tal como tartrato de brimonidina y/o excipientes farmacéuticamente aceptables en la que no comprenda un agente potenciador de la solubilidad y un conservante oxidativo. En cambio, cuando el conservante está incluido en dicha solución, el conservante es, preferentemente, bromuro de benzododecinio. El bromuro de benzododecinio es un conservante eficaz para los agonistas del receptor adrenérgico alfa-2 (por ejemplo, brimonidina) en condiciones ácidas.

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención descubrieron que la formulación de la presente invención ha mostrado una eficacia reductora de la PIO estadísticamente significativa cuando se administra a conejos blancos New Zealand normotensos y cargados de agua por vía ocular. El inicio de la eficacia de reducción de la PIO estadísticamente significativa fue 15 minutos antes en la presente invención, que es la misma en comparación con Alphagan® P, mientras que se observó que ambas formulaciones eran comparables a cada punto de tiempo observado, lo que indica que la eficacia reductora de la PIO de ambas formulaciones de prueba (Alphagan® P y la presente invención) eran estadísticamente comparables.

Objeto de la invención

El objeto principal de la presente invención es desarrollar una composición oftálmica acuosa que comprenda tartrato de brimonidina, hidroxipropilmetilcelulosa y desprovisto de polímero celulósico aniónico, junto con un conservante y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el conservante es bromuro de benzododecinio y el pH de dicha composición es inferior a 6,5.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición oftálmica acuosa que comprende tartrato de brimonidina, hidroxipropilmetilcelulosa y desprovisto de polímero celulósico aniónico, junto con un conservante y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el conservante es bromuro de benzododecinio y el pH de dicha composición es inferior a 6,5.

La composición comprende, preferentemente, 0,01-0,5 % (p/v) de tartrato de brimonidina, más preferentemente, 0,05-0,2 % (p/v) de tartrato de brimonidina.

La composición comprende, preferentemente, 0,05-1,5 % (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa, más preferentemente 0,1-1,0 % (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa.

El pH de la composición está, preferentemente, en el intervalo de 5,5 a 6,5.

El agonista del receptor alfa-2 adrenérgico se disuelve o suspende en la composición acuosa, preferentemente se disuelve.

La composición, preferentemente, no comprende un conservante oxidativo y, preferentemente, no comprende un conservante de oxígeno.

Sorprendentemente, la formulación de la presente invención es más estable que el producto comercial, Alphagan® P.

Preferentemente, la composición de acuerdo con la presente invención comprende

- a. tartrato de brimonidina en una cantidad de 0,01-0,5 % (p/v);
- b. hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de 0,1-1,0 % (p/v) y
- c. haluro de benzododecinio en una cantidad de 0,001 % a 0,1 % (p/v) que carece de polímero celulósico aniónico, en la que el pH de dicha composición es inferior a 6,5.

La composición de la presente invención se usa para reducir la presión intraocular en un paciente que lo necesita.

Breve descripción de las figuras adjuntas

La Figura I muestra el efecto reductor de la presión intraocular (PIO) del Grupo I (Alphagan® P) y el Grupo II (presente invención) en conejos blancos New Zealand normotensos para el ojo izquierdo tratado. El otro ojo (derecho) no se trata y sirve como control.

La Figura II muestra el efecto reductor de la presión intraocular (PIO) del Grupo I (Alphagan® P) y el Grupo II (presente invención) en conejos blancos New Zealand para el ojo izquierdo tratado en conejos cargados con agua. El otro ojo (derecho) no se trata y sirve como control.

La Figura III muestra los niveles de impureza total en varias formulaciones de brimonidina, es decir, la formulación comercial (Alphagan® P) y de la presente invención (tartrato de brimonidina al 0,1 %) a 40 °C/NMT al 25 % de HR.

Descripción detallada de la invención

Como se utiliza en el presente documento, el término "BAC" siempre que aparece es una abreviatura de "cloruro de benzalconio".

Como se utiliza en el presente documento, "DCE" donde aparece es una abreviatura de "dióxido de cloro estabilizado".

Como se utiliza en el presente documento, "NMD" siempre que aparece es una abreviatura de "no más de".

Como se utiliza en el presente documento, "HR" siempre que aparece es una abreviatura de "humedad relativa".

Como se utiliza en el presente documento, "HPMC" siempre que aparece es una abreviatura de "hidroxipropilmetilcelulosa".

Como se utiliza en el presente documento, "PIO" siempre que aparece es una abreviatura de "presión intraocular".

Salvo que se indique de otro modo, todas las cantidades de ingredientes se presentan en unidades de % peso/volumen (% p/v).

El tartrato de brimonidina es un compuesto conocido que se puede preparar mediante métodos conocidos y está disponible comercialmente. Véase, por ejemplo, la patente alemana n.º 2,538,620.

La solución oftálmica de la presente invención contiene una cantidad eficaz de tartrato de brimonidina. Las cantidades

preferidas son de al menos 0,01 %, más preferentemente al menos aproximadamente 0,02 %, más preferentemente al menos aproximadamente 0,05 %, siendo los porcentajes en p/v. La cantidad preferida es inferior a aproximadamente 1,0 %, más preferentemente inferior a aproximadamente 0,5 %, 0,2 %. Algunas cantidades preferidas incluyen 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 % y 0,15 %. El peso de la brimonidina se basa en la base libre.

5

El bromuro de benzododecinio es el único compuesto de amonio cuaternario que se incluye en dicha solución.

Se ha descubierto que el haluro de benzododecinio es un compuesto de amonio cuaternario que no forma una precipitación con brimonidina a un pH de aproximadamente 6,0. El haluro de benzododecinio (por ejemplo, bromuro) forma un par iónico con brimonidina, neutralizando así la carga de la brimonidina. Se creía que los conservantes de amonio cuaternario distintos de BAC generalmente no eran compatibles con brimonidina. Por tanto, fue sorprendente encontrar que el haluro de benzododecinio es compatible con brimonidina. En particular, el bromuro de benzododecinio no forma precipitación con brimonidina. La observación de que el bromuro de benzododecinio es compatible con la brimonidina indica que debería ser un conservante eficaz para diversas formas farmacéuticas que comprenden brimonidina, incluyendo soluciones y suspensiones.

Los envases de usos múltiples comprenden, preferentemente, un conservante. Los envases de un solo uso pueden comprender, opcionalmente, conservantes. Cuando se usan, en las composiciones de la presente invención se puede usar cualquier cantidad conservante segura y eficaz de bromuro de benzododecinio. Son adecuadas cantidades entre 0,001 % y 0,1 % p/v. Se prefiere una cantidad de aproximadamente 0,005 % a 0,03 %. Una composición preferida comprende aproximadamente 0,01 % (por ejemplo, 0,012 %).

Como resultado de los diversos estudios, se ha descubierto que no es necesario añadir ningún agente potenciador de la solubilidad porque la brimonidina es soluble en un intervalo de pH ácido entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 6,5.

Las composiciones de la presente invención comprenden hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Se puede usar cualquier cantidad de polímero celulósico no iónico para obtener una viscosidad adecuada. Las cantidades preferidas incluyen al menos 0,05 %, más preferentemente, al menos 0,1 % o 0,2 %, siendo todos los porcentajes en p/v. Las cantidades preferidas incluyen hasta un 1,5 %, más preferentemente, hasta 1 %. Algunas cantidades preferidas incluyen 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 % y 0,9 %. Los intervalos preferidos incluyen intervalos formados a partir de dos cualesquiera de estas cantidades.

Sorprendentemente, la formulación de la presente invención es más estable que el producto comercial, Alphagan® P. Los inventores de la presente invención han estudiado más ampliamente y han completado la presente invención.

La solución de la presente invención también puede contener componentes tampón para estabilizar o mantener la formulación oftálmica al pH deseado. Puede emplearse cualquier componente tampón adecuado que sea compatible con los otros ingredientes de la solución oftálmica y que no tenga propiedades nocivas o tóxicas que puedan dañar el ojo. Los ejemplos de componentes tampón adecuados oftálmicamente aceptables incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato y mezclas de los mismos. Los componentes tampón específicos útiles en la presente invención incluyen ácido bórico, borato de sodio, fosfatos de sodio, incluyendo fosfatos, monobásicos, dibásicos y tribásicos, tales como fosfato de sodio monobásico monohidrato y fosfato de sodio dibásico heptahidrato, y mezclas de los mismos.

Se pueden añadir e incluir, sin limitación, agentes de ajuste de la tonicidad, tales como glicerina, sorbitol, hidróxido de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y manitol, dextrosa, propilenglicol y combinaciones de los mismos o cualquier otro agente de ajuste de la tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.

El componente de tonicidad puede seleccionarse de entre sales inorgánicas y mezclas de las mismas.

La cantidad de componente de tonicidad oftálmicamente aceptable utilizada puede variar ampliamente. El componente de tonicidad está presente, preferentemente, en la formulación oftálmica en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,9 por ciento en peso/volumen de la formulación.

Los componentes típicos de tonicidad de sales inorgánicas oftálmicamente aceptables son los cloruros de metales alcalinos y los cloruros de metales alcalinotérreos, tal como cloruro de sodio, cloruro potásico, cloruro de calcio y cloruro de magnesio.

Los agentes de ajuste del pH incluyen ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido fosfórico, ácido acético y similares.

Se pueden incluir uno o más componentes adicionales en la presente solución basándose en la aplicación particular para la que se realizan las formulaciones. Tal componente o componentes adicionales se seleccionan para conferir o proporcionar al menos una propiedad beneficiosa o deseada a las soluciones. Los ejemplos de tales componentes adicionales incluyen agentes de limpieza, polímeros no iónicos, agentes nutrientes, agentes secuestrantes, reforzantes de la viscosidad, agentes de acondicionamiento de lentes de contacto, antioxidantes y similares.

Cada uno de estos componentes adicionales está incluido en la presente solución oftálmica en una cantidad eficaz para impartir o proporcionar la propiedad beneficiosa o deseada a las composiciones.

5 Los polímeros no iónicos de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, povidona (PVP: polivinilpirrolidona), alcohol polivinílico, copolímero de PVP y acetato de polivinilo, gelatina, óxido de polietileno, goma arábica, dextrina, almidón, polihidroxietilmetacrilato (PHEMA), polimetacrilatos no iónicos solubles en agua y sus copolímeros, polisacáridos no celulósicos modificados, gomas no iónicas, polisacáridos no iónicos y/o mezclas de los mismos, tal como se menciona en los documentos US20130287821 y EP2659881.

10 Los ejemplos de agentes secuestrantes útiles incluyen etilendiaminotetraacetato disódico, hexametáfosfato de metal alcalino, ácido cítrico, citrato de sodio y mezclas de los mismos.

15 Los ejemplos de antioxidantes útiles incluyen metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, N-acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, sulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio y mezclas de los mismos.

20 Los excipientes usados se seleccionan, preferentemente, para que no sean tóxicos y no tengan un efecto perjudicial sustancial (preferentemente, en la cantidad usada) sobre las presentes soluciones oftálmicas, sobre el uso de las soluciones o sobre el ser humano o animal al que se van a administrar las composiciones oftálmicas.

Las composiciones oftálmicas de la presente invención están en forma de composiciones líquidas acuosas. La solución oftálmica para administración oftálmica tópica se puede administrar en los ojos, los oídos y/o la nariz de seres humanos o animales.

25 La solución estable sería una solución acuosa con un valor de pH dentro del intervalo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5 y una osmolalidad en el intervalo de al menos aproximadamente 200 mOsmol/kg, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 o aproximadamente 400 mOsmol/kg.

30 Un kit puede comprender la composición oftálmica acuosa según la presente invención, estando contenida la composición acuosa dentro de un recipiente preparado a partir de un material de envasado farmacéuticamente aceptable.

35 Puede utilizarse cualquier material de envasado farmacéuticamente aceptable, preferentemente, material de envasado que sea adecuado para contener una solución acuosa oftálmica, más preferentemente, solución acuosa oftálmica de tartrato de brimonidina. Los materiales de envasado farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitaciones, polietileno de baja densidad ("LDPE"), polietileno de alta densidad ("HDPE"), polipropileno, poliestireno, policarbonato, poliésteres (tañes como tereftalato de polietileno y naftalato de polietileno), nailon, cloruro de polivinilo, poli(cloruro de vinilidina), poli(tetraafluoroetileno) y otros materiales conocidos por los expertos habituales en la técnica. Son particularmente preferentes las botellas flexibles preparadas a partir de, o que comprenden, LDPE, HDPE o polipropileno.

45 Pueden usarse soluciones oftálmicas tópicas que comprenden tartrato de brimonidina y/o excipientes farmacéuticamente aceptables para reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

50 El término conservante, como se usa en el presente documento, tiene el significado comúnmente entendido en la técnica oftálmica. Los conservantes comprenden uno o más de entre cloruro de benzalconio, bromuro de bencildodecinio, clorobutanol, perborato de sodio, cloruro de cetrimonio, tiomersal, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico y derivados de los mismos, cloruro de amonio policuaternario, poliaminopropil biguanida, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, peróxido de hidrógeno y similares.

La cantidad de conservante que se incluirá en las composiciones de la presente invención variará generalmente de 0,001 a 0,03 %, preferentemente de 0,001 a 0,015 %.

55 El conservante usado en las composiciones de la presente invención es bromuro de benzododecinio.

Ejemplos:

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

Ejemplo 1:

Ingredientes	Presente invención
	% p/v
Tartrato de brimonidina	0,1

(continuación)

Ingredientes	Presente invención
	% p/v
HPMC (E4M)	0,5
Ácido bórico	1,1
Borato sódico	0,07
Cloruro sódico	0,18
Cloruro de potasio	0,14
Cloruro de calcio	0,02
Cloruro de magnesio	0,006
Bromuro de benzododecinio	0,012
Ácido clorhídrico	c. s. para ajustar el pH (aprox. 6)
Hidróxido de sodio	c. s. para ajustar el pH (aprox. 6)
Agua Milli-Q	c. s. a 1 ml

Ejemplo 2:

Ingredientes	Presente invención
	% p/v
Tartrato de brimonidina	0,15
HPMC (E4M)	0,5
Ácido bórico	1,1
Borato sódico	0,07
Cloruro sódico	0,18
Cloruro de potasio	0,14
Cloruro de calcio	0,02
Cloruro de magnesio	0,006
Bromuro de benzododecinio	0,012
Ácido clorhídrico	c. s. para ajustar el pH (aprox. 6)
Hidróxido de sodio	c. s. para ajustar el pH (aprox. 6)
Agua Milli-Q	c. s. a 1 ml

5

Proceso de fabricación:**I. Parte A - (Preparación de solución de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC))**

- 10 1. Añadir la cantidad requerida de HPMC al agua para inyectables (WFI) (40 % del tamaño del lote) a 60-70 °C con agitación.
2. Enfriar esta solución a temperatura ambiente (hasta 25 °C) con agitación.

15 II. Parte B - (Preparación de la solución API)

1. Tomar agua para inyectables (50 % del tamaño del lote) en un recipiente limpio.
2. Enfriar el agua para inyectables hasta la temperatura ambiente (hasta 25 °C).
- 20 3. Añadir y disolver el ácido bórico en el agua para inyectables con agitación.
4. Añadir y disolver borato de sodio a la etapa 3 con agitación.
- 25 5. Añadir y disolver cloruro de sodio a la etapa 4 con agitación.
6. Añadir y disolver cloruro de potasio a la etapa 5 con agitación.
7. Añadir y disolver cloruro de calcio a la etapa 6 con agitación.
- 30 8. Añadir y disolver cloruro de magnesio a la etapa 7 con agitación.
9. Añadir y disolver bromuro de benzododecinio a la etapa 8 con agitación.

10. Añadir y disolver tartrato de brimonidina a la etapa 9 con agitación.

III. Añadir la Parte B (solución API) a la Parte A (solución de HPMC) con agitación.

IV. Comprobar el pH de la solución anterior y ajustar el pH de la solución con solución de ácido clorhídrico 1N/hidróxido de sodio 1N.

V. Completar el volumen hasta el 100 % con agua para inyectables (WFI).

Estudios de estabilidad:

Las soluciones oftálmicas tópicas estables que comprenden el agonista del receptor alfa-2-adrenérgico, tal como tartrato de brimonidina y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, se preparan como se muestra en la Tabla 2 y se exponen a condiciones aceleradas a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y una humedad relativa de NMT 25 % HR durante 1, 2, 3 y 6 meses para determinar la estabilidad de la presente invención como se muestra en la Tabla 4. Se inicia un estudio inicial de Alphagan® P disponible comercialmente para demostrar los parámetros físico-químicos como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 2

Ingredientes	Presente invención
	% p/v
Tartrato de brimonidina	0,1
HPMC (E4M)	0,5
Ácido bórico	1,1
Borato sódico	0,07
Cloruro sódico	0,18
Cloruro de potasio	0,14
Cloruro de calcio	0,02
Cloruro de magnesio	0,006
Bromuro de benzododecinio	0,012
Ácido clorhídrico	c. s. para ajustar el pH (aprox. 6)
Hidróxido de sodio	c. s. para ajustar el pH (aprox. 6)
Agua Milli-Q	c. s. a 1 ml

Observaciones y resultados:

La formulación de Alphagan® P se evalúa para demostrar los parámetros fisicoquímicos, tal como el contenido de tartrato de brimonidina y sustancias relacionadas para condiciones aceleradas a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de NMT 25 % HR. En la Tabla 3 se muestran los resultados.

Prueba inicial del producto comercial:

Tabla 3

Parámetros		Producto comercial (Alphagan® P)	Producto comercial (Alphagan® P)
Descripción		Solución transparente de color amarillo verdoso	Solución transparente de color amarillo verdoso
pH		7,60	7,60
Osmolalidad		265 mOsmol/Kg	266 mOsmol/Kg
Viscosidad		0,00305 Pa x s	0,00313 Pa x s
Ensayo de tartrato de brimonidina		96,2 %	96,2 %
Sustancias relacionadas			
a	Debromobrimonidina	-	-
b	6-amino-quinoxalina	ND	ND
c	5-bromoquinoxalina-6-amina	ND	ND
d	Impureza desconocida más alta	1,49 %	1,43 %
e	Otra impureza desconocida	1,16 %	1,43 %
f	Impurezas totales	2,65 %	2,86 %

La solución oftálmica de la presente invención se evalúa para demostrar los parámetros físico-químicos, tales como el contenido de tartrato de brimonidina y sustancias relacionadas a 1, 2, 3 y 6 meses para condiciones aceleradas a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de NMT 25 % HR. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

5

Tabla 4

Datos de estabilidad de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina de la presente invención:						
N.º de lote		PR3F044-06				
Parámetros	Inicial	40 $\pm$ 2 °C/NMT 25 % HR				
		1 mes	2 mes	3 mes	6 mes	
Descripción	Solución transparente de color amarillo verdoso	Solución transparente de color ligeramente amarillo verdoso	Solución transparente de color ligeramente amarillo verdoso	Solución transparente de color ligeramente amarillo verdoso	Solución transparente de color ligeramente amarillo verdoso	
pH	6,04	5,92	5,99	5,92	5,56	
Osmolalidad	283 mOsmol/kg	281 mOsmol/kg	279 mOsmol/kg	293 mOsmol/kg	302 mOsmol/kg	
Viscosidad	0,0175 (Pa x s)	0,017 (Pa x s)	0,0162 (Pa x s)	0,0157 (Pa x s)	0,0147 (Pa x s)	
Ensayo de tartrato de brimonidina	96,0 %	99,7 %	99,8 %	99,3 %	101,0 %	
Contenido de bromuro de benzododecinio	91,0 %	88,8 %	92,3 %	90,3 %	87,7 %	
Sustancias relacionadas						
a	Debromobrimonidina	ND	0,01 %	0,01 %	0,01 %	0,29 %
b	6-amino-quinoxalina	ND	ND	ND	ND	ND
c	5-Bromoquinoxalina-6-amina	ND	0,02 %	0,02 %	0,04 %	0,10 %
d	Impureza desconocida más alta	0,03 %	0,03 %	0,05 %	0,09 %	0,014 %
e	Otra impureza desconocida	0,03 %	ND	0,04 %	0,11 %	0,12 %
f	Impurezas totales	0,03 %	0,06 %	0,12 %	0,25 %	0,65 %

Los resultados en condiciones aceleradas a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de NMT 25 % HR para Alphagan® P como producto comercial:

10

Se mide el contenido de tartrato de brimonidina y se determina que es del 96,2 % (límite: 90,0 -110,0 %) que se encuentra dentro del intervalo de límites aceptable, se mide la impureza desconocida más alta y se encuentra que es del 1,49 % (límite: NMT 1,0 %) que está por encima del intervalo de límites aceptable y se mide la impureza total y se encuentra que es 2,65 % (Límite: NMT 3,0 %) que se encuentra dentro del intervalo de límites aceptable.

15

Los resultados en condiciones aceleradas a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de NMT 25 % HR durante 6 meses para la presente invención:

20

Se mide el contenido de tartrato de brimonidina y se determina que es del 101 % (límite: 90,0 -110,0 %) que se encuentra dentro del intervalo de límites aceptable, se mide la impureza desconocida más alta y se encuentra que es 0,014 % (límite: NMT 1,0 %) que está dentro del intervalo de límites aceptable y se mide la impureza total y se encuentra que es 0,65 % (Límite: NMT 3,0 %) que se encuentra dentro del intervalo de límites aceptable.

25

El estudio de estabilidad anterior de la presente invención indica que todos los parámetros de la presente invención están dentro de límites estrechos y la solución preparada por la formulación de la presente invención es estable con respecto a todos los parámetros físico-químicos que indican que en las condiciones de prueba de estabilidad no parece haber degradación considerable en la presente solución.

30

Comparación del perfil de impurezas del producto comercial (Alphagan® P) y la formulación de la presente invención (tartrato de brimonidina al 0,1 %):

Además, los dos (2) lotes de producto comercial {Alphagan® P (0,1 %)} y los cuatro (4) lotes de la formulación de la presente invención (tartrato de brimonidina al 0,1 %) se comparan en condiciones de estabilidad acelerada (40 °C/NMT 25 % de HR) y luego se compararon los perfiles de impurezas de los dos y los resultados se tabulan en las Tablas 5 y 6.

5

Tabla 5 (Producto comercial {Alphagan® P (0,1 %)})

Sustancias/impurezas relacionadas	Producto comercial					{Alphagan® P (0,1 %)}				
	N.º de lote-79087					N.º de lote-77611				
	Inicial	1M	2M	3M	6M	Inicial	1M	2M	3M	6M
Debromobrimonidina	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02
6-amino-quinoxalina	ND	ND	ND	0,01	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5-Bromoquinoxalina-6-amina	0,03	0,08	0,11	0,17	0,35	0,03	0,06	0,13	0,24	0,52
Impureza desconocida más alta	0,30	0,60	0,86	1,18	1,85	0,26	0,58	0,91	1,33	1,12
Impureza desconocida	0,58	0,62	0,63	0,6	1,06	0,49	0,64	0,92	0,96	2,17
Impureza total	0,92	1,31	1,62	1,9S	3,29	0,79	1,29	1,98	2,55	3,83

Tabla 6 {Formulación de la presente invención (tartrato de brimonidina al 0,1 %)}

10

Sustancias/impurezas relacionadas	{Formulación de la presente invención (tartrato de brimonidina al 0,1 %)}									
	PR3F044-06					PR3F044-22				
	Inicial	1M	2M	3M	6M	Inicial	1M	2M	3M	6M
Debromobrimonidina	*ND	0,01	0,01	0,01	0,29	BQL	BQL	0,02	0,15	0,04
6-amino-quinoxalina	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	BQL	0,01
5-Bromoquinoxalina-6-amina	ND	0,02	0,02	0,04	0,1	ND	0,01	0,02	0,05	ND
Impureza desconocida más alta	0,03	0,03	0,05	0,09	0,14	BDL	BDL	0,09	0,13	0,49
Impureza desconocida	0,03	ND	0,04	0,11	0,12	ND	BDL	0,15	0,11	0,66
Impureza total	0,03	0,06	0,12	0,25	0,65	BDL	0,01	0,28	0,44	1,2

Sustancias/impurezas relacionadas	{Formulación de la presente invención (tartrato de brimonidina al 0,1 %)}									
	PR3F044-31					PR3F044-32				
	Inicial	1M	2M	3M	6 M	Inicial	1M	2M	3M	6M
Debromobrimonidina	** BQL	0,02	0,03	0,04	En marcha	BQL	0,02	0,04	0,05	En marcha
6-amino-quinoxalina	ND	BQL	ND	BQL		ND	BQL	ND	BQL	
5-Bromoquinoxalina-6-amina	ND	ND	0,01	0,01		ND	0,01	0,01	0,02	
Impureza desconocida más alta	*** BDL	0,06	0,1	0,14		BDL	0,06	0,1	0,14	
Impureza desconocida	BDL	ND	BDL	BDL		BDL	ND	BDL	BDL	
Impureza total	BDL	0,08	0,14	0,19		BDI	0,09	0,15	0,21	

*ND: No Detectado

15

** BQL: por debajo del límite de cuantificación

***BDL: por debajo del límite de exclusión.

20 Los niveles de impurezas totales en varias formulaciones de brimonidina, es decir, El producto comercial (Alphagan® P) y la formulación de la presente invención (tartrato de brimonidina al 0,1 %) a 40 °C/NMT al 25 % de HR se tabulan en la Tabla 7 y se representan en la Figura III:

Tabla 7

Tiempo (meses)	Nivel de impureza total (%)					
	Producto comercial (Alphagan® P)		Formulaciones de la presente invención			
	Alphagan® P 79087	Alphagan® P 77611	Presente invención-06	Presente invención-22	Presente invención-31	Presente invención-32
0	0,92	0,79	0,03	BDL	BDL	BDL
1	1,31	1,29	0,06	0,01	0,08	0,09

(continuación)

Tiempo (meses)	Nivel de impureza total (%)					
	Producto comercial (Alphagan® P)		Formulaciones de la presente invención			
	Alphagan® P 79087	Alphagan® P 77611	Presente invención-06	Presente invención-22	Presente invención-31	Presente invención-32
2	1,62	1,98	0,12	0,28	0,14	0,15
3	1,98	2,55	0,25	0,44	0,19	0,21
6	3,29	3,83	0,65	1,2		

ESTUDIOS DE EFICACIA ANIMAL: Se realizaron dos estudios para comparar la eficacia de la formulación de la presente invención con el producto comercial (Alphagan® P) en dos modelos diferentes:

1. Modelo normotenso
2. Modelo cargado de agua.

1. MODELO NORMOTENSO:

Objetivo

El objetivo del estudio es probar y comparar la eficacia reductora de la PIO de dos formulaciones (presente invención y producto comercial) en conejos blancos New Zealand normotensos.

Materiales y métodos

Para este estudio se seleccionaron doce conejos blancos New Zealand hembras adultas. Los pesos corporales de los 12 conejos están dentro de ± 20 % del peso corporal medio en el momento de la aleatorización. Los animales seleccionados se agrupan aleatoriamente en dos grupos que tienen 6 animales por grupo. El grupo I se trata con Alphagan® P y el grupo II se trata con otra formulación (presente invención), tópicamente en el ojo izquierdo. El otro ojo (derecho) no se trata y sirve como control.

Niveles de dosis

Se instilaron 50 µl de cada formulación una vez en el ojo izquierdo.

Prueba

Después de la aleatorización y agrupación, la presión intraocular se mide inicialmente durante 24 horas con un intervalo de 2 horas para observar el grado de variaciones diurnas. El día 1 del experimento, la PIO basal se mide para ambos ojos de cada animal. Después de la estimación basal, la formulación comercial (SRC/Aravali/78115) se instila en el ojo izquierdo de todos los conejos del grupo I y otra formulación de la presente invención (SRC/Aravali/022) en el grupo II. El ojo contralateral sirve de control.

Posteriormente a la instilación del elemento de prueba, se repiten las estimaciones de la PIO a intervalos de 1 hora hasta que se alcanza la PIO basal.

OBSERVACIONES:

Observaciones y exploraciones físicas al lado de la jaula

En todos los animales se observan las observaciones al lado de la jaula y las exploraciones físicas durante 2 días para cada experimento.

Mortalidad

Se observa la mortalidad de todos los animales durante 2 días de experimento.

Medición de la presión intraocular

Después de la aleatorización y la agrupación, y antes de iniciar el experimento, la presión intraocular se mide inicialmente durante 24 horas con un intervalo de 2 horas para observar el grado de variaciones diurnas. El día de la prueba antes de la instilación del elemento de prueba, se mide la PIO para determinar la PIO basal y después de cada intervalo de 1 hora después de la dosificación hasta que se alcanza la PIO basal.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS:

Las lecturas de la PIO de las formulaciones instiladas en el ojo izquierdo de cada animal se comparan para determinar la eficacia reductora de la PIO con respecto al alcance y la duración dentro de su propio grupo. Al mismo tiempo, se compara la capacidad de reducción de la PIO de ambas formulaciones entre los grupos de animales, es decir, la formulación comercial (SRC/Aravali/78115) y la formulación de la presente invención (SRC/Aravali/022). Para derivar la significación estadística, se usa la prueba t de Student para los datos de la PIO. La significación estadística se desvela a un intervalo de confianza del 95 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**Observaciones y exploraciones físicas al lado de la jaula**

Todos los animales tienen un aspecto normal durante todo el período de observación. Las observaciones al lado de la jaula y los datos de las exploraciones físicas se exponen en la Tabla 8.

Tabla 8

Observaciones al lado de la jaula y exploraciones físicas				
N.º de grupo	N.º de animales usados	Signo clínico	Observaciones y exploraciones físicas al lado de la jaula	
			Día 0	Día 1
I	6F	Normal	6 de 6	6 de 6
II	6F	Normal	6 de 6	6 de 6

Mortalidad

No se observa mortalidad en ninguno de los grupos de dosis. Los datos de mortalidad se indican en la Tabla 9.

Tabla 9

Mortalidad			
N.º de grupo	N.º de animales usados	Mortalidad	
		Día 0	Día 1
I	6F	0/6	0/6
II	6F	0/6	0/6

Medición de la presión intraocular

La presión intraocular diurna medida durante 24 h (a un intervalo de 2 h) no tiene ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los ojos izquierdo y derecho de los animales dentro del grupo para ambos grupos. La presión intraocular para el ojo izquierdo de los Grupos I y II también es comparable y esto también es cierto para el ojo derecho de ambos grupos.

Antes de la instilación del elemento de prueba, se mide la PIO basal y luego durante las siguientes 5 horas a intervalos de 1 hora. Se observa un descenso máximo estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la PIO en los Grupos I y II a la 2ª hora de instilación en comparación con el ojo de control. Cuando se compara un punto de tiempo particular con el basal se observa una diferencia estadísticamente significativa a la segunda y tercera hora en ambos grupos.

Al mismo tiempo, las lecturas de la PIO de los animales del Grupo I se comparan con las de los animales del Grupo II y no se observan cambios estadísticamente significativos. El alcance y la duración del efecto reductor de la PIO de dos formulaciones {producto comercial (Alphagan® P) y presente invención} son comparables.

Según las observaciones obtenidas del presente estudio, se concluye que dos formulaciones {producto comercial (Alphagan® P) y presente invención} tienen un efecto reductor de la PIO estadísticamente significativo.

Los datos de presión intraocular para el modelo normotenso se indican en la Tabla 10 y se presentan en la Figura 1.

Tabla 10

Presión intraocular (mmHg) Basal y tras la instilación								
Grupo	Ojo		Valor basal	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
I	Izquierdo	Media	21,0	20,1	14,5	16,4	19,0	20,3
		EEM	0,9	0,7	0,7	0,6	0,7	0,6
		VALOR P (Basal frente al tiempo)	-	0,56	0,00	0,00	0,11	0,55

(continuación)

Presión intraocular (mmHg) Basal y tras la instilación								
Grupo	Ojo		Valor basal	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
	Derecho	Media	20,3	19,8	19,8	18,2	20,6	20,9
		EEM	0,3	0,7	1,0	0,9	0,5	0,5
		VALOR P (Basal frente al tiempo)	-	0,51	0,63	0,05	0,59	0,35
II	Izquierdo	Media	20,0	19,2	15,7	16,0	19,3	20,9
		EEM	0,4	0,5	0,6	0,9	0,8	0,5
		VALOR P (Basal frente al tiempo)	-	0,21	0,00	0,00	0,37	0,20
	Derecho	Media	18,9	17,9	19,1	17,4	20,3	19,8
		EEM	0,6	0,7	1,0	0,8	0,3	0,4
		VALOR P (Basal frente al tiempo)	-	0,27	0,92	0,15	0,06	0,28
N = 6 animales por grupo; EEM = error estándar de la media; BL = Basal.								

CONCLUSIÓN:

- 5 Según las observaciones obtenidas de este estudio, se concluye que las dos formulaciones, {producto comercial (Alphagan® P) y la presente invención} muestran un efecto reductor de la PIO estadísticamente significativo cuando se administran a conejos blancos New Zealand y la eficacia de ambas formulaciones es estadísticamente comparable.

2. MODELO CON CARGA DE AGUA:**Objetivo**

El objetivo del estudio es probar y comparar la eficacia reductora de la PIO de dos formulaciones diferentes en conejos New Zealand cargados de agua.

Materiales y métodos

Para este estudio se utilizan doce conejos blancos New Zealand hembras adultas que se utilizaron en el estudio normotenso. Los animales se agrupan aleatoriamente en dos grupos diferentes que contienen 6 animales por grupo en el momento de la aleatorización en el estudio normotenso. El grupo I se trata con un producto comercial (Alphagan® P) y el grupo II se trata con otra formulación de la presente invención, tópicamente en el ojo izquierdo. Se sigue el mismo agrupamiento para ambos grupos de dosis como se siguió en el estudio normotenso.

Niveles de dosis

Se instilan 50 µl de cada formulación una vez en el ojo izquierdo.

Prueba

Después del pesaje, se anota la PIO basal y a los conejos se administra primero por vía oral agua a 70 ml/kg mediante sonda orogástrica y se mide la PIO hasta que se alcanza la PIO basal (durante 2,5 horas) a un intervalo de 0,25 horas para observar el patrón de PIO. Se anota el momento en el que se alcanza la PIO máxima.

Al día siguiente del experimento, inicialmente se mide la PIO basal para ambos ojos. Después de la estimación basal, la formulación de producto comercial (Alphagan® P) se instila en el ojo izquierdo de todos los conejos del Grupo I y la presente invención del Grupo II. El ojo derecho sirve como control.

La instilación del elemento de prueba va seguida de una rápida administración oral de agua (70 ml/kg) a través de una sonda orogástrica.

El intervalo entre la administración del fármaco y la carga de agua se mantiene en 1,5 horas según las siguientes observaciones, el tiempo hasta el efecto reductor de la presión intraocular máxima del fármaco como se observó en el estudio de conejos normotensos número 132101 (2 horas) y el tiempo de elevación de la PIO máxima observado en los conejos no tratados cargados con agua (15 min a 90 min) en este estudio numerado 132102. Posteriormente, las estimaciones de la PIO se llevan a cabo durante 2,25 horas a un intervalo de 0,25 horas hasta que la PIO vuelve a la PIO basal inicial.

OBSERVACIONES

Observaciones y exploraciones físicas al lado de la jaula

En todos los animales se observan las observaciones al lado de la jaula y las exploraciones físicas durante 2 días para cada grupo.

Mortalidad

Se observa la mortalidad de todos los animales durante 2 días de experimento.

Medición de la presión intraocular

Después de pesar los animales, se mide la PIO basal y luego se administra a los conejos por vía oral agua a 70 ml/kg a través de una sonda orogástrica y se mide la PIO hasta que se alcanza la PIO basal (durante 2,5 horas) en un intervalo de 0,25 horas para observar el patrón de PIO. Se anota el momento en el que se alcanza la PIO máxima.

El día de la instilación del elemento de prueba, La PIO se mide antes de la instilación del elemento de prueba para la estimación de la PIO basal. Después de la medición de la PIO basal, los elementos de prueba se instilan al grupo respectivo, que es seguida por una carga rápida de agua por vía oral. Las estimaciones de la PIO se miden cada 0,25 horas después de la carga de agua hasta que se alcanza la PIO basal.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Las lecturas de la PIO del elemento de prueba instilado en el ojo izquierdo de cada animal se comparan para determinar el efecto de reducción de la PIO con respecto al alcance y la duración dentro de su propio grupo. Al mismo tiempo, la capacidad de reducción de la PIO de ambos elementos de prueba se compara en dos grupos de animales, es decir, grupos de la formulación de producto comercial (Alphagan® P) y de la presente invención. Para derivar la significación estadística, la prueba t de Student se utiliza para los datos de la PIO. La significación estadística se desvela a un intervalo de confianza del 95 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN**Observaciones y exploraciones físicas al lado de la jaula**

Todos los animales tienen un aspecto normal durante todo el período de observación. Las observaciones al lado de la jaula y los datos de las exploraciones físicas se exponen en la Tabla 11.

Tabla 11

Observaciones al lado de la jaula y exploraciones físicas				
N.º de grupo	N.º de animales usados	Signo clínico	Observaciones al lado de la jaula y exploraciones físicas	
			Día de carga de agua únicamente	Día de instilación y carga de agua
I	6F	Normal	6 de 6	6 de 6
II	6F	Normal	6 de 6	6 de 6

Mortalidad

No se observa mortalidad en ninguno de los grupos de dosis. Los datos de mortalidad se indican en la Tabla 12.

Tabla 12

Mortalidad			
N.º de grupo	N.º de animales usados	Mortalidad	
		Día de carga de agua solamente	Día de instilación y carga de agua
I	6F	0/6	0/6
II	6F	0/6	0/6

Medición de la presión intraocular

El primer día, inicialmente se mide la PIO basal y luego se administra a los conejos agua a 70 ml/kg a través de una sonda orogástrica y se mide la PIO hasta que se alcanza la PIO basal (durante 2,5 horas) a un intervalo de 0,25 horas para observar el patrón de PIO. Se observa un aumento de la presión intraocular estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de 15 min a 90 min en ambos ojos de los conejos del Grupo I, de 15 min a 75 min en el ojo izquierdo y de 15 min a 90 min en el ojo derecho de conejos del Grupo II en comparación con su lectura basal. Al mismo tiempo, cuando dentro del grupo los ojos izquierdos se comparan con los ojos derechos, muestra un aumento comparable en la PIO y

no se observan cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en la PIO para ambos grupos de dosis. Del mismo modo, cuando se comparan los ojos izquierdo y derecho del Grupo I con los ojos izquierdo y derecho del Grupo II, no se observan cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en la PIO, excepto que se observa una PIO significativamente más alta en el ojo izquierdo del Grupo I al inicio del estudio y a los 15 minutos en comparación con el ojo izquierdo del Grupo II, que se cree que se puede atribuir a la variación biológica.

Al día siguiente, los elementos de prueba se instilan en el ojo izquierdo de los grupos respectivos después de la medición de la PIO basal. 1,5 horas después de la instilación del elemento de prueba, se administra a los animales rápidamente dosis de 70 ml/kg de agua. Este intervalo de tiempo se deriva del tiempo hasta el efecto reductor de la presión intraocular máximo del fármaco observado en el estudio con conejos normotensos número 132101, que fue de 2 horas y el tiempo de elevación máxima de la PIO observado en animales sin tratar cargados con agua (15 min - 90 min) en este estudio numerado 132102.

En comparación con el momento basal, hay un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la PIO a los 15 min en el ojo izquierdo de ambos grupos de dosis, a los 15 a 75 min en el ojo derecho del Grupo I y a los 15 a 105 min en el ojo derecho del Grupo II. En el ojo izquierdo (ojos tratados) de ambos grupos de dosis, a partir de los 30 min, la PIO se reduce y se vuelve estadísticamente no significativa ($p < 0,05$) en comparación con el valor basal.

Al mismo tiempo, cuando se comparan los ojos derecho e izquierdo, se observa una PIO inferior estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el ojo izquierdo en comparación con el ojo derecho de 30 min a 75 min en el Grupo I y de 15 min a 105 min en el Grupo II.

Del mismo modo, cuando se comparan los ojos izquierdo y derecho del Grupo I con los ojos izquierdo y derecho del Grupo II, no se observan cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en la PIO, excepto que se observó una PIO levemente mayor significativa ($p < 0,05$) a los 90 minutos en los ojos izquierdos del Grupo I en comparación con los ojos izquierdos del Grupo II. Esta diferencia podría deberse a la diferencia en el valor basal del ojo izquierdo de ambos grupos y se podría considerar como variación biológica.

Los niveles más bajos de PIO en el ojo izquierdo de conejos que pertenecen a ambos grupos de dosis indican la eficacia deseada de reducción de la PIO de ambos elementos de prueba. Asimismo, los niveles de PIO en el ojo izquierdo de ambos grupos de dosis son comparables, por lo que se puede concluir que el efecto de ambos elementos de prueba es equivalente entre sí. El alcance y la duración de la presente invención es 0,5 horas mayor que el de la formulación del producto comercial (Alphagan® P), ya que el Grupo II revela un efecto de reducción de la PIO hasta 105 minutos en comparación con el Grupo I, que revela el efecto de reducción de la PIO hasta 75 min y la respuesta a la presente invención comenzó 15 min antes en comparación con la formulación del producto comercial (Alphagan® P) en comparación con el ojo derecho de los grupos respectivos.

Según las observaciones obtenidas del presente estudio, se concluye que dos formulaciones {formulación de producto comercial (Alphagan® P) y presente invención} tienen una eficacia reductora de la PIO estadísticamente significativa y son comparables entre sí. La presente invención revela una duración de acción ligeramente más prolongada que la formulación del producto comercial (Alphagan® P), en comparación con los ojos derechos de los respectivos grupos.

Los datos de presión intraocular para el modelo con carga de agua se indican en la Tabla 13 y se presentan en la Figura II.

Tabla 13

Presión intraocular (mmHg) Basal y tras la instilación												
Grupo	Ojo		9:30	12:45	13:00	13:15	13:30	13:45	14:00	14:15	14:30	14:45
			Valor basal	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min	135 min
I	Izquierdo	Media	19,8	24,9	21,3	20,7	18,2	18,7	19,8	19,5	19,5	18,9
		EEM	0,4	1,3	1,1	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,6	0,0
		P										
		VALOR (BL frente a tiempo)	-	0,00	0,21	0,31	0,12	0,19	0,98	0,70	0,70	0,05

(continuación)

Presión intraocular (mmHg) Basal y tras la instilación												
Grupo	Ojo		9:30	12:45	13:00	13:15	13:30	13:45	14:00	14:15	14:30	14:45
			Valor basal	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min	135 min
	Derecho	Media	19,2	27,5	27,5	27,8	25,1	23,7	21,2	20,8	20,7	20,4
		EEM	0,7	2,2	2,3	2,0	1,8	1,8	1,6	1,2	0,9	0,7
		P										
		VALOR (Basal frente al tiempo)	-	0,00	0,01	0,00	0,01	0,04	0,29	0,30	0,22	0,26
II	Izquierdo	Media	18,9	21,6	19,0	19,2	17,4	17,9	17,4	17,9	18,9	19,2
		EEM	0,4	0,9	0,9	0,5	0,6	0,7	0,5	0,5	0,4	0,5
		P										
		VALOR (Basal frente al tiempo)	-	0,02	0,91	0,68	0,07	0,22	0,05	0,14	1,00	0,68
	Derecho	Media	19,2	26,1	25,5	25,5	24,9	23,2	22,2	20,9	20,7	20,3
		EEM	0,3	1,5	2,1	2,0	1,0	1,0	0,9	0,7	0,8	0,5
		P										
		VALOR (BL frente a tiempo)		0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,04	0,12	0,09
N = 6 animales por grupo; EEM = error estándar de la media; BL = Basal.												

CONCLUSIÓN

- 5 Según las observaciones obtenidas de este estudio, se concluye que las dos formulaciones, formulación de producto comercial (Alphagan® P) y la presente invención, demuestran una eficacia reductora de la PIO estadísticamente significativa cuando se administran a conejos blancos New Zeland cargados con agua por vía ocular. El inicio de la eficacia de reducción de la PIO estadísticamente significativa es 15 minutos antes en la presente invención en comparación con la formulación del producto comercial (Alphagan® P), considerando que ambas formulaciones resultan comparables en cada punto de tiempo observado, lo que indica que la eficacia reductora de la PIO de ambas formulaciones de prueba (formulación de producto comercial (Alphagan® P) y presente invención) son estadísticamente comparables.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica acuosa que comprende tartrato de brimonidina, hidroxipropilmetilcelulosa y desprovisto de polímero celulósico aniónico, junto con un conservante y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el conservante es bromuro de benzododecinio y el pH de dicha composición es inferior a 6,5.
2. La composición según la reivindicación 1, donde la composición comprende 0,01-0,5 % (p/v) de tartrato de brimonidina.
3. La composición según la reivindicación 1, donde la composición comprende 0,05-0,2 % (p/v) de tartrato de brimonidina.
4. La composición según la reivindicación 1, donde la composición comprende 0,05-1,5 % (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa.
5. La composición según la reivindicación 4, donde la composición comprende 0,1-1,0 % (p/v) de hidroxipropilmetilcelulosa.
6. La composición según la reivindicación 1, donde el pH de la composición está en el intervalo de 5,5-6,5.
7. La composición según cualquiera de la reivindicación 1, donde la composición carece además de un conservante oxidativo.
8. Una composición oftálmica acuosa según la reivindicación 1, que comprende
 - a. tartrato de brimonidina en una cantidad de 0,01-0,5 % (p/v);
 - b. hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de 0,1-1,0 % (p/v) y
 - c. haluro de benzododecinio en una cantidad de 0,001 % a 0,1 % (p/v) que carece de polímero celulósico aniónico, en la que el pH de dicha composición es inferior a 6,5.
9. La composición según las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la reducción de la presión intraocular en un paciente que lo necesita.

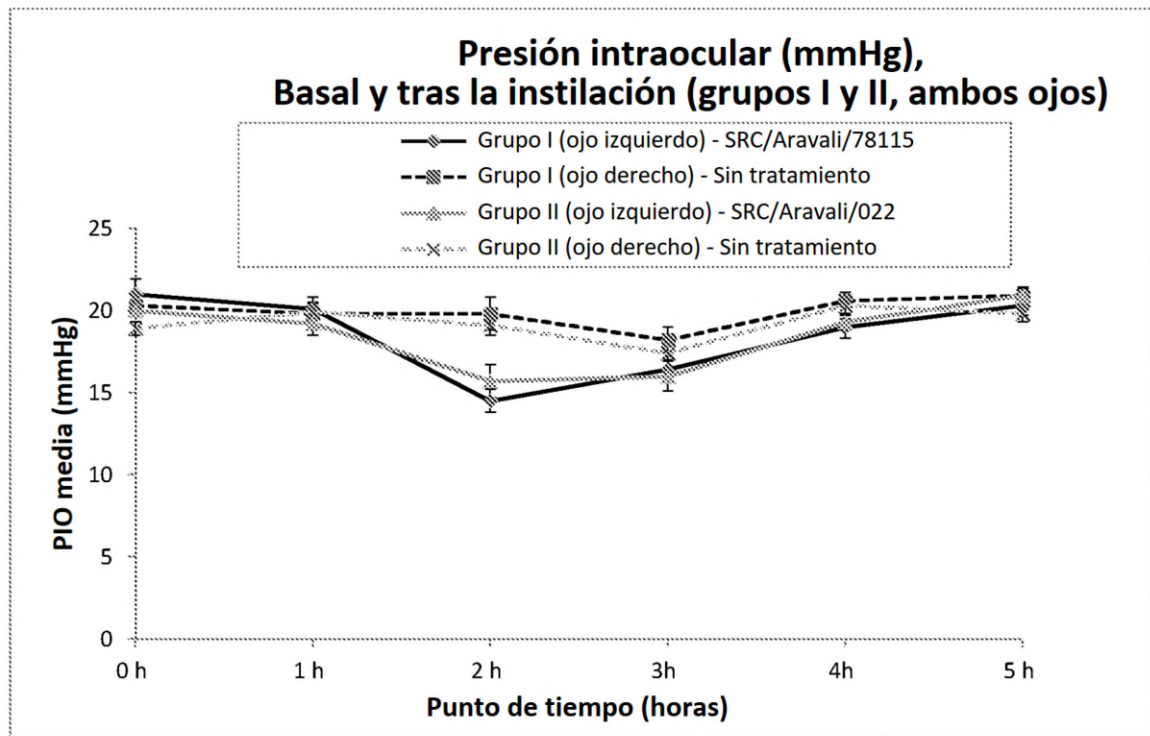


Figura I

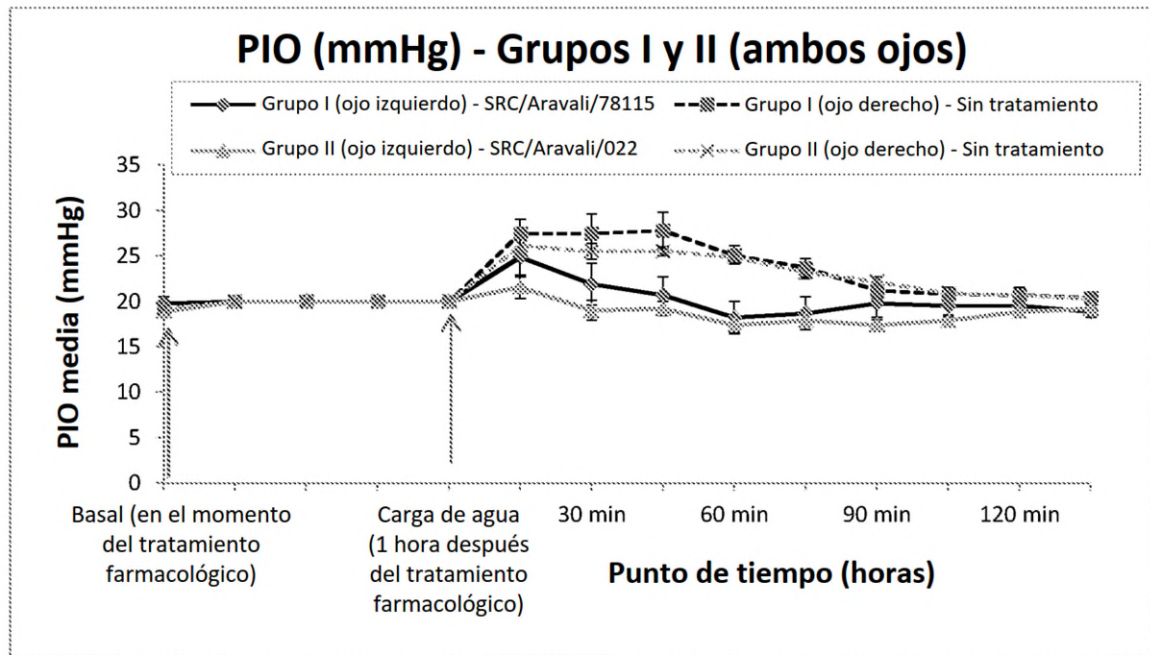


Figura II

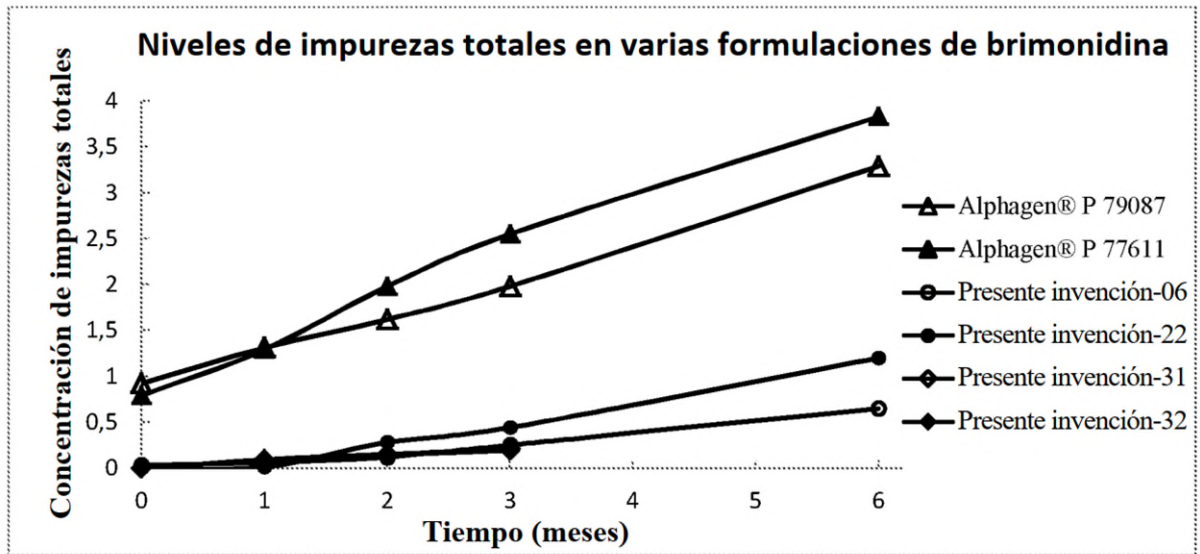


Figura III